

# Terapötik Hipotermi Uygulamasının Enfeksiyöz Komplikasyonlar Üzerindeki Etkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Serdar Demirgan<sup>1</sup>, Kerem Erkalp<sup>2</sup>, Mehmet Salih Sevdî<sup>2</sup>, Meltem Türkay<sup>2</sup>, Tolga Totoz<sup>2</sup>, Ali Özalp<sup>2</sup>, Aşşın Alagöl<sup>2</sup>, Alper Togay<sup>3</sup>

## ÖZET:

Terapötik hipotermi uygulamasının enfeksiyöz komplikasyonlar üzerindeki etkisinin retrospektif değerlendirilmesi

**Amaç:** Çalışmamızda kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) sonrası terapötik hipotermi (TH) uygulanan ve uygulanmayan hastalarda gelişen enfeksiyon sıklığının, en sık izole edilen mikroorganizmaların belirlenmesi, TH'nin mortalite ve morbiditeye etkisinin saptanması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda başarılı KPR uygulanmış 44 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalar TH uygulanan (n=20) ve uygulanmayan (n=24) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların 1, 3, 5, 7 ve 9. günlerdeki lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi. Hastaların demografik verileri, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış süreleri, kültür pozitifliğinin ilk gerçekleştiği gün, hangi kültür veya kültürlerde üreme olduğu, kültürlerde üreyen mikroorganizmalar, hastaların YBÜ'den taburculuk halleri kaydedildi.

**Bulgular:** Gruplar karşılaştırıldığında hastaların demografik verileri ve Glaskow koma skoru (GKS) ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar arasında yoğun bakım takiplerinin ilk 10 gününde gerçekleşen kültür pozitifliği, kan, derin trakeal aspirat (DTA) ve idrar kültüründe üreme oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar arasında mortalite oranları açısından anlamlı fark bulunmamasına rağmen, TH uygulanan grupta YBÜ'de yatış süresi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Gruplar arasında 1, 3, 5, 7 ve 9. gün lökosit sayıları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. TH uygulanan grubun 1. gün CRP değeri TH uygulanmayan gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Diğer günlerdeki CRP değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

**Sonuç:** Gruplar arasında mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın, TH uygulanan grupta YBÜ'de yatış süresi daha kısa bulunmuştur. Bu nedenle biz, nörolojik açıdan birçok olumlu etkisi olduğu ispatlanmış TH uygulamasının KPR sonrası yoğun bakımda takip edilen hastalarda uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Kardiyopulmoner resüsitasyon, terapötik hipotermi, enfeksiyon, mortalite, morbidite

## ABSTRACT:

Retrospective evaluation of the effect of therapeutic hypothermia application on infectious complications

**Objective:** Our study aims at determining infection frequency in patients receiving or not receiving therapeutic hypothermia (TH) after cardiopulmonary resuscitation (CPR), detecting the microorganisms most frequently isolated, and measuring the effect of TH on mortality and morbidity.

**Material and Method:** We examined retrospectively the files of 44 patients receiving successful CPR. Patients were separated into two groups: the ones receiving (n=20) and not receiving (n=24) TH. Their leucocyte numbers and C-reactive protein (CRP) values were recorded in the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> day. Their demographic data, hospitalization period in intensive care unit (ICU), the first day that culture positivity occurred, in which culture(s) reproduction occurred, which microorganisms reproduced in these cultures, and discharge state of the patients from ICU were recorded.

**Results:** No significant difference was found in patients' demographic data, and Glasgow coma score (GCS) averages. Culture positivity observed in the first 10 days after intensive care follow-ups, blood, deep tracheal aspiration (DTA), urine culture growth rate, and leukocyte numbers were not significantly different between the groups. Although there was no significant difference between the mortality rates of the groups, hospitalization time in the ICU was significantly lower in the group receiving TH. No significant difference was observed between the groups in terms of leucocyte numbers in the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> day. The CRP value in the 1st day in the group receiving TH was significantly lower than those not receiving TH. There was no significant difference between the CRP values in other days.

**Conclusion:** Although mortality rates are not significantly affected, hospitalization period in ICU was found to be shorter in the group receiving TH. For this reason, we think that TH which was proved to have favorable neurologic advances, should be applied to post CPR patients in ICU practice.

**Key words:** Cardiopulmonary resuscitation; therapeutic hypothermia; infection; mortality, morbidity

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(2):122-30



<sup>1</sup>Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup>Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul-Türkiye

<sup>3</sup>Asistan Dr., Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Tolga Totoz,  
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi,  
İstanbul-Türkiye

E-posta / E-mail:  
tolgatotoz@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
7 Nisan 2014 / April 7, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
3 Ağustos 2014 / August 3, 2014

## GİRİŞ

Kritik hastalarda, özellikle kardiyak arrest sonrası kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulanan hastalarda enfeksiyöz komplikasyonlara sık rastlanmaktadır (1). KPR sonrası hastalarda %33-44 oranında pnömoni geliştiği gösterilmiştir. Kardiyak arrest ve KPR sonrası birçok mekanizma hastaları pulmoner komplikasyonlara yatkın hale getirmektedir. Havayolu koruma mekanizmalarının kaybı, koma, pulmoner kontüzyon, acil havayolu yönetimi ve mekanik ventilasyon pulmoner enfeksiyon açısından riski arttıran faktörlerdir (2). KPR sonrası ilk 12 saat içinde hastaların %39'unda bakteriyemi geliştiği gösterilmiştir. Bakteriyemiye neden olan sebepler arasında acil girişimler sırasında kullanılan malzemelerin kontaminasyonu, havayolu yönetimi sırasında gerçekleşen aspirasyon ve mezenterik iskemiye bağlı barsaktan bakteri translokasyonua. Yayınlarda KPR sonrası ortaya çıkan endotoksinlerin barsak kaynaklı olduğu düşünülmese rağmen, hastalarda pnömoninin bakteriyemiden daha sık görüldüğü bildirilmektedir (3).

İlımlı terapötik hipotermi (TH) vücut ısısının 32-34°C'ye indirilmesi ve bu sıcaklıkta 12-24 saat süreyle sabit tutulması işlemidir (4-6). European Resuscitation Council (ERC) 2010 kılavuzunda KPR sonrası spontan dolaşımı tekrar sağlanan hastalarda ılımlı TH uygulanmasını önermektedir (7). İlımlı TH ile KPR sonrası ölüm ve kötü nörolojik sonuçlarla iyileşme riskinin %24-30 oranında azaltılabildiği gösterilmiştir (8). İlımlı TH'nin, KPR sonrası takip edilen hastalarda, beyin fonksiyonları yanında birçok organ fonksiyonunda da koruyucu etkisi bulunmaktadır. Tüm bu yararlı etkilerine rağmen TH'nin de bazı komplikasyonları mevcuttur. Bu komplikasyonlar enfeksiyon, sıvı-elektrolit dengesizlikleri, platelet disfonksiyonu ve koagülopati, pankreas enzimlerinde yükselme ve kreatinin klirensinde düşmedir (9).

Son yıllarda TH'nin yaygın kullanımının enfeksiyöz komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir (10). KPR uygulanmış hastalarda gelişebilecek enfeksiyöz komplikasyonlar mortalite ve morbiditede ciddi artışa neden olmaktadır. TH uygulamasının 24 saatten kısa süreli olması enfeksiyöz komplikasyonlar açısından önemli bir risk oluşturmazken, 24 saatten uzun süreli TH uygulaması enfeksiyon riskini ciddi oranda

arttırmaktadır (3). Bu retrospektif çalışmada yoğun bakım ünitesinde KPR sonrası TH uygulanan ve uygulanmayan hastalarda gelişen enfeksiyon sıklığının, en sık izole edilen etken mikroorganizmaların belirlenmesi, TH'nin mortalite ve morbiditeye etkisinin saptanması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin (Sayı: 2013/166) alındıktan sonra 1 Ağustos 2012 - 30 Ağustos 2013 tarihleri arasında hastane dışında veya hastane içinde sadece kardiyak nedenlerle kardiyak arrest gelişmiş ve başarılı KPR uygulanarak spontan dolaşım sağlanmış olan 66 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. YBÜ'de 10 günden daha kısa süre takip edilmiş ve yoğun bakıma kabul anında alınan kültürlerinde (kan, idrar, derin trakeal aspirat) üreme tespit edilmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 44 hastadan 20'sine YBÜ'ye transfer edildikten sonra kliniğimizin TH protokolü uygulanmıştır. Kliniğimizde TH uygulaması sırasında hastaların vücut ısıları 0.5°C/ saat hızla 33°C'ye düşürülür ve hastalar bu vücut sıcaklığında 12-24 saat süreyle tutulurlar. TH uygulaması sonlandırıldığında hastalar 0.25°C/ saat hızla 36.5°C sıcaklığa kadar tekrar ısıtılırlar. Kliniğimizde 15 yaşından küçük hastalar, son dönem kanser hastalığına bağlı kardiyak arrest gelişen hastalar, ciddi kardiyojenik şok bulguları olan hastalar, gebeler, serebrovasküler hastalığı olan hastalar, aort diseksiyonu veya anevrizması saptanan hastalara TH uygulanmamaktadır. Hastaların tümüne TH uygulamasına başlanmadan önce transtorasik ekokardiyografi yapılmaktadır.

YBÜ'de kardiyak arrest sonrası KPR uygulanmış kritik hastalara saatlik vücut ısısı takibi yanında günlük hemogram ve C-reaktif protein (CRP) takipleri rutin olarak yapılmaktadır. Klinik gereklilik halinde hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik tetkikler istenmektedir. Vücut ısısı 38.3°C üzerine çıktığında tüm hastalardan rutin olarak kan kültürü, idrar kültürü, derin trakeal aspirat (DTA) kültürü, mevcut ise yara yeri kültürü alınmaktadır. Kliniğimizde kan kültürü el hijyeni sağlandıktan sonra kan alınacak bölge

povidion iyotla silinip 2 dakika kuruması beklenip steril eldiven giyilerek alınmaktadır. Yaklaşık 8-10 mL kan alınır ve kültür şişesinin kapakları alkol veya povidion iyotla silinerek boşaltılıp hafifçe çalkalanmaktadır. Kan kültürü iki ayrı koldan aralarında en az 1 saat olacak şekilde 24 saat içinde alınıp ve hiç bekletilmeden laboratuvara ulaştırılmaktadır. İdrar kültürü alınırken sondanın hastaya en yakın olan kısmı klemlenerek, sondanın balonunun geçtiği hat dikkate alınarak idrarın geldiği taraf povidion iyotla silinmekte ve 2 dakika kuruması beklenmektedir. Steril enjektörle, enjektör ucu yukarı bakacak şekilde 2 mL idrar çekilerek steril idrar kültür kabına boşaltılmaktadır. Derin trakeal aspirat kültürü alınırken el hijyeni sağlandıktan sonra steril eldiven giyilmekte, entübasyon tüpünün içinden aspirasyon kateteri ilerletilmektedir. Aspirasyon kateterinin arkasına aspirasyon kültür tüpü takılıp ve gelen sekresyondan bir miktar tüpün içine alınmaktadır. Hastaların yara yeri kültürü, yara yeri mevcutsa ve yara yerinde enfeksiyon belirtileri varsa alınmaktadır. Yara kenarı %70 alkolle, yaranın üzeri ise serum fizyolojik ile temizlenmektedir. Yara içinden gelen ilk püvy steril gazlı bezle temizlenerek atılmaktadır. Lezyonun en yoğun olduğu sağlam doku sınırına eküvyon kuvvetlice bastırıldıktan sonra 360 döndürülerek alınmaktadır. Tüm örnekler zaman kaybedilmeden laboratuvara gönderilmektedir.

Çalışmamızda kardiyak arrest sonrası başarılı KPR uygulanmış ve YBÜ'de en az 10 gün süreyle takip edilmiş 44 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalar TH uygulanan (n=20) ve TH uygulanmayan (n=24) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların 1, 3, 5, 7 ve 9. günlerdeki lökosit (BK), C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi. Hastaların demografik verileri, YBÜ'de kalış süreleri, kültür pozitifliğinin ilk gerçekleştiği gün, hangi kültür veya kültürlerde üreme olduğu, kültürlerde üreyen mikroorganizmalar, hastaların yoğun bakım ünitesinden taburculuk halleri kaydedildi. Tüm bu değerlere bakılarak gruplar arasında enfeksiyon gelişme sıklığı, hangi kültürde üremenin daha fazla ortaya çıktığı ve hangi mikroorganizmanın en sık izole edildiği kaydedildi ve tüm bu etkenlerin mortalite ve morbiditeye etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

## İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interkuartil range) yanı sıra normal dağılım göstermeyen değişkenler için grupların tekrarlayan ölçümlerinde Friedman testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

TH uygulanan ve uygulanmayan grup karşılaştırıldığında hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve Glasgow koma skoru (GKS), Apache 2 skoru ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.229$ ,  $p=0.824$ ,  $p=0.704$ ,  $p=0.260$ ,  $p=0.342$ ). Gruplar arasında yoğun bakım takiplerinin ilk 10 gününde gerçekleşen kültür pozitifliği (ilk üremenin olduğu gün), kan kültüründe üreme, DTA kültüründe üreme ve idrar kültüründe üreme oranları açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p=0.786$ ,  $p=0.880$ ,  $p=0.865$ ,  $p=0.240$ ). Gruplar arasında mortalite oranları açısından anlamlı fark bulunmamasına rağmen ( $p=0.783$ ), TH uygulanan grupta YBÜ'de yatış süresi anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0.019$ ). TH uygulanan grupta KPR süresi TH uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ( $p=0.0001$ ) (Tablo 1).

Gruplar arasında 1, 3, 5, 7 ve 9. gün lökosit sayıları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). TH uygulanmayan grubun 1, 3, 5, 7 ve 9. günlerdeki lökosit sayıları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.199$ ). TH uygulanan grubun 9. gün lökosit değerleri 5 ve 7. gün lökosit değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0.01$ ,  $p=0.004$ ) (Tablo 2).

Gruplar arasında 3, 5, 7 ve 9. günlerdeki CRP değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır

**Tablo 1:** Grupların demografik verileri, GKS, Apache 2 skoru, KPR süresi, mortalite oranı, kan kültüründe üreme oranı, DTA kültüründe üreme oranı, idrar kültüründe üreme oranı, kültür pozitifliği ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi

	TH (-)		TH (+)		P*
<b>Yaş</b>	60.67±13.89		56.4±15.26		0.229
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	14	58.33%	11	55.00%	0.824
Kadın	10	41.67%	9	45.00%	
<b>Boy</b>	169.79±8.47		170.95±7.31		0.704
<b>Kilo</b>	78.21±12.81		80.1±9.59		0.260
<b>GKS</b>	3.08±0.28		3.15±0.35		0.493
	3 (3-3)		3 (3-3)		
<b>Apache 2 skoru</b>	22.67±0.95		22.85±1.15		0.342
<b>KPR Süresi</b>	31.92±5.23		20.5±9.85		0.0001*
	34 (27-35.75)		17.5 (11.25-30)		
<b>Mortalite oranı</b>	13	54.17%	10	50.00%	0.783
<b>Kan kültüründe üreme (ilk 10 gün)</b>	20	83.33%	17	85.00%	0.880
<b>DTA kültüründe üreme (ilk 10 gün)</b>	15	62.50%	12	60.00%	0.865
<b>İdrar kültüründe üreme (ilk 10 gün)</b>	3	12.50%	0	0.00%	0.240
<b>Kültür pozitifliği (ilk üreme olduğu gün)</b>	4.7±2.74		4.93±2.28		0.786
	4 (3-6)		4 (3-6)		
<b>Yoğun bakım ünitesi yatış süresi</b>	30.54±20.97		17.75±10.81		0.019*
	22.5 (14.5-47.75)		13 (10-20.5)		

\*p<0.05, TH (-): Terapötik hipotermi uygulanmayan grup, TH (+): Terapötik hipotermi uygulanan grup, GKS: Glaskow koma skoru, KPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon, DTA: Derin trakeal aspirat

**Tablo 2:** Lökosit sayısının TH uygulanmış ve TH uygulanmamış grup arasındaki karşılaştırması

Lökosit	TH (-)	TH (+)	P*
<b>1.Gün</b>	14717.5±5879.35	16100.15±4078.12	0.230
	14745 (10857.5-18677.5)	15845 (13940-19432.25)	
<b>3.Gün</b>	12697.5±5112.64	13110.45±5904.75	0.850
	11905 (8537.5-16615)	11325 (9265-14375)	
<b>5.Gün</b>	11640.83±4331.95	13909.45±6724.68	0.322
	11535 (8727.5-13770)	12535 (8495-15641.75)	
<b>7.Gün</b>	12361.67±4850.53	13655.5±6010.61	0.671
	12225 (8872.5-15845)	11320 (9162.5-17360)	
<b>9.Gün</b>	13000.42±5330.87	17077.45±8552.5	0.081
	13095 (9680-16227.5)	14740 (11320-21862.5)	
	0.199	<b>0.026*</b>	

\*p<0.05, TH (-): Terapötik hipotermi uygulanmayan grup, TH (+): Terapötik hipotermi uygulanan grup

(p>0.05). TH uygulanan grubun 1. gün CRP değeri TH uygulanmayan gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.003). TH uygulanmayan ve uygulanan hastaların grup içi karşılaştırmasında 1. gün CRP değerleri 3, 5, 7 ve 9. gün CRP değerlerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.0001, p=0.0001). TH uygulanan grupta 7. gün CRP değerleri 9. gün CRP değerlerinden anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (p=0.005), diğer günler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). TH uygulanmayan grupta 3. gün CRP değerleri 7. gün CRP değe-

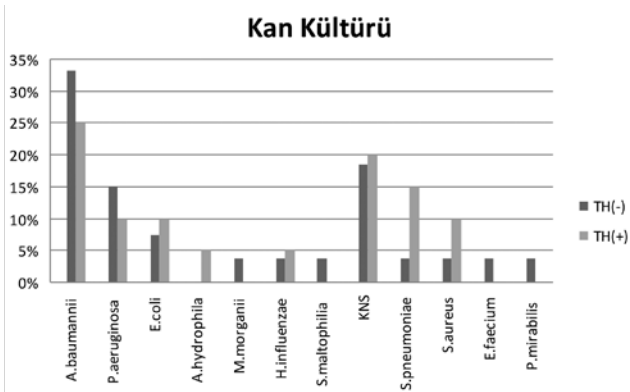
rinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0.034), diğer günler arasındaki değerlerde anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05) (Tablo 3).

TH uygulanmayan grupta hastaların kan kültüründe %83.33 oranında üreme tespit edilirken, TH uygulanan grupta kan kültüründe %85 oranında üreme tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (p=0.880). TH uygulanmayan grupta DTA kültüründeki üreme oranı %62.5 bulunurken, TH uygulanan grupta DTA kültüründe üreme oranı %60 olarak bulunmuştur. Gruplar ara-

**Tablo 3:** CRP değerlerinin TH uygulanmış ve uygulanmamış grup arasındaki karşılaştırması

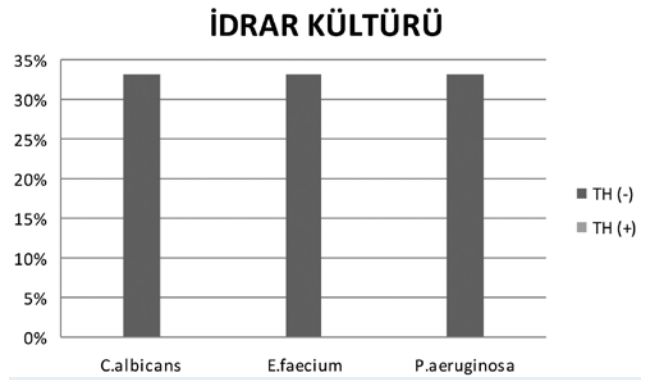
CRP	TH (-)	TH (+)	P*
<b>1.Gün</b>	55.69±58.54 32.07 (10.85-80.55)	35.32±63.67 3.51 (1.27-23.8)	0.003*
<b>3.Gün</b>	123.1±56.62 145.12 (67.81-166.46)	120.85±63.24 124.16 (57.76-181.53)	0.832
<b>5.Gün</b>	138.67±48.49 153.18 (93.71-176.52)	134.49±50.8 146.4 (81.28-180.2)	0.759
<b>7.Gün</b>	143.14±53.46 150.69 (121.77-183.57)	137.04±54.17 154.07 (81.02-174.86)	0.654
<b>9.Gün</b>	130.51±55.67 123.41 (93.62-182.16) 0.0001*	109.34±60.57 130.46 (42.34-155.39) 0.0001*	0.322

\*p<0.05, CRP: C-reaktif protein, TH (-): Terapötik hipotermi uygulanmayan grup, TH (+): Terapötik hipotermi uygulanan grup



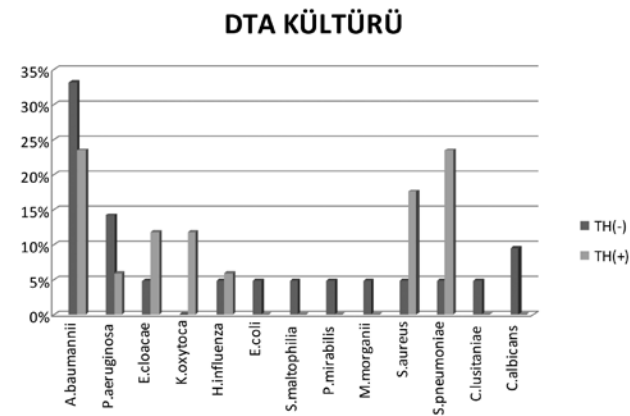
**Şekil 1:** TH uygulanmayan ve uygulanan grupta kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların yüzde olarak dağılımı.

TH (-): Terapötik hipotermi uygulanmayan grup, TH (+): Terapötik hipotermi uygulanan grup, KNS: Koagülaz-negatif Stafilokoklar



**Şekil 3:** TH uygulanmayan ve uygulanan grupta idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların yüzde olarak dağılımı.

TH (-): Terapötik hipotermi uygulanmayan grup, TH (+): Terapötik hipotermi uygulanan grup



**Şekil 2:** TH uygulanmayan ve uygulanan grupta DTA kültüründe üreyen mikroorganizmaların yüzde olarak dağılımı.

TH (-): Terapötik hipotermi uygulanmayan grup, TH (+): Terapötik hipotermi uygulanan grup, DTA: Derin trakeal aspirat

sındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (p=0.865). TH uygulanmayan grupta idrar kültüründe üreme oranı %12.5 olarak tespit edilmiştir. TH uygulanan hastaların hiçbirinde idrar kültüründe üreme olmamıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0.240) (Tablo 1).

Kültürde üreyen mikroorganizmalar açısından değerlendirildiğinde TH uygulanmayan (%33.2) ve uygulanan (%25) grupta kan kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma Acinetobacter baumannii olarak bulunmuştur. TH uygulanmayan grupta Pseudomonas aeruginosa (%15) ve uygulanan grupta da Streptococcus pneumoniae (%15) ve Staphylococcus hominis (%15) mikroorganizmaları ikinci sıklıkta izole edilmiştir. Bu etkenleri TH uygulanmayan grupta



**Tablo 4:** Terapötik hipotermi uygulanan ve uygulanmayan grupta kan kültürü, DTA kültürü, idrar kültüründe üreyen bakterilerin yüzde olarak dağılımı

	TH (-)		TH (+)	
	n	%	n	%
<b>Kan Kültürü</b>				
A.baumannii	9	33.2	5	25.0
P.aeruginosa	4	15.0	2	10.0
E.coli	2	7.4	2	10.0
A.hydrophila	0	0.0	1	5.0
M.morganii	1	3.7	0	0.0
H.influenzae	1	3.7	1	5.0
S.maltophilia	1	3.7	0	0.0
KNS	5	18.5	4	20.0
S.pneumoniae	1	3.7	3	15.0
S.aureus	1	3.7	2	10.0
E.faecium	1	3.7	0	0.0
P.mirabilis	1	3.7	0	0.0
S.haemolyticus	1	3.7	0	0.0
S.capitis	2	7.4	0	0.0
S.epidermidis	1	3.7	1	5.0
S.hominis	1	3.7	3	15.0
<b>DTA Kültürü</b>				
A.baumannii	7	33.2	4	23.5
P.aeruginosa	3	14.2	1	5.9
E.cloacae	1	4.8	2	11.8
K.oxytoca	0	0.0	2	11.8
H.influenzae	1	4.8	1	5.9
E.coli	1	4.8	0	0.0
S.maltophilia	1	4.8	0	0.0
P.mirabilis	1	4.8	0	0.0
M.morganii	1	4.8	0	0.0
S.aureus	1	4.8	3	17.6
S.pneumoniae	1	4.8	4	23.5
C.lusitaniae	1	4.8	0	0.0
C.albicans	2	9.4	0	0.0
<b>İdrar Kültürü</b>				
C.albicans	1	33.3	0	0.0
E.faecium	1	33.3	0	0.0
P.aeruginosa	1	33.3	0	0.0

Escherichia coli (%7.4) ve Staphylococcus capitis (%7.4) izlerken, TH uygulanan grupta E.coli (%10), Staphylococcus aureus (%10), P.aeruginosa (%10) izlemiştir (Şekil 1). TH uygulanmayan grupta DTA kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma A. baumannii olarak bulunmuştur (%33.2). TH uygulanan grupta en sık izole edilen mikroorganizmalar A. baumannii (%23.5), S.pneumoniae (23.5) olarak tespit edilmiştir. TH uygulanmayan grupta P.aeruginosa (%14.2), TH uygulanan grupta S.aureus 2. sıklıkta izole edilen mikroorganizmalar olarak bulunmuştur (Şekil 2). TH uygulanmayan grupta idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar Candida albicans (%33),

Enterococcus faecium (%33), P.aeruginosa (%33) olarak tespit edilmiştir. TH uygulanan grupta ise idrar grubunda üreme olmamıştır (Şekil 3) (Tablo 4).

## TARTIŞMA

KPR uygulanan hastalarda enfeksiyon sık gelişen, morbidite ve mortaliteyi arttıran bir komplikasyondur (1). Pnömoni KPR sonrası periyotta YBÜ'de takip edilen hastalarda en sık rastlanan enfeksiyöz komplikasyondur. Havayolu koruma mekanizmalarının kaybı, koma, pulmoner kontüzyon, acil havayolu yönetimi ve mekanik ventilasyon pulmoner enfeksi-

yon açısından riski arttıran faktörlerdir (2). KPR sonrası yapılan TH uygulamasının enfeksiyöz komplikasyonları arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (10). TH uygulamasının 24 saatten kısa süreli olması enfeksiyöz komplikasyonlar açısından önemli bir risk oluşturmazken, 24 saatten uzun süreli TH uygulaması enfeksiyon riskini ciddi oranda arttırmaktadır (3).

Davies ve arkadaşları (11) yaptıkları retrospektif çalışmada 2007-2010 yılları arasında hastane dışında kardiyak arrest gelişmiş ve başarılı KPR sonrası YBÜ'ye kabul edilmiş 138 vakanın 135'inde (%97.8) ilk 72 saat içinde enfeksiyon açısından en az bir pozitif marker tespit edildiğini rapor etmişlerdir.

TH uygulaması son yıllarda KPR sonrası standart bir uygulama haline gelmiştir (11). Nielsen N. ve arkadaşlarının (9) yaptıkları çalışmada kardiyak arrest sonrası TH uygulanan hastalarda aritmi (%7-14), pnömoni (%48), elektrolit bozuklukları (%5-37) ve nöbet (%24) sık görülen komplikasyonlar olarak tespit edilmiştir. Buna karşılık sepsis ve kanama gibi komplikasyonlara daha az sıklıkta rastlanmıştır. Mongardon ve arkadaşları (1) ise yaptıkları çalışmada KPR sonrası TH uygulanan hastalarda en sık görülen enfeksiyöz komplikasyonun pnömoni olduğunu tespit etmiş (318 vaka), pnömoniyi, sepsis (35 vaka) ve kateter enfeksiyonunun (11 vaka) takip ettiğini bildirmişlerdir. Mongardon ve arkadaşları (1) çalışmasında en sık izole edilen etkenler gram negatif bakteriler olarak bulunmuş (%64), fakat tespit edilen ana patojen etkenin *S. aureus* olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda KPR sonrası TH uygulanan hastaların YBÜ' deki ilk 10 günlük takiplerinde, kan kültüründe %85 ve DTA kültüründe %60 üreme saptanırken, idrar kültüründe üreme olmamıştır. KPR sonrası TH uygulanmayan hastalar da ise yoğun bakım takiplerinde ilk 10 günlük süresinde kan kültüründe %83.3, DTA kültüründe %62.5, idrar kültüründe ise %12.5 üreme olduğu saptanmıştır. Kan, DTA ve idrar kültüründe üreme açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Her iki gruptaki hastalarda en sık bakteriyemi tespit edilirken, ikinci sıklıkta DTA kültüründe üreme tespit edilmiştir. Kardiyak arrest sonrası hastaların fizyolojileri SIRS tablosuna benzerdir. Bu hastalarda ateş kontrol altına alınmadığı takdirde ilk 48 saat içinde sıktır. KPR sonrası takip edilen hastalarda ateş hastada enfeksiyon açısından kesin belirle-

yici faktör değildir (3). Bu nedenle biz çalışmamızda ateşi KPR sonrası yoğun bakımda takip edilen hastalarda enfeksiyon için belirleyici olarak düşünmedik ve değerlendirmeye almadık.

Bizim çalışmamızda TH uygulanmayan (%33.2) ve uygulanan (%25) grupta kan kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma *A.baumannii* olarak bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında TH uygulanan grupta gram negatif bakteri oranlarında azalış, gram pozitif bakteri oranlarında ise genel olarak artış göze çarpmıştır. Gram negatif bakterilerin oranı TH uygulanmayan grupta %70 iken, TH uygulanan grupta %55; gram pozitif bakterilerin oranı ise TH uygulanmayan grupta %29.6, TH uygulanan grupta %45 bulunmuştur. TH uygulanmayan grupta DTA kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma *A.baumannii* olarak bulunmuştur (%33.2). TH uygulanan grupta en sık izole edilen mikroorganizmalar *A.baumannii* (%23.5), *S.pneumoniae* (23.5) olarak tespit edilmiştir. DTA kültüründe de kan kültüründe olduğu gibi her iki grup karşılaştırıldığında TH uygulanan grupta gram negatif bakteri oranlarında azalış, gram pozitif bakteri oranlarında ise genel olarak artış göze çarpmıştır. Gram negatif bakterilerin oranı TH uygulanmayan grupta %76.2 iken, TH uygulanan grupta %58.9; gram pozitif bakterilerin oranı ise TH uygulanmayan grupta %9.6, TH uygulanan grupta %41.1 bulunmuştur. Ayrıca mantar üremesi TH uygulanmayan grupta %14.2 iken, TH uygulanan grupta üreme olmamıştır. TH uygulanmayan grupta idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar *C.albicans* (%33), *E.faecium* (%33), *P.aeruginosa* (%33) olarak tespit edilmiştir. TH uygulanan grupta ise idrar grubunda üreme olmamıştır (Tablo 4). Bu oranları anlamlı kabul edebilmek ve tür düzeyinde karşılaştırmak için daha fazla vakanın kültür üremelerinin değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sık rastlanan bir durum olmasına rağmen KPR sonrası periyotta meydana gelen erken dönem pnömoni az bilinmektedir (12). Zimmerman ve arkadaşları (13) ise yaptıkları çalışmada TH uygulanan hastalarda pnömoni oranında artış olmadığını tespit etmişlerdir. Ancak son çalışmalarda TH'nin pnömoni gelişme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. S. Perbet ve arkadaşlarının (12) yaptıkları çalışmada çok değişkenli analizler TH'nin erken dönem pnömoni geliş-

mi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Mongardon ve arkadaşları (1) KPR sonrası TH uygulanmış hastalardaki enfeksiyöz komplikasyonları, bunların mortalite ve morbiditeye etkisini araştırdıkları çalışmalarında TH uygulanan hastalarda enfeksiyöz komplikasyonların anlamlı olarak sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Enfeksiyon daha uzun süre YBÜ'de kalışla ilişkilendirilmiş ancak enfeksiyonun mortalite oranında artışa neden olmadığı bildirilmiştir. S. Perbet ve arkadaşları (12) TH uygulamasıyla pnömoni gelişmesi durumunda yoğun bakımda kalış süresinin uzadığını fakat yoğun bakım mortalite oranlarının artmadığını bildirmişlerdir.

Fairchild ve arkadaşları (14) farklı bir sonuca varmışlar, TH uygulaması sonrası sepsise bağlı mortalite oranının arttığını rapor etmişlerdir. Fries ve arkadaşları (15) ise yaptıkları çalışmada TH uygulaması sonrası mortalitenin anlamlı olarak azaldığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda ise Perbet ve Mongardon'un çalışmalarının aksine TH uygulanan grupta YBÜ'de yatış süresi daha kısa bulunmuştur ancak gruplar arasında mortalite oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda TH uygulanan hastaların YBÜ'de yatış sürelerinin anlamlı olarak kısa olmasının sebebi bu gruptaki hastalara uygulanan KPR süresinin kısa olması ile ilişkili olabilir. Bu durum kardiyak arrest gelişmiş kritik hastalarda yapılan TH uygulamasının nörolojik sağkalıma olan pozitif katkılarıyla da ilişkilendirilebilir. TH, KPR süresi, nörolojik sağkalım ve hastanede yatış süresi arasındaki ilişki hakkında daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

TH'nin NF-kappa B aktivitesini uzattığını ve inflammatuar sitokinlerin (TNF- $\alpha$  ve IL-1) salınımını arttırdığı tespit edilmiştir (14) Fries ve arkadaşları (15) kardiyak arrest sonrası başarılı KPR uygulanmış hastalarda TH uygulamasının inflammatuar cevaba etkisini araştırmışlardır. Bu gözlemsel çalışma sonucunda kardiyak arrest sonrası uygulanan TH'nin inflammatuar cevabı etkilediği, bakteriyel kolonizasyon sıklığını arttırdığı saptanmıştır. TH, inflammatuar yanıtta ve immün fonksiyonlarda baskılanmaya neden olmakta, lökosit sayısında azalma yanında lökositlerin kemotaktik migrasyonunun ve fagositik aktivitenin bozulması nedeni ile enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır

(16-18). Schuetz ve arkadaşları (19) TH uygulaması sonrası enfeksiyon gelişen ve herhangi bir enfeksiyon gelişmeyen iki grup arasındaki CRP ve lökosit değerlerini karşılaştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada, TH uygulamasıyla CRP seviyelerinin 3-4. günlerde en yüksek seviyede tespit edildiğini, ancak bu artışın enfeksiyon varlığını göstermekten çok inflammatuar bir yanıtın belirteci olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda her iki grupta da CRP değerleri grup içinde karşılaştırıldığında 1. güne göre anlamlı derecede artış göstermiştir. Ancak gruplar karşılaştırıldığında 1. gün CRP değerleri dışında anlamlı fark saptanmamıştır. TH uygulanan grubun 1. gün CRP değeri TH uygulanmayan grubun 1. gün CRP değerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. YBÜ'ye kabul edildiğinde ölçülen 1. gün CRP değerleri arasındaki farkın klinik açıdan anlamlı olduğunu düşünmemekteyiz. Yine Schuetz ve arkadaşlarının (19) çalışmasında lökosit değerleri açısından TH uygulaması sonrası enfeksiyon gelişmiş ve herhangi bir enfeksiyon gelişmemiş iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında aynı günlerde ölçülen lökosit sayıları arasında fark olmasına karşın TH uygulanan grup içi lökosit değerlerinin karşılaştırılmasında fark tespit edilmiştir. TH uygulanan grubun lökosit sayıları 9. günde, 5 ve 7. gün lökosit sayılarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Lökosit sayısının 9. gündeki bu artışının klinik açıdan anlamlı olduğunu düşünmemekteyiz.

## SONUÇ

Kardiyak arrest sonrası 12- 24 saat süreyle ılımlı TH uygulanmış hastalarda lökosit sayısı, CRP değerleri, kan, DTA ve idrar kültüründe üreme oranları açısından anlamlı farklılık bulunmadı. TH uygulanmış ve uygulanmamış grup arasında mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın, TH uygulanmış grupta YBÜ'de yatış süresi anlamlı olarak düşük tespit edildi. Bu durum TH uygulanan grupta KPR süresinin anlamlı olarak düşük olması ilişkili olabilir. Buna rağmen KPR sonrası TH uygulamasının beyin hasarını azalttığı ve nörolojik sağkalımı iyileştirdiği bilinmektedir. Literatürde TH uygulamasının enfeksiyon sıklığını arttırdığını gösteren çalışmalar



kadar bizim çalışmamıza benzer şekilde bu uygulamanın enfeksiyon sıklığı üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle biz,

nörolojik açıdan olumlu etkisi ispatlanmış TH uygulamasının KPR sonrası yoğun bakımda takip edilen hastalarda uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, Dumas F, Poupet H, Charpentier J, et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med* 2011; 39: 1359-64.
2. Pabst D, Römer S, Samol A, Kümpers P, Waltenberger J, Lebiecz P. Predictor and Outcome of Early-Onset Pneumonia After Out of Hospital Cardiac Arrest. *Respir Care* 2013; 58: 1514-20.
3. Callaway CW. *Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation. Textbook of critical care, 6<sup>th</sup> ed edition. Elsevier Saunders Philadelphia* 2011, 166-90.
4. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 122: 768-86.
5. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the international Liaison Committee. *Circulation* 2008; 118: 2452-83.
6. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-56. Erratum in: *N Engl J Med* 2002; 346: 1756.
7. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010, Section 1. executive summary. *Resuscitation* 2010; 81: 1219-76.
8. Gardner G, MacDonald S. Caring for patients receiving therapeutic hypothermia post cardiac arrest in the intensive care unit. *Can J Cardiovasc Nurs.* 2013; 23: 15-7.
9. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammet P, et al. Advers events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 2011; 39: 57-64.
10. Geurts M, Macleod MR, Kollmar R, Kremer PH, van der Worp HB. Therapeutic Hypothermia and the Risk of Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2014; 42: 231-42.
11. Davies KJ, Walters JH, Kerslake IM, Greenwood R, Thomas MJ. Early antibiotics improve survival following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013; 84: 616-9.
12. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, et al. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1048-54.
13. Zimmermann S, Flachskampf FA, Schneider R, Dechant K, Alff A, Klinghammer L, et al. Mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction: long-term results in clinical practice. *Clin Cardiol* 2013; 36: 414-21.
14. Fairchild KD, Singh IS, Patel S, Drysdale BE, Viscardi RM, Hester L, et al. Hypothermia prolongs activation of NF-kappa B and augments generation of inflammatory cytokines. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004; 287: 422-31.
15. Fries M, Stoppe C, Brücken D, Rossaint R, Kuhlen R. Influence of mild therapeutic hypothermia on the inflammatory response after successful resuscitation from cardiac arrest. *J Crit Care* 2009; 24: 453-7.
16. Sessler DI. Complication and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 95: 531-43.
17. Açıkalın A, Gülen M, Acehan S, Sebe A. Terapötik Hipotermi. *Arşiv* 2011; 20: 20.
18. Jordan JD, Carhuapoma JR. Hypothermia Comparing technology. *J Neurol Sci* 2007; 261: 35-8.
19. Schuetz P, Affolter B, Hunziker S, Winterhalder C, Fischer M, Balestra GM et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell levels following hypothermia after cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 376-81.