

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON SONRASI YOĞUN BAKIMA KABUL
EDİLEN HASTALARIN ERKEN DÖNEM ARTERİYAL OKSİJEN
SEVİYELERİNİN HASTA SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Rabia Selva İZ AYDIN

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Uzmanlık Tezi

2020

KOCAELİ

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON SONRASI YOĞUN BAKIMA KABUL
EDİLEN HASTALARIN ERKEN DÖNEM ARTERİAL OKSİJEN
SEVİYELERİNİN HASTA SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Rabia Selva İZ AYDIN

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

PROF. DR. FERDA ŞÖHRET KAHVECİ

Anabilim Dalı Başkanı

PROF. DR. ZEHRA NUR BAYKARA

Etik Kurul Onayı:2016

KAEK:2016-11/12

2020
KOCAELİ

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince daima ilgi ve desteklerini gördüğüm, Uludağ Üniversitesi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Suna Gören'e, öğrenim sürecimde ve tez çalışmam boyunca büyük bir özenle bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ferda Kahveci'ye, bilgi ve birikimlerini her zaman bizlerle paylaşan, Prof. Dr. Hülya Bilgin'e, Prof. Dr. Elif Moğol'a, Prof. Dr. Alp Gurbet'e, Prof. Dr. Fatma Nur Kaya'ya, Prof. Dr. Remzi İşçimen'e, Prof. Dr. Nermin Kelebek Girgin'e, Prof. Dr. Belgin Yavaşcaoğlu'na ve Prof. Dr. Gürkan Türker'e:

Meslek hayatıma zorunlu olarak verdirilen üç buçuk yıllık ara sonrası beni aralarına alan Kocaeli Üniversitesi öğretim üyelerine, başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Zehra Nur Baykara'ya, birlikte kısa süre de olsa çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Tülay Çardaközü'ne, Prof. Dr. Tülay Şahin'e, Prof. Dr. Dilek İçli'ye, Doç. Dr. Murat Tekin'e, Doç. Dr. Alparslan Kuş'a, Doç. Dr. Z. İpek Aydın'a, Yrd. Doç. Dr. Can Aksu'ya, Yrd. Doç. Dr. Sevim Cesur'a:

Uludağ Üniversitesinde ve Kocaeli Üniversitesinde beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarım ile ameliyathane ve reanimasyon çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Herzaman yanımda olan ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, anneme, babama, ablalarım, kardeşime, eşime ve canım kızım Betül'e teşekkür ederim.

1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Kardiyak Arrest.....	2
2.1.1 Havayolu obstrüksiyonu.....	4
2.1.2. Solunumun santral depresyonu	4
2.1.3. Solunum sistemi hastalıkları.....	4
2.2. Kardiyopulmoner Resüsitasyon Sonrası Bakım	5
2.3. Oksijen Tedavisi ve Hedef Arterial Kan Oksijen Düzeyi.....	6
2.3.1. Hipoksi.....	7
2.3.1.1. Hipoksik hipoksi (Yetersiz oksijenasyon).....	8
2.3.1.2. Histotoksik hipoksi	8
2.3.1.3. Anemik hipoksi (Düşük oksijen taşıma kapasitesi).....	8
2.3.1.4. Stagnant hipoksi (Hipoperfüzyon).....	8
2.3.2. Hiperoksi.....	9
2.3.2.1. Pulmoner etkiler.....	10
2.3.2.2. Kardiyovasküler etkiler.....	11
2.3.2.3. Serebral etkiler.....	13

3. Gereç ve Yöntem	155
4. Bulgular	211
5. Tartışma	2824
6. Sonuç.....	35
7.Özet.....	36
8. Abstract.....	388
9.Kaynaklar	40

KISALTMALAR DİZİNİ

AKS: Akut Koroner Sendrom

APACHE II: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

ARY: Akut Renal Yetersizlik

ATP: Adenozin Trifosfat

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

Ca: Kalsiyum

CO: Karbonmonoksit

CPC: Serebral Performans Kategorisi (Cerebral Performance Category)

DM: Diyabetes Mellitus

ER: Endoplazmik Retikulum

FiO₂: İnspire Edilen Oksijen Konsantrasyonu

H₂O: Su

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

HYSY: Hedefe Yönelik Sıcaklık Yönetimi

K: Potasyum

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KPR: Kardiyopulmoner Resüsitasyon

KRY: Kronik Renal Yetmezlik

KŞ: Kan Şekeri

MI: Miyokard İnfarktüsü

MV: Mekanik Ventilasyon

N₂: Azot

Na: Sodyum

NEA: Nabızsız Elektriksel Aktivite

NO: Nitrik Oksit

NSE: Nöron Spesifik Enolaz

OAB: Ortalama Arter Basıncı

PaCO₂: Parsiyel Arterial Karbondioksit Basıncı

PACU: Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi

PaO₂: Parsiyel Arterial Oksijen Basıncı

PEEP: Pozitif Ekspiriyum Sonu Basınç

ROS: Serbest Oksijen Radikalleri

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment)

SpO₂: Periferik Oksijen Satürasyonu

SVH: Serebrovasküler Hastalık

VA/Q: Ventilasyon Perfüzyon Oranı

VF: Ventriküler Fibrilasyon

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

Numarası	Sayfa
Şekil 1: Çalışmaya hasta dahil etme ve dışlama kriterleri	15
Tablo-1: Hastaların PaO ₂ değerlerine göre gruplandırılması	16
Tablo-2: Cerebral Performance Category (CPC)-Serebral Performans Kategori Skorlaması.....	17
Tablo-3: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru.....	19
Tablo-4: Omnibus test.....	20
Tablo-5: Analiz özeti	20
Tablo-6: Hastaların demografik verileri ve YBÜ'ye geliş yerleri.....	21
Tablo-7: Hastaların YBÜ'ye yatışında ek tanıları	22
Tablo-8: Hastaların mevcut yandaş hastalıkları.....	22
Tablo-9: Hastaların kardiyak arrest başlangıç ritimleri ve Kardiyak arrest öncesi CPC skorları.....	23
Tablo-10: Grupların spontan dolaşımın dönüş zamanı, organ yetmezlik skorları, Horowitz oranları ve laktat değerleri açısından karşılaştırılması	24
Tablo-11: Grupların HYSY, anormal vital bulgular ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması	24
Tablo-12: Taburculukta organ yetmezlik destek sistemi kullanımı	25
Tablo-13: Lojistik regresyon analizine göre mortaliteyi etkileyen değişkenler.....	25

Tablo-14: Grupların YBÜ mortalitesi ve hastane yaşam süresi açısından karşılaştırılması.....	26
Tablo-15: Kruskal Wallis testi ile PaO ₂ –CPC skoru ilişkisi	27
Tablo-16: Kruskal Wallis testi ile PaO ₂ –SOFA skoru ilişkisi	27



1.GİRİŞ

Kardiyak arrest beklenmedik kardiyovasküler kollaps durumudur. Kardiyak arrest olan hastaların büyük çoğunluğu olay anında ölür. Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) ve defibrilasyon gibi acil müdahaleler ile kalp tekrar çalışabilir ve nabız alınabilir, ancak resüsitasyona yanıt alınarak yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ye gelenlerin de yaklaşık %60'ı kısa dönemde hayatını kaybeder^{1,2,3}. Bu kötü sonuçlardan dolayı resüsitasyon sonrası bakım sırasında organ ve doku hasarını azaltacak stratejiler gerekmektedir. Bu hasar genellikle serebral, miyokardiyal ve global iskemi reperfüzyon hasarından oluşmaktadır⁴. Yapılan randomize kontrollü çalışmalardan sonra 2015 yılında yayımlanan Amerikan Kalp Birliği Resüsitasyon Kılavuzu (American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care) kardiyak arrest sonrası gelişen anoksik beyin hasarını önlemede Hedefe Yönelik Sıcaklık Yönetimi (HYSY) uygulamasını önermektedir⁵. Son zamanlardaki çalışmalar bize gösterdi ki; vücut sıcaklığına ek olarak reperfüzyon sonrası beyine ulaşan oksijen miktarı da resüsitasyon sonrası bakımda önemli ve modifiye edilebilecek faktörler arasındadır⁶.

KPR sırasında ve sonrasında oksijen desteği rutin olarak kullanılır. Genellikle resüsitasyon sırasında maksimum konsantrasyonda oksijen desteği sağlanır fakat bu tedavi o kadar da masum değildir. Birçok araştırmacı oksijen tedavisine bağlı beyin hasarı oluşumu paradoksunu tanımlamıştır. Sezgisel olarak beyine yetersiz oksijen gitmesinin serebral anoksiyi alevlendirebileceği düşünülse de aşırı oksijen gitmesi de zararlı oksijen radikalleri ve bunu takiben oluşan reperfüzyon hasarını tetikler^{7,8}. Geniş ölçekli bir klinik çalışmada aşırı oksijen desteği ile başarılı KPR sonuçları arasındaki ilişki araştırılmış ve Post-KPR hiperoksi maruziyetinde parsiyel arterial oksijen basıncı (PaO₂)'nin 300 mmHg ve üstünde olmasının, hastane mortalitesi açısından bağımsız bir prediktör olduğu bulunmuştur⁶. Hatta hiperoksemi grubunda mortalitenin hipoksemi grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Ek olarak hiperokseminin hastane taburculuğunda hastaların nörolojik sonuçlarını etkilediği görülmüştür^{6,9}.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARDİYAK ARREST

Kardiyak arrest, kalbin sistol sırasında efektif kasılmaması sonucu kan dolaşımının ani olarak durduğu ve yetersiz serebral kan akımının neden olduğu bilinç kaybı ile karakterize bir tablodur. Serebral kanlanmanın kesilmesinin ardından 15-20 saniye sonra ani ve derin bilinç kaybı oluşur. Karotis arter ve femoral arter gibi büyük arterlerden nabız alınamaz. Dolaşımın durmasından dolayı hastada solukluk gözlenir, solunum arrestine bağlı oksijenlenmenin olmamasına bağlı olarak da siyanoz gelişir. Apne ve iç çekme gözlenebilir. Şuur kaybı, nabız yokluğu ve solunum yokluğu ile doğrulanır¹⁰.

Kardiyak arreste bağlı dolaşımın durması ile 20 sn'de hücresel oksijen depoları tükenir. Yaklaşık 4-6 dakika (dak.) içinde enerji depoları (adenozin trifosfat-ATP-) tamamen biter. Bu hücre membran ve pompa disfonksiyonuna neden olur. Spontan dolaşımın geri dönmesi ile reperfüzyon meydana gelir ve reoksijenasyon ile ilişkili reaksiyonlar oluşur. Bunlar serbest oksijen radikalleri (ROS) ilişkili hasar, endotoksin salınımı ve inflamatuvar yanıttır. İskemi nedeniyle mitokondride oksidatif fosforilasyon azalır, buna bağlı olarak ATP üretimi azalır. ATP azalmasının hücre düzeyindeki etkileri; ribozomların ayrılması ve protein sentezinde azalma, anaerobik glikolizin artması ile glikojende azalma, laktik asidin artması, pH'da düşme, sodyum (Na) pompasında azalmaya bağlı olarak hücre içinde kalsiyum (Ca), su (H₂O), Na miktarında artma ve potasyum (K)'da azalmadır. Hücre içi elektrolit ve H₂O dengesinde değişikliklere bağlı endoplazmik retikulum (ER)'da hacim artışı, hücre ödemi, mikrovillusların kaybı meydana gelir. Sitolitik Ca'un artması çeşitli hücre içi enzimlerin aktivasyonuna neden olur. Fosfolipaz ile fosfolipidlerde artma, proteaz ile membran ve hücre iskeleti proteinlerinin parçalanması membran hasarı oluştururken, endonükleaz aktivasyonu da nükleer hasara neden olur¹¹. Enerji üretimi azalır, ROS üretimi olur. Bu durumda laktik asit, K, hematokrit (Htc) artışı olur, lipit peroksidasyonu meydana gelir, lökotrien üretilir. Hipoksi sonucu oluşan anaerobik metabolizma asit ürünlerinin artışına neden olur, pH ve bikarbonat azalır. Sonuç olarak sitotoksik ödem gelişir ve hücre ölümü gerçekleşir¹².

Kardiyak Arrest Nedenleri

Kardiyopulmoner arrest sıklıkla hava yolu, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem problemleri nedeniyle oluşur. Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem genellikle etkileşim içindedir. Örneğin hipoksemi, miyokardiyal fonksiyonu bozabilir. Ağır hastalıklar oksijen tüketimini ve solunum işini artırabilir. Kalp yetmezliği, solunum yetmezliğine bağlı olabilir. Solunum yetmezliği, kardiyak yetmezliği takip edebilir. Bazı hayatı tehdit eden hastalıklar da kardiyak arrestle sonuçlanabilen solunumsal ve kardiyak problemlere neden olabilir¹³.

Kardiyak arrest primer ve sekonder nedenlere bağlı olarak oluşur. Primer kardiyak arrestin en sık nedenleri; miyokard infarktüsü (MI), disritmiler, hipertansif kalp hastalığı, elektrolit veya asit-baz denge bozuklukları, ilaçlar (antiaritmik ilaçlar, trisiklik antidepressanlar, digoksin vb.), hipotermi, elektrik çarpması gibi durumlardır. Hastane dışı kardiyak kökenli arrestlerde en sık neden MI'dır. MI genellikle, ateromatöz bir plağın rüptürü veya fissürü ile tetiklenen bir koroner arterin trombozisi sonucunda ortaya çıkar. Trombositler ve fibrin, pıhtı oluşturarak harap olmuş plak üzerine birikir ve bu durum arterin oklüzyonu ile sonuçlanır. Önceden bir semptom olmadan da MI oluşabilir. Akut koroner oklüzyon sonrasındaki ölümlerin %50'den fazlası ilk bir saat içerisinde gerçekleşmektedir. Bu durum genellikle birçok olguda, ventriküler taşikardi sonrası gelişen ventriküler fibrilasyona bağlıdır. MI'dan sonra ventriküler fibrilasyon gelişme riski semptomlar başladığında en yüksek orandadır ve birkaç saat sonra giderek azalır. Kapak hastalığı, kalp yetersizliği, kalp tamponadı, kalp rüptürü, miyokardit ve hipertrofik kardiyomyopati kardiyak kökenli primer kardiyak arrest nedenleridir¹⁰.

Sekonder kardiyak arrest en sık hipoksiye bağlı meydana gelir. Hipoksi; hava yolu obstrüksiyonu, solunumun santral depresyonu, solunum sistemi hastalıklarına bağlı olarak gelişebilir¹⁰.

Hipoksiye bağlı kardiyak arrest nedenleri:

2.1.1. Havayolu obstrüksiyonu

Kanama, kusma, yabancı cisim, direkt yüz ya da toraks travması, epiglottit, laringospazm, bronkospazm, bronşiyal sekresyonlar ve faringeal ödem havayolu obstrüksiyonu nedenleridir. Havayolu obstrüksiyonu tam veya kısmi olabilir. Tam havayolu obstrüksiyonu hızla kardiyak arrestle sonuçlanır. Kısmi obstrüksiyon genellikle tam obstrüksiyondan önce olur. Kısmi havayolu tıkanıklığı serebral veya pulmoner ödem, yorgunluk, ikincil apneye neden olabileceği gibi kardiyak arrestle de sonuçlanabilir.

2.1.2. Solunumun santral depresyonu

Kafa travması, intraserebral patoloji, metabolik hastalıkların depresan etkisi, genel anestezi ilaçları, opioidler ve alkol santral solunum depresyonuna neden olur. Havayolu refleksi sağlam kalan bilinci kapalı hastalarda üst havayolu stimülasyonu ile laringospazm meydana gelebilir. Ana solunum kasları diyafram ve interkostal kaslardır. Diyaframın innervasyonu servikal 3-5. vertebralar düzeyindedir. Bu seviyenin proksimalindeki spinal kord lezyonlarında solunum yetmezliği gelişir. İnterkostal kaslar bulunduğu kosta düzeyinde innerve edilir ve bu seviyenin üstündeki omurilik lezyonlarında paralizi oluşur.

2.1.3. Solunum sistemi hastalıkları

Akciğerin primer hastalıkları ve solunum kaslarını etkileyen birçok hastalık solunum yetmezliğine neden olur. Eğer solunum kanın oksijenlenmesi için yeterli değilse, kardiyak arrestle sonuçlanır. Pekçok hastalıkta (myastenia graves, multipl skleroz, guillain-barre sendromu) sinir hasarı ve kas zayıflığı olabilir. Kronik malnütrisyon ve uzun dönem hastalıklar da yaygın kas zayıflığına sebep olabilir. Solunum, kifoskolyoz gibi kısıtlayıcı göğüs duvarı anormallikleri ile bozulabilir. Kırık kaburga ve göğüs kemiği ağrısı derin nefes almayı ve öksürmeyi engeller. Akciğer fonksiyonları pnömotoraks, hemotoraks varlığı ile bozulabilir. Tansiyon pnömotoraks gaz değişiminde hızlı bozulma, kalbe venöz dönüşte azalma ve kardiyak debide derin düşmeye neden olabilir. Enfeksiyonlar, aspirasyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenmesi, astım, pulmoner emboli, akciğer kontüzyonu, akut respiratuar distres sendromu ve pulmoner ödem gibi ciddi

akciğer patolojileri gaz değişimini olumsuz yönde etkileyerek hipoksiye neden olur. Non-kardiyak kökenli hastane dışı kardiyak arrest etyolojisi ile ilgili yapılan bir çalışmada en sık nedenler; solunum yetmezliği (%35), bilinmeyen (%15) ve pulmoner emboli (%13) olarak saptanmıştır¹⁴.

Sekonder kardiyak arreste neden olan diğer patolojilerden bazıları; hipotermi, akut ve şiddetli kan kaybı, kronik anemi, ağır septik şoktur.

2.2. KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON SONRASI BAKIM

Kardiyopulmoner resüsitasyonda amaç, kalbin normal olarak çalışmaya başlamasına kadar geçen sürede miyokard ve beynin metabolik gereksinimlerini karşılamak üzere bu organlara gerekli kan ve oksijenin ulaştırılmasının sağlanmasıdır. Hedef uzun dönemde beynin korunması olduğundan, kardiyopulmoner serebral resüsitasyon olarak da adlandırılır¹⁵.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 225.000 hastane dışı, 370.000-750.000 arası hastane içi kardiyak arrest meydana gelmektedir. Yapılan bir çalışmada kardiyak arrest gelişen 450.000 olgudan 350.000'i ani ölüm ile sonuçlanmış, 100.000 olguya KPR uygulanmıştır. 40.000 olgu spontan dolaşıma geri dönüş sonrası YBÜ'ye alınmış, 20.000 olgu hayatta kalmış ve bunların 10.000'i nörolojik sekel olmadan iyileşmiştir¹⁶. Yapılan son çalışmalarda hasta sonuçları üzerine etkili faktörler; yaş, spontan dolaşım dönüş zamanı, başlangıç ritmi, tanıklı arrest, hipertansiyon, kardiyojenik şok ve nöbetler olarak belirlenmiştir⁵.

Post-resüsitasyon hastalığı kavramından ilk kez 1972 yılında bahsedilmiştir⁴. Daha sonraki bir çalışmada post-resüsitasyon hastalığının sepsise benzer bir sendrom olup olmadığı şeklinde araştırmalar yapılmıştır. Kardiyak arrest sonrası iskemi reperfüzyon hasarının oluşması, buna bağlı olarak da inflamatuvar yanıt, koagülopati, sirkulatuar yetmezlik ve adrenal disfonksiyon tablosunun meydana gelmesi ile sepsis benzeri sendrom oluşturduğu ifade edilmiştir¹⁷. 2008 yılında ise post-kardiyak arrest sendromu birçok konsül ve komite tarafından tanımlanmıştır¹⁶. Spontan dolaşımın geri dönüşü sonrası ilk 20 dak. başlangıç fazı, 6-12 saat erken dönem, 72 saat ara dönem, nörolojik ve fonksiyonel

tablonun belirlenmesiyle derlenme fazı ve daha sonraki dönem ise rehabilitasyon fazı olarak gruplandırılmıştır. Başlangıç fazı ve erken dönemde hasta yönetiminin amacı; oluşan hasarı sınırlandırmak, ara dönemde ise amaç; organ sistemlerinin desteklenmesidir. 72. saat sonunda prognoz belirlemesi yapılmalıdır¹⁶. Post-kardiyak arrest sendromunun klinik yansımaları; hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps, ateş, hiperglisemi, multipl organ yetmezliği ve enfeksiyondur¹⁸. 203 olgudan oluşan bir çalışmada post-kardiyak arrest sendromu ile takip edilen hastaların %96'sında beyin dışında bir organ hasarı, %66'sında iki organ hasarı olduğu tespit edilmiştir. En sık kardiyovasküler ve respiratuar hasar görülmüştür¹⁹.

Spontan dolaşımın dönüşü sonrası ilk 24 saatte erken hedefe yönelik tedavi stratejisi uygulanmalıdır. Son yayınlanan Amerikan Kalp Birliği Resüsitasyon Kılavuzu'nda %100 inspire edilen oksijen konsantrasyonu (FiO₂) ile ventilasyonun sadece KPR sırasında uygulanması gerektiği, spontan dolaşımın dönüşü sonrası hastanın periferik oksijen saturasyonunu (SpO₂) %94-96 arasında tutulacak şekilde FiO₂'nin ayarlanması gerektiği belirtilmektedir. Ortalama arter basıncı (OAB):65-100 mmHg olarak hedeflenmeli, dolaşım desteği yetersiz ise vazoaaktif ilaç tedavisi başlanmalıdır⁵. Hiperglisemiden kaçınılmalıdır fakat hipogliseminin mortaliteyi artırması nedeniyle sıkı glisemik kontrol önerilmemektedir. Kan Şekeri (KŞ) 120-180 mg/dl arasında tutulmalıdır²⁰. Htc %30'un üstü, idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat'ten fazla olarak hedeflenmelidir⁵. İlk 24 saatte vücut sıcaklığı 34-36 °C olacak şekilde HYSY uygulanmalı ve ilk 72 saatte vücut sıcaklığının 37.6 °C üzerine yükselmesi mutlaka engellenmelidir⁵. Hastane dışı kardiyak arrestlerin büyük çoğunluğu (%59-71) akut koroner sendrom kaynaklı olması nedeniyle endikasyonu olan tüm hastalara koroner reperfüzyon uygulanmalıdır²¹.

2.3. OKSİJEN TEDAVİSİ VE HEDEF ARTERİAL KAN OKSİJEN DÜZEYİ

Oksijen ucuz, kolay ulaşılabilen, birçok yerde ve durumda doku hipoksisinden korunmak için kullanılan bir ajandır. Scheele ve Priestley tarafından 1770'de keşfedildiğinden beri terapötik ajanların en önemlilerinden biri olmaya devam etmektedir. Ancak yetersiz monitorizasyon ve tedavi protokolleri nedeniyle, halen uygunsuz oranda

oksijen tedavileri kullanılmaktadır¹². Bu nedenle tedavi olan hastalarda sıklıkla hipoksemi veya hiperoksemi gelişebilmektedir.

PaO₂'nin hipoksemi, normoksemi ve hiperoksemi sınıflamasına özgü sınır değerleriyle ilgili net ifadeler bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda mekanik ventilatördeki erişkin hastalarda hedeflenmesi gereken PaO₂ değeri üzerinde fikir birliği yoktur. Douzinass ve ark.²², Kilgannon ve ark.⁶ ve Del Castillo ve ark.²³'ün yaptıkları çalışmalarda, hiperoksemi değerini PaO₂>300 mmHg, hipoksemi değerini PaO₂<60mmHg, normoksemi değerini PaO₂:60–300 mmHg arasında tanımlamışlardır. De Graaff ve ark.²⁴ yaptıkları çalışmada arterial oksijen basınç değeri >16 kPa veya PaO₂>120 mmHg olduğu durumu hiperoksemi olarak tanımlamışlardır. Eastwood ve ark.²⁵, mekanik ventilatördeki yoğun bakım hastalarının arterial oksijen basınçları ile mortalite arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada hiperoksemi grubunu PaO₂>120 mmHg basınç üzerindeki grup olarak tanımlamışlardır. Brenner ve ark.²⁶'nın yaptıkları çalışmada, PaO₂>200 mmHg hiperoksemi ve PaO₂<100 mmHg hipoksemi olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda da referans değerler olarak aldığımız Elmer J. ve ark.¹'nin yaptıkları çalışmada PaO₂ değeri 100-300 mmHg arası ılımlı hiperoksemi, PaO₂>300 mmHg ciddi hiperoksemi olarak tanımlanmıştır. Uluslararası sepsiste sağ kalım kampanyası ve ARDS çalışma grubunun yaptığı çalışmalarda yine net hedef arterial oksijen konsantrasyon değerleri belirtilmese de, PaO₂ değerinin en az 55-80 mmHg aralığında veya SpO₂'nin %88-95 arasında tutulması önerilmektedir^{27,28}.

2.3.1. Hipoksi

Hipoksi, dokuların yetersiz oksijenasyonunu ifade eden geniş anlamli bir sözcüktür. Hipoksemi ise arterial kanın oksijenlenmesindeki yetersizlik anlamında kullanılır. Dokudan dokuya değişmekle birlikte yeterli oksijenasyon için doku düzeyinde gerekli minimum PaO₂ değeri 20 mmHg'dır. Normal pH ve vücut sıcaklığında bu hemoglobinin (Hb) %25 doygunluğuna eşdeğerdir. Bu değer altında, anaerob hücre metabolizması ön plana çıkar. Glukoz yıkımı laktik asit düzeyinde kalır ve bu durumun devamı etmesi halinde hücre ölümü başlar. Dokuların hipoksiye duyarlılığı değişkenlik göstermektedir, en duyarlı organ ise beyindir.

Hipoksi genel olarak 4 gruba ayrılır²⁹.

2.3.1.1. Hipoksik hipoksi (Yetersiz oksijenasyon):

Hipoventilasyon nedeniyle oluşur ve daima hiperkapni eşlik eder. Solunum kontrol merkezi, yolları, solunum kaslarını tutan nöromuskuler patolojiler, ağır göğüs kafesi anomalileri, büyük üst solunum yolu tıkanmaları hipoventilasyon sebepleridir. Ayrıca genellikle kardiyak defektler sonucu oluşan sağdan sola şantlar, ve ventilasyon perfüzyon dengesizliği de sıklıkla hipoksik hipoksiye neden olur²⁹.

2.3.1.2. Histotoksik hipoksi :

Hücrelerin oksijen kullanımındaki sorunlara bağlı olarak mitokondrideki ATP üretiminin bozulması olarak tanımlanır³⁰. Dokulara ulaştırılan oksijen miktarı normal olsa da, siyanid veya karbonmonoksit (CO) vb. maddelerle enzim sistemlerinin inhibe veya bloke edilmesi, oksijenin kullanılmaması sonucu hipoksiye neden olmaktadır³¹.

2.3.1.3. Anemik hipoksi (Düşük oksijen taşıma kapasitesi):

Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azaldığı durumlarda oluşur³⁰. Bu durumun birkaç nedeni vardır. Anemi en sık sebeptir. Hb miktarının azlığı veya Hb'nin bağlı olması nedeniyle oksijen taşınması azalmıştır. Diğer bir örnek CO zehirlenmesi ve methemoglobinemidir. CO, Hb molekülü üzerindeki hem bağlanma yerlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Bu bağlanma oksihemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır, dokuların oksijenlenmesi azalır³¹.

2.3.1.4. Stagnant hipoksi (Hipoperfüzyon):

Kan akımının düşük olduğu durumlarda oluşur. Kanama, şok, kalp yetmezliği, sistemik vazokonstriksiyon ve serebral trombozda dolaşım yavaşladığı için dokulara ulaşan oksijen miktarı yetersizdir³⁰.

2.3.2. Hiperoksi

Hiperoksi; vücut dokularının normal parsiyel oksijen basıncından daha fazla oksijene maruz kalması olarak tanımlanır. Oksijenin hastalıklarda yaygın kullanımı, uygulamasının kolay olması, ölçümü ve ayarlanmasının güvenilir olmaması ve kısa süreli kullanımının toksik olmadığına inanılması nedeniyle özellikle hasta solunumu baskılandığında sistemik hiperoksi meydana gelebilir¹². Hiperokseminin hangi arterial oksijen basınç değerleri arasında olduğu hala tartışma konusudur.

19.yüzyılın sonlarına doğru oksijenin hastalıkların tedavisinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu yıllarda Paul Berth ve Lorain Smith başta olmak üzere birçok akademisyen, oksijenin yüksek konsantrasyonlarda uygulanmasının toksisitelere yol açabileceğini belirtmişlerdir^{32,33}. 20. yüzyılın ortalarında kontrolsüz oksijen kullanımının potansiyel riskleri araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır³⁴. Bunlara karşın, son 30 yılda yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi, yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımının yararlı olduğu durumlar da mevcuttur^{35,36}.

Hb'nin oksijene doygunluğu, PaO₂ değeri 90-100 mmHg aralığına ulaştığında tamamlanmaktadır. F_iO₂ %100 iken oda havasına göre inspire edilen O₂'de beş kat artış olmasına rağmen, toplam kan O₂ içeriğinde sadece orta derecede yükselme olur. Bununla birlikte, kritik hemodilüsyon veya kan kaybı durumlarında saf O₂ ventilasyonu, doku oksijenasyonu için özellikle koruyucu olur³⁷. Ayrıca oksijenin cerrahi alan enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik benzeri özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. 5.000 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada perioperatif hiperoksi ile cerrahi alan enfeksiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Perioperatif %80 F_iO₂ uygulaması ile postoperatif atelektazi riski olmadan cerrahi alan enfeksiyon oranının azaldığı rapor edilmiştir³⁸.

Vücut; oksijenin maruziyet basıncına, F_iO₂ değerine ve maruziyet süresine göre farklı oranda oksijen toksisitesine maruz kalır. Sistemik hiperoksi ROS'da artışa neden olur. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu azaltır. Sistemik vazokonstriksiyon oluşturarak iskemi reperfüzyon hasarına neden olur.

Serbest oksijen radikallerinin hasar mekanizmaları¹²:

- 1.Lipid peroksidasyonuna neden olarak hücre membranına hasar verir.
- 2.Protein oksidasyonu ve sülfidril deplesyonu ile enzim inhibisyonuna neden olur.
- 3.DNA kırıklarına neden olarak mutagenesis oluşturur.

Oksijenin toksik etkilerinin sıklıkla görüldüğü spesifik organ sistemleri de mevcuttur.

Hiperoksinin organ sistemlerine etkileri:

2.3.2.1. Pulmoner etkiler

Saf oksijenin yüksek atmosferik basınçta tek etkisinin konvülsiyon gibi santral sinir sistemi toksisiteleri olduğu düşünülmekteyken, yapılan çalışmalarda YBÜ'de normobarik hiperoksi uygulamasının oksijen toksisitesine neden olarak ciddi pulmoner hasar oluşturabileceği görülmüştür. Oksijen tedavisinin atelektaziden pro-inflamatuar sürece uzanan pulmoner toksisite riski bulunmaktadır. Hemorajik pulmoner ödem gibi komplikasyonlara neden olabilen bu pulmoner toksisite yüz yıldır bilinmektedir³⁶. Yüksek F_iO_2 ile ventile edilen hastaların akciğer dokularının patolojik incelemelerini değerlendiren bir çalışmada F_iO_2 %100 iken mekanik ventilasyon uygulandığında akut trakeobronşit ve akciğer hasarına neden olduğu görülmüştür. %60-100 F_iO_2 ile 3 günden fazla mekanik ventilasyon uygulanan hastaların akciğerinde interstisyumda belirgin kalınlaşma olduğu saptanmıştır³⁹. Oksijen toksisitesi ile ilgili ilk araştırmalardan biri olan bu çalışma özellikle histolojik bulguları vermesi açısından önemlidir. Bu makalenin yayınlanma yılı 1972 olması nedeniyle güncel kılavuzlardaki gibi düşük tidal volüm yüksek pozitif ekspiriyum sonu basınç (PEEP) seviyelerinin uygulanmış olması pek olası gözükmemektedir. Bir başka çalışmada ise, 8 saat %100 oksijen ile ventile edilen hastaların bronkoskopik değerlendirmesi normal bulunmuştur⁴⁰. Plant PK ve ark.'nın⁴⁰ yaptığı bir çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi olan hastalarda respiratuar asidoz sıklığı araştırılmıştır. Uygun olmayan oksijen tedavisinin respiratuar asidoz ile bağlantılı olduğu ve yoğun bakım ihtiyacını artırdığı gösterilmiştir. Günümüze kadar pulmoner toksisitenin F_iO_2 'nin %60'dan yüksek olması sonucu olduğu düşünülmekteydi. Bu çalışmada tedavi protokollerinde, inspire edilen oksijen miktarından ziyade arterial oksijen basıncı ve satürasyonuna odaklanılması gerektiği vurgulanmaktadır. İntraoperatif O_2 uygulaması ile mortalite ilişkisinin değerlendirildiği 1440 olgu üzerine yapılan bir çalışmada, 2 yıl

hastalar takip edilmiştir. Per-operatif ve post-operatif %80 O₂ ile ventile edilen hastaların mortalite oranlarının %30 O₂ ile ventile edilen hastalarla karşılaştırıldığında yüksek olduğu bildirilmiştir⁴². Günümüzde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pulmoner inflamasyon için eşik oksijen değeri net değildir³⁶.

Rutin anestezi indüksiyonu sırasında optimal oksijen uygulamasının araştırıldığı bir çalışmada F_IO₂ %60 ve üzerinde olduğunda akciğerdeki atelektazik alanların belirgin derecede arttığı görülmüştür⁴³. Anestezi uygulamasında uzun dönem pulmoner oksijen toksisitesi, indüksiyon sırasında saf oksijen kullanımıyla oluşan birkaç dakikalık absorpsiyon atelektazisinden ayırt edilmelidir. Bu etki açık fakat çok zayıf ventile edilen akciğer alanlarındaki instabiliteden kaynaklanır. Ventilasyon perfüzyon oranının düşmesi (VA/Q) durağan taşıyıcı gaz olan azot (N₂) 'un alveollerden kaçışına böylece sağdan sola intrapulmoner şantın iki katına kadar artmasına neden olur³⁷. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda hiperoksi ilişkili absorpsiyon atelektazisi yüksek PEEP kullanılarak önlenabilir. Fareler üzerinde post-operatif hiperoksi ile karaciğer hasarının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, hiperoksinin iskemi sonrası karaciğer hasarında artışa neden olduğu gösterilmiştir⁴⁴. Bu sonuçlar karaciğer yetmezliği veya cerrahisinde optimal oksijen uygulamasının araştırılması gerektiğini göstermektedir.

2.3.2.2. Kardiyovasküler etkiler

Hiperoksi, kalp hızını azaltarak ve sistemik vazokonstriksiyonu artırarak kardiyak debiyi azaltır. Vazokonstriksiyonun özellikle serebral ve koroner dolaşımda belirgin olması nedeniyle fayda-risk dengesi tartışmalıdır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar esas olarak stabil hemodinamik koşullar altında gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle kardiyovasküler instabilite sırasındaki etki belirsizdir⁴⁵. Hiperoksi ilişkili vazomotor tonusta artma, dolaşımsal şok ilişkili hipotansiyona karşı kullanılan vazopressör ilaç miktarının azaltılmasına katkıda bulunmaktadır⁴⁰. Stamler ve ark.⁴⁶, hiperoksinin sistein bağlı Hb molekülünden (S-nitrosiothiol) lokal nitrik oksit (NO) salınımının azalmasına neden olarak, venöz oksijen basıncını artırdığını göstermişlerdir. Saf oksijen ventilasyonu, vazokonstriktör etkisi sayesinde koroner arterial oksijen basıncını artırır ve miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır. Sistemik enerji dengesine olumsuz bir etkisi bulunmamakta ve miyokardiyal laktat atılımını da artırmaktadır. Deneysel çalışmalar saf oksijen ventilasyonunun hepatik, splanknik ve böbrek dolaşımı üzerine kardiyak debinin yeniden

dağılımını değiştirerek kan akımını artırdığını ve organ fonksiyonunda iyileşme sağladığını göstermiştir. Ayrıca terapötik hiperoksi sayesinde enerji metabolizmasının karbonhidrata yönlendirilerek mitokondriyal solunum zincirinde artışa neden olduğu, böylece ATP üretiminin ve oksijen tüketiminin arttığı gözlenmiştir⁴⁷.

Oksijen tedavisinin Akut Koroner Sendrom (AKS)'da yararlı olduğuna dair çelişkiler bulunsa da sıklıkla kullanılmaktadır. Hayvan çalışmaları hiperoksinin koroner kan akımını azaltabileceğini göstermiştir⁴⁸. Hiperoksinin ayrıca konjestif kalp yetmezliği ya da MI öyküsü olan hastalarda, kardiyak debiyi düşürme, kan basıncını ve damar direncini artırma gibi sistemik hemodinamiye olumsuz etkileri olabilmektedir^{49,50}. Ayrıca bu hemodinamik değişiklikler dokulara kan akımını ve oksijen sunumunu azaltarak hipoperfüzyona neden olabilir. Suprafizyolojik oksijen basınçları beklenenin aksine kapiller oksijen taşımına çok az etki eder fakat refleks vazokonstriksiyonu tetikler⁵¹. ST elevasyonlu MI sonrası hiperoksinin etkilerinin araştırıldığı 441 hastada yapılan prospektif randomize çalışmada, mortalitenin hiperoksemi grubunda normoksemi grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür⁵². Shuvy M ve ark.'nın⁵³ çalışmasında, hipoksemik olmayan MI olgularında oksijen tedavisi verilmesinin miyokard hasarını, tekrarlayan enfarktüsü, aritmileri ve rezidüel enfarkt boyutunu artırdığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada hasta kabulünde bakılan PaO₂ değerleri ile uzun dönem mortalite ilişkisinde anlamlı fark görülmemiştir⁵⁴. Bazı çalışmalarda titrasyonla yapılan hiperoksinin faydası ve zararı olmadığı söylenmektedir. Ranchord AM ve ark.'nın⁵⁵ yaptığı çalışmada, kardiyak cerrahi sonrası YBÜ'de ilk 24 saatte hiperoksi maruziyetiyle mortalitenin ilişkisinin olmadığı görülmüştür.

Sepsisle ilgili yapılan 83 olguluk çalışmada hiperoksinin mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir⁵⁶. Hiperoksinin neden olduğu vazokonstriksiyon her ne kadar olumsuz bir özellik olsa da, bir başka çalışmada oksijen sunumunun bozulduğu şok tablolarında hemodinamik stabilizasyon sağlamanın yanında vücuttaki kanı bağırsak, karaciğer ve böbrek gibi hayati organlara yönlendirerek hepatik, splanknik ve renal perfüzyonu artırdığı ve böbrek fonksiyonlarında koruma sağladığı gösterilmiştir⁵⁷. Hiperoksi septik şok tablolarında vazomotor tonus ve kardiyak kontraktilitede düzensizlik oluşturarak hipotansiyona neden olan mediyatörlerden biri olan NO üretimini azaltır⁵⁸. Hiperoksi kan içinde çözünmüş oksijen miktarını artırarak apne durumlarında oluşabilecek hipoksemiye

geciktirebilir. Bu durum özellikle akut Hb eksikliği olan hemorajik şok, hemodilüsyon gibi durumlarda faydalı olabilir^{37,43,59}.

2.3.2.3. Serebral etkiler

Oksijen toksisitesinin santral sinir sistemi üzerindeki hasarı; dalgıçlarda suyun içerisinde iken 0.18 MPa (1.8 ATA) üzeri basınçlarda ve hiperbarik odalarda 0.28 MPa (2.8 ATA) üzerindeki basınçlarda olduğu gözlenmiştir. Bu tip yüksek basınçlı oksijen maruziyeti sonrasında oluşan toksisiteye Paul Bert etkisi denir. Paul Bert 1878 yılında ilk defa hayvanlarda oksijenin sebep olduğu konvülsiyonları tanımlamıştır⁶⁰. Hiperoksinin neden olduğu konvülsiyonların oksijen basınçları düşürüldükten sonra geri dönüşümlü olduğu, rezidüel nörolojik hasar bırakmadığı gösterilmiştir⁶¹. Santral sinir sisteminde oksijen toksisitesinin diğer semptomları: bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, bulanık görme, dezoryantasyon, dudak ve ağız seğirmesi, şaşkınlık, endişe hali, kulak çınlaması, solunum bozuklukları, göz seğirmesi ve anormallik hissidir.

İskemik serebrovasküler hastalıklarda rutin olarak verilen oksijen tedavisi de sorgulanmaktadır. Ronning OM ve ark.⁶²'nin randomize çalışmasında hipoksik olmayan hafif ya da orta derecede inme geçirmiş hastalarda uygulanan oksijen tedavisinin bir yıllık mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle hipoksik olmayan hastalara rutin oksijen tedavisi önerilmemektedir. Bir başka çalışmada normoksemi ve hipoksemiye göre kıyaslandığında hiperokseminin hastane ölümleriyle bağımsız ilişkisi olduğu gösterilmiştir⁶³.

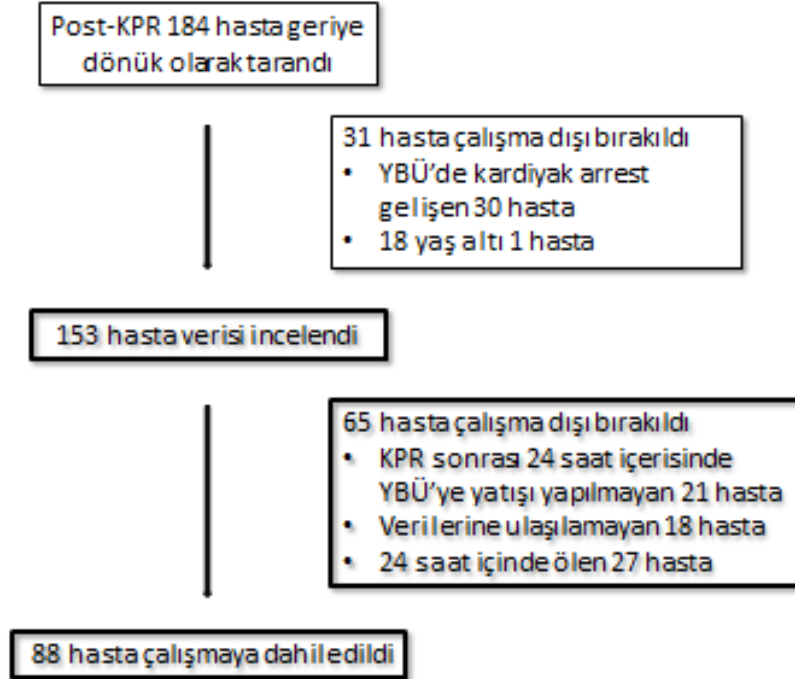
Teorik olarak travmatik beyin hasarında hiperoksinin indüklediği vazokonstriksiyonun oksijen sunumunda bozulma olmadan intrakraniyal basıncı azaltarak serebral perfüzyon basıncını artırdığı düşünülmektedir. Travmatik beyin hasarında hiperbarik ve normobarik hiperoksi uygulamasının serebral metabolizma üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada %100 oksijen 1,5 ve 1 atm basınç altında uygulanmıştır. Bu tedavi perikontüzyon alanlarında serebral metabolizmanın oksidatif biyogöstergelerini iyileştirmiş, intrakraniyal basıncı ve hipertansiyonu azaltmıştır. Hastaların 6 aylık takibinde mortalitenin azaldığı rapor edilmiştir⁶⁴. Bazı çalışmalarda PaO₂ 250mmHg'nin üstünde olduğunda hipokarbi ve hiperkarbiden bağımsız olarak iyileştirici etkili olduğu⁶⁵, beyin için gerekli ve güvenli olduğu, ayrıca akciğer için o kadar da zararlı olmadığı⁶⁶ bildirilmektedir. Fakat birçok

çalışmada da aşırı hiperokseminin hipoksi gibi zararlı olduğu, normoksemiye göre hastane ölümlerini artırdığı, kısa süreli fonksiyonel taburculuk ve mortaliteye olumsuz etkili olduğu gösterilmiştir^{67,68}.

Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda yüksek arterial oksijen seviyelerinin organ sistemleri üzerine olası etkileri araştırılmıştır. Başarılı kardiyopulmoner resüsitasyon tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda erken dönemde hiperokseminin sağkalıma ve hasta sonuçlarına olumsuz etkisini gösteren çalışmalar kadar, arterial oksijen seviyelerinin hasta sonuçlarına etkisiz olduğunu gösteren pek çok çalışma da mevcuttur. Bu nedenle ideal arterial oksijen seviyeleriyle ilgili net bir veri yoktur. Çalışmamızdaki birincil hedefimiz KPR sonrası yoğun bakıma kabul edilen hastaların erken dönem arterial oksijen seviyelerinin sağkalıma etkisini araştırmaktır. İkincil hedefimiz ise taburcu olan hastaların kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası erken dönem oksijen seviyelerinin, taburculuk esnasındaki nörolojik duruma ve organ yetersizliğine etkisini incelemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (BUÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 7 Haziran 2016 tarih ve 2016-11/12 no'lu Etik Kurul onayı alındı. BUÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ekim 2007 – 30 Ekim 2015 tarihleri arasında başarılı KPR tanısı alan hasta kayıtları incelendi. Mekanik ventilasyon uygulanmış, ilk 24 saat içinde AKG değerleri ölçülmüş erişkin olgular çalışmamıza dahil edildi. YBÜ'de tedavisi devam etmekte iken kardiyak arrest gelişen ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta verileri retrospektif olarak 15 Haziran 2016 – 15 Ağustos 2016 tarihleri arasında BUÜTF elektronik arşivinden elde edildi.



Şekil-1: Çalışmaya hasta dahil etme ve dışlama kriterleri

Toplam 153 hasta dosyası incelendi. Hastaların 21'i KPR sonrası 24 saat içerisinde YBÜ'ye yatışı yapılmaması nedeniyle, 27'si 24 saat içinde hayatını kaybetmesi nedeniyle, 18'inin verilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi (Şekil-1).

Hastaların Elmer J. ve ark.'nın¹ yaptıkları çalışmadaki arterial kan gazı seçim modeli örnek alınarak PaO₂ değerlerine göre 4 gruba ayrılması planlandı. PaO₂ değeri 60 mmHg'dan düşük olanlar hipoksemi, PaO₂ değeri 60-100 mmHg arasında olanlar normoksemi, PaO₂ değeri 100-300 mmHg arasında olanlar ılımlı hiperoksemi, PaO₂ değeri 300 mmHg'dan yüksek olanlar ciddi hiperoksemi olarak gruplandırıldı (Tablo-1). KPR sonrası ilk 24 saatte 6 saat aralıkla ölçülen 4 adet PaO₂ değeri incelenerek hiperoksemi için en yüksek değer baz alındı. Gruplar mortalite, nörolojik sonuçlar ve organ yetmezlik değerlendirmesi verilerine göre incelendi.

Tablo-1: Hastaların PaO₂ değerlerine göre gruplandırılması

Grup	PaO₂
Hipoksemi	< 60 mmHg
Normoksemi	60-100 mmHg
İlmlı Hiperoksemi	100-300 mmHg
Ciddi Hiperoksemi	>300 mmHg

Hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik bilgileri, eşlik eden sistemik hastalıklar (hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, malignite vb.), başarılı resüsitasyona ek olarak YBÜ yatış tanıları kaydedildi.

Hastaların yatış sırasında akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - APACHE II)⁶⁹ ve ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment-SOFA)⁷⁰ skorları hesaplandı. Başarılı resüsitasyon olgularında sağkalıma ve hasta sonuçlarına etkili faktörlerden KPR

başlangıç ritmi, spontan dolaşım geri dönüş zamanı, HYSY uygulanıp uygulanmaması değerlendirildi.

Hastaların kardiyak arrest öncesi nörolojik durumu Serebral Performans Kategorisi (Cerebral Performance Category-CPC)⁷¹ skoru ile belirlendi (Tablo-2). Taburcu olan hastaların CPC skorlamasına göre YBÜ'ye giriş ve çıkış değerleri arasındaki fark hesaplanarak arterial oksijen seviyelerinin hastaların nörolojik sonuçlarına etkisi araştırıldı.

Tablo-2: Cerebral Performance Category (CPC)-Serebral Performans Kategorisi Skorlaması (71)

CPC	CPC 1: İyi Serebral Performans Bilinci açık olup yeterli motor ve zihinsel kapasiteye sahiptir. Küçük psikolojik veya nörolojik defisitler (hafif disfazi, kısmi hemiparezi veya küçük kraniyal sinir anormallikleri) olabilir.
	CPC 2: Orta Serebral Yetmezlik Bilinç açıktır, gündelik aktivitelerini tam bağımsız veya minimal destekli sürdürebilir (hemipleji, epilepsi, ataksi, afazi ve kognitif bozukluk vb. olabilir).
	CPC 3: Ciddi Serebral Yetmezlik Bilinci açık olsa da ciddi serebral hasar nedeniyle yardıma muhtaçtır. Kısmen iletişim kurulabilir (geniş spektrum ambulatuar/amnestik sendrom veya normal kognitif durum ancak kuadripleji vb.).
	CPC 4: Koma/ Vejetatif durum Bilinç kapalı, çevre ile sözel veya psikolojik etkileşim yok.
	CPC 5: Beyin ölümü/ Ölüm

Hastaların YBÜ'ye yatışı sonrası ilk 24 saatteki AKG verileri 6 saatlik aralıklar halinde hazırlanan protokol formuna işlendi. Kan gazı değerlerinden PaO₂, PaCO₂ (arterial karbondioksit basıncı), mekanik ventilatördeki hastaya uygulanan ventilasyon (MV) modu, FiO₂ oranı incelendi. Hastaların parsiyel arterial oksijen basıncı inspire edilen oksijen fraksiyonuna bölünerek (PaO₂/FiO₂) Horowitz/hipoksemi oranları hesaplandı⁷².

Sistolik ve diyastolik arter basınçları, kalp atım hızları, vücut sıcaklıkları, laboratuvar değerleri kayıt altında alındı. Hipertansiyon (Sistolik Kan Basıncı (SKB)≥180mmHg), yüksek doz vazoaaktif ilaç gerektiren hipotansiyon (kardiyovasküler SOFA skoru 3-4), hipertermi (38.5 ve üstü ateş) ve hipoglisemiye (KŞ≤60 mg/dl) maruziyet kaydedilerek, çalışmamızdaki gruplar arasında mortaliteyi etkileyen anormal vital bulgular ve laboratuvar verileri açısından anlamlı fark olup olmadığı analiz edildi^{5,16,20}.

Hastaların yoğun bakım ve hastanede toplam kalış süreleri kaydedildi. Hastane içi ve yoğun bakım mortaliteleri kaydedilerek gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Mortalite ile sonuçlanan hastalarda beyin ölümü olup olmadığı ve donasyon gerçekleşip gerçekleşmemesi araştırıldı. Taburcu olan hastalarda nörolojik değerlendirmeye ek olarak SOFA skoru ile organ yetmezlik değerlendirmesi yapıldı. Ayrıca bu hastaların MV, diyaliz ve kardiyak pace gereksinimi kayıt edildi.

Tablo-3: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) - Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru⁷⁰

	1**	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂	≤400; MV var/yok	≤300; MV var/yok	≤200 ve MV	≤100 ve MV var
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB<70 mmHg	Dopamin≤5 ve herhangi bir dozda Dobutamin*	Dopamin>5 veya Adrenalin≤0.1 veya Noradrenalin 0.1*	Dopamin≤15 veya Adrenalin>0.1 veya Noradrenalin 0.1*
Karaciğer Bilirubin mg/dl	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek Kreatinin mg/dl veya idrar debisi	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 İdrar≤500ml/ Gün	>5 İdrar≤200ml/ Gün
Nörolojik GKS	13-14	10-12	6-9	<6

* Verilen adrenerjik ajanlar en az 1 saat µg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı

** Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.

MV:Mekanik ventilasyon, **OAB:**Ortalama arter basıncı, **GKS:**Glasgow Koma Skoru

İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmanın analizlerinde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Ayrıca bağımlı değişkenlerin sonucunu tahmin edebilecek en uyumlu model olan lojistik regresyon yöntemi kullanıldı. Lojistik regresyon analizinde bağımlı değişken olarak mortalite incelendi. Omnibus test kullanılarak modelin anlamlı olduğu doğrulandı (Tablo-4).

Tablo-4: Omnibus test

		Ki-Kare	Df	Sig.
Step 1	Step	56,784	15	,000
	Block	56,784	15	,000
	Model	56,784	15	,000

Tablo-5 modelin kullanılabilirliğinin test edildiği bir tablodur. Mortalitedeki değişimin bağımsız değişkenlerce açıklanma gücü %64 olarak bulundu. Bu değer yeterince güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Kurulan model ile yapılan tahminlerin %84 oranında başarısı mevcuttur.

Tablo-5: Analiz özeti

Model Summary			
Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	64,481 ^a	,475	,636

PaO₂ değerinin SOFA skoru ve CPC'ye etkisinin araştırılmasında analizi yaparken öncelikle parametrik testler denendi fakat varsayımlar sağlanamadığı için nonparametrik testler uygun görüldü. Kruskal-Wallis testi kullanılarak bu analizler yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 88 hasta geriye dönük olarak analiz edildi. Çalışmamızda hipoksemik grupta hasta olmadığı için hastalar; ciddi hiperoksemi, ılımlı hiperoksemi ve normoksemi olarak 3 grupta incelendi. Hastaların demografik verileri ve YBÜ'ye geliş yerleri Tablo-6'da verilmiştir. Hastaların 26'sı ciddi hiperoksemi, 42'si ılımlı hiperoksemi, 20'si normoksemi grubundadır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo-6: Hastaların demografik verileri ve YBÜ'ye geliş yerleri

	Ciddi Hiperoksemi (n=26)	İlmlı Hiperoksemi (n=42)	Normoksemi (n=20)	P
Yaş (ort.±s.s.)	53,2±20,6	55,9±18,8	60,1±15,3	0,481
Cinsiyet				
Kadın	10	15	6	0,834
Erkek	16	27	14	
YBÜ'ye geliş yeri				
Klinik	10	13	11	
AcilServis	12	17	7	
Ameliyathane	1	7	1	
Dış Merkez	2	5	0	
PACU	1	0	1	

PACU: Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi

Başarılı kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası YBÜ'ye kabul edilen hastaların diğer tanıları; başlıca enfeksiyöz durumlar, malignite ve travma idi. Hastaların yatışındaki diğer tanıları ayrıntılı olarak Tablo-7'de sunulmuştur.

Tablo-7: Hastaların YBÜ'ye yatışındaki diğer tanıları

	Ciddi Hiperoksemi	İlmlı Hiperoksemi	Normoksemi
	n	n	n
Pnömoni	5	11	4
ARDS	0	2	0
Peritonit	1	0	0
Sepsis	2	2	1
Malignite	2	4	2
ARY-KRY üstü ARY	2	2	3
SVH	0	1	0
Multipl Travma	4	2	2
MI	1	3	0
Status Epileptikus	0	1	0

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu, **ARY:** Akut Renal Yetersizlik, **KRY:** Kronik Renal Yetmezlik, **SVH:** Serebrovasküler Hastalık, **MI:** Miyokard İnfarktüsü

Hastaların mevcut yandaş hastalıkları Tablo-8'de görülmektedir. Yandaş hastalığı olmayan hastaların gruplar arasındaki dağılımında istatistiksel fark bulunmadı (P=0,146).

Tablo-8: Hastaların mevcut yandaş hastalıkları

	Ciddi Hiperoksemi	İlmlı Hiperoksemi	Normoksemi	P
	n	n	n	
Yandaş Hastalık				
DM	6	9	8	
KAH	5	21	10	
Karaciğer Hastalığı	1	1	0	
Renal Hastalık	2	6	1	
Malignite	5	5	7	
SVH	4	6	1	
KOAH	3	2	1	
Yok	10	10	3	0.146

DM: Diyabetes Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **SVH:** Serebrovasküler Hastalık, **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Grupların kardiyak arrest başlangıç ritimleri ve kardiyak arrest öncesi nörolojik skorları (CPC skorlaması)'na göre dağılımı Tablo-9'da görülmektedir.

Tablo-9: Hastaların kardiyak arrest başlangıç ritimleri ve kardiyak arrest öncesi CPC skorları

	Ciddi Hiperoksemi	İlmlı Hiperoksemi	Normoksemi
	n	n	n
KPR başlangıç ritmi			
Asistoli	19	33	15
VF	7	6	5
NEA	0	2	0
Bradikardi	0	1	0
Kardiyak arrest öncesi nörolojik skor			
CPC I	20	30	13
CPC II	3	12	6
CPC III	3	0	1

VF: Ventriküler Fibrilasyon, **NEA:** Nabızsız Elektriksel Aktivite, **CPC:** Serebral Performans Kategorisi

YBÜ'ye kabulde değerlendirilen APACHE II skoru ve SOFA skoru gruplar arasında karşılaştırıldığında normoksemi grubunda anlamlı olarak yüksektir ($P=0,026$, $P=0,004$). Normoksemi grubunda Horowitz oranı, ılımlı ve ciddi hiperoksemi grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktür ($P<0.05$). Kardiyak arrest sonrası spontan dolaşımın dönüş zamanı ve ilk 24 saatteki ortalama laktat değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo-10).

Tablo-10: Grupların spontan dolaşımın dönüş zamanı, organ yetmezlik skorları, Horowitz oranları ve laktat değerleri açısından karşılaştırılması

	Ciddi Hiperoksemi		İlmlı Hiperoksemi		Normoksemi		P
	Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%		
Spontan Dolaşımın Dönüş Zamanı	15,2 ± 12,9	19,5 ± 15,7	15,6 ± 9,9			0,467	
APACHE II	24,7 ± 10,8	23,3 ± 7,6	28,6 ± 7,1			0,026	
SOFA Geliş	7,5 ± 3,1	9,3 ± 4,0	12,1 ± 5,2			0,004	
Laktat	36,4 ± 32	26,4 ± 24,1	44,3 ± 30,2			>0,05	
PaO₂/FiO₂	358 ± 258	254 ± 120	135 ± 67			<0,05	

APACHE II: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II, **SOFA:** Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru

Tablo-11’de hastalarda ilk 24 saatte HYSY uygulanıp uygulanmadığı, şok tablosu veya yüksek doz vazokatif ilaç kullanımı olup olmadığı, hipertansiyon, hipertermi ve hipoglisemi varlığı gruplar arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-11: Grupların HYSY, anormal vital bulgular ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

	Ciddi Hiperoksemi		İlmlı Hiperoksemi		Normoksemi		P
	n		n		n		
HYSY	(+)	7	11	3			0,570
	(-)	19	31	17			
Hipertansiyon	(+)	5	3	1			0,190
	(-)	21	39	19			
Şok/Yüksek Doz Vazoaktif İlaç Kullanımı	(+)	6	14	9			0,292
	(-)	20	28	11			
Hipertermi	(+)	2	6	2			0,690
	(-)	24	36	18			
Hipoglisemi	(+)	3	2	2			>0,05
	(-)	23	40	18			

HYSY:Hedefe Yönelik Sıcaklık Yönetimi

Hastaların taburculuk değerlendirmelerinde organ yetmezlik destek sistemleri (kardiyak pace, mekanik ventilatör, diyaliz) kullanımı Tablo-12’de görülmektedir. Ciddi hiperoksemi grubunda diyaliz kullanımı anlamlı olarak yüksektir ($P<0,05$).

Tablo-12: Taburculukta organ yetmezlik destek sistemi kullanımı

		Ciddi	İlmlı	Normoksemi	P
		Hiperoksemi	Hiperoksemi		
		n	n	n	
Kardiyak Pace	(+)	1	1	0	>0.05
	(-)	14	19	3	
Diyaliz	(+)	5	0	0	<0.05
	(-)	10	20	3	
Mekanik Ventilatör	(+)	2	6	1	0,465
	(-)	13	14	2	

Çalışmamızda lojistik regresyon analizi uygulanarak mortaliteyi etkileyen faktörler değerlendirildi (Tablo-13). Bu değişkenler içinde APACHE II skoru arttığında mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır ($P=0,008$). YBÜ’ye giriş SOFA skoru arttığında da mortalite oranı anlamlı şekilde artmaktadır ($P=0,024$). Hipoglisemi varlığının, HYSY uygulamasının, PaO_2/FiO_2 oranının, PaO_2 değerlerinin mortaliteye etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P=0,077$, $P=0,173$, $P=0,56$, $P=0,77$).

Tablo-13: Lojistik regresyon analizine göre mortaliteyi etkileyen değişkenler

Lojistik Regresyon Analizine Göre Mortaliteyi Etkileyen Değişkenler						
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
APACHE II	,158	,060	7,066	1	,008	,854
SOFA	,340	,151	5,105	1	,024	,712
Hipoglisemi	2,280	1,288	3,133	1	,077	,102
PaO2	,247	,850	,085	1	,771	1,281
HYSY	1,023	,751	1,857	1	,173	,359
PaO2/FiO2	,002	,003	,327	1	,568	1,002

HYSY: Hedefe Yönelik Sıcaklık Yönetimi, **APACHE II:** Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II, **SOFA:** Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru

Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası takip edilen olgularda hasta sonuçlarını etkileyen faktörlerden yaş, KPR başlangıç ritmi, spontan dolaşımın geri dönüş zamanı, şok, hedefe yönelik sıcaklık yönetimi uygulaması, hipoglisemi varlığı, hipertermi ve hipertansiyon maruziyeti çalışmamızdaki gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo-6, 9, 10, 11). APACHE II ve YBÜ'ye geliş SOFA skoru normoksemi grubunda ılımlı ve ciddi hiperoksemi gruplarıyla karşılaştırıldığında yüksektir, ancak ılımlı hiperoksemi ve ciddi hiperoksemi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo-10). Böylece bizim çalışmamızda ılımlı hiperoksemi ve ciddi hiperoksemi gruplarındaki hastalar hasta sonuçlarını etkileyen faktörler açısından standardize edilmiştir^{5,16,20}.

YBÜ mortalitesi açısından karşılaştırıldığında normoksemi grubunun mortalitesi ciddi hiperoksemi ve ılımlı hiperoksemi grubuna göre anlamlı olarak yüksektir (P=0,14). Ciddi hiperoksemi ve ılımlı hiperoksemi grupları arasında YBÜ mortalitesi açısından fark görülmedi. Hastane mortalitesi değerlendirmesinde normoksemi grubunda ılımlı ve ciddi hiperoksemi grupları ile karşılaştırıldığında mortalite yüksektir (P=0,012). Ciddi hiperoksemi grubunda ılımlı hiperoksemi grubuna göre hastane mortalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo-14).

Tablo-14: Grupların YBÜ mortalitesi ve hastane mortalitesi açısından karşılaştırılması

		Ciddi	İlmlı	Normoksemi	P
		Hiperoksemi	Hiperoksemi		
		n	n	n	
YBÜ Mortalitesi	Var	10	20	16	0,014
	Yok	16	22	4	
	Var	11	22	17	
Hastane Mortalitesi	Yok	15	20	3	0,012

Çalışmamızın bir diğer sonucu olan PaO₂ değerleri ile hastaların hastane taburculuğu esnasındaki nörolojik sonuçlarının ilişkisi Tablo-15'de görülmektedir. Kardiyak arrest öncesi ve hastane taburculuğunda CPC skorları arasındaki fark değerlendirildiğinde gruplar arasında nörolojik sonuçlarda anlamlı fark görülmedi (P=0,209).

Tablo-15: Kruskal Wallis testi ile PaO₂–CPC skoru ilişkisi

	PaO ₂		Ki-Kare	P değeri
CPC	Ciddi Hiperoksemi	15		
	İlımlı Hiperoksemi	20		
	Normoksemi	3		
	Toplam	38	3,131	0,209

CPC: Serebral Performans Kategorisi

Hiperokseminin organ yetersizliğine etkisinin incelenmesi amacıyla hastane taburculuğunda değerlendirilen SOFA skorlamasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P=0,387) (Tablo-16).

Tablo-16: Kruskal Wallis testi ile PaO₂–SOFA skoru ilişkisi

	PaO ₂		Ki-Kare	P değeri
SOFA	Ciddi Hiperoksemi	15		
	İlımlı Hiperoksemi	20		
	Normoksemi	3		
	Toplam	38	1,901	0,387

SOFA: Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru

5. TARTIŞMA

Günümüzde tedavi seçeneklerinin gelişmesine rağmen Post-KPR hastalarda mortalite hala yüksek seyretmektedir. Bunun sebebi post-kardiyak arrest sendromu olarak tanımlanan, anoksik beyin hasarı, miyokardiyal disfonksiyon ve yaygın iskemi-reperfüzyon hasarıdır⁷³. Kardiyak arrest sonrası iskemiye maruz kalan alanların reperfüzyonuna bağlı olarak reaktif oksijen ürünlerinde artış meydana gelir. Bu durum mitokondriyal oksidatif metabolizmada azalmaya neden olarak normal enzimatik aktiviteyi bozar ve hücre ölümü meydana gelir. Hiperoksi maruziyeti ise oksidatif stresi artırır, pirüvat dehidrogenaz kompleksinde ciddi oranda azalmaya neden olur, oksidatif enerji metabolizmasını bozar ve beyin lipidlerinde oksidasyonu artırır. Bu etkiler özellikle beyinde ciddi histopatolojik değişikliklere yol açarak nörolojik defisit oluşmasına neden olabilir⁶.

Post-KPR hastaların YBÜ'deki ilk AKG dikkate alındığında hiperoksemi sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda incelenen 88 hastanın 26'sında ciddi hiperoksemi, 42'sinde ılımlı hiperoksemi bulunmuştur. International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) post-KPR hastalarda hiperoksiden kaçınılması gerektiğini ve SpO₂'nin %94-96 arasında tutulmasını önermektedir. Amerikan Kalp Birliği'nin 2015 yılında güncellenen resüsitasyon kılavuzu SpO₂ %100 iken FiO₂'nin düşürülmesi gerektiğini, hipoksiye bağlı organ hasarından kaçınmak için de SpO₂'nin %94'ün üzerinde tutulması gerektiğini bildirmektedir⁵. Günümüzde hiperoksi maruziyetinin hücresel düzeyde zararlı olduğu ve hasta sonuçlarını etkileyebileceği genel kabul görmüş bir durumdur ancak maruziyete bağlı nörolojik hasar oluşumu ya da mortaliteye etkisi konusunda görüş birliği yoktur.

Bizim çalışmamızdaki en dikkat çekici bulgu kardiyak arrest sonrası başarılı resüsitasyon uygulanmış hastalarda ilk 24 saatteki hiperoksi maruziyetinin hasta sonuçlarına etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmamasıdır. Çalışmamızda özellikle ılımlı hiperoksemi ve ciddi hiperoksemi gruplarındaki hastalar, hasta sonuçlarını etkileyen faktörler açısından iyi standardize edilmiştir. Ciddi hiperoksemi ve ılımlı hiperoksemi karşılaştırıldığında mortalite, nörolojik sonuçlar ve organ yetersizliği skorlaması açısından

anlamli fark gorulmemesi nedeniyle, bizim calismamiz ciddi hiperokseminin hasta sonuclarina istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadigini gostermektedir. Ancak normoksemi grubundaki hastaların YBÜ'ye kabul edildiğindeki APACHE II ve SOFA değerleri diğer iki gruba göre belirgin şekilde yuaksektir. Bu durum normoksemi grubunda, önceki calismaların sonuçlarıyla^{1,6,74} kıyaslandığında bir paradoks gibi gözükken, mortalite oranının yüksek olmasını açıklayabilir.

Kilgannon J.H. ve ark.'nın⁶ calismasında, hiperoksemi ($PaO_2 > 300$ mmHg) grubundaki hastalar, normoksemi ve hipoksemi grupları ile karşılaştırılmıştır. Hiperoksemi grubunda hasta mortalitesi daha yüksek ve hastane taburculuğu daha düşük bulunmuştur. Bu calismada hasta bilgileri hastane veri tabanlarından alındığı için bakılan AKG değerleri ilk 24 saate ait olmayabilir. Ayrıca YBÜ'ye başvuru sonrası tek AKG değeri referans alınarak gruplar oluşturulmuştur. En önemli kısıtlamalarından biri ise hastalara HYSY uygulanıp uygulanmadığının değerlendirilmemesidir. Tek merkezli, 170 hasta üzerinden yapılan bir calismada sadece HYSY uygulanmış hastalar calismaya dahil edilmiştir. Hastaların ilk 24 saatteki en yüksek PaO_2 değeri baz alınmıştır ve yaşıyan hasta grubunun ortalama PaO_2 değeri daha düşük bulunmuştur⁷⁴. Bizim calismamızdaki AKG değerlerinin tamamı ilk 24 saate aittir. Altı saat aralıkla 4 kan gazı örneği bakılması sayesinde hiperoksiye maruz kalan hastalar daha doğru değerlendirilebilmiştir. Hastalara HYSY uygulanıp uygulanmadığına göre değerlendirme yapılmış ve karşılaştırılan gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Bir başka calismada hastalar bizim calismamızda olduğu gibi ılımlı hiperoksemi ($PaO_2: 100-300$ mmHg) ve ciddi hiperoksemi ($PaO_2 > 300$ mmHg) olarak sınıflandırılmış ve ciddi hiperoksemi grubunda mortalitenin yüksek olduğu, ılımlı hiperoksemi grubunda ise normoksemi grubuna göre mortalite açısından fark olmadığı gösterilmiştir¹. Bu calismadaki hastalara saatlik PaO_2 değeri bakılarak, kardiyak arrest sonrası ilk 24 saatteki kümülatif oksijen maruziyeti hesaplanmaya çalışılmıştır. Fakat bu hesaplama yapılırken retrospektif bir calisma olması nedeniyle saatlik AKG'ye ulaşamadığı zaman SpO_2 değerine göre tahmini PaO_2 değeri verilerek hesaplama yapılmıştır. Bu da calismamın güvenilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca maruziyet süresi ile ilgili veri yoktur. Hiperoksemi grubunun ne kadar süre ile yüksek oksijene maruz kaldığı belirtilmemiştir ve maruziyet süresi ile hasta sonuçları arasındaki ilişkiyi gösteren bir veri de yoktur. Bizim

çalışmamızda altı saatlik aralıklarla bakılan AKG değerlerinden en yüksek olan değere göre gruplandırma yapılmıştır.

Helmerhorst ve ark.⁷⁵ tarafından yapılan derlemede, 2008-2015 yılları arasında, hiperoksinin mortalite ve hasta sonuçlarına etkisini araştıran 25 çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda genel olarak hiperoksi maruziyetinin mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir. Oksijenin etkilerinin zaman ve doz bağımlı olduğu; özellikle ilk AKG'deki hiperoksemi varlığının ve O₂'nin yükseklik seviyesi ile maruziyet süresinin hasta sonuçlarını kötüleştirdiği gösterilmiştir. Ancak hasta gruplarının heterojen olması nedeniyle optimal oksijen seviyesinin belirlenmesi için daha fazla kanıt olması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu derlemede klinisyenlerin kritik hastalarda doku hipoksisini önlemek için içgüdüsel olarak yüksek FiO₂ ve PEEP kullanabildiği belirtilmiştir. Bu nedenle hastalarda oluşan hiperoksemi, hastalığın ciddiyetini gösteren bir belirteç olabilir. Bir başka derlemede değerlendirilen hasta gruplarının heterojen olması nedeniyle bulguların dikkatli yorumlanması gerektiği vurgulanarak, hiperokseminin (PaO₂>300mmHg) yüksek hastane mortalitesi ile korele olduğu sonucuna varılmıştır⁷⁶. Nelskylä ve ark.⁷⁷ çalışmasında, hastane dışı kardiyak arrest olgularında spontan dolaşımın geri dönüş zamanının daha uzun olması ve YBÜ'ye ulaşmada yaşanan gecikme nedeniyle hiperoksiye daha fazla maruz kaldıkları, bu nedenle de hasta prognozlarının daha kötü sonuçlandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastane içi ve hastane dışı kardiyak arrest olgularının ayırım yapılmadan incelenmesi nedeniyle bu açıdan objektif bir değerlendirme yapılamamakla birlikte, hastaların yoğun bakıma geliş yerleri acil servis, klinik, dış merkez, ameliyathane ve PACU olarak kaydedilmiş ve istatistiksel olarak incelenmiştir. Çalışmamızın tek merkezli olması, KPR sonrası hastaların ilk 24 saatte yoğun bakıma alınması ve ilk 24 saatte çoklu AKG ölçümü yapılması sayesinde hastaların erken dönemdeki hiperoksi maruziyeti daha doğru değerlendirilmiştir.

Roberts ve ark.⁷⁸'nin prospektif, çok merkezli, kohort çalışmasında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 farklı hastanede 2013 temmuz ve 2017 mart tarihleri arasında takip edilen kardiyak arrest sonrası başarılı resüsitasyon tanılı olgular incelenmiştir. 280 olgunun dahil olduğu çalışmada hastaların tamamına ilk 24 saat HYSY uygulanmış, 1 veya daha fazla AKG analizinde PaO₂ değerinin 300 mmHg'nin üzerinde olması hiperoksemi olarak tanımlanmıştır. Çalışmada erken dönem hiperoksi maruziyetinin mortaliteyi artırdığı ve

hastane taburculuğunda kötü nörolojik sonuçlar açısından bağımsız bir belirteç olduğu bulunmuştur. Bu çalışma prospektif olmasına rağmen nöron spesifik enolaz (NSE) ve S100B gibi nörolojik hasarı gösteren parametreler değerlendirilmemiştir. İlimli hiperkapninin hasta sonuçlarına olumlu etkisini gösteren çalışmaların aksine bu çalışmadaki hiperoksemik hasta grubunda PaCO₂ düzeyi düşük görünmektedir⁷⁹.

Yukarıda bahsedilen çalışmaların aksine birçok güncel çalışmada ise hiperoksinin mortaliteyi artırmadığı bildirilmektedir^{73,75,80,81}. Humaloja ve ark.⁸¹'nin yaptığı çalışmada üçüncü düzey YBÜ'lerde 2005-2013 yılları arasında kardiyak arrest sonrası başarılı resüsitasyon tanısıyla takip edilen 1110 olgu retrospektif değerlendirilmiş ve spontan dolaşıma dönüş sonrası ilk 2 saat içindeki AKG dikkate alınmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi ılımlı hiperoksemi ve ciddi hiperoksemi grupları normoksemi ile kıyaslanmış, hastaların nörolojik değerlendirmesinde CPC skoru kullanılmış, iyi nörolojik sonuç CPC: 1-2 ve kötü nörolojik sonuç CPC: 3-5 olarak belirlenmiştir. Bir yılın sonunda mortalite ve nörolojik sonuçlar açısından gruplar karşılaştırılmış ve hiperoksemi maruziyetinin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmaya göre hiperoksemi varlığı uzun dönem hasta sonuçlarını etkilememektedir.

Helmerhorst ve ark.⁷⁵ tarafından yapılan bir çalışmada, PaCO₂ düzeylerinin hasta sonuçlarını etkileyebileceği, hipokarbi ve hipokseminin mortaliteyi artırdığı, hiperokseminin ise etkilemediği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ilk 24 saatte hiperkapninin (PaCO₂>45mmHg) hasta sonuçlarını iyileştirdiği, hiperokseminin (PaO₂>300mmHg) mortaliteye etkisiz olduğu bildirilmiştir⁷³. Bu çalışmada ilk 24 saatteki tüm AKG değerleri göz önüne alınmış ve AKG bakılma aralıklarına göre geçen süreler hesaplanarak kümülatif hiperoksi maruziyeti değerlendirilmiştir. Ayrıca sadece hastane dışı kardiyak arrest olguları çalışmaya dahil edilmiştir. Bellomo ve ark.⁸⁰ çok merkezli çalışmasında, hiperokseminin yaygın karşılaşılan bir durum olmadığı (%10,6) ve mortaliteyi etkilemediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %47'sinde ılımlı hiperoksemi, %29'unda ciddi hiperoksemi gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda değerlendirilen bir başka parametre de Post-KPR hastalarda hiperoksi maruziyetinin hastaların nörolojik sonuçlarına etkisidir. Kardiyak arrest öncesi ve hastane taburculuğu CPC skorları değerlendirildiğinde bizim çalışmamıza göre hiperoksi maruziyetinin hastaların nörolojik sonuçlarına etkisi yoktur.

Günümüzde Post-KPR hastaların bakımında nörolojik koruma amacıyla önerilen tek tedavi yöntemi HYSY uygulamasıdır. Yapılan çalışmaların artmasıyla hiperokseminin mortaliteyi artırabileceği ve hastaların nörolojik sonuçlarını kötüleştirebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle Post-KPR hastaların bakımında nörolojik koruma amacıyla hiperoksemiden kaçınılması gerektiği 2015 yılında yayınlanan Amerikan Kalp Birliği'nin resüsitasyon kılavuzunda yer almıştır⁵.

Roberts ve ark.⁷⁸'nin prospektif çalışmasında hiperoksi maruziyet süresi ile nörolojik hasarın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Hastaların $PaO_2 > 300$ mmHg olan iki kan gazı arasındaki süre hesaplanarak hiperoksemi maruziyet süreleri ölçülmüş, 1 saat üstünde hiperoksemi maruziyetinin kötü nörolojik sonuçları %3 oranında artırdığı bulunmuştur. Tamamı HYSY uygulanmış Post-KPR hastaların incelendiği bir başka çalışmada yüksek PaO_2 düzeylerinin hastaların nörolojik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır⁷⁴. CPC 1 ve 2 iyi, 3 ve üzeri kötü nörolojik sonuç kabul edilerek değerlendirme yapılmıştır. Hastalar ilk 24 saatteki en yüksek PaO_2 düzeyine göre değerlendirildiğinde $CPC \geq 3$ hastaların ortalama PaO_2 değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Elmer ve ark.¹, bizim çalışmamızda olduğu gibi hastaları ciddi hiperoksemi ve ılımlı hiperoksemi olarak gruplandırmıştır. Bu çalışmada gruplar arasında CPC skorlaması açısından anlamlı fark görülmemiştir. Nörolojik değerlendirme yapılan başka bir çalışmada AKG aralarındaki süreler hesaplanmış ve iki ölçüm arasında PaO_2 değerleri sabit kabul edilerek ilk 24 saatteki kümülatif oksijen maruziyeti gözlenmiştir. Hastaların nörolojik sonuçlarıyla oksijen maruziyeti arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca CPC skorlamasına göre iyi nörolojik sonuçlara (CPC:1-2) sahip hastaların ortalama PaO_2 değeri kötü nörolojik sonuçlara ($CPC \geq 3$) sahip hastalara göre daha yüksek bulunmuştur⁷³. Kuisma ve ark.⁸²'nin randomize çalışmasında hastalar spontan dolaşıma dönüş sonrası ilk bir saatte uygulanan FiO_2 seviyelerine göre iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında nörolojik hasarı gösteren NSE ve S100B belirteçleri açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda ayrıca Post-KPR hastaların ilk 24 saatteki PaO_2 değerleri ile hastane taburculuğundaki organ yetersizliği ilişkisine bakılmıştır. Organ yetersizlik değerlendirmesi için SOFA skoru kullanılmıştır. Gruplar arasında hastaların oksijen seviyeleri ile YBÜ çıkış SOFA skoru arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Post-KPR hastalarda hiperoksi maruziyeti ile organ yetersizliği ilişkisini inceleyen araştırma sayısı yetersizdir. Reperfüzyon sonrası oluşan serbest oksijen radikallerinin teorik olarak organ hasarına neden olabileceği düşünülse de klinik çalışmalarda kanıtlanamamıştır. Elmer ve ark.¹ hiperokseminin antioksidan rezervi azaltmadığı için bazı durumlarda yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ilk 24 saatte ılımlı hiperoksemiye (PaO₂:100-300mmHg) maruz kalan Post-KPR hastaların SOFA skoru, hipoksemik gruba göre daha düşük bulunmuştur. İlimli hiperokseminin ekstraserebral organ fonksiyonunu iyileştirdiği söylenebileceği ancak serebral oksidatif stresi nasıl etkilediğinin araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Bu çalışmada organ yetersizliğinin değerlendirilmesinde hipoksemik grup ile kıyaslandığında ılımlı hiperokseminin yararlı olduğu vurgulanmıştır ancak bu ılımlı hiperokseminin mutlak anlamda yararlı olduğunu göstermez. İlimli hiperokseminin yararlı olduğunu söyleyebilmek için normoksemi ile karşılaştırılması gerekir. Bizim çalışmamızda ılımlı hiperoksemi grubu normoksemi grubu ile karşılaştırıldığında organ yetersizliği açasından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle ılımlı hiperokseminin ve ciddi hiperokseminin ekstraserebral organ fonksiyonuna etkisinin olmadığı söylenebilir. Vaahersalo ve ark.⁷³ PaO₂ ve PaCO₂ değerlerinin SOFA skorunu etkilemediğini bildirmişlerdir. Nörolojik hasar morbidite ve mortalite ile ilişkili iken multiorgan yetmezliği mortalitenin en önemli sebebidir.

Bray EJ ve ark.⁸³ tarafından yapılan çok merkezli, tek kör, randomize, paralel grup, kontrollü çalışmada erişkin hastane dışı kardiyak arrest olgularında erken dönem oksijen titrasyonunun sağkalıma etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Bu amaçla hastalara spontan dolaşıma dönüş sonrası YBÜ'ye ulaşana kadar olan dönemde farklı seviyelerde oksijen uygulanması planlanmış ve hastalar iki gruba ayrılmış: Birinci gruba SpO₂ değerinin %90-94 aralığında olması hedeflenerek 2-4 L/dk, ikinci gruba SpO₂ değerinin %98-100 aralığında olması hedeflenerek 10L/dk oksijen uygulanması planlanmıştır. Çalışma devam etmekte iken ara dönem değerlendirmesi 2019 yılında yayınlanmıştır. Ara değerlendirme sonuçlarına göre yapılan pilot çalışmada oksijenin akım seviyesi değiştirilerek (2-10 L/dk) hastaların SpO₂ seviyesi hedef değerler arasında tutulabilmiştir. Araştırmanın sonuçlanabilmesi için tahmini olarak 3 yıla daha ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir. Çalışmanın öncelikli amacı sağkalım ve nörolojik sonuçların araştırılmasıdır. Bu çalışma spontan dolaşıma dönüşten hemen sonra oksijen titrasyonu yapılan ilk prospektif

çalışmadır. Şimdiye kadar hiperoksinin hasta sonuçlarına zararlı etkisini gösteren çalışmalar olsa da bu alandaki belirsizliğe önemli bir katkısı olabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır: Çalışmamız tek merkezli olup dahil etme kriterlerimize uygun olan 88 hasta sayısı azdır. Hastaların PaO₂ değerlerine göre dört gruba ayrılması planlanmış, hipoksemik grupta hasta bulunmadığı için normoksemi ve hiperoksemi grubundaki hastalar hipoksemik grup ile karşılaştırılamamıştır. Ciddi hiperoksemi ve ılımlı hiperoksemi grubundaki hastaların organ skorları ve YBÜ'ye girişteki vital ve laboratuvar bulguları normoksemi grubuna göre daha olumludur. Bu nedenle normoksemi grubunun hasta sonuçlarının diğer iki gruba göre kıyaslandığında daha kötü olması beklenen bir bulgu olabilir. Hastaların nörolojik sonuçlarını etkileyen bir durum olan HYSY tüm hastalara uygulanmamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda; hastaların kardiyak arrest sonrası erken dönem oksijen seviyelerinin hasta sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Post-KPR hastalarda ilk 24 saatte hiperoksi maruziyeti ile mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Hiperoksemi ılımlı ve ciddi şeklinde kategorize edilerek hasta taburculuğunda SOFA skoru değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak farklı seviyelerde hiperokseminin organ yetmezliği skorlamasına anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca hiperoksi maruziyetinin hastaların nörolojik sonuçlarını olumsuz etkilediğine dair bir bulgu saptanmamıştır.



7. ÖZET

Hiperoksinin hücresel düzeyde zararlı olduğu genel kabul görmüş bir durumdur ancak kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası erken dönemde hiperoksi maruziyetinin nörolojik hasar oluşumuna ya da mortaliteye etkisi konusunda görüş birliği yoktur.

Çalışmamızın amacı kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası yoğun bakıma kabul edilen hastaların erken dönem arterial oksijen seviyelerinin hasta sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmamıza 1 Ekim 2007 – 30 Ekim 2015 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde başarılı kardiyopulmoner resüsitasyon tanısıyla takip edilen hastalar dahil edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi elektronik arşivinden alındı.

Çalışmaya dahil etme kriterlerimize uygun olan 88 hasta geriye dönük olarak analiz edildi. PaO₂ değerlerine göre hastaların 4 gruba (Ciddi hiperoksemi: PaO₂>300mmHg, İlimli hiperoksemi: PaO₂:100-300mmHg, Normoksemi: PaO₂:60-100 mmHg ve Hipoksemi: PaO₂<60mmHg) ayrılması planlandı¹. Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası ilk 24 saatte 6 saat aralıkla ölçülen 4 adet PaO₂ değeri incelenerek hiperoksemi için en yüksek değer baz alındı. Çalışmamızda hipoksemik grupta hasta olmadığı için hastalar; ciddi hiperoksemi, ılımlı hiperoksemi ve normoksemi olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların mortalite, nörolojik sonuçlar ve organ yetmezlik değerlendirmeleri yapıldı. Nörolojik değerlendirmede CPC skoru, organ yetersizliği değerlendirmesinde SOFA skoru kullanıldı.

Çalışmamızda yoğun bakım ve hastane mortalitesi açısından yapılan değerlendirmelerde normoksemi grubunun mortalitesi ılımlı ve ciddi hiperoksemi gruplarıyla karşılaştırıldığında yüksek bulundu (P=0,014, P=0,012). İlimli hiperoksemi ve ciddi hiperoksemi grupları arasında yoğun bakım ünitesi ve hastane mortalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hiperoksi maruziyetinin hastaların nörolojik sonuçlarını olumsuz etkilediğine dair bir bulgu saptanmadı (P=0,209). Ayrıca hiperoksemisinin hastane taburculuğunda organ yetersizliğine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı bulundu (P=0,387). Sonuç olarak kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası

yoğun bakıma kabul edilen hastalarda hiperokseminin hasta sonuçlarına olumsuz etkisinin olduğuna dair bulgu saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Kardiyak arrest, resüsitasyon, hiperoksemi, mortalite, yoğun bakım, organ yetersizliği, CPC, SOFA



8. ABSTRACT

It is generally accepted that hypoxia is destructive at the cellular level but there is no consensus on the effect on neurological damage formation or mortality in the early period after cardiopulmonary resuscitation of hypoxia exposure.

The purpose of our study; to investigate the effect of early arterial oxygen levels on patient outcomes of patients admitted to intensive care after cardiopulmonary resuscitation. Patients who were followed up between 1 October 2007 and 30 October 2015 in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit with successful cardiopulmonary resuscitation were included in our study. The clinical and laboratory data of the patients were taken retrospectively from the electronic archive of the Bursa Uludağ University faculty of medicine.

88 patients eligible for inclusion in the study were analyzed retrospectively. Patients were planned to be divided into 4 groups according to PaO_2 values (severe hyperoxemia: $\text{PaO}_2 > 300 \text{ mmHg}$ moderate hyperoxemia: $\text{PaO}_2: 100-300 \text{ mmHg}$ normoxemia: $\text{PaO}_2: 60-100 \text{ mmHg}$ and hypoxemia: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$). In the first 24 hours after cardiopulmonary resuscitation, 4 PaO_2 values measured at 6 hour intervals were examined and the highest value was taken as the basis for hyperoxemia. In our study, since there were no patients in the hypoxemic group; The patients were divided into 3 groups as severe hyperoxemia, moderate hyperoxemia and normoxemia. Patients were evaluated for mortality, neurological outcomes and organ failure. CPC score was used for neurological evaluation, SOFA score was used for organ failure evaluation.

In our study, the mortality of the normoxemia group was found to be higher compared to the moderate and severe hyperoxemia groups in the evaluations made in terms of the mortality of the patients in the intensive care unit and the hospitalized patients ($P: 0,014$, $P: 0,012$). There was no statistically significant difference between the moderate hypoxemia and severe hypoxemia groups in terms of the mortality of intensive care patients and hospitalized patients. There was no evidence that exposure to hyperoxemia had negative effects on patients neurological outcomes ($P: 0,209$). It was also found that hyperoxemia had no significant effect on organ failure in hospital discharge ($P: 0,387$). As a result, there

was no evidence that hyperoxemia had a negative effect on patient outcomes in patients admitted to intensive care after cardiopulmonary resuscitation.

Keywords: Cardiac arrest, resuscitation, hyperoxemia, mortality, intensive care, organ failure, CPC, SOFA



10. KAYNAKLAR

1. Elmer J, Scutella M, Pullalarevu R, Wang B, Vaghasia N, Trzeciak S, et al. The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):49-57.
2. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, Larkin GL, Nadkarni V, Mancini ME, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation.* 2003;58(3):297-308.
3. Stiell IG, Wells GA, Field B, Spaite DW, Nesbitt LP, De Maio VJ, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2004;351(7):647-56.
4. Negovsky VA. The second step in resuscitation--the treatment of the 'post-resuscitation disease'. *Resuscitation.* 1972;1(1):1-7.
5. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulart VR, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation.* 2015;95:202-22
6. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010;303(21):2165-71.
7. Danilov CA, Fiskum G. Hyperoxia promotes astrocyte cell death after oxygen and glucose deprivation. *Glia.* 2008;56(7):801-8.
8. Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, Hopkins I, McKenna MC. Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke.* 2007;38(5):1578-84.
9. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, Dellinger RP, Milcarek B, Hunter K, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation.* 2011;123(23):2717-22.
10. Kazak Z, Okten F. Pathophysiology of Cardiac Arrest. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci.* 2007;3(6):10-4
11. Adams JA. Endothelium and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2006;34(12 Suppl):S458-65.
12. Pilcher J, Weatherall M, Shirtcliffe P, Bellomo R, Young P, Beasley R. The effect of hyperoxia following cardiac arrest - A systematic review and meta-analysis of animal trials. *Resuscitation.* 2012;83(4):417-22.
13. Bergum D, Haugen BO, Nordseth T, Mjølstad OC, Skogvoll E. Recognizing the causes of in-hospital cardiac arrest-A survival benefit. *Resuscitation.* 2015;97:91-6.

14. Hess EP, Campbell RL, White RD. Epidemiology, trends, and outcome of out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. *Resuscitation*. 2007;72(2):200-6.
15. Hackett TB, Cardiopulmonary cerebral resuscitation. *Vet Clin North Am Anim Pract*. 2001;31(6):1253-64.
16. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; 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; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008;79(3):350-79.
17. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(3):208-12.
18. Huet O, Dupic L, Batteux F, Matar C, Conti M, Chereau C, et al. Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1712-20.
19. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Parrillo JE, et al. Multiple organ dysfunction after return of spontaneous circulation in postcardiac arrest syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41(6):1492-501.
20. Padkin A. Glucose control after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2009;80(6):611-2.
21. Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest--a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2012;83(12):1427-33.
22. Douzinas EE, Patsouris E, Kypriades EM, Makris DJ, Andrianakis I, Korkolopoulou P, et al. Hypoxaemic reperfusion ameliorates the histopathological changes in the pig brain after a severe global cerebral ischaemic insult. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):905-10.
23. Del Castillo J, López-Herce J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cechetti C, et al. Hyperoxia, hypocapnia and hypercapnia as outcome factors after cardiac arrest in children. *Resuscitation*. 2012;83(12):1456-61.
24. De Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):46-51.
25. Eastwood GM, Reade MC, Peck L, Jones D, Bellomo R. Intensivists' opinion and self-reported practice of oxygen therapy. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(1):122-6.
26. Brenner M, Stein D, Hu P, Kufera J, Wooford M, Scalea T. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. *Arch Surg*. 2012;147(11):1042-6.

27. Oba Y, Salzman GA. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury. *N Engl J Med*. 2000;343(11):813; author reply -4.
28. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377.
29. Loiacono LA, Shapiro DS. Detection of hypoxia at the cellular level. *Crit Care Clin*. 2010;26(2):409-21, table of contents.
30. Pittman RN. Oxygen transport in the microcirculation and its regulation. *Microcirculation*. 2013;20(2):117-37.
31. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Yoğun Bakım ve Tedavi. 4. Baskı. İstanbul. Logos Yayınevi; 2019
32. Donald KW. Oxygen poisoning in man; signs and symptoms of oxygen poisoning. *Br Med J*. 1947;1(4507):712-7.
33. Bailey TC, Martin EL, Zhao L, Veldhuizen RA. High oxygen concentrations predispose mouse lungs to the deleterious effects of high stretch ventilation. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(3):975-82.
34. Russek HI, Regan FD, Naegele CF. One hundred percent oxygen in the treatment of acute myocardial infarction and severe angina pectoris. *J Am Med Assoc*. 1950;144(5):373-5.
35. Balestra C, Germonpré P, Poortmans JR, Marroni A. Serum erythropoietin levels in healthy humans after a short period of normobaric and hyperbaric oxygen breathing: the "normobaric oxygen paradox". *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(2):512-8.
36. Dellinger EP. Increasing inspired oxygen to decrease surgical site infection: time to shift the quality improvement research paradigm. *JAMA*. 2005;294(16):2091-2.
37. Calzia E, Asfar P, Hauser B, Matejovic M, Ballestra C, Radermacher P, et al. Hyperoxia may be beneficial. *Crit Care Med*. 2010;38(10 Suppl):S559-68.
38. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, Trame`r MR. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013;119:303-316.
39. Kapanci Y, Tosco R, Eggermann J, Gould VE. Oxygen pneumonitis in man. Light- and electron-microscopic morphometric studies. *Chest*. 1972;62(2):162-9.
40. Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest*. 2001;120(2):467-73.

41. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax*. 2000;55(7):550-4.
42. Fonnes S, Gögenur I, Søndergaard ES, Siersma VD, Jorgensen LN, Wetterslev J, et al. Perioperative hyperoxia - Long-term impact on cardiovascular complications after abdominal surgery, a post hoc analysis of the PROXI trial. *Int J Cardiol*. 2016;215(7):238-43.
43. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;98(1):28-33.
44. Zangl Q1, Martignoni A, Jackson SH, Ohta A, Klaunberg B, Kaufmann I, et al. Postoperative hyperoxia (60%) worsens hepatic injury in mice. *Anesthesiology* 2014;121(6):1217-25.
45. Asfar P, Singer M, Radermacher P. Understanding the benefits and harms of oxygen therapy. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):1118-21.
46. Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*. 1997;276(5321):2034-7.
47. Leverve XM. Mitochondrial function and substrate availability. *Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S454-60.
48. Baron JF, Vicaut E, Hou X, Duvelleroy M. Independent role of arterial O₂ tension in local control of coronary blood flow. *Am J Physiol*. 1990;258(5 Pt 2):H1388-94.
49. Kenmure AC, Murdoch WR, Beattie AD, Marshall JC, Cameron AJ. Circulatory and metabolic effects of oxygen in myocardial infarction. *Br Med J*. 1968;4(5627):360-4.
50. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):353-7.
51. Welsh DG, Jackson WF, Segal SS. Oxygen induces electromechanical coupling in arteriolar smooth muscle cells: a role for L-type Ca²⁺ channels. *Am J Physiol*. 1998;274(6 Pt 2):H2018-24.
52. Nehme Z, Stub D, Bernard S, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, et al. Effect of supplemental oxygen exposure on myocardial injury in ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2016;102(6):444-51.
53. Shuvy M, Atar D, Steg PG et al. Oxygen therapy in acute coronary syndrome: are the benefits worth the risk? *Eur Heart J*. 2013;34(22):1630-5.
54. Miñana G, Núñez J, Bañuls P, Sanchis J, Núñez E, Robles R, et al. Prognostic implications of arterial blood gases in acute decompensated heart failure. *Eur J Intern Med*. 2011;22(5):489-94.

55. Ranchord AM, Perrin K, Weatherall M, Beasley R, Simmonds M. A randomised controlled trial of the effect of high concentration oxygen on myocardial ischaemia during exercise. *Int J Cardiol.* 2012;160(3):201-5.
56. Stolmeijer R, ter Maaten JC, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Oxygen therapy for sepsis patients in the emergency department: a little less? *Eur J Emerg Med.* 2014;21(3):233-5.
57. Bitterman H, Brod V, Weisz G, Kushnir D, Bitterman N. Effects of oxygen on regional hemodynamics in hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1996;271(1 Pt 2):H203-11.
58. Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15(5):392-7.
59. Sukhotnik I, Krausz MM, Brod V, Balan M, Turkieh A, Siplovich L, et al. Divergent effects of oxygen therapy in four models of uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock.* 2002;18(3):277-84.
60. Kellogg RH. "La Pression barométrique": Paul Bert's hypoxia theory and its critics. *Respir Physiol.* 1978;34(1):1-28.
61. Bitterman N. CNS oxygen toxicity. *Undersea Hyperb Med.* 2004;31(1):63-72.
62. Rønning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke.* 1999;30(10):2033-7.
63. Rincon F, Kang J, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2014;42(2):387-96.
64. Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Zhang X, Cerra CE, Bergman TA, et al. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010;112(5):1080-94.
65. Asher SR, Curry P, Sharma D, Wang J, O'Keefe GE, Daniel-Johnson J, et al. Survival advantage and PaO₂ threshold in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(2):168-73.
66. Narotam PK. Eubalic hyperoxia: controversies in the management of acute traumatic brain injury. *Crit Care.* 2013;17(5):197.
67. Rincon F. Studying outcomes that matter to patients and families: quality of life after intracerebral hemorrhage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1278-9.
68. Brenner LA, Braden CA, Bates M, Chase T, Hancock C, Harrison-Felix C, et al. A health and wellness intervention for those with moderate to severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Head Trauma Rehabil.* 2012;27(6):E57-68.
69. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985;3:818-29.

70. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
71. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke. *Circulation* 1991;84:960–75.
72. Horowitz JH, Carrico CJ, Shires GT. Pulmonary response to major injury. *Arch Surg* 1974;108:349-55
73. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, Kurola J, Tiainen M, Raj R, et al. Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1463-70.
74. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS, McPherson JA, Rice TW. Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3135-9.
75. Helmerhorst HJ, Roos-Blom MJ, van Westerloo DJ, de Jonge E. Association Between Arterial Hyperoxia and Outcome in Subsets of Critical Illness: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Cohort Studies. *Crit Care Med*. 2015;43(7):1508-19.
76. Wang CH, Chang WT, Huang CH, Tsai MS, Yu PH, Wang AY, et al. The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation*. 2014;85(9):1142-8.
77. Nelskylä A, Parr MJ, Skrifvars MB. Prevalence and factors correlating with hyperoxia exposure following cardiac arrest--an observational single centre study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:35.
78. Roberts BW, Kilgannon JH, Hunter BR, et al. Association Between Early Hyperoxia Exposure After Resuscitation From Cardiac Arrest and Neurological Disability: Prospective Multicenter Protocol-Directed Cohort Study. *Circulation* 2018;137:2114-24.
79. Eastwood GM, Schneider AG, Suzuki S, et al. Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: A phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial). *Resuscitation* 2016;104:83-90.
80. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care*. 2011;15(2):R90.
81. Humaloja J, Litonius E, Efendijev I, Folger D, Raj R, Pekkarinen PT, Skrifvars MB. Early hyperoxemia is not associated with cardiac arrest outcome. *Resuscitation* 2019 140:185-193

82. Kuisma M, Boyd J, Voipio V, Alaspää A, Roine RO, Rosenberg P. Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study. *Resuscitation*. 2006;69(2):199-206.

83. Bray EJ, Smith K, Hein C, et al. The EXACT protocol: A multi-centre, single-blind, randomised, parallel-group, controlled trial to determine whether early oxygen titration improves survival to hospital discharge in adult OHCA patients. *Resuscitation* 2019;139:208-213.

