

# KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON UYGULANAN ERİŞKİN HASTALARDA C-REAKTİF PROTEİN VE KORTİZOLÜN PROGNOSTİK DEĞERİ

BİLDİK F\*, ALTINTOP L\*\*, DOĞANAY Z\*\*\*, AYGÜN D\*\*\*\*, GÜVEN H\*\*\*\*\*

\* Acil Tıp Uzmanı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, Ankara

\*\* İç Hastalıkları Uzmanı, Profesör, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Samsun

\*\*\* Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı, Mehmet Aydın Devlet Hastanesi, Samsun

\*\*\*\* Nöroloji Uzmanı, Docent, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, Samsun

\*\*\*\*\* Genel Cerrahi Uzmanı, Docent, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis, İstanbul

İletişim adresi ve Sorumlu Yazar: Dr. Fikret Bildik

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, Ankara

e-posta: fbildik@hotmail.com, Tel: 0 312 2025524, Faks: 0 312 2024062, Cep Tel: 0 532 7826221

Başyuru Tarihi: 27.05.2007

Kabul Tarihi: 07.11.2007

Not: Bu çalışma 22-25 Ekim 2003 tarihinde Konya'da düzenlenen I.Ulusal Acil Tıp Kongresi ve I.Mevlana Acil Tıp Sempozyumunda sözel bildiri olarak sunulmuştur.

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulanan hastalarda spontan dolaşım sağlansa bile, bu hastaların hastaneden taburcu olma oranları oldukça düşüktür. KPR sonrası prognoz tahmini için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmanın amacı da, KPR uygulanan ve en az 48 saat yaşayan hastalarda serum C-reaktif protein (CRP) ve kortizol seviyelerindeki değişikliklerin anlamını ve prognostik değerini araştırmaktır.

**Materyal ve Metodlar:** Çalışmaya 70 hasta alındı, üç grupta incelendi. Birinci grupta acil serviste KPR uygulanan akut koroner sendrom (AKS) tanısı alan 26 hasta, ikinci grupta AKS tanısı dışındaki nedenlerle KPR uygulanan 14 hasta ve kontrol grubu olarak üçüncü grupta AKS tanısı alan ancak KPR uygulanmayan 30 hasta vardı. Grup 1 ve grup 2'de KPR sonrası ilk 0-4. saatte ve grup 3'de ise acil servise başvurduklarında (CRP 1, kortizol 1), her üç grupta da 24. saatte (CRP 2, kortizol 2) ve 48. saatte (CRP 3, kortizol 3) serum örnekleri çalışıldı.

**Bulgular:** CRP 1 düzeyi grup 2'de, grup 1'den istatistiksel anlamlı farklı bulundu ( $p<0.016$ ). Hem grup 1 hem de grup 2'de CRP 2 ve CRP 3 düzeylerinin grup 3'den istatistiksel anlamlı farklı olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). Ancak, CRP 2 ve CRP 3 düzeylerinin grup 1 ve grup 2'de ölen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermediği saptandı ( $p>0.05$ ). Grup 1 ve grup 2'nin kortizol 1, 2 ve 3 düzeyleri, grup 3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklı olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). Grup 1 ve grup 2'de yaşayan hastalarda kortizol 1'den kortizol 3'e istatistiksel anlamlı bir azalma görülürken ( $p<0.01$ ,  $p<0.016$ ), ölen hastalarda bu azalma görülmedi ( $p>0.016$ ).

**Sonuç:** CRP, KPR uygulanan hastalarda belirgin bir artış göstermektedir, fakat bu artış hayatta kalma ile belirgin bir koordinasyon göstermemektedir. CRP düzeyleri altta yatan hastalıklara, yapılan tedavilere veya gelişen komplikasyonlara göre değişebilmektedir. Kortizol, KPR sırasında ve hemen sonrasında artış göstermekte ve zamanla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmaktadır. Ancak prognozu kötü hastalarda bu istatistiksel anlamlı azalma görülmemiştir. Kortizolun KPR sonrası dönemlerde yüksek düzeylerde seyretmesi kötü prognoz belirtisi olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyopulmoner resüsitasyon, C-reaktif protein, kortizol, prognoz

## PREDICTIVE VALUE OF SERUM C-REACTIVE PROTEIN AND CORTIZOL ON PROGNOSIS FOLLOWING ADULT CARDIOPULMONARY RESUSCITATION

### SUMMARY

**Introduction:** Discharge rate of the patients from the hospital following cardiopulmonary resuscitation (CPR) is lower than the return of spontaneous circulation. The aim of this study is to investigate the predictive value of serum C-reactive protein (CRP) and cortisol on prognosis following adult cardiopulmonary resuscitation.

**Material and Method:** Seventy patients who were admitted to emergency department involved in this study and were separated into three groups. There were twenty six patients with acute coronary syndrome and were applied CPR in group 1, fourteen patients who were applied CPR with different diagnosis except acute coronary syndrome in group 2, thirty patients with acute coronary syndrome and were not applied CPR in group 3. Blood samples were drawn from a peripheral vein at the hours 0-4, 24 and 48 for analysing CRP and cortisol levels.

**Results:** The CRP level at 0-4th hour in group 2 was significantly higher than the level in group 1 ( $p<0.016$ ). The CRP levels at 24 and 48th hours were significantly higher in group 1 than the levels in group 3 ( $p<0.001$ ). The CRP levels at 24 and 48th hours were significantly higher in group 2 than the levels in group 3 ( $p<0.001$ ). There was no statistical significance in the groups 1 and 2, between the levels of CRP in the patients either who died or alive at 24 and 48th hours. The cortisol levels at 0-4, 24 and 48th hours were higher in group 1 and 2 than in group 3 ( $p<0.001$ ). In all three groups the levels of the cortisol at 0-4th hours were significantly became lower through the hours 24 and 48 ( $p<0.01$ ,  $p<0.016$  and  $p<0.01$  respectively). In group 1 and group 2 the levels of cortisol significantly lowered from the 0-4 hours to 24 and 48th hours ( $p<0.01$ ,  $p<0.016$ ) but not in the patients who died ( $p>0,016$ ).

**Conclusion:** The CRP levels+ in CPR applied patients were higher but there was no co-ordination in these increases. The levels of CRP might be altered by the coexisting diseases, the applied treatments and the developed complications. Cortisol levels during CPR and after CPR were increased in the initial period but lowered significantly within time. But this significant difference could not be shown in dead patients. This could be considered as a sign of a poor prognosis.

**Key Words:** Cardiopulmonary resuscitation, C-reactive protein, cortisol, prognosis

## GİRİŞ

Kardiyopulmoner resüsitasyonda (KPR) hedef spontan solunumun ve dolaşımın sağlanması kadar, hastaların en az nörolojik hasarla taburcu edilebilmesidir. KPR ve ileri kardiyak yaşam desteğinde gelişmelere rağmen, KPR sonrası yaşam oranları hala oldukça düşüktür<sup>(1-3)</sup>. Son yıllarda artan KPR çabaları sonucu hastanelerin yoğun bakım servislerinde KPR ile ilişkili hipoksik iskemik beyin hasarlı hasta sayısında artma görülmektedir. Bu hastalar tıbbi, yasal, etik, ekonomik ve sosyal bir çok sorunu da beraberinde getirmektedirler<sup>(4,5)</sup>. KPR sonrası prognoz tahmini için çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Anoksi ve KPR süreleri, KPR'un başlangıcındaki kalp ritmi, Glaskow Koma Skoru, Serebral Performans Skoru gibi skorlama sistemleri ve ışık refleksi, vestibulo-okuler refleksi, kornea refleksi, spontan solunumun başlama, ağrıya reaksiyon ve koma süreleri gibi nörolojik bulgular değerlendirilmiştir<sup>(1,5,6)</sup>. Bilgisayarlı beyin tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme, elektroensefalografi, uyarılmış potansiyeller, pozitron emisyon tomografisi, beyin sintigrafisi gibi görüntüleme ve tanı yöntemleri çalışılmıştır<sup>(5)</sup>. Kan ve beyin omurilik sıvısında glukoz ve laktat konsantrasyonlarının prognostik değeri araştırılmıştır<sup>(5,6)</sup>. Son yıllarda astroglial serum s-100 B proteininin KPR sonrası beyin hasarının öngörüsünde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu konusunda çalışmalar vardır<sup>(4,7,8)</sup>. Kardiyopulmoner arrest (KPA) ve KPR sırasında dolaşımın olmadığı veya yeterli perfüzyonun sağlanamadığı dönemde gelişen hipoksi ve iskemiyi, başarılı KPR ile spontan dolaşım

sağlandıktan sonra ortaya çıkan reperfüzyon iskemisi takip eder, sonuçta inflamatuvar bir reaksiyon gelişir<sup>(9)</sup>. KPA ve KPR bir organizmanın uğrayabileceği çok şiddetli streslerden biridir ve organizmada bu strese karşı nöroendokrin bir yanıt da gelişmektedir<sup>(10-15)</sup>.

Bu çalışmada; KPR uygulanan ve en az 48 saat yaşayan hastalarda, inflamatuvar ve nöroendokrin yanıt ile ilişkili olarak oluşan, hemen her hastanede çalışılabilen ucuz, hızlı ve güvenilir laboratuvar testleri olan C-Reaktif Protein (CRP) ile kortizol düzeylerinin prognoz tahmininde bir değerinin olup olmadığının araştırılması ve ayrıca anoksi süresinin prognozla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

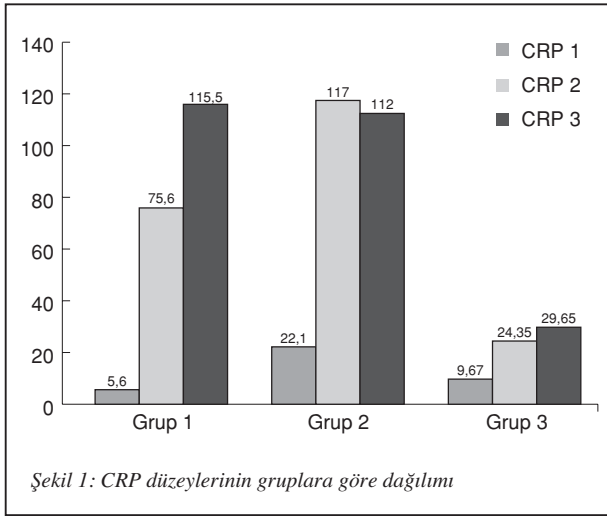
## YÖNTEM

Bu çalışma Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı erişkin acil servisinde yapılmıştır. Çalışma, Mayıs 2001-Eylül 2002 tarihleri arasında acil servise KPA halinde gelen veya acil servise KPA gelişerek resüsitasyon uygulanan 40 erişkin hasta ile kontrol grubu olarak 30 akut koroner sendromlu (AKS) hasta olmak üzere toplam 70 hastayı içermektedir.

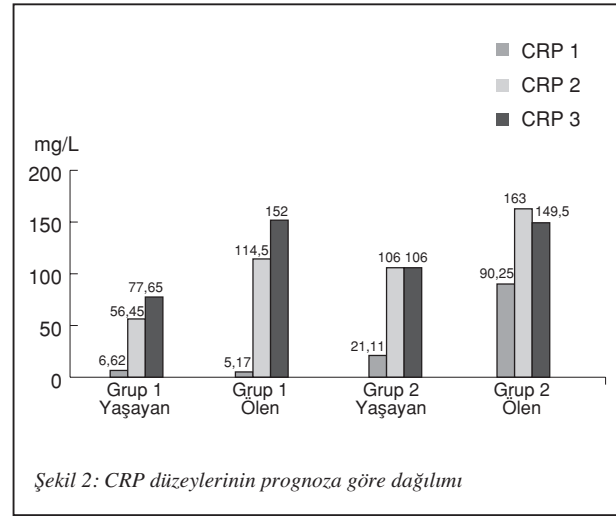
Bu hastalar üç grupta çalışıldı. Grup 1'e, KPA'in nedeni olarak AKS veya ani kardiyak ölüm tanısı (AKÖ) konulan 26 hasta alındı. AKS ve AKÖ tanısı koymada hastaların arrest öncesi anamnezi, arrestin oluş şekli, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları, kardiyak enzimler, kardiyoloji

Tablo-1: Grupların demografik özellikleri, prognoz ve anoksi süresi

		Grup 1 n=26	Grup 2 n=14	Grup 3 n=30	P
Yaş (yıl) (ortalama ± SS)		57,96 ± 2,38	44,57 ± 5,42	59,73 ± 1,64	*<0.05
Cins (n) (%)	Erkek	21 (%80,77)	9 (%64,29)	23 (%76,66)	>0.05
	Kadın	5 (%19,23)	5 (%35,71)	7 (%23,27)	>0.05
Prognoz (n) (%)	Yaşayan	12 (%46,16)	8 (%57,15)	30 (%100)	>0.05
	Ölen	14 (%53,84)	6 (%42,85)	-	>0.05
Anoksi süresi (dakika ± SS)		11,27 ± 2,01	16,27 ± 2,90	-	>0.05
Anoksi süresi (dakika ± SS)	Yaşayan	5.33 ± 0.89	12.22 ± 2.84	-	*<0.01
	Ölen	16.36 ± 3.10	24.40 ± 4.83	-	*<0.05



Şekil 1: CRP düzeylerinin gruplara göre dağılımı



Şekil 2: CRP düzeylerinin prognoza göre dağılımı

bölümünce uygulanan koroner anjiyografi gibi klinik ve laboratuvar bulguları dikkate alındı. Grup 2'ye, KPA'in nedeni olarak suda boğulma (n=3), tip 2 solunum yetmezliği (n=2), kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle gelişen hiperpotasemiye bağlı atriyoventriküler (A-V) tam blok (n=4), akut üst solunum yolu obstrüksiyonu (n=1), ilaç intoksikasyonu (n=1), akut mezenter iskemisi ve kalp yetmezliği (n=1), tansiyon pnömotoraks (n=1), kalp yetmezliği ve diabetik ayak (n=1) tanısı konan ve KPR uygulanan 14 hasta alındı. Grup 3'e (kontrol grubu) AKS tanısı alan fakat KPA gelişmeyen 30 hasta dahil edildi. Özgeçmişinde karaciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, kollajen doku hastalığı, malignite, düzenli nonsteroid antiinflamatuar ilaç ve steroid kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların prognozu KPR sonrası ilk 14 gün içinde yaşayan ve ölen hastalar olarak belirlendi. Temel yaşam desteği, ileri kardiyak yaşam desteği ve resüsitasyon sonrası bakım Uluslararası Resüsitasyon Kurulunun (ILCOR) 2000 yılı uygulama kılavuzundaki bilgilere göre gerçekleştirildi.

Grup 1 ve 2'de KPR sonrası en az 48 saat yaşayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan KPR sonrası ilk 0-4. saati içinde (CRP 1, kortizol 1), 24. saatte (CRP 2, kortizol 2) ve 48. saatte (CRP 3, kortizol 3), Grup 3'de acil servise kabul edilmelerinden sonra ilk saat içinde (CRP 1, kortizol 1), 24. saatte (CRP 2, kortizol 2) ve 48. saatte (CRP 3, kortizol 3), intravenöz yolla kan alındı, ağızları parafinle kapatılarak -70°C derin dondurucuda saklandı. Serum C-Reaktif Protein Düzeyi analizi, BN sistem kullanarak immunonefometrik olarak N High Sensitivity CRP ölçüldü (Dade Behring). Ölçüm aralığı (ranji) ise 0,175 mg/L ile 1100 mg/L idi. Serum kortizol düzeyi, İMMULİTE 2000 analizler kullanılarak kompetitif immunoassay olarak kantitatif ölçüldü. Ölçüm aralığı 1-50 İg/dl idi. Anoksi süresi olarak, hastalarda kollapsın oluşmasından KPR'un başlamasına kadar geçen süre alındı.

Hasta yaşlarının karşılaştırmalarda Post Hoc Tukey HSD testi, anoksi sürelerini karşılaştırmada Independent Samples T-testi kullanıldı. CRP 1, CRP 2, CRP 3, kortizol 1, kortizol 2, kortizol 3 değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında, Benforroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. CRP 1, CRP 2, CRP 3, kortizol 1, kortizol 2, kortizol 3 değerlerinin prognoza göre karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Varyans analizini takiben Mann-Whitney U testi

kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerde Friedman varyans analizi takiben, Benforroni düzeltmeli Wilcoxon Signed Ranks testi uygulandı. Üçlü karşılaştırmalı Benforroni düzeltmeli testlerde p<0.016 anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR :

Grup 2'deki hastaların yaş ortalamaları grup 1 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (p<0.05), (Tablo I). Grup 1'de 26 hastanın 14'ü (%53,84) KPR sonrası ilk 2-14 gün içinde öldü. Ölüm nedeni, 4 hastada tekrarlayan aritmiler ve kardiyojenik şok, 10 hastada hipoksik iskemik ensefalopati ve multiorgan yetmezliği olarak belirlendi. Kalan 12 hasta ise taburcu oldu. Grup 2'de 14 hastanın 6'sı (%42,85) KPR sonrası ilk 14 gün içinde öldü (Tablo I). Ayrıca, suda boğulma nedeniyle KPR uygulanan bir hasta 17. günde ölümlerken, diğeri 99. günde öldü. 6 hasta ise haliyle taburcu oldu.

CRP seviyeleri gruplar arasında karşılaştırıldığında: CRP 1 düzeylerinde grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p<0.016). CRP 2 ve CRP 3 düzeyleri karşılaştırıldığında, hem grup 1 hem de grup 2 ile kontrol grubu olan grup 3 arasında istatistiksel belirgin anlamlı fark mevcuttu (p<0.001) (Şekil 1).

Grup 1 ve grup 2'de ki yaşayan ve ölen hastalardaki CRP değerleri her grup kendi içinde karşılaştırıldığında CRP 1 ve CRP 2 değerleri her iki grupta ölenlerde yaşayanlardan yüksek olmasına rağmen arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p>0.05), Ancak CRP 3 değerleri için grup 1'de yaşayan ve ölen hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p<0.05), (Şekil 2). Gruplar arası ölenler ve yaşayanlar karşılaştırıldığında CRP 1 değeri grup 2'de yaşayan hastalarda grup 1'de yaşayan hastalara göre belirgin bir yükseklik göstermesine rağmen, aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p>0.05), ancak ölen hastalarda grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p<0.05), (Şekil 2).

CRP değerlerinin KPR sonrası ilk 48 saat içindeki değişimi grup 1'de CRP 1'den CRP 2'ye, CRP 1'den CRP 3'e ve CRP 2'den CRP 3'e değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p<0.001, p<0.001 ve p<0.016). Grup 2'de CRP 1'den CRP 2'ye değişim istatistiksel anlamlı bulundu. (p<0.016). Grup 3'de CRP 1'den CRP 2'ye, CRP 1'den CRP 3'e değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu

( $p < 0.001$ ).

Kortizol 1, kortizol 2 ve kortizol 3 değerleri grup 1 ile grup 2 arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p > 0.016$ ). Ancak grup 1 ve grup 2'nin, grup 3 (kontrol grubu) ile karşılaştırılmasında kortizol 1, kortizol 2 ve kortizol 3 değerleri arasında istatistiksel olarak kuvvetli anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ), (Şekil 3).

Prognosa göre grup içi yapılan değerlendirmede, grup 1'de yaşayan ve ölen hastalar arasında kortizol 1 değerleri anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ), ancak kortizol 2 ve kortizol 3 düzeyleri arasında anlamlılık gösteriyordu (sırasıyla  $p < 0.01$  ve  $p < 0.001$ ). Grup 2'de yaşayan ve ölen hastalarda kortizol 1 ve kortizol 2 düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0.01$ ), (Şekil 4). Gruplar arası değerlendirmede kortizol 1, kortizol 2 ve kortizol 3 düzeyleri karşılaştırıldığında sadece grup 1'de yaşayan ile grup 2'deki yaşayanlar arasında kortizol 1 seviyelerinde istatistiksel anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ), (Şekil 4).

Kortizol düzeylerinin 48 saat içindeki değişimleri karşılaştırıldığında her üç grupta da kortizol 1'den kortizol 3 değerlerine değişimde istatistiksel anlamlı azalma vardı (sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.016$  ve  $p < 0.01$ ). Prognosa göre bakıldığında ise bu azalmanın yaşayan hastalarda olduğu, fakat ölen hastalarda belirgin bir azalmanın olmadığı görüldü. Grup 1 ve grup 2'de yaşayan hastalarda kortizol 1'den kortizol 3'e değişimde istatistiksel anlamlı bir azalma görüldü ( $p < 0.01$  ve  $p < 0.016$ ). Ölen hastalarda her iki grupta da kortizol değişimleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.016$ ).

Anoksi süreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Anoksi süresi hem grup 1'de hem de grup 2'de ölen hastalarda yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) (Tablo 1). Ölen hastalarda yaşayanlara göre anoksi süresi daha uzundu.

## TARTIŞMA

KPA ve KPR sırasında öncelikli olarak beyinde olmak üzere tüm dokularda hipoksi ve iskemik gelişir. Başarılı resüsitasyonla spontan dolaşım sağlandıktan sonra, reperfüzyon iskemisi oluşur<sup>(16)</sup>. KPR sonrası oluşan bu akut global iskemik ve sistemik inflamatuvar yanıt "postresüsitasyon sendromu" olarak adlandırılır. İnflamasyon ve hipoksi sıklıkla birbirleriyle ilişkilidir, fakat aralarındaki bu ilişki yeteri kadar anlaşılabilmiştir. İnflamatuvar reaksiyonların devam süresi akut faz proteinlerinin (AFP) karaciğerde sentezini ve dolaşımdaki seviyelerini değiştirir. İn vitro çalışmalarda hipoksinin, AFP'yi genlerini uyardığı ve sitokinlerin AFP'lerinin yapımına neden olduğu gösterilmiştir<sup>(9)</sup>. Opert ve ark'larının yaptıkları çalışmada, tek başına doku hipoksinin in vivo olarak AFP'lerinin üretiminde güçlü bir uyarıcı olamayacağını ileri sürmüşlerdir. Bunu 6 saat süresince dekompresyon odasında hipobarik hipoksi (460 torr / 6 saat) uygulanan sağlıklı gönüllülerde AFP'lerinin artmaması ve 4350 metre yükseklikteki bir dağda 4 gün kalan dağcılarda AFP'lerinin normal bulunması ile açıklamışlardır<sup>(9)</sup>. Ancak bu her iki gözlemden de hipoksi beraberinde iskemik değişiklikler ve inflamasyon gelişmemiştir.

AKÖ gelişen hastaların yaklaşık %75'inde bir veya daha fazla koroner damarı ilgilendiren ateroskleroz ve yarısında da akut miyokard infarktüsü (AMİ) varlığı saptanmıştır<sup>(17,18)</sup>.

Son zamanlarda dikkatler ateroskleroz ve akut iskemik hastalıkların inflamatuvar bileşenlerine yönelmiştir. Aterosklerotik plak rüptür alanındaki lokalize edilmiş inflamatuvar reaksiyonların varlığı, araştırmacıları AKS'da inflamatuvar cevaba ait sistemik bulguların varlığının araştırılmasına yönlendirmiştir<sup>(19,20)</sup>. Yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığından şüphelenilerek koroner anjiyografi uygulanan 3043 hasta iki yıl takip edilmiş, CRP ile miyokard infarktüsü ve ani ölüm riski arasında bir ilişki bulunmuştur<sup>(21)</sup>. "Physician's Health Study" isimli çalışmada, yaşları 40-84 olan, sağlıklı görünen 22071 erkek doktor 17 yıl takip edilmiş ve AKÖ görülen 97 vakada, AKÖ riski ile yüksek CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır<sup>(18)</sup>. Kararlı ve kararsız anjinalı hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, kararsız anjinalı hastalarda CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır<sup>(22)</sup>. Başka bir çalışmada, AMİ'li 729 hastada mortalite ile CRP arasındaki ilişki araştırıldığında, ölen 118 hastanın serum CRP seviyelerindeki artış ile mortalite arasında pozitif ilişki saptanmıştır<sup>(23)</sup>. Erren ve ark'ları plazmada CRP, SAA, IL-6, TGF- $\beta$ , neopterin, ve prokalsitonin seviyelerindeki artışın ileri aterosklerozun inflamatuvar bulguları olduğunu ve hastalığın boyutu ile korelasyon gösterdiğini, fakat bunların risk faktörleri olması dışında ayırıcı tanıyı sağlamayacağını belirtmiştir<sup>(24)</sup>. Yapılan çok çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi AKS'un temelinde yatan aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olması, AFP'lerinin bu hastalarda akut atak öncesi de yüksek olmasına neden olmaktadır.

Çalışmamızda CRP 1 değerleri tüm gruplarda normal düzeyin ( $< 3$  mg/L) üstünde bulundu. CRP 1 düzeylerinde grup 1 ile grup 2 arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Grup 2'deki hastalar homojen olmayan bir gruptu ve 4 hastada KBY'i mevcuttu. Bu hastalar KPA öncesi düzenli hemodializ programında olan hastalardı ve KPR sonrası da hemodialize alındılar. Koulouridis ve ark'ları, 53 hastada yaptıkları bir çalışmada CRP seviyelerinin hemodializ sonrası anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir<sup>(25)</sup>. 23 hastalık bir çalışmada, hemodializ öncesi dönemde de kronik dializ hastalarında CRP düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiş ve dializ hastalarında sürekli bir inflamasyon varlığı belirtilmiştir<sup>(26)</sup>. Oppert ve ark'larının çalışmalarında, KPA sonrası ilk günlerde hastalarda AFP kan seviyelerinde düzenli bir değişiklik meydana geldiği gösterilmiş ve bu cevabın daha çok arrest ve dolaşımın yeniden sağlanması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bunun kanıtı olarak da 24. saatte alınan kan örneklerinde CRP düzeylerinde ciddi bir artış olmasını, değişik klinik süreçlere rağmen AFP'lerindeki değişikliklerin bütün hastalarda benzer hareket izlemesini ve CRP düzeylerindeki değişikliklerin büyüklüğünün klinik durumdan bağımsız olmasını göstermişlerdir<sup>(9)</sup>. Çalışmamızda, CRP 2 ve CRP 3 değerleri karşılaştırıldığında hem grup 1, hem de grup 2 ile grup 3 arasında kuvvetli derecede anlamlı farklılık görülüyordu. KPR uygulanmayan AKS'li hastaların oluşturduğu grup 3'te de CRP 2 ve 3 düzeylerinde artış gözlenmiş, fakat bu artış değerleri grup 1 ve grup 2'nin oldukça altında kalmıştır. AMİ sonrası ilk 48 saat içindeki CRP'nin miyokardiyal nekrozu yansıttığını, düşük dereceli inflamasyonu yansıtmadığını ileri sürülmüştür<sup>(27)</sup>. Akut ön duvar miyokard infarktüsü hastalarda yapılan bir çalışmada, CRP düzeyinin 3. gün maksimum seviyeye ulaştığı saptanmıştır<sup>(28)</sup>. Ancak, grup



3'de CRP 2 ve CRP 3 değerlerinin hem grup 1 hem de grup 2 den anlamlı düşük olmasının nedeni grup 3'de AKS'lu hastalarda sadece miyokardiyal iskemi ve nekroz varlığı söz konusu iken, KPR uygulanan hastalarda global bir iskeminin gerçekleşmiş olması diye düşünmekteyiz. Hastaların prognozlarına göre CRP değerlerine baktığımızda, hem grup 1'de hem de grup 2'de ölen hastalardaki CRP 2 ve CRP 3 değerleri yaşayan hastalardan belirgin olarak yüksekti. Ancak, sadece grup 1 de ölen hastalarda yaşayanlara göre CRP 3 değerinde istatistiksel anlamlı bir yükseklik bulundu. Bu durum bize grup 1'de ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yoğun bir iskemi, nekroz ve inflamasyon varlığını ve devam ettiğini düşündürmektedir. Fakat grup 2'de bu anlamlı farkın bulunmaması, bu grupta ölen hastalarda olduğu gibi, yaşayan hastalarda da KPR öncesi CRP seviyelerini etkileyen önemli faktörlerin varlığını düşündürmektedir.

Oppert ve ark'ları, CRP değişikliklerinin tüm hastalarda nedene ve sonuca göre farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir. AFP'nin özellikle çok kısa anoksi süreli, herhangi bir komplikasyonu olmayan veya çok iyi prognoza sahip hastalarda bile artmış olduğunu saptamışlar, ancak AFP seviyelerindeki artış aralığının önemli ölçüde farklı olduğunu göstermişlerdir. Değişik nedenlere bağlı KPA gelişen hastalarda, CRP'de ki bu farklılığının oluşmasında bir koordinasyon bulunmadığını ileri sürmüşlerdir<sup>(9)</sup>. Çalışmamızdaki sonuçlarda bu görüşü desteklemektedir. Grup 1'de ölen bir hastada her üç CRP değerlerinde bir yükselme görülmezken, yaşayan ve taburcu edilen bir hastada CRP seviyelerinin sırasıyla 3 mg/L, 160 mg/L ve 185 mg/L kadar yükseldiği gözlenmiştir.

KPA ve KPR'nun bir organizmanın uğrayabileceği en ciddi stres şekli olduğu kabul edilmektedir<sup>(10)</sup>. Stres vücutta bir çok hormonun salınmasına neden olmaktadır. Bu salınmanın büyüklüğü ise, stresin şiddeti ile ilişkilidir<sup>(10-12)</sup>. Sepsis, kardiyojenik şok, miyokard infarktüsü ve hipovolemik şokta kan kortizol seviyelerinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir<sup>(13)</sup>. KPR uygulanan 202 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, spontan dolaşımı dönen 44 hastanın ortalama kortizol seviyelerinde birinci saatten altıncı saate kadar anlamlı bir artma, 6. saatten 24. saate doğru anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır<sup>(15)</sup>.

Çalışmamızda kortizol 1 düzeylerinin her üç grupta da normalden yüksek olduğu görüldü. Her üç grupta da kortizol 1'den kortizol 3 seviyesine azalma istatistiksel anlamlılık göstermekteydi. Bu KPR sırasında ve hemen sonra, AKS'un ilk saatlerinde oluşan stresin fazla olduğunu ve hastaların stabilize olduktan sonra azalmaya başladığını düşündürmektedir. Ancak her üç kortizol seviyelerinde ki bu yükseklik, KPR uygulanan gruplarla, kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermekteydi. Bu ise KPR'un çok daha şiddetli bir stres oluşturduğunun göstergesidir.

KPR uygulanan 34 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, KPR'na ilk 30 dakikada yanıt vermeyen hastaların adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol düzeylerinin, başarılı resüsite edilen hastalardan daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. Başka bir çalışmada, 161 hastada KPR başarısız olmuş veya uygulanmamış ve bunlarda postmortem kortizol seviyelerinin normalden düşük veya aynı seviyede olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin, gecikmiş veya uzamış KPR'un hipotalamo-hipofizer-adrenal

aksta oluşturduğu iskemiye bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>(15)</sup>. Lindner ve ark'ları yaptıkları bir çalışmada KPA ve KPR sırasında ACTH ve arginin vazopressin arasında bir korelasyon olduğunu, ancak kortizol ile bu korelasyonun olmadığını saptamışlardır. Dışardan verilen adrenalinin KPR sırasında ACTH'ı artırdığını, fakat ACTH artışına rağmen yeterince kortizol artışı saptayamamalarını ise KPR sırasında adrenal korteks fonksiyonlarındaki yetersizliğe bağlamışlardır<sup>(11)</sup>.

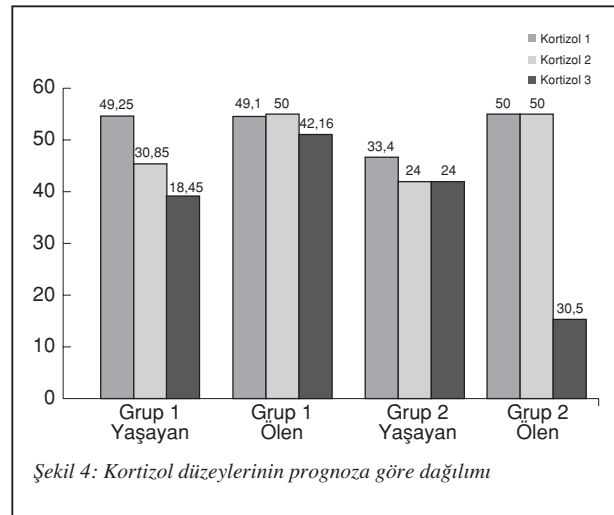
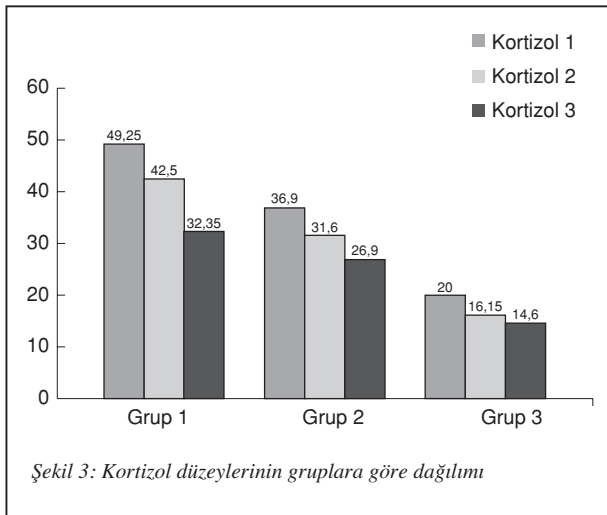
AMI'li hastalarda ilk 6 saatte alınan kan kortizol düzeyinin yüksek olduğu (ortalama 34,79 İg/dl) ve üç gün içinde gittikçe azaldığı gösterilmiştir<sup>(29)</sup>. Çalışmamızda grup 3'deki hastalarda bu seviyede bir kortizol artışı gerçekleşmemiştir. Bunun nedeni, çalışmanın, AMİ kadar geniş miyokardiyal iskemi ve nekroz gelişmeyen kararsız anjinalı hastaları da içermesi ve hastaların stabil bir duruma daha erken dönemde gelmiş olması olabilir.

Yoğun bakımda yatan, 24 saatten fazla vasopressor tedavi alan, septik şoklu hastalarda, yüksek bazal kortizol düzeyleri ve kortikotropin uyarımına düşük yanıtın, kötü prognozun bir prediktörü olduğu ileri sürülmüştür<sup>(30)</sup>. Bir başka çalışmada, sepsisli hastalarda <25 İg/dl kortizol düzeyleri ile >45 İg/dl kortizol düzeylerinin yüksek mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>(31)</sup>. Bain ve ark'ları AMİ'de infarkt alanının hacmi ile kortizol cevabının şiddeti arasında ilişki olduğunu, çok yüksek kortizol seviyelerinin kötü prognozun belirtisi olabileceğini iddia etmişlerdir<sup>(32)</sup>.

Grup 1 ve grup 2'de yaşayan hastalarda kortizol 1 değerinden kortizol 3 değerine istatistiksel anlamlı bir azalma söz konusu iken, ölen hastalarda kortizol seviyeleri yüksek düzeylerde kalmış ve anlamlı bir azalma görülmemiştir. Bu sonuç bize prognozu iyi olan hastalarda stresin gittikçe azaldığını, ancak ölen hastalarda prognozu etkileyen streslerin devam ettiğini, adrenal yetersizliğinin henüz gelişmediğini göstermektedir. Kortizol seviyelerinin yükselmesi ve yüksek kalması, ventilatörle ilişkili pnömoni, sepsis, ağrı, AMİ'nin tekrarlayan atakları, kardiyojenik şok, iskemi ve nekrozun büyüklüğü gibi prognozdan sorumlu olabilecek streslere bağlı olabilir.

KPR uygulanan 66 hastada yapılan bir çalışmada, uzamış anoksi sürelerinin kötü prognoz için yüksek bir risk taşıdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, hastaların ortalama anoksi sürelerini iyi prognozu olanlarda 13 dakika ve kötü prognozu olan hastalarda ise 23 dakika olarak bulunmuştur. Anoksi süresinin 75 dakika olmasının kötü prognozda %75 pozitif, %80 negatif ve 720 dakika olmasının %91 pozitif, %52 negatif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir<sup>(8)</sup>. Başka bir çalışmada, iyi nörolojik sonuçları olan hastalarda anoksi süresi ortalama 4.1 dakika, kötü sonuçları olan hastalarda 8,0 dakika bulunmuştur<sup>(6)</sup>.

Çalışmamızda her iki grupta da anoksi süreleri ölen hastalarda, yaşayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Kardiyak nedenlerle ölenler ile serebral nedenlerle ölenler arasında anoksi sürelerinde anlamlı farklılık gösteren (7.5 dakika ve 11.6 dakika) çalışma vardır<sup>(6)</sup>. Çalışmamızda grup 2'deki hastaların anoksi süresinin grup 1'den daha uzun olduğu görüldü. Bunun nedeni, grup 2 deki hastaların bir kısmında suda boğulma, yabancı cisim obstruksiyonu, tip II solunum yetmezliği, ilaç intoksikasyonu gibi KPA'in birincil nedeninin solunum durması olan hastaların bulunması diye düşünmekteyiz. Bu sonuçlar anoksi sürelerinin KPA'de prognozun



öngörüsünde kullanılabileceğini düşündürse de, ne yazık ki bu sürenin uzunluğu ve beyin hasarının ciddiyeti genellikle bilinemez<sup>(5)</sup>. Hastane dışı KPA gelişen hastalarda, bu süre hasta yakınlarının, temel ve ileri yaşam desteği uygulayan ambulans ekibinin verdikleri bilgiye veya kayıtlara dayanmaktadır ki, bu genellikle sağlıklı ve güvenilir değildir. Bunu farklı çalışmalarda farklı anoksi sürelerinin bulunması ile açıklayabiliriz.

## SONUÇ

KPR sonrası vücutta bir akut faz yanıtı oluşmaktadır. Bu yanıtta oluşan CRP düzeyleri KPR uygulanan hastalarda uygulanmayan hastalara oranla anlamlı derecede yüksektir. Ancak, KPA'in altta yatan nedenleri, gelişebilen komplikasyonların varlığı veya tipi, uygulanan tedavi

yöntemleri CRP düzeylerini etkileyebilecektir. Serum kortizol düzeyleri ve seyri, KPR nedeniyle yoğun bakım servislerinde izlenen hastalarda prognozun bir göstergesi olabilir. KPR sonrası ilk saatlerdeki kortizol düzeylerinde beklenen artışın görülmemesi veya düşmesi adrenal yetmezlik geliştiği ve prognozun kötü olacağı, daha sonraki dönemlerde yüksek seyretmesi veya anlamlı bir düşüş göstermemesi ise gelişebilecek komplikasyonlar ve kötü prognoz hakkında bilgi verebilir. Global beyin iskemisinin süresi ve ciddiyeti beyin hasarının derecesini ve sonucunu tayin edecektir. Anoksi süresi, ölen hastalarda yaşayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Fakat ne yazık ki bu süre genellikle tam ve objektif olarak saptanamamaktadır. Bu nedenle, anoksi süresini kesin olarak tespit etmek için daha güvenilir monitorizasyon sistemlerine ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Nolan J, Baskett P, Gabbott D et al. Advanced Life Support Course. Fourth edition. London, Resuscitation Council (UK) and European Resuscitation Council, 2000:1-138.
- Manning JE, Katz LM. Cardiopulmonary and cerebral resuscitation. Crit Care Clin 2000;16: 659-679.
- Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest A 3-phase time-sensitive model. JAMA 2002;288:3035-3038.
- Böttiger BW, Möbes S, Glatzer R, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest. Circulation 2001;103:2694-2698.
- Longstreth WT. Neurological complications of cardiac arrest. In: Aminoff M.J.(eds) Neurology and General Medicine, 3rd ed, New York; Churchill Livingstone, 2001:159-185.
- Berek K, Lechleitner P, Luef G, et al. Early determination of neurological outcome after prehospital cardiopulmonary resuscitation. Stroke 1995;26:543-549.
- Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. Stroke 1998;29:2363-2366.
- Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, et al. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. Resuscitation 2001;49:183-191.
- Oppert M, Gleiter CH, Müller C, et al. Kinetics and characteristics of an acute phase response following cardiac arrest. Intensive Care Med 1999;25:1386-1394.
- Lindner KH, Strohmeger HU, Ensinger H, et al. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. Anesthesiology 1992;77:662-668.
- Lindner KH, Haak T, Keller A, et al. Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. Heart 1996;75:145-150.
- Foley PJ, Tacker WA, Wortsman J, et al. Plasma catecholamine and serum cortisol responses to experimental cardiac arrest in dogs. Am J Physiol 1987;253:283-289.
- Smithline H, Rivers E, Appleton T, et al. Corticosteroid supplementation during cardiac arrest in rats. Resuscitation 1993;25:257-264.
- Kornberger E, Prengel AW, Krüger A, et al. Vasopressin-mediated adrenocorticotropic release increases plasma cortisol concentrations during cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med 2000;28:3517-3521.
- Schultz CH, Rivers EP, Feldkamp CS, et al. A characterization of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function during and after human cardiac arrest. Crit Care Med 1993;23:1339-1347.
- Krause GS, White BC. Cerebral resuscitation. In: Tintinalli JE (eds) Emergency Medicine a Comprehensive Study Guide. 5th ed, New York, McGraw-Hill Com. 2000:118-121.
- Bulton E. Disturbance of cardiac rhythm and conduction. In: Tintinalli JE

- (eds) Emergency Medicine a Comprehensive Study Guide. 5th ed, New York, McGraw-Hill Com. 2000:169-214.
- Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. Circulation 2002;105:2595-2599.
- Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. Heart. 2002;87:201-204.
- Andreotti F, Porto I, Crea F et al. Inflammatory gene polymorphism and ischaemic heart disease: review of population association studies. Heart 2002;87:107-112.
- Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patient with angina pectoris. New Eng J Med 1995;332:635-641.
- Hoffmeister HM, Ehlers R, Büttcher E, et al. Comparison of C-reactive protein and terminal complement complex in patients with unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. Am J Cardiol 2002;89:909-912.
- Nikfarjam M, Müllner M, Schreiber W, et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. J Intern Med 2000;247:341-345.
- Erren M, Reinecke H, Junker R, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of coroner and peripheral arteries. Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 1999;19:2355-2363.
- Koulouridis E, Tzilianos M, Katsarou A, et al. Homocysteine and C-reactive protein levels in haemodialysis patients. Int Urol Nephrol 2001;33:207-215.
- Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, et al. Significance of high C-reactive proteins levels in pre-dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1105-1109.
- Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von willebrand factor, and leukocyte count) mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. Am J Cardiol 2002;89:901-908.
- Morishima I, Sone T, Tsuboi H, et al. Plasma C-reactive protein predicts left ventricular remodeling and function after a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coroner angioplasty: comparison with brain natriuretic peptide. Clin Cardiol. 2002;25:112-116.
- Donald RA, Crozier IG, Foy SG, et al. Plasma corticotrophin releasing hormone, vasopressin, ACTH and cortisol responses to acute myocardial infarction. Clin Endocrinol 1994;40:499-504.
- Bollaert PE, Fioux F, Charpentier C, et al. Baseline cortisol levels, cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock. Shock 2003;19:13-15.
- Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in critically ill a new look at an old problem. Chest 2002;178:1784-1796.
- Bain RJ, Fox JP, Jagger J, et al. Serum cortisol levels predict infarct size and patient mortality. Int J Cardiol 1992;37:145-150.