



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**“ACİL SERVİSTE KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON
UYGULANAN ERİŞKİN HASTALARDA SERUM SCUBE 1 DÜZEYİNİN
SPONTAN DOLAŞIMIN GERİ DÖNÜŞÜ İLE İLİŞKİSİ”**

Dr. Cahit YILMAZ

Yard. Doç. Dr. Bedia GÜLEN

İSTANBUL

2016





T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**“ACİL SERVİSTE KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON
UYGULANAN ERİŞKİN HASTALARDA SERUM SCUBE 1 DÜZEYİNİN
SPONTAN DOLAŞIMIN GERİ DÖNÜŞÜ İLE İLİŞKİSİ”**

Dr. Cahit YILMAZ

Yard. Doç. Dr. Bedia GÜLEN

İSTANBUL

2016

TEŞEKKÜR

Dört yıllık uzmanlık eğitimim süresince desteğini hiç esirgemeyen, bilgisi ve tecrübesi ve duruşuyla Acil Tıp nosyonunu özümsememi sağlayan çok sevgili ve saygıdeğer hocam, tez danışmanım, Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Yard. Doç. Dr. Bedia GÜLEN'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sürekli destek olan hocalarıma, her zorluğa beraber göğüs gerdiğimiz Acil Tıp Asistanı arkadaşlarıma, mesai arkadaşlığı yaptığımız sağlık personeline;

Bitmeyen nöbet gecelerinde en az benim kadar zorluk çeken, Acil Tıp eğitiminin zorluklarını sonuna kadar hisseden annem, babam, sevgili eşim Fatma Nur YILMAZ ve çok değerli oğlum Mehmet Emir'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Cahit YILMAZ

ÖZET

“Acil Serviste Kardiyopulmoner Resüsitasyon Uygulanan Erişkin Hastalarda Serum SCUBE 1 Düzeyinin Spontan Dolaşımın Geri Dönüşü İle İlişkisi”

Amaç: Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal Growth factor)-like domain-containing protein 1 (SCUBE 1)'in son güncel çalışmalarda miyokart enfarktüsü, inme, mezenter iskemi, gastrik kanser gibi hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanılabilirliği üzerinde durulmuştur. Bu çalışmada kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulanan hastalardaki SCUBE 1 değerinin spontan dolaşımın geri dönüşü (SDGD) ile ilişkisi araştırıldı.

Materyal ve Metod: Acil serviste KPR yapılan 18 yaş üzerindeki gebe olmayan hastalar, KPR sonucuna göre exitus kabul edilenler (grup I) ve SDGD sağlananlar (grup II) olarak iki gruba ayrıldı. İki gruba da 25 hasta alındı. İlk başvuru anında alınan kan örneğinden SCUBE 1 ve diğer rutin biyokimyasal parametreler çalışıldı.

Bulgular: İki grup arasında cinsiyet dağılımı ve hastaların yaşı arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.248$). SCUBE 1 değerleri SDGD sağlanan grupta exitus kabul edilen gruba göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0.002$). Cut off 9 ng/mL değerinde duyarlılığı %100, pozitif kestirim değeri %65.8, özgüllük %48, negatif kestirim değeri %100 olan sonuçlar elde edildi. Bakılan diğer parametreler(Hgb, pH, PCO₂, HCO₃, nötrofil lenfosit oranı, lökosit sayısı, Trombosit sayısı, AST, ALT, LDH, CK, CK-MB, Troponin-I, üre, D-Dimer, INR, kreatinin) için iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda KPR sırasında ölçülen SCUBE 1 değeri SDGD sağlanan hastalarda exitus olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.002$). Bu veriler bize KPR'nin sonucu ile ilgili bir öngöründe bulunulabileceğini, ancak daha net yargılar ortaya konulabilmesi için kardiyopulmoner arrest (KPA) etyolojilerine göre daha büyük alt gruplar ile daha kapsamlı çalışma yapılmasına gerek olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kardiyopulmoner resüsitasyon, SCUBE 1, Acil Servis, sağ kalım

ABSTRACT

”The relationship between serum SCUBE 1 levels and return of spontaneous circulation in adult patients who underwent cardiopulmonary resuscitation in the emergency department”

Objective: SCUBE 1 has been studied as biomarker for the diagnoses of myocardial infarction, stroke, mesenteric ischemia, gastric cancer in some recent studies. In this study, the relationship between serum SCUBE 1 levels and return of spontaneous circulation in patients who applied cardiopulmonary resuscitation were investigated.

Materials And Methods: Patients over 18 years of age who are not pregnant and applied CPR were divided into two groups as the patients with return of spontaneous circulation and exitus. There were 25 patients in each group. The first reference blood samples taken immediately, SCUBE 1 and other routine biochemical parameters were studied.

Results: There is no significant difference was observed between age and gender distribution of patients between the two groups. SCUBE 1 value of spontaneous circulation returning group were significantly higher than the group which of exitus ($p=0.002$). When SCUBE 1 cut-off value was 9 ng / mL, we obtained the following results: sensitivity 100%, positive predictive value of 65.8%, specificity 48%, negative predictive value of 100%. There were no significant differences at other studied parameters (Hgb, pH, PCO_2 , HCO_3 neutrophil lymphocyte ratio, leukocyte count, platelet count, AST, ALT, LDH, CK, CK-MB and Troponin-I, urea, D-Dimer, INR and creatinine) between two groups ($p > 0.05$)

Conclusion: In our study, the level of SCUBE 1 values were found significantly higher in group of patients with return of spontaneous circulation than exitus group. ($p =0.002$). These findings suggest to us a prediction can be claimed about the outcome of CPR, but in order to reveal more clearly judgment, there is need for more comprehensive studies with the larger sub-groups according to the etiology of cardiopulmonary arrest.

Keywords: Cardiopulmonary Resuscitation, SCUBE 1, Emergency department, survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.KARDİYOPULMONER ARREST	3
2.1.1.TARİHÇE.....	3
2.1.2.EPIDEMİYOLOJİ.....	4
2.2. KARDİYOPULMONER ARREST RİTİMLERİ	5
2.2.1. VENTRİKÜLER FİBRİLASYON.....	5
2.2.2. VENTRİKÜLER TAŞIKARDİ.....	5
2.2.3. ASİSTOLİ	5
2.2.4. NABIZSIZ ELEKTRİKSEL AKTİVİTE (NEA).....	6
2.3. ETYOLOJİ.....	6
2.3.1 KARDİYAK SEBEPLER	6
2.3.1.1 İSKEMİK KARDİYAK SEBEPLER	6
2.3.1.2. İSKEMİK OLMAYAN KARDİYAK SEBEPLER	6
2.3.2. KARDİYAK OLMAYAN SEBEPLER.....	7
2.4. YAŞAM KURTARMA ZİNCİRİ	8
2.4.1. ERİŞKİN TEMEL YAŞAM DESTEĞİ(TYD).....	8
2.4.1.1 ERİŞKİN TYD UYGULAMA PLANI.....	8
2.4.2. ERİŞKİN İLERİ YAŞAM DESTEĞİ (İYD)	11
2.4.2.1.HASTANEDE RESÜSİTASYON	11
2.4.2.2. ERİŞKİN İLERİ YAŞAM DESTEĞİ ALGORİTMASI	13
2.4.2.3.İYD SIRASINDA KULLANILAN İLAÇLAR	14
2.5. RESÜSİTASYON SONRASI BAKIM.....	15
2.6. SDGD İLE RESÜSİTASYON BAŞARISI.....	17

2.7. SCUBE 1	18
2.8. HASTALIKLARDA SCUBE 1' İN DEĞİŞİMİ	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. ARAŞTIRMANIN METODU	20
3.2. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	20
3.3. OLGU DIŞLAMA KRİTERLERİ	20
3.4. ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI VE ÖLÇÜMLERİ.....	20
3.5. GEREÇLER	21
3.6. ELISA KİTLERİ.....	21
3.7. TEST PROTOKOLÜ	21
3.8. HESAPLAMA.....	22
3.9.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	33
KAYNAKLAR.....	34

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AİS: Akut iskemik inme

AKS: Akut koroner sendrom

AMI: Akut miyokart enfarktüsü

AS: Acil Servis

ECM: Ekstraselüler matriks

EGF: Epidermal growth faktör

EKG: Elektro kardiyo grafi

ELISA: Enzim bağlı immünosorbent deneyi

ERC: European resuscitation council

ETCO₂: End tidal CO₂

ILCOR: International Liasion Committee on Resuscitation

IV/IO: İntravenöz/İntraosseöz

İKH: İskemik kalp hastalığı

İYD: İleri yaşam desteği

KA: Kardiyak arrest

KAH: Koroner arter hastalığı

KKKA: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

KPA: Kardiyopulmoner arrest

KPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon

KV: Kompresyon-Ventilasyon oranı

NCCP: Kardiyak dışı göğüs ağrısı

NEA: Nabızsız elektriksel aktivite

OED: Otomatik eksternal defibrilatör

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PTCA: Perkutan transkoroner anjiyografi

SCUBE 1: Signalpeptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal Growth factor)-like domain-containing protein 1

SDGD: Spontan dolaşımın geri dönüşü

SPSS: Statistical Package For The Social Sciences

TYD: Temel Yaşam Desteği

VDH: Ventrikül duvar hareketi

VF: Ventriküler fibrilasyon

VT: Ventriküler taşikardi

vWF: von willebrand faktör



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yaşam Kurtarma Zinciri ©2015 ERC	8
Şekil 2. Erişkin TYD Algoritması ©2015 ERC	10
Şekil 3. Hastane içi KA'ların başlangıç tedavisinde kullanılacak algoritma ©2015 ERC	12
Şekil 4. İYD Algoritması (© 2015 ERC)	16
Şekil 5. Gruplar arasındaki SCUBE 1 değerleri.....	26
Şekil 6. SCUBE 1 cut off 9 değeri ile ilgili grafik	27
Şekil 7. SCUBE 1 cut off 9 değerindeki anlamlılığı ile ilgili grafik	28



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kardiyak arrestin geri döndürülebilir sebepleri	7
Tablo 2. Tüm verilerin genel tanımlayıcı istatistikleri	23
Tablo 3. Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı	24
Tablo 4. Grupların rutin biyokimsal değerler ve SCUBE 1 karşılaştırması	25
Tablo 5. SCUBE 1 ROC eğrisi altındaki değerleri	26
Tablo 6. SCUBE 1 ROC eğrisi altındaki değerleri	27



1. GİRİŞ VE AMAÇ

KPA, çeşitli nedenlerle oluşabilecek bilinç kaybı, yüzeysel arterlerde (karotis, femoral vs) nabız alınamaması ve solunumun durması ile oluşan, Acil Servisler (AS)'de sık rastlanan olabilecek en acil hayati bir durumdur.

AS'lerdeki gelişmeler ve Acil Tıp Bilimi'ndeki ilerleme, KPR sonrası hayata dönen hastaların oranını artırmaktadır. Yapılan birçok çalışmada çeşitli veriler olmakla beraber, genel olarak KPR sonrası hastaneden taburculuk oranı % 1-16 arasında olmaktadır. Her yıl 450.000 ani ölüm görülmekte ve ortalama sağ kalım oranı %5'in altında olmaktadır (1).

Son 30 yılda KPR uygulanan vaka sıklığının artması ile birlikte ağır nörolojik defisitli hastaların oranı da artmıştır (2). KPR uygulanan ve spontan geri dönüşün sağlanabildiği her müdahale sonrası nörolojik sekel bırakmaksızın iyileşmedeki düşük oran optimum başarılı resüsitasyon konusundaki çalışmaların önemini artırmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde KPA sonrası uygulanan etkili KPR ile yılda yaklaşık olarak 70.000 hasta geri döndürülmekte, fakat bu hastaların yaklaşık %60'ı ciddi beyin hasarı nedeni ile daha sonra hastaneden taburcu olamadan yaşamını yitirmektedir (1).

KPR sonrası SDGD sağlanan hastalar içinde hastaneden nörolojik sekelsiz ayrılanların oranı, tüm KPA hastalarının sadece %3-10'unu oluşturmaktadır (2).

KPR'nin başarısını takip etmede, sağ kalım ve prognozu değerlendirmede günümüzde tek başına geçerli ve yeterli bir yöntem henüz mevcut değildir (2).

Bu çalışmada kullanacağımız SCUBE 1'in son yıllarda bazı çalışmalarda akut koroner sendrom (AKS), koroner arter hastalığı (KAH), akut iskemik inme (AİS)'de kontrol gruplarına göre önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir(3). Embriyojenik süreçte hücre yüzey proteini olarak tespit edilen; SCUBE 1'in endotelyum ve trombositlerden salındığı belirlenmiştir (4). SCUBE 1 molekülleri inaktif trombositlerdeki alfa granüller içinde biriktirilir, trombin tarafından aktive edildikten sonra trombosit yüzeyine transloke olur, küçük çözünebilir parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelial matrixinde immunohistokimyasal olarak SCUBE 1 birikimi saptanmıştır. SCUBE 1'in yeni trombosit endotelial adhezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir (3).

Çalışmamızda hastanemiz AS'sinde KPR uygulanan hastaların sağ kalım ve prognozunu öngörebilme konusunda SCUBE 1'in değerliliği araştırılmıştır. Arrest hastaların

KPR sırasında SCUBE 1 değerleri ölçülmüştür. Bu değerleri belirleyerek SCUBE 1 in SDGD sağlanan hastalarla exitus kabul edilenler arasındaki ilişki araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.KARDİYOPULMONER ARREST

2.1.1.TARİHÇE

3500 yıl önce eski Mısır'da inversiyon (ters çevirme) metodu hastaları yaşama döndürmek için kullanılmıştır. Bu yöntem yabancı cisim aspirasyonuna bağlı arrestlerde başarılı olmuş olabilir. Milattan önce, Musevi peygamberi İlyas (Elijah)'ın bir çocuğa yaptığı ağızdan ağıza suni solunum çocuğu hayata döndürdüğü eski ahitlerde geçmektedir (5, 6).

M.S. 1500'lü yıllarda canlandırılmak istenen hastaya ağızdan sıcak hava, bir düzenekle üflenirdi. Bu yöntem yaklaşık 300 yıl kullanılmıştır. 1700'lü yıllarda eski Mısır'da kullanılan inversiyon metodu ile hastalar ayaklarından asılıp hayata döndürülmeye denenmiştir. Bağırma, tokat atma, rektal bölgeden tütün dumanı verilmesi ve kırbaçlama yöntemleri de denenmiştir. 1740 yılında, Paris Bilimler Akademisi (Academie des Sciences de Paris) ağızdan ağıza solunumu, boğulan vakalar için tavsiye etmiştir. 1767 yılında Boğulan Kişilerin Hayata Döndürülmesi için Hollanda Birliği (Dutch Society for Recovery of Drowned Persons), 1774 yılında İngiliz Kraliyeti İnsani Birliği (England's Royal Human Society) kurulmuştur (5).

6.yüzyılda Babil'de bir koyuna yapay havayolu uygulamasının yapıldığına dair kanıtlar bulunmaktadır (7).1981'de Dr. Frederich Maass insan üzerinde göğüs basısından ilk bahseden araştırmacıdır (8).

Günümüz KPR uygulamalarının temelleri 1950'li yıllarda kurtarıcı soluk uygulamasının bildirilmesi ve1960'lı yıllarda Kouwenhoven ve arkadaşlarının göğüs basısını uygulaması ile 14 hastayı yaşama döndürdüklerini bildirmeleri ile atılmıştır (9). 1960 yılında Maryland Tıp Derneği toplantısında göğüs basısı ve kurtarıcı soluk uygulaması gündeme getirilmiş, 1962 yılında direkt akımlı monofazik dalga formlu defibrilasyonun tanımlanmasından sonra KPR uygulamaları hızla gelişmeye devam etmiştir (10, 11).

Resüsitasyonda Uluslararası İrtibat Komitesi (International Liasion Committee on Resuscitation) (ILCOR) 1992'de kurulmuştur ve tüm resüsitasyon kılavuzlarında hedeflenen ortak amaçları belirlemek için çalışmalar yapmaktadır (12).

Ülkemizde 1996'da Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Resüsitasyon Komitesi kurulmuş ve bu komite 1998 yılında ERC'ye üye olmuştur.

2.1.2.EPİDEMİYOLOJİ

Kardiyak arrest (KA) kardiyak aktivitenin bilinç kaybı ve hemodinamik kollapsa neden olacak şekilde bozulması olarak tanımlanabilir. ABD verilerine göre tüm ölümlerin %15'inin ani kardiyak ölüme bağlı olduğu bildirilmiştir. Kardiyak nedenli ölümlerin en sık sebebinin iskemik kalp hastalığı (İKH) oluşturmaktadır (7, 13)

Solunum arresti ise, etkili solunum çabasının sonlanmasıdır. Hava yolu obstrüksiyonu, boğulma, duman inhalasyonu, aşırı dozda ilaç alınması, kafa travması veya serebrovasküler olaylar ve birçok metabolik nedenlerle gerçekleşebilir. Primer kardiyak arrest sonucu 1-2 dakika sonra solunum durur (2). Ancak primer solunum arrestinde, 5-10 dakika sonunda kalbin diyastolde durması (asistoli) sonucu nabız alınamaz olur (2).

Kardiyovasküler ve respiratuar sistemler, genelde karşılıklı etkileşim durumundadır; örneğin, hipoksemi miyokardın fonksiyonunu bozabilir, ağır metabolik hastalıklar oksijen tüketimi ve solunum işini artırabilir, kalp yetmezliği solunum yetmezliğine sekonder olabilir ve kalp yetmezliği sonucunda solunum yetmezliği gelişebilir (2).

Kardiyak arrestin temel kardiyak nedenleri; ventriküler fibrilasyon (VF) ya da nabızsız ventriküler taşikardi (VT) (en az %80), asistoli (%10), nabızsız elektriksel aktivite (NEA) (%5), miyokard rüptürü, kalp tamponadı, ana kan damarlarından birisinde akut oklüzyon ve kan akışına akut mekanik bir engel şeklinde tanımlanabilir (14).

Aritmiye bağlı ölümlerin %98'inde sebep akut kardiyak bir olaya bağlı olup, vakaların %85'inde son olay VF'dir. Dolaşım yetersizliğine bağlı ortaya çıkan ölümlerde sebep, çoğunlukla terminal bir hastalık durumu olup, KPA geliştiğindeki ritim vakaların yaklaşık %70'inde asistoli, %30'unda ise VF'dir (1).

Kardiyovasküler kollaps kardiyak ve/veya periferik damar faktörleriyle ilgili olarak etkin kan akımının aniden ortadan kalkmasıdır. Kendiliğinden (vasodepresor senkop) ya da girişim ile (kalp durması) düzelebilir. Spesifik olmayan bir terimdir. Kalp durması ve sonuçlarını kapsadığı gibi kendiliğinden düzelmeyi de içerir (15).

Solunum ve nabızın alınamaması ölüm tanımı için yeterli değildir. Ölüm yeniden canlandırma çabasının yetersiz kalması ya da başlangıçtaki yeniden canlandırma girişimi sonrasında elektriksel, mekanik, ya da merkezi sinir sistemiyle ilgili düzelmeyen yeterli olmaması durumudur (15). Vital belirtilerin kaybedildiği fakat bunların reversibl olduğu döneme klinik ölüm dönemi denir. Vital belirtilerin irreversibl olarak kaybedildiği döneme biyolojik ölüm dönemi denir. Medikal ve legal olarak biyolojik ölümü belirleyen en uygun kriter beyin ölümüdür. KPR uygulanmayan kalp durması olgularında, genellikle 8-10 dakikanın sonunda biyolojik ölüm meydana gelir (1).

Önceden kalp hastalığı bulunmayan veya hemodinamik bozukluğa yol açmamış kalp hastalığı bulunan bir hastada meydana gelen ani kalp durması primer kalp durmasıdır ve en sık nedeni VF'dir. En sık akut miyokart enfarktüsü (AMI) seyrinde görülür; bu grup hastalar KPR'den en çok yararlanan hastalardır. Ağır hemodinamik bozukluğa yol açan terminal safhada bir kalp hastalığı bulunan hastada ortaya çıkan kalp durması ise sekonder kalp durmasıdır ve neden genellikle Nabızsız elektriksel aktivite, bradisistoli veya asistolidir. Bu hastalarda KPR'nin başarı şansı düşüktür (1, 2).

2.2. KARDİYOPULMONER ARREST RİTİMLERİ

2.2.1. VENTRİKÜLER FİBRİLASYON

Miyokart iskemisine bağlı kalp durmasında en sık rastlanan ritim bozukluğu ventriküler fibrilasyondur. Ventriküler myokardın küçük alanlarının tamamen düzensiz depolarizasyon ve kasılmalarıdır Koordineli kontraksiyonlar olmadığı için kalpten hiç kan pompalanamaz. EKG'de tam bir düzensizlik vardır, herhangi bir ritm ya da koordine kasılmayı düşündüren bulgu yoktur. Primer VF, önceden hemodinamik bir bozulma göstermeden ani ortaya çıkar, sekonder VF ise sol ventriküler yetmezliğin veya dolaşım şokunun uzamış evresinden sonra görülür (2).

Deneysel çalışmalarda VF'ye 30 saniye içinde defibrilasyon yapıldığında %98 olan başarı oranı, 2 dakika gecikme ile %27'ye düşmektedir. Hastanın VF'de kaldığı her bir dakikada, sağkalım oranı %7-10 azalır, 12 dakikadan sonra %2-5'e iner. İlk 4 dakika içinde KPR uygulanması sağkalım oranını 12 kat artırır. Kalp yetersizliğinin komplikasyonu olarak gelişen VF veya asistolide ise prognoz kötüdür (2).

2.2.2. VENTRİKÜLER TAŞİKARDİ

Ventriküler taşikardi (VT); 3 veya daha fazla pacemaker'dan 100'den fazla ventriküler ektopik atımın görülmesidir. Monomorfik VT; her vurudaki QRS şeklinin tıpatıp aynı olduğu, QRS morfolojisinin yalnızca arada sırada dissosiyeye P dalgaları tarafından değiştirilebileceği anlamına gelir. Polimorfik VT'de QRS morfolojisinde vurudan vuruya değişiklikler olur (2).

2.2.3. ASİSTOLİ

Asistoli, hiçbir kardiyak elektriksel aktivitenin mevcut olmamasıdır ve monitörde düz

çizgi saptanması durumunda söz konusudur. Bu durum bazen, EKG'de ağır bradikardi veya uzun duraklama periyotları şeklinde karşımıza çıkar; o zaman bradiasistoliden söz edilir. Başlangıç ritmi asistoli olan hastalarda prognoz kötüdür (2).

2.2.4. NABIZSIZ ELEKTRİKSEL AKTİVİTE (NEA)

NEA çok çeşitli patofizyolojik durumların sonucunda gelişebilir. Bu sendrom klinik olarak KA olan bir kişide, organize bir ritim izlenebilirken palpe edilen bir nabzın olmaması olarak tanımlanır. NEA'yı kurtarıcının nabız alamadığı ancak hastada yeterli kan basıncı ve Vital perfüzyonunu sağlayacak kardiyak debi varlığını gösteren aşikâr kanıtların bulunduğu durumlardan ayırt etmek önemlidir. NEA, iyi ventriküler fonksiyonla boş bir ventrikül ya da aşırı genişlemiş damar yatağı birlikteliğinden, genişlemeyen katı bir ventriküle uzanan geniş bir spektrumdaki patofizyolojik etkileri içine alır (16).

2.3. ETYOLOJİ

KA'nın sebepleri çok farklıdır. Ancak kardiyak ya da kardiyak dışı sebeplere bağlı olarak sınıflandırılması klinik tanı açısından kolaylık sağlar.

2.3.1 KARDİYAK SEBEPLER

2.3.1.1 İSKEMİK KARDİYAK SEBEPLER

- Koroner Arter Hastalığına eşlik eden miyokard enfarktüsü
- Koroner arter embolisi
- Aterosklerotik olmayan koroner arter hastalıkları (disseksiyon, arterit, konjenital anomaliler)
- Koroner arter vazospazmı

2.3.1.2. İSKEMİK OLMAYAN KARDİYAK SEBEPLER

- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Dilate kardiyomiyopati
- Kapak hastalıkları
- Konjenital kalp hastalıkları
- Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
- Miyokardit
- Akut perikard tamponadı

- Akut miyokard rüptürü
- Aort disseksiyonu

2.3.2. KARDİYAK OLMAYAN SEBEPLER

- Pulmoner tromboembolizm
- İntrakraniyal hemoraji
- Boğulma ve hava yolu obstrüksiyonları
- Pickwick Sendromu
- İlaç kökenli kardiyak arrest
- Ani infant ölüm sendromu (SIDS)
- Metabolik etkenler

Sebeplerden %70'den fazlası kardiyak nedenli iken, bunların yaklaşık %60'ını İKH oluşturur, % 10 vakada KA yapısal kalp hastalıklarına bağlı olup 30 yaş altında görülme sıklığı yükselir (7).

Vakaların %5-10'unda sebep, yapısal olmayan kalp hastalıklarına bağlı olup bu vakalarda arrestin sebebi elektriksel ileti sisteminde veya elektrolit kanallarında olan bozukluklardır (17).

KA'e neden olan geri döndürülebilir sebepler her vakada göz önünde bulundurulması gerekir. Hatırlanabilirliği sağlamak için bu sebepler 5H-5T şeklinde kısaltılmıştır. Tablo 1'de 5H-5T'nin listesi görülmektedir. Bu sebeplerin tedavisi halinde KA vakalarının yaşam şansı artmaktadır.

H'ler	T'ler
Hipovolemi	Tamponad (kardiyak)
Hipo/hiperkalemi	Tansiyon Pnömotoraks
Hipotermi	Tromboz (koroner)
Hidrojen İyonu (asidoz)	Tromboz (pulmoner)
Hipoksi	Toksinler

Tablo 1.Kardiyak arrestin geri döndürülebilir sebepleri.

Etiyolojik etkenlerden bağımsız olarak KA'in primer mekanizması aritmidir. Bayes ve arkadaşlarının hastane içi hastalarda yaptığı bir çalışmaya göre (18) 157 ani kardiyak ölüm vakasının %83.4'ünde ventriküler kökenli aritmiler, %16.6'sında ise bradiaritmiler

gözlenmiştir.

Hastane dışı hastalarda ise etyolojik nedenler değişmektedir. Ventriküler taşikardi (VT)/Ventriküler fibrilasyonun (VF) vakaların %25-35'inden sorumlu olabileceği bildirilirken, nabızsız elektriksel aktivite (NEA) vakaların %25'inde gözlenir. Süresi bilinmeyen KA vakalarında asistoli genellikle ilk ritimdir ve VF ritminin sonucunda oluşmuş olabilir (19).

2.4. YAŞAM KURTARMA ZİNCİRİ

Ani KA oluşan kişileri yaşama döndürmek için yapılan uygulamaların hepsine birden yaşam kurtarma zinciri adı verilir (Şekil 1). Bu zincirin ilk halkası erken tedavinin önemini belirtmesi açısından KA riskinin belirlenmesi ve yardım çağrılmasının önemidir. İkinci ve üçüncü halkalar yaşama döndürülebilirlik açısından KPR ve defibrilasyonun birlikteliğini anlatır. Yaşam zincirinin son halkası olan post resüsitatif bakım özellikle serebral ve kardiyak fonksiyonların korunması açısından önemlidir (20).



Şekil 1. Yaşam Kurtarma Zinciri ©2015 ERC

2.4.1. ERİŞKİN TEMEL YAŞAM DESTEĞİ(TYD)

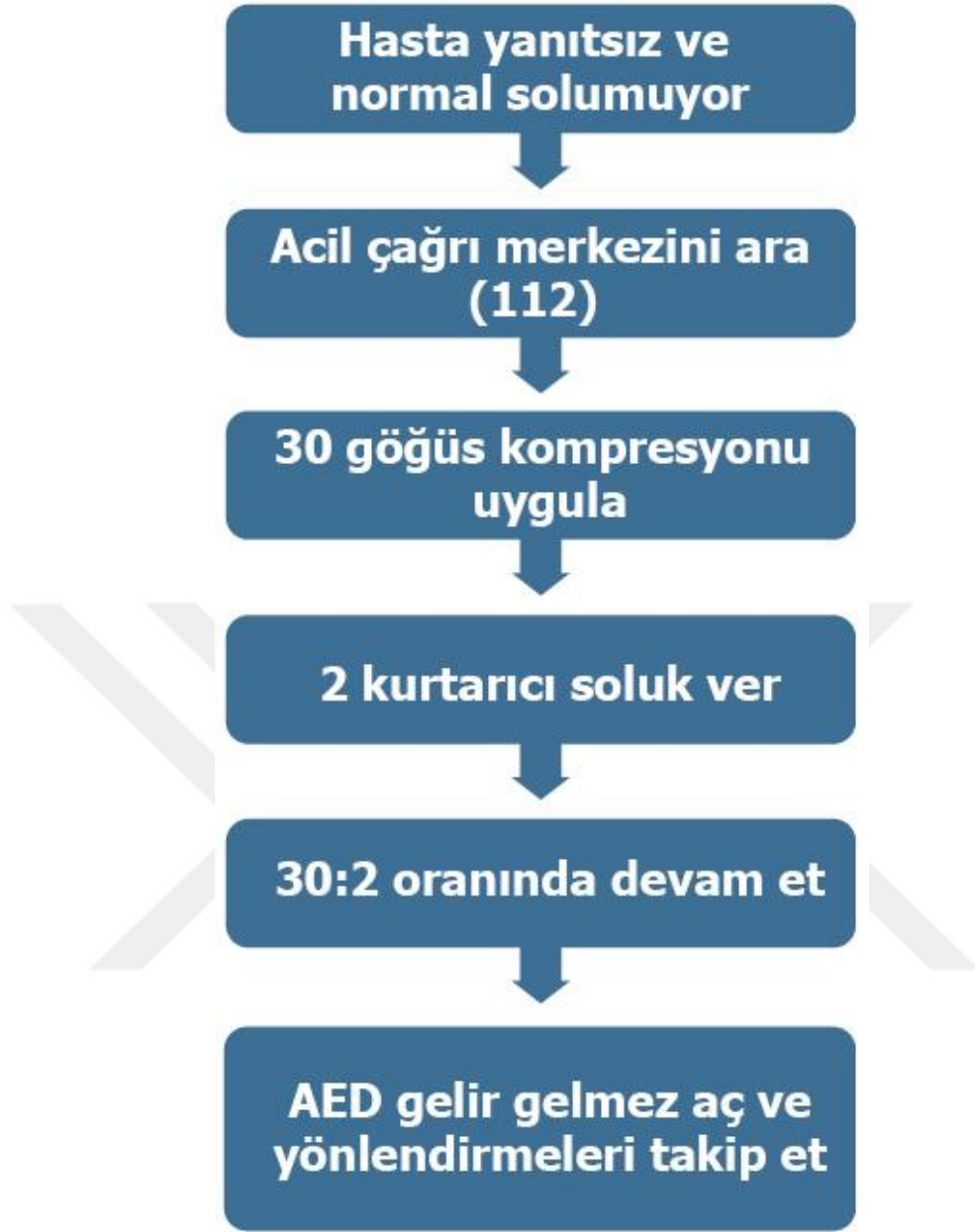
2.4.1.1 ERİŞKİN TYD UYGULAMA PLANI

TYD uygulamaları aşağıdaki hareket planını kapsamaktadır (Şekil 2).

1. Kazazedenin ve uygulayıcının çevre güvenliğinden emin ol.
2. Kazazedenin bilinç durumu kontrol et. Bilinç yok ise “yardım edin” diye yüksek

sesle bağır. Acil yardım sistemini aktive et. M¼mk¼nse mobil telefon kullan.

3. Yanıt veriyorsa acil yardım ekibi gelene kadar kazazedeyi gözle. Yanıt yoksa diğer basamaklara geç.
4. Hava yolu açık tutularak normal solunum olup olmadığı belirle, nabız kontrol et (nabız kontrol¼ 10 saniyeyi geçmemelidir).
5. Kazazede normal soluyorsa recovery (iyileşme) pozisyonuna getir, solunum normal değil veya yok ise ve nabız var ise; her 5-6 saniyede bir 1 soluk veya 10-12 soluk/dakika olacak şekilde kurtarıcı soluk ver. İki dakika sonra yardım çağır (Eğer henüz yapmadı isen). Her iki dakikada bir nabız kontrol ederek kurtarıcı soluk vermeye devam et. Nabız yok ise göğüs kompresyonuna başla.
6. Solunum yok veya sadece gasping şeklinde ise, nabız yok ise kurtarıcı eğitimli ise 30 göğüs kompresyonu ve 2 ağızdan ağza solunumla kombine et. . Eğitimsiz veya yapamayacak gibiyse sadece göğüs kompresyonu dakikada 100-120 arasında olacak şekilde yapılır.
7. Res¼sıtasyona profesyonel yardım gelinceye, kazazede uyanıncaya veya yorgunluktan tükeninceye kadar devam edilir.
8. Otomatik eksternal defibrilatör ulaştığında şoklanabilir bir ritim mi, değil mi kontrol et. Şoklanabilir bir ritim ise bir şok ver, 2 dakika KPR yap.



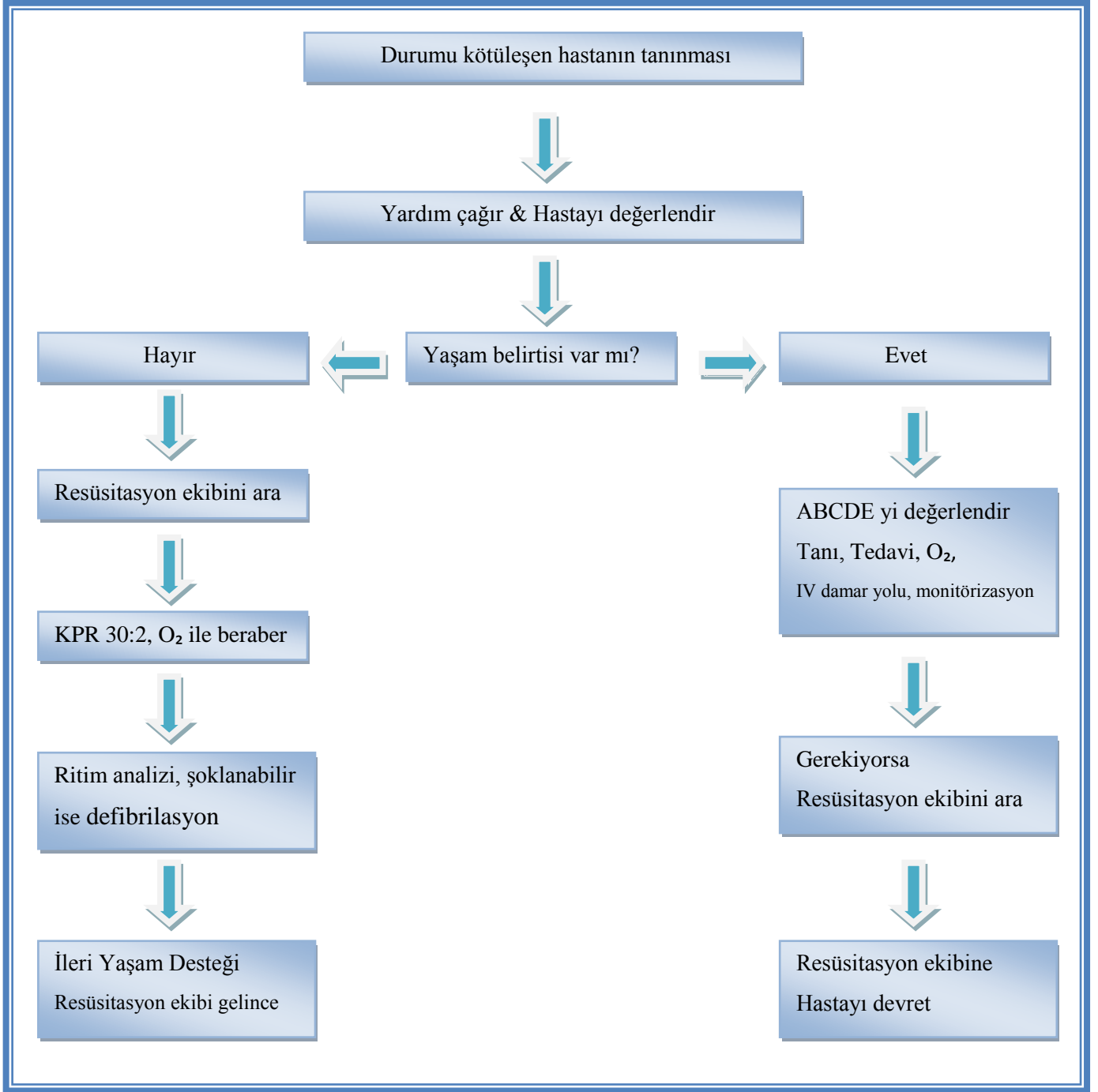
Şekil 2. Erişkin TYD Algoritması ©2015 ERC

2.4.2. ERİŞKİN İLERİ YAŞAM DESTEĞİ (İYD)

2.4.2.1.HASTANEDE RESÜSİTASYON

Hastane içi KA'da temel ve ileri yaşam desteğini ayırmak mümkün değildir. Tüm hastane içi KA'larde şu koşullar sağlanmalıdır. Hastane içi KA'ların tedavisinde kullanılacak algoritma Şekil 3'te belirtilmiştir.

- KA hızla belirlenmelidir.
- Standart bir telefon numarası ile yardım istenmelidir.
- Havayolu cihazları kullanılarak KPR'ye hemen başlanmalı, defibrilasyon en çok 3 dakika içinde uygulanmalıdır.
- Bir kişi KPR uygularken diğerleri resüsitasyon ekibini çağırır, resüsitasyon malzemelerini ve defibrilatörü getirir.
- Kompresyon ventilasyon oranı 30:2'dir.
- Kompresyona ara verilmeden etkin biçimde yapılır. İki dakikada bir kompresyon yapan kişi değiştirilir.
- Eldeki en uygun cihazla havayolu açık tutularak, ventilasyon yapılır.
- İnspiryum süresi 1 saniye olmalı ve oksijenizasyon en erken sürede sağlanmalıdır.
- Entübasyon sonrası göğüs kompresyonuna 100-120/dk ventilasyona 10/dk ile devam edilir.
- Havayolunun sağlanamadığı durumlarda ağızdan ağza solunum düşünülebilir ancak sadece kompresyonla da gidilebilir.
- Defibrilatör kullanılarak şoklanabilir ritim (VF, nabızsız VT) varlığı kontrol edilir. Bu ritimlerin varlığında defibrile edilir, sonrasında ara vermeden kompresyona devam edilir.
- KPR devam ederken yeterli kişi varlığında damar yolu sağlanmalı ve intravenöz (İV) kullanılacak ilaçlar hazırlanmalıdır.
- Hasta resüsitasyon ekibi liderine devredilir. Kesintisiz etkin kompresyona özen gösterilmelidir. End Tidal CO₂ (ETCO₂) kompresyon etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.



Şekil 3. Hastane içi KA'ların başlangıç tedavisinde kullanılacak algoritma ©2015 ERC

2.4.2.2. ERİŞKİN İLERİ YAŞAM DESTEĞİ ALGORİTMASI

İYD KA algoritması (Şekil 4) tüm KA hastalarında kullanılsa da özel durumlara bağlı gelişen KA'larda bazı ilave girişimler gerekebilir. Hızlı ve efektif TYD, kesintisiz ve etkin göğüs kompresyonları ve VF/ nabızsız VT'de erken defibrilasyon kardiyak arrest sonrası sağ kalımın artırılmasına kesin olarak katkıda bulunmaktadır. Adrenalin kullanımının SDGD'yi arttırdığı görülse de hiçbir ilaç veya ileri hava yolu yöntemi kardiyak arrest sonrası hastaneden taburcu olma oranını artırmamıştır (21, 22). Bu nedenle ilaç kullanımı ve ileri hava yolu yöntemleri halen İYD algoritmasında yer alsada erken defibrilasyon, etkin ve kesintisiz göğüs kompresyonlarının yanında ikinci derecede önem taşımaktadır (20).

VF/nabızsız VT tespit edilirse kurtarıcılardan biri göğüs kompresyonunu sürdürürken diğeri defibrilatörü şarj eder. Defibrilatör şarj olduktan sonra göğüs kompresyonu bırakılıp, hastadan herkesin uzaklaşması ikazı verilerek elektriksel bir şok verilir (360 J monofazik ya da 150-200 J bifazik) (20).

Elektriksel şoktan hemen sonra ritim değerlendirilmeden veya nabza bakılmadan ara vermeksizin göğüs kompresyonları ile KPR'ye devam edilir (K:V(kompresyon: ventilasyon) oranı 30:2). Defibrilasyon, perfüzyon sağlayan bir ritim oluştursa bile şok sonrası sirkülasyonun başlaması zaman alır (23) ve defibrilasyondan hemen sonra nabız palpe edilebilir durumda olması çok nadirdir (24). Eğer, perfüzyon sağlayan bir ritme dönmemiş ise, nabız değerlendirmesi için harcanan süre miyokard hasarını artıracaktır (25).

KPR'ye iki dakika devam edildikten sonra, resüsitasyona çok kısa bir ara verilip ritim hızla değerlendirilir; ritim hala VF/nabızsız VT ise ikinci şok verilir (360 J monofazik veya 150-360 J bifazik). Ritim veya nabız değerlendirilmeden, şoklamaktan hemen sonra göğüs kompresyonları ile KPR'ye (K:V oranı 30:2) devam edilir (20).

KPR'ye iki dakika devam edildikten sonra ritim hızla değerlendirilir; VF/nabızsız VT ise üçüncü şok verilir (360 J monofazik veya 150-360 J bifazik). Ritim veya nabız değerlendirilmeden, şoktan hemen sonra göğüs kompresyonları ile KPR'ye K:V oranı 30:2 olacak şekilde devam edilir. IV/IO (intravenöz/ intraosseöz) yol açıldıysa kompresyonlara başladıktan sonra 1 mg adrenalin ve 300 mg amiodaron uygulanır. Üçüncü şokla beraber SDGD sağlanamadıysa, adrenalin miyokardiyal kan akımını olumlu etkiler ve bir sonraki şokun başarı şansını artırabilir. Hayvan çalışmalarında, adrenalinin en yüksek plazma konsantrasyonuna periferik enjeksiyondan ortalama 90 saniye sonra ulaştığı saptanmıştır (26). Üçüncü şok sonrasında SDGD sağlanırsa adrenalinin bolus dozu taşikardi ve hipertansiyona neden olarak yeniden VF oluşmasına yol açabilir. Bununla birlikte, spontan dolaşımın geri

dönmesinden hemen sonra adrenalinin plazma konsantrasyonu doğal olarak yüksektir (27) ve yapılan çalışmalarda eksojen adrenalinin neden olduğu bir zarara rastlanmamıştır. Kompresyonların ortasında ara vererek nabızı değerlendirmek de zararlı olabilir. Kapnografin dalga formunun izlenmesi göğüs kompresyonlarına ara vermeden SDGD'nin saptanmasına olanak verir ve dolaşım dönmüş ise adrenalin verilmesini önleyen bir yöntem olarak kullanılabilir. İki prospektif insan çalışması spontan dolaşım geri döndüğünde ETCO₂'nin anlamlı olarak arttığını göstermiştir (28, 29).

NEA (nabızsız elektriksel aktivite) çoğunlukla geri döndürülebilecek nedenlere bağlıdır ve bu nedenler belirlenip düzeltilebilirse, tedavi edilebilir. Asistoli veya NEA grubunda olan kardiyak arrestlerde geri döndürülebilecek neden bulunup tedavi edilmezse geri döndürülmesi zordur. Başlangıçta monitörize edilen ritim NEA veya asistoli ise, KPR 30:2 oranı ile başlatılır ve intravenöz yol açılır açılmaz 1 mg adrenalin verilir. Asistoli görüldüğünde, KPR'ye ara verilmeden kabloların bağlantı yerleri kontrol edilir. Hava yolu güvence altına alındığında göğüs kompresyonlarına, ventilasyon sırasında ara verilmeksizin, kesintisiz devam edilir. İki dakika KPR uygulanmasından sonra ritim yeniden değerlendirilir. Asistoli devam ediyorsa derhal KPR'ye devam edilir. Organize bir ritim varlığında nabız kontrolü yapılır. Nabız alınamıyorsa (veya nabzın bulunup bulunmadığı konusunda şüphe varsa) KPR'ye devam edilir. Vasküler erişim sağlandığında, birer siklus atlayarak 1 mg (IV/IO) adrenalin verilir (3-5 dakikada bir). Nabız varsa resüsitasyon sonrası bakım başlatılır. KPR sırasında yaşam belirtilerine rastlanırsa ritim ve nabız kontrol edilir. Asistoli ve NEA tedavisi sırasında 2 dakikalık siklulardan sonra ritim VF'ye dönüşürse şok uygulanan ritimler algoritmasına geçilir. Nabız kontrolünden sonra palpe edilebilen nabız yoksa KPR'ye devam edilir ve 3-5 dakikada bir adrenalin verilir. İki dakikalık KPR sırasında monitörde VF ritmi görülürse, ritim kontrolü ve şok uygulanmasından önce, kurallara uygun olarak siklus tamamlanır, böylece göğüs kompresyonlarına ara verilmemiş olur (20).

2.4.2.3.İYD SIRASINDA KULLANILAN İLAÇLAR

Uzmanların görüş birliğine dayanarak adrenalin şoklanabilir ritimlerde (VF, nabızsız VT) üçüncü şoktan sonra göğüs kompresyonlarına başladığında verilir ve KA süresince 3-5 dakikada bir tekrarlanır (iki siklusta bir). İlaç kullanımı için KPR'ye ara verilmez (20).

Antiaritmik ilaçların KPR'de rutin kullanımda yeri yoktur. Uzmanların görüş birliğine dayanarak VF/nabızsız VT üç şoktan sonra devam ederse bolus olarak 300 mg amiodaron

verilir. Reküran veya refrakter VF/ nabızsız VT'de 150 mg ek doz verilebilir ve sonrasında 24 saatte 900 mg infüzyon uygulanır. Amiodaronun bulunmadığı durumlarda 1 mg/kg lidokain kullanılabilir, fakat amiodaron önceden verilmişse lidokain uygulanmaz (20).

Magnezyum KA'de rutin kullanımı sağ kalımı arttırmaz, Torsade de pointes şüphesi dışında önerilmez (30).

Bikarbonat KPR veya SDGD'den sonra rutin kullanımı önerilmez. Hiperkalemi veya trisiklik antidepresan toksisitesine bağlı olduğu durumlarda yapılır. Klinik durum ve kan gazı analizlerine göre tekrarlanır (31).

Atropin kullanımının yapılan çalışmalarda KPR'de yararlı olduğu gösterilememiştir (21). Bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir (20).

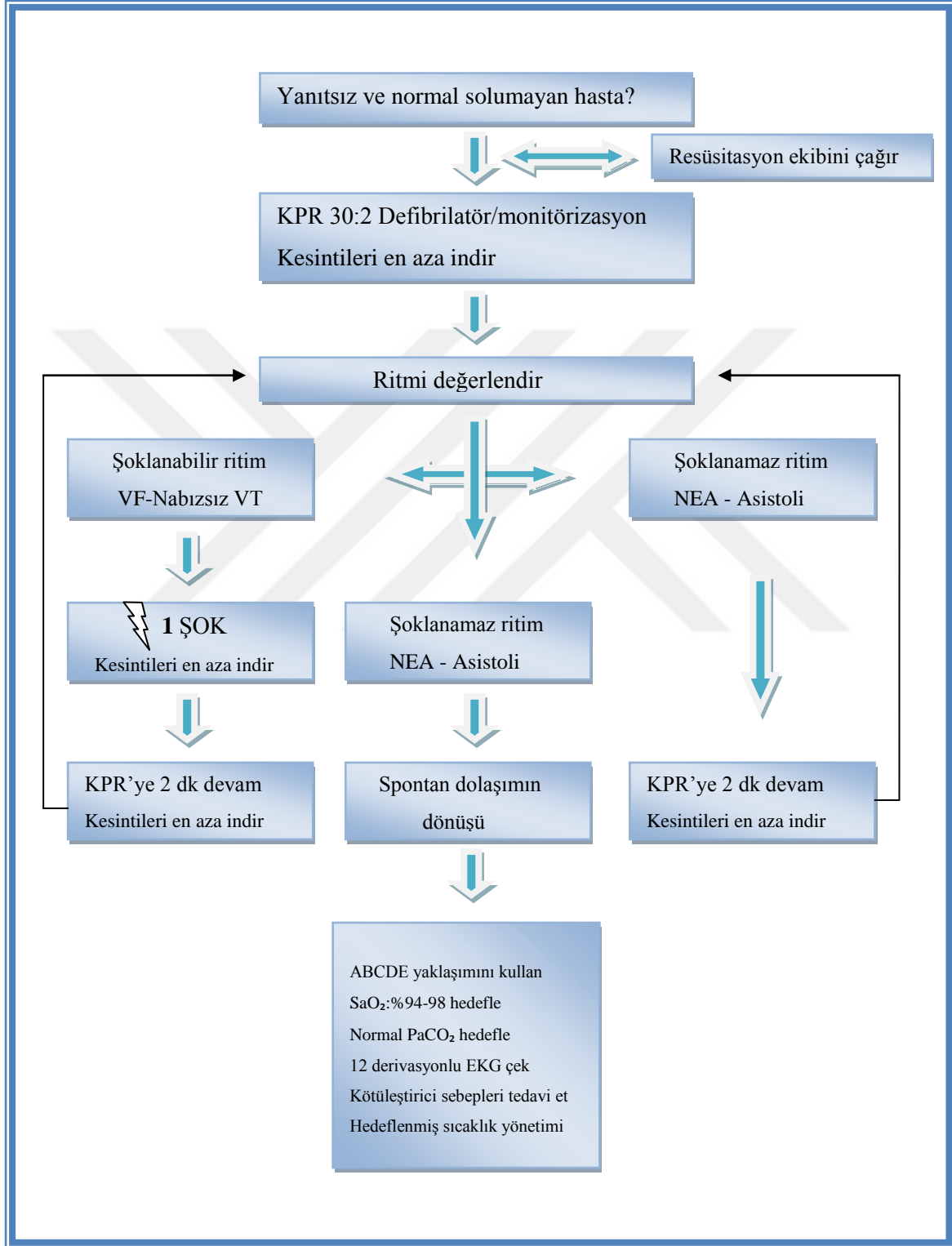
Fibrinolitik kullanımı rutinde yoktur (32). KA'ya akut pulmoner embolinin neden olduğu kanıtlanmışsa veya şüphe duyuluyorsa düşünülmelidir. Fibrinolitik verildiyse 60 ila 90 dakika arası KPR ye devam edilmelidir (33).

Hipovolemi geri döndürülebilir bir nedendir. Kolloid kullanımının belli bir avantajı yoktur, bu nedenle %0,9 sodyum klorür veya ringer laktat kullanılır.

2.5. RESÜSİTASYON SONRASI BAKIM

SDGD KA'dan tam olarak derlenmenin sadece ilk adımıdır. KA sonrası beyin hasarı oluşması, miyokard disfonksiyonu, sistemik iskemi/reperfüzyon yanıtı ve kalıcı patolojiyi içeren; postkardiyak arrest sendromu genellikle resüsitasyondan sonraki dönemi komplike hale getirir(34). Sendromun ciddiyeti kardiyak arrestin süresi ve nedenine göre farklılık göstermektedir. KA kısa süreli ise hiç görülmeyebilir. KA sonrası serebral hasar oluşması kendini koma, nöbet, miyoklonus, değişen derecelerde nörokognitif disfonksiyon ve beyin ölümü olarak gösterebilir. SDGD sağlanan ve YBÜ(yoğun bakım ünitesi)'ye alınan ancak daha sonra hastane içinde ölen; hastane dışında meydana gelmiş KA'ların %68'i, hastane içinde oluşmuş KA'ların %23'ünde ölüm nedeni serebral hasardır (35, 36). KA sonrası beyin hasarı oluşması mikrosirkülatuar yetmezlik, otoregülasyonda bozulma, hiperkarbi, hiperoksi, hiperpireksi, hiperglisemi ve nöbetlerle kötüleşebilir. KA sonrasında belirgin miyokard disfonksiyonu sıktır ancak tipik olarak 2-3 günde düzelir (37). KA'ya bağlı tüm vücut iskemi/reperfüzyonu, çoklu organ yetmezliğine katkıda bulunan ve enfeksiyon riskini artıran immünolojik ve koagülasyon yollarını aktive eder (38, 39). Bu nedenle, post-kardiyak

arrest sendromu ile sepsis arasında intravasküler volüm depleasyonu ve vazodilatasyon gibi birçok ortak nokta vardır (40, 41).



Şekil 4. İYD Algoritması (© 2015 ERC)

2.6. SDGD İLE RESÜSİTASYON BAŞARISI

ABD’de 12000 resüsitasyonun incelendiği 24 yıl süren çalışmada (41), yeni kabul edilip uygulanmaya başlanan resüsitasyon yaklaşımlarının 1998 ile 2001 arasındaki kısa dönem sağkalım oranlarını 1977 ile 1981 yılları arasında görülenden belirgin olarak değiştirmedeği bildirilmiştir (%15,7 ile %17,5). Uzun dönem sağkalım sonuçları daha iyidir (42).

Hastane dışı KA’lerin alındığı bir çalışmada(43) ise 2005 ile 2012 arasında hem sağ kalımdan taburculuğa kadar anlamlı artış saptanmış (%5,7’ye karşı %8,3) hem de nörolojik fonksiyonelliğin daha iyi olduğu bildirilmiştir (44).

Asistoli ritmiyle gelen hastalar sonrasında şoklanabilir ritme ulaşılsa da başarı şansları düşüktür. Vakaların sadece %10’u hastaneye yatırılana kadar yaşayabilmekte ve ancak %0-2’si taburcu olabilmektedir (45, 46). Bu durumun nedeni muhtemelen uzamış KA süresidir. Asistoli ritminde tanıklı KA, erken yaş ve SDGD sonrası bradikardi oluşmaması başarı şansını yükselten faktörlerdir (46, 47).

NEA’de oranlar daha düşüktür. Yatıştan taburculuğa kadar sağkalım %23’ten %11’e gerilemiştir (48).

Şoklanabilir ritimde olan hastaların ise hastane taburculuğuna kadar sağkalım oranı %25-40 civarındadır. ABD’de yapılan 24 yıllık resüsitasyonların incelendiği çalışmada (49) başlangıç ritmi VF olan hastaların sağkalımı diğer ritimlerdekilere kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur (%34’e karşı %6). Koroner arter hastalığı etyolojik faktör olduğunda ise sağkalım oranı %49’a kadar yükselmektedir (50).

KPR başarısını belirleyen en önemli faktör KPR başlangıcına kadar geçen süredir. KPR’ye geç başlanması, ilk ritmin şoklanabilir bir ritim olmaması, ileri yaş, KPR sonrası gelişen hipotansiyon, pnömoni veya renal yetmezlik gelişmesi, endotrakeal entübasyon ve vazopressör desteği gerekmesi, kalp yetmezliği öyküsü olması hastane yatışına kadar sağ kalımı olumsuz etkileyen faktörlerdir (51, 52).

KA’in şahitli olması, şoklanabilir ritimle gelmesi ve ilk 10 dakikada SDGD sağlanması, hastane içi KA vakaları için hastaneden taburculuğa kadar olan sağ kalımı artırırken, uzun KPR süresi ve tekrallayan KA sağ kalımı olumsuz etkileyen faktörlerdir (53, 54).

KPR’nin sonlandırılması ile ilgili karar verilmesi için yeterli veri bulunmamaktadır. Bu yüzden özellikle kurtarıcının görüşü bazı faktörlerin yanında önem kazanmaktadır. Klinik uygulama kılavuzlarına göre asistoli ritmiyle gelen ve 30 dakika boyunca ritim alınamayan,

KPR'ye geç başlanan, ileri ve komorbid hastalıkları olan, beyin sapı refleksleri alınamayan normotermik hastalarda KPR işlemi sonlandırılmaktadır (55).

Sonlanım noktası olarak kullanılabilir objektif parametreler ETCO₂ ve ekokardiyografide ventrikül duvar hareketi (VDH) nin olmamasıdır. Bunlar arasında 20 dk süren KPR sonrası ETCO₂ basıncı ölçümünün 10mmHg'nın altında olması (56) Blyth ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede (57), incelenen 12 çalışmada ekokardiyografide VDH görülmesinin SDGD için ortak sensitivitesinin %91.6 (%95 GA %84,6 - %96,1), ortak spesifitesinin de %80 (%95 GA %76,1 - %83,6) olduğu bildirilmiştir.

2.7. SCUBE 1

SCUBE gen ailesinin memelilerde SCUBE 1, SCUBE2 ve SCUBE3 olmak üzere üç farklı formu izole edilmiştir (58). Bu genler, proteinin etkili yapısında en az beş tanımlanabilen motifte, 988 aminoasitle organize olmuş polipeptid molekülleri için kodlanmıştır. Bu protein N-terminal sinyal peptid (22 aminoasit) dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, büyük bir N glikolize ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur. SCUBE 1 salgılanabilen, erken embriyogenez sürecinde belirlenen hücre yüzey proteinidir (59). Western blot analizinde trombositlerdeki SCUBE 1'in moleküler kütlesi 135 kDa olarak gösterilmiştir (60). İn situ hibridizasyonla endotelde SCUBE 1 cDNA fragmanı 22q13 kromozomunda lokalize olarak bulunmuştur (61). SCUBE genleri genellikle Fare embriyogenez sırasında gonadlardan, gelişmekte olan dokulardan, merkezi sinir sisteminden, dermomyotomdan, dijital mezenkimden ve uzuv tomurcuklarından tespit edilmiştir (62). Aynı zamanda bazı araştırmalarda SCUBE 1 in Farelerin gelişimi sırasındaki endotel ve yetişkin endotel hücrelerden salgılandığı gösterilmiştir (60, 63, 64).

SCUBE gen ailesinin bir üyesi olan SCUBE 1, Memelilerde üç farklı izoformu vardır. Bu gen ailesi SCUBE bir hücre yüzeyi glikoproteini kodlar. SCUBE, bir amino-terminal sinyal peptidini, EGF(epidermal growth faktör)-benzeri tekrarlayan dokuz adet karboksil terminalinden oluşur. Bu protein, trombositler ve endotel hücrelerinde salgılanır ve vasküler biyolojisinde önemli bir rol oynayabildiği düşünülmektedir. Ayrıca erken embriyogenez süresince hücre yüzey proteini olarak tespit edilmiştir (59).

Aktiflenmemiş trombositlerde alfa granüller içinde depolanan SCUBE 1 molekülleri, trombin aracılığıyla uyarılan ve aktifleşen trombosit yüzeyine transloke olur (58). Çözünebilen küçük parçacıklar olarak salgılanır ve trombüs içine katılır. Aktiflenmiş ve

organize trombositler içinde fibrinden zengin alanlarda yoğun şekilde gösterilmiştir. Aterosklerotik lezyonların subendotelial matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE 1 birikimi saptanmıştır (59).

Aktive trombositlerde P-selektinin yüzeyde ekspresyonu sonucunda SCUBE 1'in de yüzeyde ekspresyonu tespit edilmektedir (59). SCUBE 1 birikimi immuno histokimyasal olarak aterosklerotik lezyonların subendotelial matriksinde saptanmıştır. SCUBE 1'in aminoterminaldeki EGF benzeri tekrarlar ve karboksil CUB fragmanları glutatyon S-transferazla yapışkan etkileşime aracılık eder. SCUBE 1, fibrinojen, vWF (von willebrand faktör) ve fibronektini içeren ECM (ekstra selüler matriks) komponentinin proteinlerindedir (62). CUB alanı PDGF(Trombosit kaynaklı büyüme faktörü) ailesinin iki yeni üyesi olarak tanımlanmış olup proteolitik ayrılmada gereklidir ve SCUBE 1 sekrete edilir edilmez, proteolitik ayrılma için substrat olabilecektir. Amino ve karboksil uçlarının eklenmesi sırasıyla FLAG ve Myc ikili bir epitopuyla işaretlenmiş SCUBE 1 HEK-293 T hücrelerinden eksprese edilir (62).

2.8. HASTALIKLARDA SCUBE 1' İN DEĞİŞİMİ

Yeni bir endotelial trombosit adhezyon molekülü olduğu tespit edilen SCUBE 1'in, kardiyovasküler biyolojide patolojik rolü vardır (4). Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu arteriyel trombozda bilinen bir reaksiyondur. Akut koroner sendrom ve akut iskemik inmenin iskemik komplikasyonlarından sorumludur. Akut koroner sendrom, plak rüptürü veya erozyonunu takiben, trombosit aktivasyonu ile başlar. Yapılan çalışmalarda, akut koroner sendrom ve AİS SCUBE 1 plazma konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (65).

Hemodiyaliz hastalarının plazma SCUBE 1 konsantrasyonları değerlendirildiğinde; hemodiyaliz hastalarında SCUBE 1 konsantrasyonunun sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu, ayrıca hemodiyaliz sonrası bakılan SCUBE 1 konsantrasyonlarında hemodiyaliz öncesine göre artış olduğu tespit edilmiştir (66).

Kanama eğilimini artırarak mortal seyreden Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nde, kene kaynaklı Nairovirüs'ün hedef aldığı mononükleer fagositer sistem ve endotel hücrelerinin hasarı sonucu, SCUBE 1 konsantrasyonlarında artış olabileceği düşünülerek yapılmış olan çalışmada; KKKA olan hastalarda, hasta olmayan kontrol grubuna göre SCUBE 1 değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (66). Bu sayede yüksek SCUBE 1 seviyelerinin KKKA için bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (67).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN METODU

Bu çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 71306642-050.01.04- sayılı kararıyla onay alındı. Bu çalışma gözlemsel prospektif bir çalışma olarak planlandı.

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nde yıllık hasta başvurusu yaklaşık 350.000 olan seviye üç bir acil servisinde yapıldı. Çalışma verileri Haziran 2015- Aralık 2015 toplandı.

Çalışmamıza Acil Servisimize KPA olarak getirilen veya takip ve tedavi sırasında KPA gelişen ve devamında KPR uygulanan 50 sayıda hasta dahil edildi. Hastalar exitus kabul edilenler (grup I) ve SDGD olanlar (grup II) olarak iki guruba ayrıldı. Exitus kabul edilen hasta sayısı 25, SDGD sağlanan hasta sayısı 25 olarak belirlendi.

Çalışmaya dâhil edilen hasta yakınlarına çalışmanın amacı ve yapılacak işlem hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onamları alındı.

3.2. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- KPR yapılan hastalar
- 18 yaş üzeri hastalar
- Yakınları tarafından çalışmaya katılma bilgilendirilmiş onamı verilen hastalar

3.3. OLGU DIŞLAMA KRİTERLERİ

- Gebe hastalar
- 18 yaş altındaki hastalar
- Yakınları tarafından çalışmaya katılma izni verilmeyen hastalar

3.4. ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI VE ÖLÇÜMLERİ

Çalışmaya katılan hastaların antekubital bölgeden brakial veninden vacutainer kullanılarak biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Biyokimya tüpüne alınan materyal 3000 xg de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum ependorfa alınıp çalışma gününde kullanılmak üzere -80 °C ye kaldırıldı.

Çalışma gününde ependorflar oda ısısına getirilerek donmuş halde olan serumların

erimesi sağlandı. Serum örneklerinde SCUBE 1 parametreleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.5. GEREÇLER

- Santrifüj (Nüve NF1200, Nüve NF1200R)
- Distile su cihazı (Nüve Water Distiller-ND112)
- Vorteks (BioCote Voortex Mixer SA8, bibby scientific, UK)
- Orbital karıştırıcı (Biosan, OS-20, EU)
- Etüv (Nüve Cooled Incubator, ES120)
- Manyetik karıştırıcı (Stuart heat stir, CB162, bibby scientific, UK)
- -80°C derin dondurucu (New Brunswick Scientific. C54285 model)
- ELISA okuyucusu (Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA)
- ELISA yıkayıcısı (Thermo Scientific WellWash microplate washer, 2011-08,USA)
- Pipet (1000, 500, 200, 100, 10 uL'lik; Gilson)
- 8'li multipipet
- Pipet uçları (1000, 200, 100, 10 uL'lik)

3.6. ELISA KITLERİ

- Human SCUBE 1 ELISA kiti (Mybiosource, lot no: BMS9305694)

3.7. TEST PROTOKOLÜ

- Kit ve numuneler oda ısısına getirildi.
- Kit içerisinden çıkan antikor kaplı mikropalak yıkama solusyonu ile 400 µl de 2 defa yıkandı. Yıkama işlemi için wash buffer belirtilen prosedüre göre hazırlandı.
- Kit içerisinde liyofilize halde gelen standartlar, prosedüre uygun olacak şekilde dilüe edildi.
- Antikor ile kaplanmış olan kuyucuklara standartlar ve numunelerden 100 µL konuldu.
- Daha sonra tüm kuyucuklara Biotin konjugat 50 µL pipetlendi. Mikropalak çalkalayıcı üzerinde 2 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrası kuyucuklar elde edilen bu yıkama tamponuyla 3 kere, 350 µL ile yıkandı.

- Kit prospektüsünde belirtilen oranda hazırlanan Streptavidin HRP tüm kuyucuklara 100 µL pipetlendi. Mikroplak çalkalayıcı üzerinde 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrası kuyucuklar elde edilen bu yıkama tamponuyla 3 kere, 350 µL ile yıkandı.
- Tüm kuyucuklara 100 µL TMB substrate pipetlendi. Mikroplak ışık görmeyecek şekilde oda ısısında 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Reaksiyonun durdurulması için 10 dakika sonunda stop solüsyon çözeltisinden 50 µL kuyucuklara eklenerek ELISA okuyucusunda (Thermo Scientific,USA) 450 nm de absorbansları okundu.

3.8. HESAPLAMA

Standartların absorbansı belirlenerek x ekseninde absorbans, y ekseninde konsantrasyon olacak şekilde lin-lin grafikler elde edilip sonuçlar pg/mL ve ng/mL şeklinde ifade edildi.

3.9. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U test ve Bağımsız Örneklem t test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 30 (60%) erkek ve 20 (40%) kadın olmak üzere toplam 50 hasta alındı.

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	19.0 - 87.0	65.0	65.6 ± 14.0
Cinsiyet	Kadın		20 40.0%
	Erkek		30 60.0%
Hgb	6.8 - 18.0	12.6	12.5 ± 2.4
pH	6.6 - 7.6	7.1	7.1 ± 0.2
pCO ₂	12.3 - 125.3	55.7	57.4 ± 24.5
HCO ₃	1.8 - 34.7	17.5	18.4 ± 7.0
Neu/lym	0.3 - 23.3	1.5	3.7 ± 4.7
WBC	5.3 - 34.6	15.1	15.6 ± 6.5
PLT	47.0 - 484.0	237.5	247.6 ± 102.0
AST	8.0 - 3138.0	35.0	160.0 ± 547.9
ALT	6.0 - 1455.0	29.0	76.0 ± 210.2
LDH	150.0 - 4500.0	342.0	570.9 ± 842.5
CK	12.0 - 1443.0	92.0	158.0 ± 228.7
CK-MB	0.4 - 188.0	2.3	8.4 ± 27.6
Trop I	0 - 37290	45	1993 ± 7459
üre	17.0 - 259.0	53.0	64.8 ± 43.7
D-dimer	221 - 67500	2844	6760 ± 12980
Inr	0.9 - 3.6	1.2	1.3 ± 0.5
Kreatin	0.4 - 6.8	1.3	1.8 ± 1.2
Scube-1	1.7 - 26.3	13.6	13.2 ± 5.9

Tablo 2. Tüm verilerin genel tanımlayıcı istatistikleri

Kısaltmalar: Ort.:ortalama; s.s.: standart sapma ; med:medyan ; min: minimum ; mak: maksimum Hgb:Hemoglobin; Neu/Lym: Nötrofil/Lenfosit; WBC: White blood cell; Plt: Platelet; AST: Aspartat Aminotransaminaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, LDH:Laktat Dehidrojenaz, CK: Kreatinin Kinaz, Trop I: Troponin I, INR:International noramalisated ratio, Kreatin: Kreatinin, SCUBE 1: Signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1

Hastaların demografik verilerinde Hgb 12.5±2.4, pH 7.1±0.2, pCO₂ 57.4±24.5, HCO₃ 18.4±7.0, Neu/Lym 3.7±4.7, WBC 15.6±6.5, PLT 247.6±102, AST 160±547.9, ALT 76±210.2, LDH 570.9±842.5, CK 158±228.7, CK-MB 8.4±27.6, Troponin I 1993±7459, Üre 64.8±43.7, D-dimer 6760±12980, INR 1.3±0.5, Kreatinin 1.8±1.2, SCUBE 1 13.2±5.9 olarak tespit edildi. Bu parametrelerin minimum ve maksimum değerleri tabloda belirtilmiştir (Tablo2)

Hastaların yaş aralıkları: grup I (n = 25) ortalama 66.6 ± 13.2 , en küçük 30 en yüksek 87 olarak bulundu. Grup II de (n=25) ortalama 64.6 ± 14.9 en küçük 19 en yüksek 85 olarak bulundu. Gruplar arasında yaşlar arasında herhangi bir istatistiksel fark tespit edilmedi ($p = 0.610$). Grup I de 8 (%32) kadın ve 17 (%68) erkek hasta ve Grup II de ise 12 (%48) kadın ve 13 (%52) erkek hasta tespit edildi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0.248$) (Tablo 3).

	Grup I		Grup II		p
	Ort. \pm s.s./n-%	Med(Min-Mak)	Ort. \pm s.s./n-%	Med(Min-Mak)	
Yaş	66.6 ± 13.2	67.0 30.0 - 87.0	64.6 ± 14.9	62.0 19.0 - 85.0	0.610
Cinsiyet	Kadın	8 32%	12 48%		0.248
	Erkek	17 68%	13 52%		

Bağımsız örneklem t test / Ki-kare test

Tablo 3. Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı

Kısaltmalar: Ort.:ortalama; s.s.: standart sapma ; med:medyan ; min: minimum ; mak:maksimum

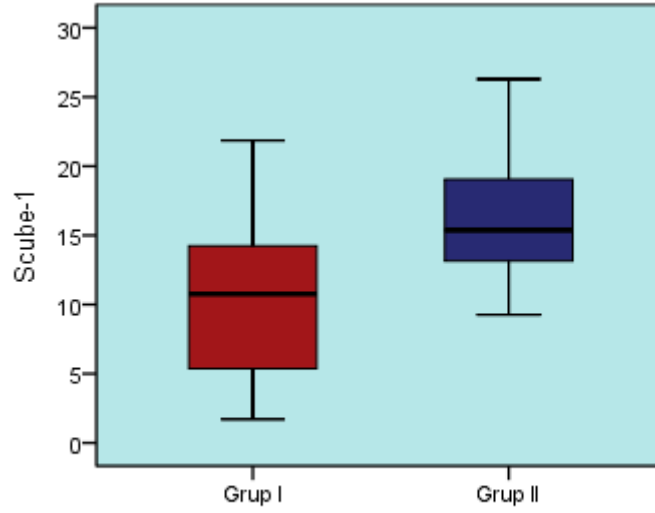
Çalışma verilerimizde SCUBE 1 in gruplara göre, Grup I de ortalama 10.6 ± 5.9 ng/dL, en küçük 1.7 ng/dL en yüksek 21.9 ng/dL, grup II de ortalama 15.8 ± 4.6 ng/dL, en küçük 9.3 ng/dL en yüksek 26.3 ng/dL ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p = 0.002$). Diğer bakılan parametrelerde Hgb grup I de 12 ± 2.7 grup II de 13 ± 1.9 , pH grup I de 7.2 ± 0.2 grup II de 7.1 ± 0.1 , pCO₂ grup I de 51.8 ± 23.1 grup II de 63 ± 25.1 , HCO₃ grup I de 18.7 ± 7.7 grup II de 18.1 ± 6.4 , Neu/Lym grup I de 4.5 ± 5.7 grup II de 2.8 ± 3.4 , WBC grup I de 15.4 ± 6.5 grup II de 15.9 ± 6.6 , PLT grup I de 226.6 ± 103.9 grup II de 268.7 ± 97.6 , AST grup I de 275.6 ± 77.2 grup II de 49 ± 56.1 , ALT grup I de 101.9 ± 291.9 grup II de 51.2 ± 73.9 , LDH grup I de 763.3 ± 1158.6 grup II de 378.5 ± 175.6 , CK grup I de 190.9 ± 283.1 grup II de 126.4 ± 160.3 , CK-MB grup I de 12.8 ± 37.8 grup II de 3.8 ± 6.8 , Troponin I grup I de 3601 ± 10322 grup II de 385 ± 1333 , Üre grup I de 65.4 ± 37.4 grup II de 64.3 ± 49.9 , D-dimer grup I de 7634 ± 16362 grup II de 5937 ± 9191 , INR grup I de 1.4 ± 0.6 grup II de 1.3 ± 0.3 , Kreatinin grup I de 1.9 ± 1.5 grup II de 1.6 ± 0.9 ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.134$ $p=0.204$ $p=0.114$ $p=0.781$ $p=0.124$ $p=0.877$ $p=0.168$ $p=0.548$ $p=0.944$ $p=0.187$ $p=0.070$ $p=0.062$ $p=0.099$ $p=0.704$ $p=0.719$ $p=0.991$ $p=0.865$). Bu parametrelerin minimum ve maksimum değerleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 4).

	Grup I			Grup II			p
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)		Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)		
Hgb	12.0 ± 2.7	11.7	6.8 - 18.0	13.0 ± 1.9	13.0	9.0 - 16.5	0.134
pH	7.2 ± 0.2	7.2	6.6 - 7.6	7.1 ± 0.1	7.1	6.9 - 7.4	0.204
pCO ₂	51.8 ± 23.1	50.5	12.3 - 95.7	63.0 ± 25.1	65.1	18.4 - 125.3	0.114
HCO ₃	18.7 ± 7.7	18.4	1.8 - 31.0	18.1 ± 6.4	17.3	6.7 - 34.7	0.781
Neu/lym	4.5 ± 5.7	2.1	0.7 - 23.3	2.8 ± 3.4	1.3	0.3 - 12.7	0.124
WBC	15.4 ± 6.5	15.3	5.3 - 32.2	15.9 ± 6.6	14.9	8.1 - 34.6	0.877
PLT	226.6 ± 103.9	212	47 - 484	268.7 ± 97.6	244.0	79.0 - 457.0	0.168
AST	275.6 ± 772.0	40	8 - 3138	49.0 ± 56.1	35.0	15.0 - 251.0	0.548
ALT	101.9 ± 291.9	30	6 - 1455	51.2 ± 73.9	29.0	10.0 - 373.0	0.944
LDH	763.3 ± 1158.6	346	179 - 4500	378.5 ± 175.6	335.5	150.0 - 883.0	0.187
CK	190.9 ± 283.1	109	12 - 1443	126.4 ± 160.3	76.0	18.0 - 680.0	0.070
CK-MB	12.8 ± 37.8	3.3	1.0 - 188	3.8 ± 6.8	1.6	0.4 - 34.1	0.062
Trop I	3601 ± 10322	67	2 - 37290	385 ± 1333	22	0 - 6543	0.099
üre	65.4 ± 37.4	59.5	17.0 - 161	64.3 ± 49.9	53.0	24.0 - 259.0	0.704
D-dimer	7634 ± 16362	2999	244 - 67500	5937 ± 9191	966	221 - 35050	0.719
Inr	1.4 ± 0.6	1.2	0.9 - 3.6	1.3 ± 0.3	1.2	0.9 - 2.4	0.991
Kreatin	1.9 ± 1.5	1.2	0.4 - 6.8	1.6 ± 0.9	1.3	0.4 - 4.4	0.865
Scube-1	10.6 ± 5.9	10.8	1.7 - 21.9	15.8 ± 4.6	15.4	9.3 - 26.3	0.002

Bağımsız örneklem t test / Mann-whitney u test

Tablo 4. Grupların rutin biyokimyasal değerler ve SCUBE 1 karşılaştırması

Kısaltmalar: Ort.:ortalama; s.s.: standart sapma ; med.:medyan ; min: minimum ; mak: maksimum Hgb:Hemoglobin; Neu/Lym: Nötrofil/Lenfosit; WBC: White blood cell; Plt: Platelet; AST: Aspartat Aminotransaminaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, LDH:Laktat Dehidrojenaz, CK: Kreatinin Kinaz, Trop I: Troponin I, INR:International noramalisated ratio, Kreatin: Kreatinin, SCUBE 1: Signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1

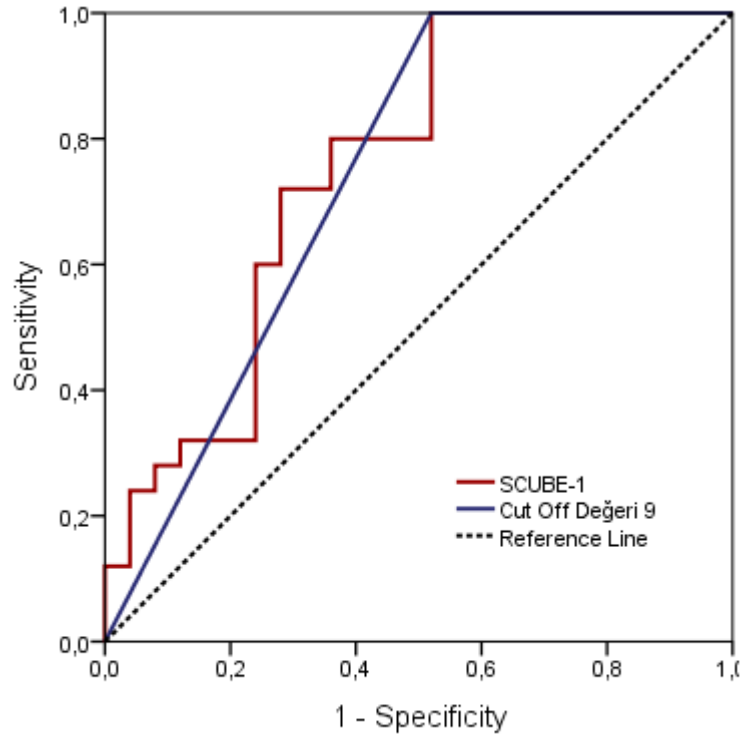


Şekil 5. Gruplar arasındaki SCUBE 1 değerleri

Grup I ve grup II nin ayrımında SCUBE 1 değerinin anlamlılığı ($p = 0.002$) [0.754 (%95 GA: 0.617-0.890)] etkinliği gözlenmiştir. Grup I ve grup II nin ayrımında eğri altı alanı [0.740 (%95 GA: 0.598-0.882)] en yüksek SCUBE 1 cut off değeri 9 idi. (Tablo 5)

	Eğri Altı Alan	% 95 GA	p
SCUBE 1	0,754	0,617 - 0,890	0,002
Cut Off Değeri 9	0,740	0,598 - 0,882	0,004

Tablo 5. SCUBE 1 ROC eğrisi altındaki değerleri

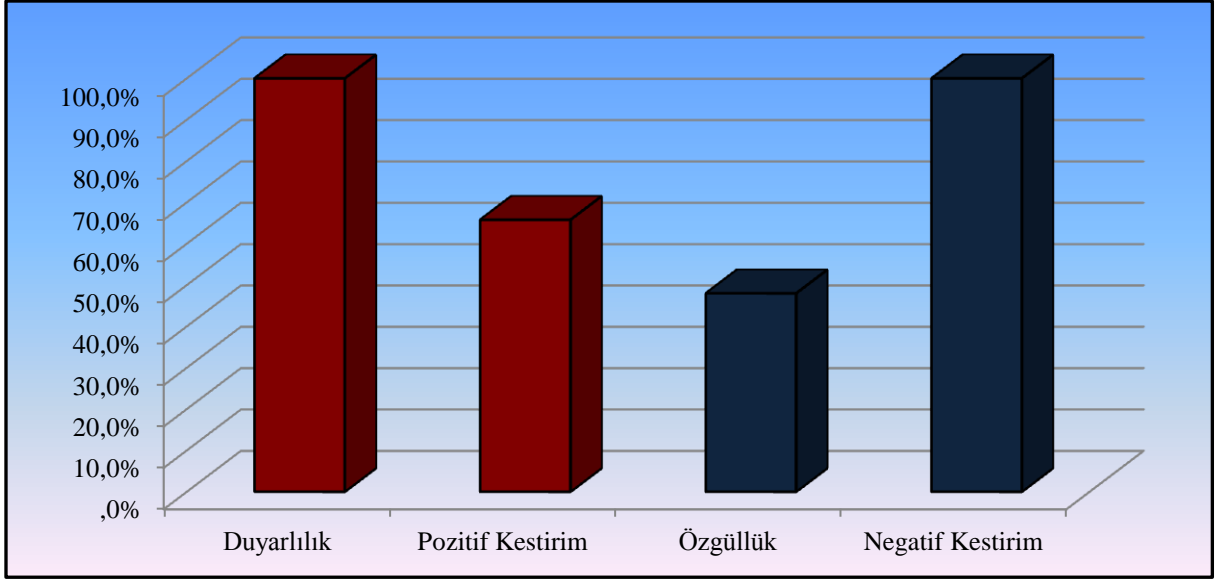


Şekil 6. SCUBE 1 cut off 9 değeri ile ilgili grafik

SCUBE 1 9 cut off değerinin duyarlılığı %100, pozitif kestirim değeri %65.8, özgülük %48, negatif kestirim değeri %100 idi (Tablo 6) (Şekil 7).

		Grup I	Grup II	Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim
Scube-1	< 9	12	0	100.0%	65.8%	48.0%	100.0%
	≥ 9	13	25				

Tablo 6. SCUBE 1 ROC eğrisi altındaki değerleri



Şekil 7. SCUBE 1 cut off 9 değerindeki anlamlılığı ile ilgili grafik

5. TARTIŞMA

SCUBE 1 yeni bir biyobelirteçtir. Grimmond ve ark. in situ hibridizasyonla endotelde SCUBE 1 cDNA fragmanı 22q13 kromozomunda sınırlandırılmış olarak bulmuş ve trombositlerde organize trombüs içinde fibrinden zengin bölgede göstermiştir (61). Yang ve arkadaşları tarafından, Western blot analizinde, trombositlerdeki SCUBE 1'in moleküler kütlesi gösterilerek, inaktif trombositlerde alfa granüller içinde depolanıp küçük çözünür parçalar halinde salgılandığı ve trombüs içine katıldığı tespit edildi (60).

SCUBE 1 proteini öncelikle inflamasyon belirteci olarak düşünülmüştür. Başlangıçta SCUBE 1, sadece endotel hücrelerinde salgılandığı öngörülmekteydi (68). Ancak Tu ve arkadaşları SCUBE 1'in daha çok trombositlerden yüksek miktarda salgılandığını göstermişlerdir. Çalışmalarda SCUBE 1'in aktive olan trombosit yüzeyinden salgılandığı ispatlanmıştır (3, 59). Trombosit agregasyonunu takiben alfa granüllerden salgılandıklarını, aynı zamanda insan mRNA 'sında da olduğunu gösterdiler, dahası SCUBE 1, Trombosit açısından zengin trombüs ve aterosklerotik lezyonlarda tespit edilmiştir (4). SCUBE 1'in aterosklerotik plak veya trombüsde hangi işlevi gördüğü net olarak ortaya konulamamıştır ve neden aktive trombositler tarafından salgılanır hala bilinmemektedir (68).

Dai ve arkadaşları çalışmalarında Plazma SCUBE 1 değerlerinin trombosit aktivasyonu sonrası 6 saatte artmaya başlayarak ortalama 3-4 gün plazmada ölçülebilir olduğunu göstermişler(3). Trombosit aktivasyon derecesi, Trombosit aktive edici faktörler, Trombosit aktivasyon kabiliyeti, antitrombosit ilaçlar serum proteazlar ve antiagregan veya trombolitik ajanlar tüm trombosit aktivasyonunu etkileyebilir(3). Ayrıca SCUBE 1 in interlökin-1 β veya TNF- α tarafından baskılandığı tespit edilmiştir(60).

Trombosit agregasyonu AKS ve AİS den sorumlu olduğu bilinmektedir. SCUBE 1 ile ilgili çalışmalarda önde gelen Dai ve arkadaşları çalışmalarında kronik KAH, AKS ve AİS'te SCUBE 1 değerlerinin kontrol grubuna göre kronik KAH 50 ng/mL ($p < 0.001$), AKS 205 ng/mL ($p < 0.001$), AİS 95 ng/mL ($p < 0.001$) önemli derecede yüksek olduğunu tespit etmişler. Ancak SCUBE 1 in gruplarda tek ölçümle anlamlı bir korelasyon tespit etmenin doğru olmayacağını da ifade etmektedirler (3).

Sönmez ve arkadaşları SCUBE 1 seviyelerinde NSTEMI ile AKS dışı göğüs ağrısı olan grup arasında anlamlı fark tespit etmişlerdir. STEMI grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p < 0.05$), NSTEMI STEMI grubuna göre düşük tespit etmişlerdir ($p < 0.05$). NCCP

(kardiyak dışı göğüs ağrısı) grubunda, STEMI ve NSTEMI grubuna göre düşük olarak hesaplamışlardır ($p < 0.05$) (69). Aynı çalışmada SCUBE 1'in AKS kesin tanısında yardımcı olabileceğini ve troponinin aksine, SCUBE 1 düzeyleri STEMI grubunda NSTEMI ye kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. Buna dayanarak NCCP olan hastalarını AKS gruplarından ayırmada SCUBE 1'in anlamlı olduğunu ifade etmişler (69).

Türkmen ve arkadaşları SCUBE 1'in akut mezenter iskeminin ilk 2 saatinde hızlı bir artış gösterdiğini bulmuşlar ve akut mezenter iskemi tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmüşlerdir (70).

Ulusoy ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında SCUBE 1 düzeylerinin değişimini ve endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde trombosit aktive edici faktör sentezini indükleyen CD40 maddesinin soluble ligandının (sCD40L) SCUBE 1 seviyeleri ile korelasyonunu ölçmeyi amaçlayan çalışmasında, diyaliz öncesi SCUBE 1 ve sCD40L seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (66).

Menteşe ve arkadaşları tarafından gastrik kanserli hastaların, sağlam kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada gastrik kanserli hastaların SCUBE 1 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır ($57,0 \pm 26,0$ ng/mL) ($p = 0.0001$). Bu çalışmada bulunan SCUBE 1 yüksekliği muhtemel malignitelerde var olan yüksek trombozla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (71).

Karabacak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipertansif krizle birlikte acil servise başvuran hastaların SCUBE 1 değerlerinde sağlıklı gruba göre anlamlı fark (1.09 ± 0.49 ng/mL,) ($p < 0.01$) olduğunu tespit ettiler. Bu sonuç muhtemel endotel hasarı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (72).

Tekin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada primer dismenore ile adetösanlar arasındaki serum SCUBE 1 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (73).

Türedi ve arkadaşlarını ratlarda yaptıkları çalışmada indüklenmiş testis torsiyonunda kontrol grubundaki sağlıklı ratlara göre serum SCUBE 1 düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (74).

Topçu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada meme kanseri olan hastaların serum SCUBE 1 değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p = 0.03$) (75).

KPR, KA geçiren hastalara uygulanan temel ve ileri yaşamsal destek işlemlerinin bütünüdür. KPR acil servis işleyişinde sıkça görülür. İleri Yaşam Desteği, bu konuda eğitimli tıp çalışanları tarafından solunum yolunun açılması ve solunumun sağlanması için uygulanan ileri teknikler yanında, kendiliğinden kalp ritminin geri döndürülmesi için gerekli tüm

uygulamaları kapsar. Sağlık alanındaki gelişme ve resüsitasyon protokollerindeki güncellemelerine karşın ileri yaşam desteği uygulamalarındaki sonuçlar henüz tatmin edici bir oranda sağ kalıma sebep olmamaktadır. Dahası KPR işlemi acil serviste hem süre alan hem de oldukça yorucu sayılan bir işlemdir. Uzamış resüsitasyonun hem uzun süreli sağ kalıma etkisinin olmadığı hem de hastane taburculuğu sırasında nörolojik sekele neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (43, 49).

KPR işlemi üzerindeki çalışmalar ortam şartları ve etik değerler nedeniyle sınırlı olup, KPR'nin uygulanması ile ilgili öneriler daha çok retrospektif çalışmalara, meta analizlere ve hayvan modellerine dayanmaktadır (76).

Son yıllarda KPR'nin sonucunu ve etkinliğini tahmin etmek için bazı girişimsel olmayan tekniklerin üzerinde durulmaktadır. Bu teknikler arasında ETCO₂ ölçümü, beyin aktivitesi taraması ekokardiyografi ile ventrikül duvar hareketi görülmesi gibi yöntemler kullanılsa da KPR'nin sonucunu veya sonlandırma zamanının belirlenmesinde objektif kriterler belirlenmemiştir (77-79). SDGD gelişen hastalarda arrest öncesi veya arrest sırasındaki hiçbir parametre (arrest süresi, kurtarıcı KPR'si veya hastanın geliş ritminin ne olduğu da dahil) tek başına ya da birlikte sonucu doğru olarak tahmin ettirmez.

Kardiyak arrest sonrası sağ kalan komadaki hastalarda kötü sonuçların erken göstergesi olabilecek kan (plazma veya serum) ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) biyobelirteçleri keşfetmek için kapsamlı klinik araştırmalar yapılmıştır. KPR'nin başında ölçülen SCUBE 1'in SDGD ile ilişkisini araştırdığımız bu çalışma öncesinde baktığımızda literatürde SCUBE 1'in KPR ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu konuda yapılmış olan ilk prospektif klinik çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet dağılımı arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gösterilmemiştir. Benzer çalışmalarda da KPR sonrası sağkalım ile cinsiyet arasında bir ilişki görülmemiştir (76). Yine Tomruk ve arkadaşları çalışmasında SDGD oranı kadınlarda %51,9 erkeklerde %48,5 olup anlamlı fark görülmemiştir (80).

Hastaların ortalama yaşları grup I de $66,6 \pm 13,2$ grup II de $64,6 \pm 14,9$ olarak belirlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı gözlenmemiştir (t-testi, $p=0,610$). Çalışmamızda SCUBE 1 ile birlikte Hgb, pH, PCO₂, HCO₃, nötrofil lenfosit oranı, lökosit sayısı, Trombosit sayısı, AST, ALT, LDH, CK, CK-MB, Troponin-I, üre, D-Dimer, INR, kreatinin değerlerini iki grup arasında karşılaştırılmıştır. İki grup arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir. Bu sonuç şu ana kadar yapılan çalışmalarda olduğu gibi bu biyokimyasal parametrelerin KPR yapılan hastalarda spontan dolaşımın geri dönmesini ön görmede yol gösterici olmadığını desteklemektedir.

Çalışmalar plazma SCUBE 1 proteininin diğer biyomarkere göre nispeten yavaş salındığını göstermektedir. Akut platelet aktivasyonu gelişen hastalarda plazma SCUBE 1 seviyesi başlangıçtan sonra en erken 6 saat içinde yükselmekte ve 3-4 gün serum düzeyleri belirlenebilir bir düzeyde kalmaktadır. Bu çalışmada arrest süresine bakmaksızın KPR yapılan hastalarda KPR'nin başlangıcında SCUBE 1 düzeyine bakılmıştır. Çalışmamızda SCUBE 1 seviyesi spontan dolaşımı geri dönen hastalarda geri dönüş sağlanamayan hastalara göre daha yüksek çıkmıştır. Grup I ve grup II nin ayrımında SCUBE 1 değerinin anlamlı ($p=0.002$) [0.754 (%95 GA: 0.617-0.890)] fark gözlenmiştir (tablo 5, şekil 5). Bu inflamatuvar sürecin devam ettiğinin bir göstergesi olmakla beraber, hücresel düzeyde canlılığın bir işareti olarak yorumlanabilir. Etkili bir şekilde yapılan KPR nin süresini belirlemede yardımcı bir parametre olarak daha kapsamlı çalışmalar planlanabilir. Grup I ve grup II nin ayrımında eğri altı alanı [0.740 (%95 GA: 0.598-0.882)] en yüksek SCUBE 1 cut off değeri 9 bulunmuştur. Bu değerdeki duyarlılığı %100, pozitif kestirim değeri %65.8, özgüllük %48, negatif kestirim değeri %100 hesaplanmıştır (şekil 7). Çalışmamızda duyarlılığın yüksek olması inflamatuvar bir belirteç olduğunun göstergesi olabilir. Ancak özgüllüğün %48 gibi düşük bir değer olması çalışma hasta sayısına bağlanabilir.

Diğer troponin gibi biyobelirteçler de eğer altta yatan patoloji çözülmezse yükselmeye devam etmekte, trombolitik, perkutan transkoroner anjiyografi (PTCA) gibi girişimler sonrası kan düzeyleri inflamasyon çözüldükçe düşmektedir. Bu çalışmada SCUBE 1 seviyesinin spontan dolaşımı sağlanabilen hastalarda yüksek olması uzamış resüsitasyon yapılan hastaların yönetiminde resüsitasyon süresinin belirlenmesi konusunda yol gösterici olabilir. Nitekim çalışmamızda da negatif kestirim değeri %100 olarak bulunmuş olup bu konuda kuvvetli bir destek olarak yorumlanabilir. İnflamatuvar süreç devam ettiği sürece KPR yapıp sağ kalımı sağlanabilen hastaların temel patolojisi çözülmeden SCUBE 1 değerinin bakılması anlamsız olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda sağkalım sağlanan hastalarda altta yatan sebep tedavi edildikten sonra serum SCUBE 1 seviyesinin bakılamamış olması çalışmamızın sınırlamalarındandır.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda KPR yapılan hastalardan SDGD elde edilenlerden oluşan grup II'de SCUBE 1 değerleri exitus kabul edilenlerden oluşan grup I'e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.002$).
2. Benzer çalışmalarda da gösterildiği gibi bu çalışmada da KPR sonrası sağ kalım ile cinsiyet arasında bir ilişki görülmemiştir.
3. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda olduğu gibi rutin biyokimyasal parametrelerin KPR yapılan hastalarda spontan dolaşımın geri dönmesini öngörmeye yol gösterici olmadığını desteklemektedir.
4. Kardiyak arrest sonrası sağ kalımı göstermede SCUBE 1 proteini erken bir belirteç olarak kullanılabilir.
5. Çalışmamızda cut off değerine göre duyarlılığın %100 olarak bulunması SCUBE 1'in inflamatuvar bir belirteç olduğunu desteklemektedir.
6. SCUBE 1'in negatif kestirim değerinin %100 olarak bulunması resüsitasyon sırasında spontan geri dönüşün sağlanamayacağını tahmin etmede kuvvetli bir destek olarak yorumlanmıştır.
7. SCUBE 1 uzamış resüsitasyonu sonlandırma kararı konusunda yardımcı olabilecek bir proteindir.
8. Bu sonuçlar bize KPR sırasında bakılan SCUBE 1 değerinin KPR'nin sonucu ile ilgili bir öngöründe bulundurabileceğini düşündürmektedir, ancak daha net yargıların ortaya koyulabilmesi için KPA etyolojilerine göre daha büyük alt gruplar ile daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Turkdogan KA, Zorlu A, Guven FMK, Ekinozu I, Eryigit U, Yilmaz MB. Usefulness of admission matrix metalloproteinase 9 as a predictor of early mortality after cardiopulmonary resuscitation in cardiac arrest patients. *The American journal of emergency medicine*. 2012;30(9):1804-9.
2. Türkdoğan KA. Kardiyopulmoner Resüsitasyon Yapılan Hastalarda Metalloproteinazların Ve Mikrozomal Enzimlerin Karşılaştırılması Ve Prognozla Olan İlişkinin Değerlendirilmesi (Tez). Cumhuriyet Üniversitesi. 2011.
3. Dai D-F, Thajeb P, Tu C-F, Chiang F-T, Chen C-H, Yang R-B, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(22):2173-80.
4. Tu C-F, Su Y-H, Huang Y-N, Tsai M-T, Li L-T, Chen Y-L, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovascular research*. 2006;71(3):486-95.
5. Karataş M, Selçuk EB. Kardiyopulmoner Resüsitasyonun Tarihçesi. *Kafkas J Med Sci* 2012; 2(2):84–87.
6. Grunfeld GB. *Modern medicine and the emergence of biomedical ethics*. Caduceus (Springfield, Ill). 1991;8(1):1-22.
7. Cooper JA, Cooper JD, Cooper JM. Cardiopulmonary resuscitation history, current practice, and future direction. *Circulation*. 2006;114(25):2839-49.
8. Hermreck AS. The history of cardiopulmonary resuscitation. *The American Journal of Surgery*. 1988;156(6):430-6.
9. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *Jama*. 1960;173(10):1064-7.
10. Lown B, Neuman J, Amarasingham R, Berkovits BV. Comparison of alternating current with direct current electroshock across the closed chest. *The American journal of cardiology*. 1962;10(2):223-33.
11. Zheng Z-J, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104(18):2158-63.
12. Handley AJ, Becker LB, Allen M, van Drenth A, Kramer EB, Montgomery WH. Single-Rescuer Adult Basic Life Support An Advisory Statement From the Basic Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 1997;95(8):2174-9.

13. Çertuğ A. Kardiyopulmoner Resüsitasyon. Şahinoğlu H (ed). Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. 2. baskı, Ankara: Türkiye Klinikleri, 2003; 147-161. İstanbul Logos yay.
14. Kahn MG. Kalp Durması. Kalp Hastalıkları Tanı ve Tedavisi, Pratik Bir Yaklaşım. 4.Baskı, İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret Anonim Şirketi, 2002; 311-321. 311-21 p.
15. İLERİGELEN B. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Acil Hekimlik Sempozyumu 16 -17 Ekim , İstanbul, s. 187-207. 1997.
16. Tintinalli JE, editor. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu s.65. 7th ed2013.
17. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation*. 2000;102(6):649-54.
18. de Luna AB, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *American heart journal*. 1989;117(1):151-9.
19. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the “chain of survival” concept. *Circulation*. 1991;83(5):1832-47.
20. Nolan JP, Council ER. 2010 European Resuscitation Council Guidelines: Elsevier; 2010.
21. 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. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(7):647-56.
22. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Low chance of survival among patients requiring adrenaline (epinephrine) or intubation after out-of-hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation*. 2002;54(1):37-45.
23. Sunde K, Eftestøl T, Askenberg C, Steen PA. Quality assessment of defibrillation and advanced life support using data from the medical control module of the defibrillator. *Resuscitation*. 1999;41(3):237-47.
24. Rea TD, Shah S, Kudenchuk PJ, Copass MK, Cobb LA. Automated external defibrillators: to what extent does the algorithm delay CPR? *Annals of emergency medicine*. 2005;46(2):132-41.
25. van Alem AP, Sanou BT, Koster RW. Interruption of cardiopulmonary resuscitation with the use of the automated external defibrillator in out-of-hospital cardiac arrest. *Annals of emergency medicine*. 2003;42(4):449-57.
26. Pytte M, Kramer-Johansen J, Eilevstjønn J, Eriksen M, Strømme TA, Godang K, et al. Haemodynamic effects of adrenaline (epinephrine) depend on chest compression quality during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation*. 2006;71(3):369-78.
27. Prengel AW, Linder KH, Ensinger H, Grünter A. Plasma catecholamine concentrations after successful resuscitation in patients. *Critical care medicine*. 1992;20(5):609-14.
28. Bhende MS, Thompson AE. Evaluation of an end-tidal CO2 detector during pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics*. 1995;95(3):395-9.
29. Sehra R, Underwood K, Checchia P. End tidal CO2 is a quantitative measure of cardiac arrest. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2003;26(1p2):515-7.

30. Thel MC, Armstrong AL, McNulty SE, Califf RM, O'Connor CM. Randomised trial of magnesium in in-hospital cardiac arrest. *The Lancet*. 1997;350(9087):1272-6.
31. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010;81(10):1219-76.
32. Perrott J, Henneberry RJ, Zed PJ. Thrombolytics for cardiac arrest: case report and systematic review of controlled trials. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(12):2007-13.
33. Böttiger BW, Martin E. Thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation and the role of coagulation activation after cardiac arrest. *Current opinion in critical care*. 2001;7(3):176-83.
34. 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.
35. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *Jama*. 2009;302(20):2222-9.
36. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive care medicine*. 2004;30(11):2126-8.
37. Ruiz-Bailén M, de Hoyos EA, Ruiz-Navarro S, Díaz-Castellanos MÁ, Rucabado-Aguilar L, Gómez-Jiménez FJ, et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2005;66(2):175-81.
38. Cerchiari EL, Safar P, Klein E, Diven W. Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation*. 1993;25(2):119-36.
39. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):21-8.
40. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*. 2002;106(5):562-8.
41. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou J-F, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Current opinion in critical care*. 2004;10(3):208-12.
42. Rea TD, Crouthamel M, Eisenberg MS, Becker LJ, Lima AR. Temporal patterns in long-term survival after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108(10):1196-201.

43. Chan PS, McNally B, Tang F, Kellermann A. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation*. 2014;130(21):1876-82.
44. Özen C. Kardiyopulmoner Resüsitasyon Yapılan Hastalarda Kardiyak Ultrason İle Bakılan Ventrikül Hareketinin Prognozla Olan İlişkinin Araştırılması (Tez). İstanbul, Marmara Üniversitesi 2015.
45. Engdahl J, Bång A, Lindqvist J, Herlitz J. Can we define patients with no and those with some chance of survival when found in asystole out of hospital? *The American journal of cardiology*. 2000;86(6):610-4.
46. Weaver WD, Cobb LA, Hallstrom AP, Fahrenbruch C, Copass MK, Ray R. Factors influencing survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;7(4):752-7.
47. Myerburg RJ, Estes D, Zaman L, Luceri RM, Kessler KM, Trohman RG, et al. Outcome of resuscitation from bradyarrhythmic or asystolic prehospital cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;4(6):1118-22.
48. Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(5):301-6.
49. Rea TD, Eisenberg MS, Becker LJ, Murray JA, Hearne T. Temporal trends in sudden cardiac arrest a 25-year emergency medical services perspective. *Circulation*. 2003;107(22):2780-5.
50. Bunch TJ, White RD, Gersh BJ, Shen W-K, Hammill SC, Packer DL, editors. Outcomes and in-hospital treatment of out-of-hospital cardiac arrest patients resuscitated from ventricular fibrillation by early defibrillation. *Mayo Clinic Proceedings*; 2004: Elsevier.
51. Rea TD, Cook AJ, Stiell IG, Powell J, Bigham B, Callaway CW, et al. Predicting survival after out-of-hospital cardiac arrest: role of the Utstein data elements. *Annals of emergency medicine*. 2010;55(3):249-57.
52. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010;3(1):63-81.
53. Goldberger ZD, Chan PS, Berg RA, Kronick SL, Cooke CR, Lu M, et al. Duration of resuscitation efforts and survival after in-hospital cardiac arrest: an observational study. *The Lancet*. 2012;380(9852):1473-81.
54. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. A population-level analysis of 5620 recipients of multiple in-hospital cardiopulmonary resuscitation attempts. *Journal of Hospital Medicine*. 2014;9(1):29-34.
55. Mohr M, Bahr J, Schmid J, Panzer W, Kettler D. The decision to terminate resuscitative efforts: results of a questionnaire. *Resuscitation*. 1997;34(1):51-5.
56. Ahrens T, Schallom L, Bettorf K, Ellner S, Hurt G, O Mara V, et al. End-tidal carbon dioxide measurements as a prognostic indicator of outcome in cardiac arrest. *American Journal of Critical Care*. 2001;10(6):391-8.

57. Blyth L, Atkinson P, Gadd K, Lang E. Bedside focused echocardiography as predictor of survival in cardiac arrest patients: a systematic review. *Academic Emergency Medicine*. 2012;19(10):1119-26.
58. Yang R-B, Ng CKD, Wasserman SM, Kömüves LG, Gerritsen ME, Topper JN. A novel interleukin-17 receptor-like protein identified in human umbilical vein endothelial cells antagonizes basic fibroblast growth factor-induced signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(35):33232-8.
59. Tu C-F, Yan Y-T, Wu S-Y, Djoko B, Tsai M-T, Cheng C-J, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(18):12478-88.
60. Yang R-B, Ng CKD, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(48):46364-73.
61. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N, Siggers P, Hulsebos TJ, Arkell R, et al. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). *Genomics*. 2000;70(1):74-81.
62. Haworth K, Smith F, Zoupa M, Seppala M, Sharpe PT, Cobourne MT. Expression of the Scube3 epidermal growth factor-related gene during early embryonic development in the mouse. *Gene Expression Patterns*. 2007;7(5):630-4.
63. Wu B-T, Su Y-H, Tsai M-T, Wasserman SM, Topper JN, Yang R-B. A novel secreted, cell-surface glycoprotein containing multiple epidermal growth factor-like repeats and one CUB domain is highly expressed in primary osteoblasts and bones. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(36):37485-90.
64. Favre CJ, Mancuso M, Maas K, McLean JW, Baluk P, McDonald DM. Expression of genes involved in vascular development and angiogenesis in endothelial cells of adult lung. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;285(5):H1917-H38.
65. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105(18):2166-71.
66. Ulusoy S, Ozkan G, Menteşe A, Yavuz A, Karahan SC, Sümer AU. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. *Clinical biochemistry*. 2012;45(16):1444-9.
67. Menteşe A, Yilmaz G, Sümer A, Arslan M, Karahan SC, Köksal I. The diagnostic and prognostic significance of SCUBE1 levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(11):e1042-e5.
68. Lindemann S, Gawaz M. SCUBE1—A new scoop in vascular biology? *Cardiovascular research*. 2006;71(3):414-5.

69. Sonmez E, Turkdogan KA, Karabacak M, Civelek C, Yilmaz C, Ozer OF, et al. The diagnostic role of signal peptide–C1r/C1s, Uegf, and Bmp1–epidermal growth factor domain-containing protein 1 in non–ST-elevation acute coronary syndrome. *The American journal of emergency medicine*. 2015;33(1):21-4.
70. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al. The Value of Signal Peptide-CUB-EGF Domain-containing Protein 1 and Oxidative Stress Parameters in the Diagnosis of Acute Mesenteric Ischemia. *Academic Emergency Medicine*. 2013;20(3):257-64.
71. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, Karahan SC, Sonmez M, Altay DU, et al. Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer? *Cancer biomarkers: section A of Disease markers*. 2011;11(5):191-5.
72. Karabacak M, Dogan A, Turkdogan AK, Kapci M, Duman A, Akpinar O. Mean platelet volume is increased in patients with hypertensive crises. *Platelets*. 2014;25(6):423-6.
73. Tekin YB, Güven ESG, Kirbas A, Üstüner I, Doğan OD, Balik G, et al. The Role of Hypoxia at Primary Dysmenorrhea, Utilizing a Novel Hypoxia Marker—Scube1. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2015;28(1):63-5.
74. Turedi S, Tatli O, Alver A, Karaguzel E, Karaca Y, Turkmen S, et al. The Diagnostic Value of Plasma SCUBE1, a Novel Biomarker of Platelet Activation, in Testicular Torsion: A Randomized, Controlled, Experimental Study. *Urology*. 2015;86(3):516-20.
75. Topcu TO, Kavgaci H, Ozdemir F, Aksoy A, Erdem D, Mentese A, et al. Elevated Serum Levels of SCUBE1, a Marker for Coagulation, in Patients with Breast Cancer. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2015;237(2):127-32.
76. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: Adult advanced cardiovascular life support 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010;122(18 suppl 3):S729-S67.
77. Ornato JP, Garnett AR, Glauser FL. Relationship between cardiac output and the end-trial carbon dioxide tension. *Annals of emergency medicine*. 1990;19(10):1104-6.
78. Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology*. 1992;77(4):662-8.
79. Salen P, O'Connor R, Sierzenski P, Passarello B, Pancu D, Melanson S, et al. Can cardiac sonography and capnography be used independently and in combination to predict resuscitation outcomes? *Academic Emergency Medicine*. 2001;8(6):610-5.
80. Tomruk O, Erdur B, Cetin G, Ergin A, Avcil M, Kapci M. Assessment of cardiac ultrasonography in predicting outcome in adult cardiac arrest. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(2):804-9.