

Yoğun Bakımda Takip Edilen Hipoksik Ensefalopati Hastalarında Prognozu Etkileyen Faktörler

Factors Affecting Prognosis in Hypoxic Encephalopathy Patients Followed-up in Intensive Care Unit

© Nesrin Helvacı Yılmaz¹, © Cem Erdoğan², © Deniz Kızılaslan², © Özge Arıcı Düz¹, © Eren Toplutaş¹, © Lütfü Hanoğlu¹

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Kardiyak arrest sonrasında gelişen hipoksik ensefalopati (HE) ciddi nörolojik sekel ve ölüme neden olabilen bir klinik tablodur. HE'li hastalarda prognozu belirlemek, takip ve uzun vadede geliştirilecek tedaviler açısından önemlidir. Bu çalışmada amacımız HE tanısı almış hastalarda yaş, cinsiyet, hipotermi uygulamasının, beyin manyetik rezonans görüntüleme de (MRG) lezyon yerinin, epileptik nöbet varlığının ve elektroensefalografi (EEG) bulgularının prognoz üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Erişkin yoğun bakım ünitesi hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. HE tanısı almış 194 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 118'i erkek (%60,8), 76'sı (%39,2) kadındı. Sağ kalanlar ve eksitus olanlar belirlendi. Hipotermi uygulananlar, beyin MRG bulguları (kortikal ve/veya subkortikal lezyon), epileptik nöbet varlığı (miyoklonik, jeneralize, fokal) ve EEG bulguları (epileptik aktivite, status, jeneralize yavaşlama) kaydedildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 59,46±1,71 (18-89) idi. Yetmiş altı (%39,2) hastaya hipotermi uygulandı. Yüz yedi (%55,2) hasta eksitus oldu. Yaşlı hastaların eksitus olma oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,01). Seksen sekiz hastanın beyin MRG'sinde hipoksik etkilenme (8 hastada kortikal, 21 hastada subkortikal, 59 hastada kortikal + subkortikal lezyon) görüldü. Beyin MRG'de kortikal veya subkortikal patoloji bulunanların taburcu olma oranı, her ikisinde patoloji bulunan hastalarınkine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,01). Çoklu regresyon analizi sonucunda yaşın 1 yıl artması ölüm riskini %4 arttırırken, beyin MRG'de her iki alanda patolojik bulgu olması ölüm riskini 2,62 kat arttırmaktaydı. Cinsiyet, hipotermi tedavisi, epileptik nöbet varlığı ve EEG'de patoloji olma durumu ile sağkalım arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaklaşık yarısı eksitus olmuştur. Yaşlı ve beyin MRG'de multiple lezyonu olanların sağkalım oranı düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Hipoksik Ensefalopati, Prognoz, Yoğun Bakım Ünitesi

Abstract

Objectives: Hypoxic encephalopathy (HE) after cardiac arrest is a clinical condition that can cause severe neurological sequelae and death. It is important to determine the prognosis in patients with HE for follow up and developing future treatments in the long term. Our aim was to investigate the effects of age, gender, hypothermia, lesion site in brain magnetic resonance imaging (MRI), seizure and electroencephalography (EEG) findings on prognosis in patients with the diagnosis of HE.

Materials and Methods: The data of the adult intensive care unit was evaluated retrospectively. A total of 194 patients with HE were included into the study. One hundred and eighteen (60.8%) of the patients were male and 76 (39.2%) were female. The survivors and those who died were identified. Hypothermia therapy, brain MRI findings (cortical and/or subcortical lesion), presence of seizures (myoclonic, generalized, focal) and EEG findings (epileptic activity, status, generalized slowing) were recorded.

Results: The mean age was 59.46±1.71 (18-89). Seventy-six (39.2%) patients underwent hypothermia. One hundred and seven (55.2%) patients died. The rate of exitus in elderly patients was significantly higher (p<0.01). The brain MRI of 88 patients showed hypoxic lesions (cortical in 8 patients, subcortical in 21 patients, cortical + subcortical lesion in 59 patients). The survival rate of the patients with cortical or subcortical pathology is significantly higher than patients with both pathology (p<0.01). As a result of multiple regression analysis, a 1-year increase in age, increased the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nesrin Helvacı Yılmaz
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 685 13 90 E-posta: drnesrin76@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7566-1063

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 12.04.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



risk of death by 4%, while the presence of pathological findings in both areas in brain MRI increased the risk of death by 2.62 times. There was no significant difference of gender, hypothermia, seizures and pathological EEG findings on survival ($p>0.05$).

Conclusion: Approximately half of the patients included in our study died. The survival rate of the elderly patients and the patients with multiple lesions in brain MRI was low.

Key Words: Hypoxic Encephalopathy, Prognosis, Intensive Care Unit

Giriş

Hipoksik ensefalopatinin (HE) en sık görülen nedeni kardiyak arresttir (KA) (%80-90) (1,2). Bu hastalarda arrest sonrası prognozu belirlemek klinik takip ve yeni geliştirilecek tedaviler açısından önemlidir. İlk 72 saat içinde yapılan nörolojik muayenede pupiller ışık yanıtının veya kornea refleksinin olmaması, ağırlı uyarana motor ekstansör yanıt veya yanıt olmaması, miyoklonik status epileptikus kötü prognoz göstergesidir (3). HE hastalarının hastaneden taburcu olma oranı yaklaşık %40'dır (2,4) ve bir kısmı nörolojik olarak tam iyileşme gösterirken (%30), bir kısmı ağır sekelli (%10) kalır (5).

Hipoksi sonrası prognoz multifaktöriyeldir. Altta yatan hastalık, tanı için kullanılan yöntemler ve tedavi sağkalım oranını tahmin etmemize yardımcı olur. Tedavide akut dönemde uygulanan hipotermi mortaliteyi azaltmaktadır (6). Prognozu belirlemede nörolojik muayene ile beraber beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) saptanan yaygın hipoksik bulgular önemlidir (7). KA sonrası hastalarda %30 oranında epileptik nöbet (miyoklonik, fokal, jeneralize tonik-klonik, status epileptikus veya bu nöbetlerin kombinasyonu) görülürken, nöbet geçiren hastaların yaklaşık üçte birinde prognozun iyi olduğu gösterilmiştir (8). Elektroensefalografi (EEG) koma tablosu devam eden ve/veya epileptik nöbeti olan hastalarda tanı, takip ve prognozu öngörmede klinik önem arz etmektedir (9,10).

Bu çalışmada YBÜ'de HE tanısı ile takip edilen hastalarda hipotermi uygulamasının, beyin MRG'de lezyon yerinin, epileptik nöbet tipi ve EEG bulgularının prognoz üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kasım 2012-Nisan 2018 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi genel yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş 1344 hastanın verileri etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak incelendi (etik kurul sayı no: 10840098-604.01.01-E53715). HE tanısı alan 194 (%14,4) hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri: 18 yaşının üzerinde olmak, KA olmak. Çalışmadan dışlanma kriterleri: Gebelik, kanser tanısı almış olmak. Hastaların 118'i erkek (%60,8), 76'sı (%39,2) kadındı. Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) nedeni, yeri, süresi ve hastanın YBÜ'de yattığı gün sayısı not edildi. Sağ olarak taburcu edilenler tam ve kısmi iyileşenler olarak iki gruba ayrıldı

ve eksitus olanlar tespit edildi. Çalışma retrospektif olduğundan hastalardan onam alınmadı.

Hastalardan Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi hipotermi protokolü (11) uygulananlar belirlendi. Hipotermi, KPR süresi 6 saatin altında ve Glasgow Koma skalası 8'in altında olan hastalara uygulanmaktadır. Bu protokol kapsamında hastalara entübasyon sonrası propofol ve remifentanil infüzyonu yapılmaktadır. Soğutma pedleri ile hedef vücut ısısı 33°C'ye 4 saatte ulaşılır ve 24 saat bu vücut ısısında tutulur. Sonrasında ısıtma hızı 0,25°C/saat olarak ayarlanarak 36,5°C'de tutulur.

Klinik takipte hastalardan durumu stabil olanlara arrestten en az 7 gün sonra beyin MRG çekildi ve sonuçlar nöroradyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Beyin MRG'de hipoksi bulgusu T2 ve sıvı zayıflatılmış inversiyon geri kazanımı sekanslarda hiperintensite varlığına göre belirlendi. Lezyon yerlerine göre: Kortikal lezyon (kortekste en az 1 hipoksik etkilenmeye bağlı lezyon), subkortikal lezyon (bazal gangliyonlar, talamus ve serebellumda en az 1 lezyon) ve kortikal + subkortikal olarak sınıflandırıldı.

Epileptik nöbet geçiren hastaların klinik nöbet sınıflaması yapıldı (miyoklonik, jeneralize, fokal, kombine). Epileptik nöbet var/yok olarak hastalar iki gruba ayrıldı. Yatak başı 3-24 saat süre ile EEG monitörizasyon yapılan hastalardan epileptiform anomali (fokal epileptik aktivite, status) ve/veya jeneralize yavaşlama olanlar EEG'de patolojik bulgu var olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada verilerin analizinde SPSS 21 (IBM) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük ve en büyük değerler, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden kategorik değişkenler arasındaki farkların tespitinde ise Pearson ki-kare testinden yararlandı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu normallik testlerinden Shapiro-Wilk ile görsel olarak ise histogram ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan bağımsız değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Student's t-testi kullanıldı. Çok değişkenli analizlerde bağımlı değişkeni predikte eden bağımsız değişkenlerin saptanmasında ise çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Çalışmada p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların yaş ortalaması 59,46±1,71 (18-89) idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalarda yaşa göre taburcu olma durumunun karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre eksitus olan hastaların yaşları anlamlı düzeyde daha fazladır ($p<0,01$).

Hastaların cinsiyet ve klinik özelliklerine göre taburculuk sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastaların beyin MRG'de kortikal veya subkortikal patoloji bulunan hastalarda sağkalım sıklığı, her ikisinde patoloji bulunan hastalarinkine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($x^2 = 7,9$, $p < 0,01$).

Yoğun bakımda eksitus olmayı predikte eden faktörlerin çoklu lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi Tablo 4'te verildi. Tek değişkenli analizlerde tedavi sonucu hayatta olma durumu ile anlamlı veya p değeri 0,25'in altında anlamlılık değeri olan değişkenler çoklu lojistik regresyon analizinde modele eklendi ve Backward LR yöntemi kullanıldı. Modele alınan değişkenler; yaş, hipotermi ve beyin MRG'deki patoloji tipiydi. Yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda yaş ve beyin MRG'de patoloji tipinin hayatta olma durumu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde prediktör olduğu saptandı ($p < 0,05$). Buna göre

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri

	Sayı	Yüzde
Etiyoloji		
Kardiyak	95	49,0
Respiratuvar	48	24,7
Nörolojik	28	14,4
Enfeksiyon	9	4,6
Trafik kazası	4	2,1
Suisid	4	2,1
Bilinmeyen	6	3,1
Hipotermi		
Yok	118	60,8
Var	76	39,2
Beyin MRG'de patoloji		
Yok	13	12,8
Var	88	87,1
Kortikal	8	7,9
Subkortikal	21	20,8
Kortikal + subkortikal	59	58,4
Nöbet varlığı		
Yok	136	70,1
Var	58	29,9
EEG'de patoloji		
Yok	11	12,1
Var	80	87,9
Son durum		
Eksitus	107	55,2
Taburcu	87	44,8
Kısmi iyileşme	60	30,9
Tam iyileşme	27	13,9

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme EEG: Elektroensefalografi

yaşın 1 yıl artması ölüm riskini %4 arttırırken, beyin MRG'de her iki alanda patolojik bulgu olması tek bulgu olana göre ölüm riskini 2,62 kat arttırmaktaydı.

Tartışma

KA sırasında dakikalar içinde gelişen bilinç kaybının nedeni yetersiz serebral kan akımıdır. Bu durumda zaman çok önemlidir çünkü yeterli sirkülasyon sağlanamazsa serebral oksijen depoları 20 saniyede, glukoz ve adenosin trifosfat depoları ise 5 dakika içinde tükenir, global beyin hasarı gelişir (12). Serebrovasküler otonöregülasyon bozulur, serebral ödem olur ve postiskemik nörodejenerasyon gelişir (13). Beyinde birçok yapı iskemiye

Tablo 2: Hastaların yaşa göre sağkalım durumlarının karşılaştırılması

Değişken	Sağ kalan		Eksitus		t	p*
	Sayı	Ortalama ± SS	Sayı	Ortalama ± SS		
Yaş	87	56±17	107	63±17	-2,9	<0,01

SS: Standart sapma, *Student t-testi

Tablo 3: Hastaların cinsiyet ve klinik özelliklerine göre sağkalım ve eksitus olma durumunun karşılaştırılması

	Sağkalım		Eksitus		x ²	p*
	Sayı	%	Sayı	%		
Cinsiyet						
Erkek	34	44,7	42	55,3	<0,1	0,98
Kadın	53	44,9	65	55,1		
Hipotermi						
Yok	49	53,3	69	46,7	1,3	0,25
Var	38	50,0	38	50,0		
Nöbet varlığı						
Yok	60	44,1	76	55,9	<0,1	0,76
Var	27	46,6	31	53,4		
EEG'de patoloji						
Yok	7	63,6	4	36,4	1,0	0,32
Var	38	47,5	42	52,5		

EEG: Elektroensefalografi, *Ki-kare testi

Tablo 4: Hastalarda eksitus olmayı predikte eden faktörlerin çoklu lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi

b	S (b)	Wald	SD	p	OR	OR için GA	
Değişkenler						Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0,04	0,01	8,0	1	<0,01	1,04	1,01
Beyin MRG'de patoloji tipi	0,96	0,44	4,7	1	0,03	2,62	1,10
Sabit	-2,80	0,89	10,2	1	<0,01	0,06	

b: Regresyon katsayısı, S (b): Regresyon katsayısı standart hatası, OR: Tahmini risk, GA: Güven aralığı, R²: 0,18 MRG: Manyetik Rezonans görüntüleme

özellikle duyarlıdır (hipokampus, neokorteks, serebellum) (14). Akut tedavide hipotermi, erken hemodinamik optimizasyon ve mekanik ventilasyon önerilir (13). Subakut/kronik takipte, serebral etkilenmenin şiddetine bağlı olarak koma, epileptik nöbet, kognitif disfonksiyon, persistan vejetatif durum, parkinsonizm, iskemik inme ve beyin ölümü gelişir (13). Bu hastaların takibi uzun sürelidir ve ciddi ekonomik yükü neden olmaktadır.

HE'de prognozun belirlenmesi konusu tartışmalıdır ve sağkalım üzerine etkili olan faktörler birçok araştırmanın konusu olmuştur. Yaş, cinsiyet, hipotermi tedavisi, beyin MRG bulguları, epileptik nöbet ve EEG bulgularının mortalite üzerine etkileri çalışma yöntemlerine göre değişkenlik göstermektedir. Resüsitasyon süresi, resüsitasyon yeri, altta yatan kardiyak hastalık ve takipte eklenen enfeksiyonlar sağkalımı etkilerken, yaş ve cinsiyet YBÜ'den taburculukta etkisiz bulunmuştur (15-20). Uzun süreli takiplerde ise ileri yaş ve uzamış KPR süresi mortaliteyi arttıran faktörlerdir (21). Hirlekar ve ark.'nın (22) çalışmasının sonuçlarına göre YBÜ'de KA sonrası ileri yaşta sağkalım oranı giderek düşmektedir (90 yaş üzeri en düşük). Bizim çalışmamızda hastaların %45'i YBÜ'den taburcu oldu. Cinsiyet sağkalımda etkisizken, ileri yaş mortaliteyi etkilemekteydi. Yaşın bir yıl artmasının ölüm riskini %4 arttırdığı gösterildi. Hipotermi KA sonrası oksidatif hasarı azaltmaktadır ve nörolojik prognoz üzerine etkilerinin olumlu olduğu belirtilmiştir (23-25). Wibrandt ve ark.'nın (26) çalışmasında hipotermi özellikle başlangıç ritmi ventriküler fibrilasyon veya ventriküler taşikardi olanlarda ve 20 dakikanın altında spontan sirkülasyona dönülen hastalarda sağkalım ve nörolojik prognozda etkili iken, 60 yaş altında olmak tek sağkalım prediktörü olarak belirlenmiştir. Bir metaanaliz çalışmasında ise KA sonrası hipotermi uygulamasının nörolojik prognoz ve hastaneden taburcu olma üzerine etkili olmadığı, hatta pnömoni riskini arttırdığı gösterilmiştir (27). Koroner YBÜ'lerinde yapılan bir çalışmada KA olup hipotermi yapılanların %40'ı eksitus iken %60'ı taburcu olmuş ve taburcu olanların da %10'unun ağır nörolojik sekelli olduğu bildirilmiştir (28). Çalışmamızda hastalarımızın yaklaşık %40'ına hipotermi uygulanmıştı ve hipotermimin sağkalım oranları üzerine etkisiz olduğu görüldü. Bu sonuç hastalarımızın kardiyak patolojilerinin tipine, resüsitasyon sürelerine, resüsitasyon yerine ve ek nörolojik hastalıklarına bağlı olabilir.

Beyin MRG'de hipoksik etkilenme bulguları görülen hastalarda prognoz, etkilenme olmayanlara göre 19 kat daha kötüdür (29). Hipoksinin yeri ve prognozla ilgili veriler çelişkilidir. Daha önceki çalışmalarda araştırmacılar beyin MRG'de kortikal bulgu olmadan bazal gangliyonlarda hipoksik etkilenme ve watershed enfarkt bulunanlarda prognozun iyi, kortikal ve

diffüz hipoksik etkilenme olanlarda prognozun kötü olduğunu göstermişlerdir (30,31). Howard ve ark. (32) yaptıkları çalışmada yaygın hipoksik kortikal etkilenme olanlarda (subkortikal yapılar etkilenen veya etkilenmesin) prognozun daha kötü olduğunu bulmuşlardır (33). Diffüzyon MRG çalışmalarında en kötü prognozun kortikal ve beraberinde derin gri cevher etkilenmesi olan hastalarda olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda beyin MRG çekilebilen hastaların %87'nin beyin MRG'sinde hipoksik etkilenme olduğu ve bunların da %67'sinde hem kortikal hem de subkortikal etkilenme olduğu görüldü. Hem kortikal hem de subkortikal lezyonun bir arada olduğu hasta grubunda eksitus olma ihtimali anlamlı olarak daha yüksekti, 2,6 kat fazlaydı. HE'li hastalarda epileptik nöbet ve EEG bulgularının varlığının prognozu etkisi belirsizdir. Bazı çalışmalarda miyokloni ve epileptik nöbetler prognozda etkisizken status epileptikus mortaliteyi arttırmaktadır (34,35). Başka bir çalışmada ise hipotermi uygulanan HE'li hastalarda epileptik nöbet varlığının prognozu etkilemediği görülmüştür (36). Poothrikovil ve ark.'nın (37) yaptığı çalışmada 1 saatlik EEG'de jeneralize yavaşlama iyi prognoz göstergesi iken, EEG'de düşük voltaj bulgusunun ve ileri yaşın mortalite riskinin arttırdığı gösterilmiştir. Ong ve ark.'nın (38) çalışmasında ise periyodik epileptiform deşarjların varlığının mortalite üzerine etkili olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda HE hastalarının %30'unda epileptik nöbet vardı, nöbetlerin yaklaşık %70'i miyoklonik nöbetti. EEG'de en sık görülen bulgu yaygın yavaşlamaydı. Ancak epileptik nöbet varlığı ve EEG'de patolojinin var olması sağkalımı etkilememekteydi.

Sonuç

Bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgularda HE, YBÜ'ye kabul edilen hastaların %15 kadarında görülmektedir ve bu hastaların yaklaşık yarısı eksitus olmuştur. Yaşlı ve beyin MRG'de multiple lezyonu olanların sağkalım oranı düşükken, cinsiyet, hipotermi uygulanması, epileptik nöbet ve EEG'de patolojik bulgu varlığı sağkalım üzerine etkisizdir. Çalışmamızın retrospektif olması ve takipte mortaliteyi etkileyen başka faktörlere bakılmamış olması (KPR yeri ve süresi, 3. günden sonraki nörolojik muayene bulguları, enfeksiyon, ek hastalıklar, ilaçlar) kısıtlılıklarındandır. Prognozu belirleyen çok sayıda faktör vardır ve hasta grubu verileri homojen olmadığı için HE'li hastalarla yapılacak çalışma protokolünü belirlemek zordur. Bu konuda daha fazla prognostik faktörün tartışıldığı, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden onay alınmıştır (10840098-604.01.01-E53715).

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğundan hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.E., D.K., Konsept: N.H.Y., C.E., D.K., Dizayn: Ö.A.D., N.H.Y., C.E., D.K., Veri Toplama veya İşleme: E.T., Ö.A.D., N.H.Y., C.E., Analiz veya Yorumlama: L.H., Ö.A.D., N.H.Y., Literatür Arama: N.H.Y., D.K., E.T., Yazan: N.H.Y., C.E., D.K., Ö.A.D., L.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, et al. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA*. 1985;253:1420-1426.
- Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med*. 2013;39:1972-1980.
- Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;67:203-210.
- Nolan JP, Laver SR, Welch CA, et al. Anaesthesia. Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. 2007;62:1207-1216.
- Maynard C, Longstreth WT Jr, Nichol G, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on 3-month neurological status and 1-year survival among adults with cardiac arrest: long-term follow-up of a randomized, clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001693.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-556.
- Topcuoglu MA, Oguz KK, Buyukserbetci G, et al. Prognostic value of magnetic resonance imaging in post-resuscitation encephalopathy. *Intern Med*. 2009;48:1635-1645.
- Lybeck A, Friberg H, Aneman A, et al. TTM-trial Investigators. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. *Resuscitation*. 2017;114:146-151.
- Guérit JM, Amantini A, Amodio P, et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin*. 2009;39:71-83.
- Rabinstein AA, Wijdicks EF. The value of EEG monitoring after cardiac arrest treated with hypothermia. *Neurology*. 2012;78:774-775.
- Kizilaslan D. Therapeutic Hypothermia Protocol. ESCIM. <https://www.escim.org/research/libraries/ttm-library>. Accessed April 2018.
- Fugate JE. Anoxic-Ischemic Brain Injury. *Anoxic-Ischemic Brain Injury*. *Neurol Clin*. 2017;35:601-611.
- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, 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;79:350-379.
- Madl C, Holzer M. Brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:213-217.
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Reitsma JB, et al. Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 2003;29:1911-1915.
- Shuy M, Morrison LJ, Koh M, et al. Rescu Epistry Investigators. Long-term clinical outcomes and predictors for survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;112:59-64.
- Li F, Liu G, Tian X, et al. A novel scoring system to predict the outcomes of adult patients with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Expert Rev Neurother* 2018;18:343-350.
- Bedell SE, Delbanco TL, Cook EF, et al. Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. *N Engl J Med* 1983;309:569-576.
- Pell JP, Sirel J, Marsden AK, et al. Sex differences in outcome following community-based cardiopulmonary arrest. *Eur Heart J*. 2000;21:239-244.
- Brindley PG, Markland DM, Mayers I, et al. Predictors of survival following in-hospital adult cardiopulmonary resuscitation. *CMAJ*. 2002;167:343-348.
- Kutsogiannis DJ, Bagshaw SM, Laing B, et al. Predictors of survival after cardiac or respiratory arrest in critical care units. *CMAJ*. 2011;183:1589-1595.
- Hirlekar G, Karlsson T, Aune S, et al. Survival and neurological outcome in the elderly after in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017;118:101-106.
- Hackenhaar FS, Medeiros TM, Heemann FM, et al. Therapeutic Hypothermia Reduces Oxidative Damage and Alters Antioxidant Defenses after Cardiac Arrest. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8704352.
- Testori C, Sterz F, Behringer W, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation*. 2011;82:1162-1167.
- Lundbye JB, Rai M, Ramu B, et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation*. 2012;83:202-207.
- Wibrandt I, Norsted K, Schmidt H, et al. Predictors for outcome among cardiac arrest patients: the importance of initial cardiac arrest rhythm versus time to return of spontaneous circulation, a retrospective cohort study. *BMC Emerg Med*. 2015;15:3.
- Bhattacharjee S, Baidya DK, Maitra S. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest is not associated with favorable neurological outcome: a meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016;33:225-232.
- Loma-Osorio P, Aboal J, Sanz M, et al. Clinical characteristics and vital and functional prognosis of out-of-hospital cardiac arrest survivors admitted to five cardiac intensive care units. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66:623-628.
- Leão RN, Ávila P, Cavaco R, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: outcome predictors. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27:322-332.
- Greer D, Scripko P, Bartscher J, et al. Serial MRI changes in comatose cardiac arrest patients. *Neurocrit Care*. 2011;14:61-67.
- Muttikkal TJ, Wintermark M. MRI patterns of global hypoxic-ischemic injury in adults. *J Neuroradiol*. 2013;40:164-171.
- Howard RS, Holmes PA, Siddiqui A, et al. Hypoxic-ischaemic brain injury: imaging and neurophysiology abnormalities related to outcome. *QJM*. 2012;105:551-561.
- Park JS, Lee SW, Kim H, et al. Efficacy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging performed before therapeutic hypothermia in

- predicting clinical outcome in comatose cardiopulmonary arrest survivors. Resuscitation. 2015;88:132-137.
34. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. Neurology. 1988;38:401-405.
35. Hui AC, Cheng C, Lam A, et al. Prognosis following Postanoxic Myoclonus Status epilepticus. Eur Neurol. 2005;54:10-13.
36. Kongpolprom N, Cholkraisuwat J. Neurological Prognostications for the Therapeutic Hypothermia among Comatose Survivors of Cardiac Arrest. Indian J Crit Care Med. 2018;22:509-518.
37. Poothrikovil RP, Gujjar AR, Al-Asmi A, et al. Predictive Value of Short-Term EEG Recording in Critically ill Adult Patients. Neurodiagn J 2015;55:157-168.
38. Ong C, Gilmore E, Claassen J, et al. Impact of prolonged periodic epileptiform discharges on coma prognosis. Neurocrit Care. 2012;17:39-44.