

Perinatal asfikside hipotermi tedavisi ve pasif soğutma uygulamaları

Mehmet Yekta Öncel¹, Melek Akar¹, Ömer Erdeve², Uğur Dilmen³

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Öncel MY, Akar M, Erdeve Ö, Dilmen U. (Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Training Hospital, Ankara, Turkey). Hypothermia treatment in perinatal asphyxia and passive cooling applications. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012; 55: 96-99.

Despite advances in neonatal intensive care, hypoxic ischemic encephalopathy remains an important cause of permanent injury to the central nervous system resulting in neonatal death, cerebral palsy and several developmental disorders in later life. One of the most effective treatment modalities used to decrease morbidity and mortality due to hypoxic ischemic encephalopathy is hypothermia. The efficacy and success of hypothermia is directly correlated with the early initiation of treatment (0-6 hours). The scarcity of hypothermia centers in Turkey requires the consideration of important issues such as patient transport and early initiation of passive cooling. The goal of this report was to highlight the significance of developing protocols in Turkey regarding the practice of passive cooling at the hospitals of birth and also during ambulance transport.

Key words: hypothermia, passive cooling, perinatal asphyxia, neonatal transport.

ÖZET: Hipoksik iskemik ensefalopati, yenidoğan yoğun bakım uygulamalarındaki tüm gelişmelere rağmen neonatal ölüm, serebral palsy ve ileri dönemde gelişimsel gerilikle sonuçlanabilen merkezi sinir sisteminin kalıcı hasarının önemli bir sebebidir. Hipoksik iskemik ensefalopatili olgularda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kullanılan en etkin tedavi hipotermidir. Hipoterminin etkinliği tedavinin erken dönemde (0-6 saat) başlamasıyla doğrudan ilişkilidir. Ülkemizde hipotermi merkezlerinin azlığı düşünüldüğünde bu olguların transportu ve erken dönemde pasif soğutmanın önemi artmaktadır. Burada doğumun olduğu hastanede ve ambulans ile transport sırasında uygulanan pasif soğutma protokollerinin içeriği ve bu protokollerin ülkemiz açısından öneminin vurgulanması planlanmıştır.

Anahtar kelimeler: hipotermi, pasif soğutma, perinatal asfiksi, yenidoğan transportu.

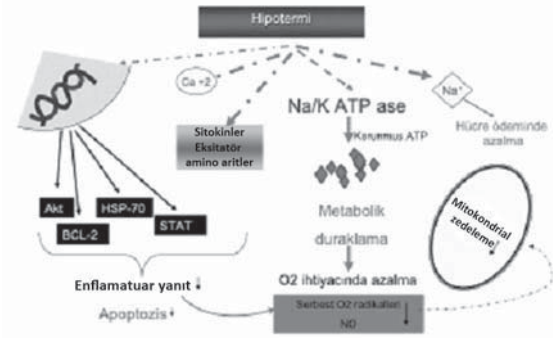
Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), yenidoğan döneminde en sık akut nörolojik bozukluk ve nöbet nedeni olan perinatal asfiksi'nin (PNA) en ağır sonucudur. Yenidoğanda hayatın erken dönemlerinde solunumun başlamasında ve sürdürülmesinde güçlük sonucunda, öncelikle beynin oksijensiz kalmasına bağlı olarak kas tonusu ve reflekslerde baskılanma, bilinç düzeyinde bozulma ve çoğunlukla nöbetlerle karakterize bir tablodur.^{1,2} Satar ve arkadaşlarının³ yaptıkları bir çalışmada ülkemizde zamanında doğan bebeklerde HİE insidansı %6.4 olarak bildirilmiştir.

Hipoksik iskemik ensefalopatinin özgün bir tedavisi yoktur. Esas olan HİE'nin gelişimini

önlemek ve HİE açısından riskli bebekleri mümkün olan en kısa zamanda belirleyip tedaviye başlamaktır. HİE'de tedavi; destekleyici tedaviler ve nöroprotektif tedaviler olarak iki kısımda incelenebilir. Nöroprotektif tedavilerin başında hipotermi gelmektedir.

Hipotermi tedavisi

Hipoksik iskemik ensefalopatili olgularda total vücut soğutma/selektif baş soğutma yöntemleriyle uygulanan orta derecedeki hipotermi (rektal 32-34 °C) tedavisinin nöroprotektif olduğu bilinmektedir.⁴ Hipoterminin nöroprotektif etkilerinin olası mekanizmaları; glutamat salınımını inhibe



Şekil 1. Hipotermi'nin nöroprotektif etki mekanizmaları.

etmek, serebral metabolizmayı azaltmak, yüksek enerjili fosfatları korumak, intraselüler asidozu ve laktik asit birikimini azaltmak, endojen antioksidanları korumak, NO üretimini azaltmak, protein kinaz inhibisyonunu önlemek, protein sentezini düzeltmek, lökotrien üretimini azaltmak, beyin ödemi önlemek ve apoptozu inhibe etmektir (Şekil 1).

Hipotermi tedavisinin nöroprotektif etkisi tedavinin başlanma zamanına, tedavi süresine, hipotermi derecesine ve hipotermi uygulama yöntemine bağlıdır. Hipotermi tedavisi sekonder enerji yetmezliği gelişmeden önce (canlandırmadan hemen sonra) uygulandığında en etkindir. Bu nedenle hipotermi tedavisi tercihen ilk iki saatte en geç ilk altı saatte başlanmalıdır⁵. Altı saatten daha kısa süreli uygulanan hipotermi'nin nöroprotektif etkisinin kısmi ve geçici olduğu pek çok hayvan deneyinde gösterilmiştir.^{6,7} 24-48 saat süreyle uygulanan hipotermi'nin ise beyin zedelenmesini azalttığı ve bilişsel performansı artırdığı saptanmıştır. Etkin bir hipotermi tedavisi için uygulama süresi en az 72 saat olmalıdır.⁸

Hipotermi tedavisi tüm vücut soğutma veya selektif baş soğutma şeklinde uygulanabilir. Baş soğutma tedavisinde vücut sıcaklığında çok az bir azalma ile hedeflenen serebral soğutma sağlanabilir. Tüm vücut soğutma tedavisinde beyin sıcaklığı vücut sıcaklığına yaklaşık eşittir. Bu iki tedavinin birbirine olan üstünlüğü tartışmalıdır.⁵

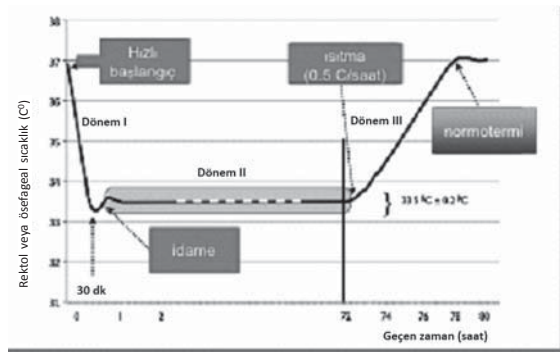
Hipotermi tedavisinde hedef, ilk yarım saatte hedeflenen rektal sıcaklığa ulaşılması (hızlı başlangıç dönemi), bu ısının 72 saat süresince sürdürülmesi (idame dönemi) ve bu süre sonunda 0.5 °C/saat olacak şekilde artışlarla (ısıtma dönemi) tekrar normal vücut sıcaklığına ulaşılmasıdır (Şekil 2).

Hipotermi tedavisinin komplikasyonları arasında aritmi, hipotansiyon, trombositopeni, koagülopati, nöbet, böbrek yetmezliği, enfeksiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve pulmoner hipertansiyon sayılabilir. Hipotermi tedavisinin istenmeyen etkilerinin değerlendirildiği bir metaanalizde en sık görülen istenmeyen etkilerin sinüs bradikardisi ve trombositopeni olduğu bulunmuştur.⁹

Pasif soğutma ve uygulama protokolleri

HİE olgularda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için en etkili tedavi hipotermidir.^{10,11} Ağır zedelenme görülmemesi için terapötik hipotermiye ilk altı saatte başlanmalıdır.¹² Hipotermi tedavisi ülkemizde henüz tam olarak yaygınlaşmamış olduğundan ve sağlık çalışanları bu konuda yeterli düzeyde bilgi sahibi olmadığından gecikmeleri engellemek açısından transport sırasında hipotermi tedavisine başlanamamaktadır. Bu durum HİE'li olguların uzun dönem nörogelişimsel sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebileceğinden sağlık çalışanları bu konuda bilinçlendirilmeli ve transport sırasında uygulanabilecek pasif soğutma algoritmaları geliştirilmelidir.¹³

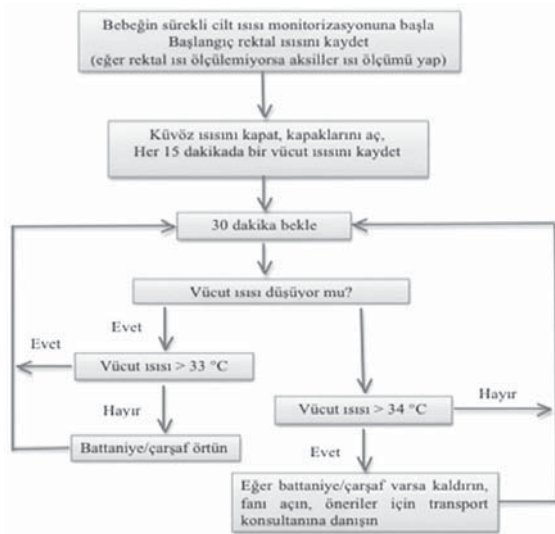
Transportta gecikme olması işlemin etkinliğini doğrudan azaltmaktadır. Bu nedenle açık, anlaşılır ve geçerli pasif soğutma protokollerine ihtiyaç vardır. Ünitemiz son üç yıldır perinatal asfiksizde hipotermi tedavisi açısından referans bir merkez olarak yılda ortalama 30 HİE'li olguya hizmet vermektedir. Hipotermi tedavisi açısından kritik olan ilk altı saatte transportun sağlanmasında sıkıntılar gözlenmesi üzerine çevre illerden çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarına ve 112 çalışanlarının katıldığı bir bilgilendirme ve eğitim toplantısı düzenlendi. Bu toplantıda perinatal asfiksi tanısıyla hipotermi



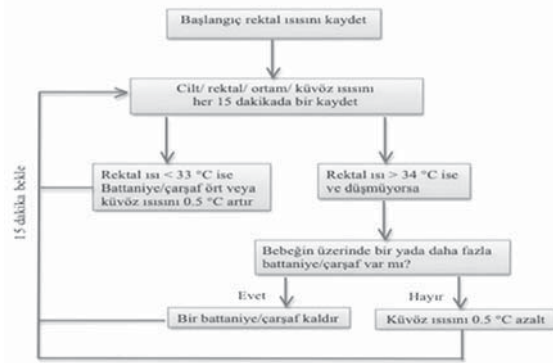
Şekil 2. Hipotermi tedavisinin dönemleri.

yapılmak üzere hastanemize gönderilecek olgulara hastanede ve ambulans ile transport sırasında kullanılacak pasif soğutma protokolü geliştirildi (Şekil 3 ve 4). Hastanede ya da ambulans ile transport sırasında kullanılmak üzere kayıtların düzenli tutulması amacıyla pasif soğutma transport formu oluşturuldu (Şekil 5). Bu protokolle sürekli rektal ısı monitörizasyonu uygun olarak yapılmadığında sürekli deri ısı monitörizasyonu ve her 15 dakikada bir rektal ısı ölçümü yapılması, transport sırasında ısı kontrolü açısından radyant ısıtıcının kapatılması, küvöz kapaklarının açılması ve bebeğin bez dışında giydirilmemesi önerildi. Hipoksik iskemide karşılaşılan bebeklerde morbidite ve mortaliteyi azaltmak için, risk altında olanlar mümkün olan en kısa zamanda belirlenmeli ve bu olgulara destekleyici bakımın yanı sıra nöroprotektif tedaviler de uygulanmalıdır.^{4,12,14}

Pasif soğutma ile ilgili en geniş kapsamlı çalışmada 37 bebeğin 33'ü sadece pasif soğutma ile hedef ısıya ulaşırken, dört bebeğe ise aktif ve pasif soğutma birlikte uygulanmıştır. Bu hastaların pasif soğutmaya başlama saati ortalama 4.6 saatten önce olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada eğer pasif soğutma transport sırasında uygulanmamış olsaydı, olguların %69'unun altı saatten daha geç soğutma merkezine varacakları gösterilmiştir.¹⁵ Bir diğer çalışmada ise 40 HİE'li olgunun 35'ine transport sırasında soğutma işlemi yapılmış, transport sırasında bu olgulardan ikisine pasif soğutma, 33'üne ise aktif soğutma uygulanmıştır. Bu



Şekil 3. Hastanede pasif soğutma uygulama protokolü (Hedef ısı 33-34 °C).



Şekil 4. Ambulans ile transport sırasında pasif soğutma uygulama protokolü (Hedef ısı 33-34 °C).

çalışmada pasif soğutmaya başlama zamanı doğum sonrası 1.4 saat, aktif soğutmaya başlama zamanı 2.7 saat, ortalama hastaneye varış süresi ise 5.9 saat olarak bildirilmiştir.¹⁶

Geniş serilerde pasif soğutma uygulanan bebeklerin önemli bir kısmında fazla soğutma ("overcooling") görülmüştür. Kendall ve arkadaşlarının¹⁵ yaptığı çalışmada pasif soğutma ile soğutma merkezine ulaşan olguların sadece dördünün (%11) rektal ısı <33°C bulunurken, Fairchild ve arkadaşlarının¹⁶ yaptığı çalışmada ise transport sırasında buz paketleriyle soğutulan bebeklerin %34'ünün rektal ısılarının <32°C olduğu görülmüştür. Literatüre baktığımızda hastalara fazla soğutma riski nedeniyle kullandığımız protokolle olduğu gibi kademeli pasif soğutma yöntemlerinin tercih edilmesi daha akılcı olacaktır.

Hipotermi pahalı ekipman, multidisipliner yaklaşım ve tecrübe gerektiren bir tedavi yöntemi olarak dikkat çekmektedir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde bile hastalar belli merkezlere

PASİF SOĞUTMA TRANSPORT FORMU										
Hastanın Adı-Soyadı:	Doğum tarihi:			Saat:		Doğum ağırlığı:				
Gönderen Merkez:										
Gönderilen Merkez:										
Başvuru Vücut ısı:	(rektal / aksiller / timpanik / cilt ısı)									
Pasif Soğutmaya Başlarken Vücut ısı:	(rektal / aksiller / timpanik / cilt ısı)									
	Başlangıç	+15.dk	+30.dk	+45.dk	+1.saat	+1.saat 15.dk	+1.saat 30.dk	+1.saat 45.dk	+2.saat	
Saat										
Ortam ısı										
Rektal ısı										
Aksiller ısı*										
Küvöz ısı										
Çarşaf / Battaniye sayısı:										
* Rektal ısı ölçülmemişse										
	+2.saat 15.dk	+2.saat 30.dk	+2.saat 45.dk	+3.saat	+3.saat 15.dk	+3.saat 30.dk	+3.saat 45.dk	+4.saat		
Saat										
Ortam ısı										
Rektal ısı										
Aksiller ısı*										
Küvöz ısı										
Çarşaf / Battaniye sayısı:										

Şekil 5. Hastanede ya da ambulans ile transport sırasında kullanılan pasif soğutma transport formu.

yönlendirilmekte ve transport sırasında mobil soğutma ekipmanlarının kullanımı artmaktadır. Ülkemizde de terapötik soğutma yapılamayan merkezlerde transport öncesi ve transport sırasında pasif soğutma uygulamasına gereken önem verilmelidir. HİE'li bebekleri sevk eden merkezlerin hastanede ve ambulans ile transport sırasında pasif soğutma uygulamalarına başlamaları bu olguların morbiditeleri açısından önemlidir. Hipotermi merkezlerinin refere eden merkezler ve transport ekipleri ile iletişimleri ve koordinasyonları bu hastalara sunulan hizmetin daha başarılı olmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Vanucci RC. Hypoxic ischemic encephalopathy. Am J Perinatol 2000; 17: 113-120.
2. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? Am J Dis Child 1991; 45: 1325-1331.
3. Satar M, Narlı N, Kırımı E, Atıcı A. Hipoksik iskemik ensefalopatili 205 olgunun değerlendirilmesi. Turk Klin J Pediatr 2001; 10: 36-41.
4. Compagnoni G, Bottura C, Cavallaro G, Cristofoni G, Lista G, Mosca F. Safety of deep hypothermia in treating neonatal asphyxia. Neonatology 2008; 93: 230-235.
5. Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. Clin Ther 2006; 28: 1353-1365.
6. Thoresen M, Bagenholm R, Loberg EM, Apricena F, Kjellmer I. Posthypoxic cooling of neonatal rats provides protection against brain injury. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1996; 74: 3-9.
7. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. J Clin Invest 1997; 99: 248-256.
8. Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. Lancet Neurol 2011; 10: 372-382.
9. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Semin Fetal Neonatal Med 2010; 15: 238-246.
10. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. BMJ 2010; 9: 340-363.
11. Wilkinson DJ, Casalaz D, Watkins A, Andersen CC, Duke T. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2007; 119: 422-423.
12. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al.; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med 2009; 361: 1349-1358.
13. Anderson ME, Longhofer TA, Phillips W, et al. Passive cooling to initiate hypothermia for transported encephalopathic newborns. J Perinatol 2007; 27: 592-593.
14. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. Semin Fetal Neonatal Med 2010; 15: 287-292.
15. Kendall GS, Kapetanakis A, Ratnavel N, Azzopardi D, Robertson NJ. Passive cooling for initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2010; 95: 408-412.
16. Fairchild K, Sokora D, Scott J, et al. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. J Perinatol 2010; 30: 324-329.