

Tüm vücut soğutma yöntemi ile hipotermi uygulanan hipoksik iskemik ansefalopatili yenidoğanların değerlendirilmesi

Evaluation of whole body hypothermia on term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy

Melek Akar, Özge Aydemir, Şerife Suna Oğuz, Ömer Erdeve, Cumhuriyet Aydemir, Tülin Gökmen, Zeynep Eras, Nurdan Uraş, Uğur Dilmen

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada hipoksik iskemik ansefalopatili zamanında doğmuş yenidoğanlara tüm vücut soğutma yöntemi ile uygulanan hipotermi tedavisinin hem doğum sonrası erken sorunlara hem de uzun dönem nörogelişimsel sonuçlara olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya perinatal asfiksi ve hipoksik iskemik ansefalopati evre 2-3 tanılı yenidoğan bebekler alındı. Olgular ilk altı saatteki amplitüt entegre elektroansefalogram (aEEG) bulgularına göre iki gruba ayrıldı; Grup 1: aEEG bulguları anormal olan veya klinik nöbet gözlenen ve hipotermi tedavisi uygulananlar, Grup 2: aEEG bulguları normal olan ve hipotermi tedavisi uygulanmayanlar. Yaşayan olguların 18. ayda Bayley Gelişim Ölçeği-2 kullanılarak mental gelişim indeksi ve psikomotor gelişim indeksi puanları hesaplandı. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı (Onay no:8).

Bulgular: Toplam 35 hasta (Kız=18, Erkek=17) çalışmaya alındı. On sekiz olguya (%51) hipotermi tedavisi uygulandı. Grup 1'deki olguların %44,4'ünde, grup 2'deki olguların ise %5,9'unda bradikardi saptandı ($p=0,04$). Diğer klinik bozuklukların görülme sıklığı bakımından gruplar arasında önemli bir fark yoktu. Grup 1'deki olguların ölüm oranı grup 2'den yüksekti ($p=0,03$). Grup 1'deki olguların %70'i; grup 2'deki olguların ise %86'sı nörogelişimsel açıdan değerlendirilebildi. Hipotermi uygulanan olguların nörogelişimsel değerlendirme sonuçları diğer gruba göre daha iyi olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çıkarımlar: Hipotermi tedavisi hipoksik iskemik ansefalopatili olgularda uygulanabilir. Hipotermi, uzun dönemde nörogelişimsel sonuçların daha iyi olmasına katkı sağlayabilir. (*Türk Ped Arş 2011; 46: 286-91*)

Anahtar sözcükler: Hipoksik iskemik ansefalopati, hipotermi, perinatal asfiksi, yenidoğan

Summary

Aim: To investigate the effect of whole body hypothermia on short term neonatal morbidities and long term neurodevelopmental outcome in term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy.

Material and Method: Neonates with perinatal asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy (stage 2 and 3) were enrolled. Patients were divided into 2 groups according to findings observed on amplitude-integrated electroencephalography (aEEG). Patients with abnormal aEEG pattern in the first six hours after birth were defined as group 1 and others as group 2. Patients in group 1 were treated with whole body hypothermia. Neurodevelopmental outcome was evaluated at 18 months of age in survivors using Bayley Scales of Infant Development II. Mental developmental index and psychomotor development index scores were calculated.

Results: Thirty five patients were enrolled (M/F=17/18), 18 (51%) of whom were treated with hypothermia. Bradycardia was observed in 44.4% of patients in group 1 and 5.9% of patients in group 2 ($p=0.04$). Incidence of other possible adverse events related to hypothermia were similar between the two groups. Mortality was higher in group 1 ($p=0.03$). In group 1, 70% of the patients and in group 2, 86% of the patients were evaluated using Bayley Scales of Infant Development II. Although patients treated with hypothermia had a higher mental developmental index and psychomotor development index scores, the difference was not statistically significant.

Conclusions: Whole body hypothermia can be safely applied in term neonates with HIE. Hypothermia may improve neurodevelopmental outcome. (*Turk Arch Ped 2011; 46: 286-91*)

Key words: Hypothermia, hypoxic ischemic encephalopathy, newborn, perinatal asphyxia

Giriş

Hipoksik iskemik ansefalopati (HİA) yenidoğanlarda halen sık bir ölüm nedenidir ve sağ kalanlarda önemli nörolojik bozukluklar görülebilmektedir (1). Hipoksik iskemiye maruz kalan bebeklere ölüm hastalıkları ve oranını azaltabilmek için mümkün olan en kısa zamanda destekleyici bakımın yanı sıra nöroprotektif tedaviler başlanmalıdır (2). Nöroprotektif tedaviler arasında hipotermi en güçlü ve en güvenilir seçenek olarak görülmektedir (3).

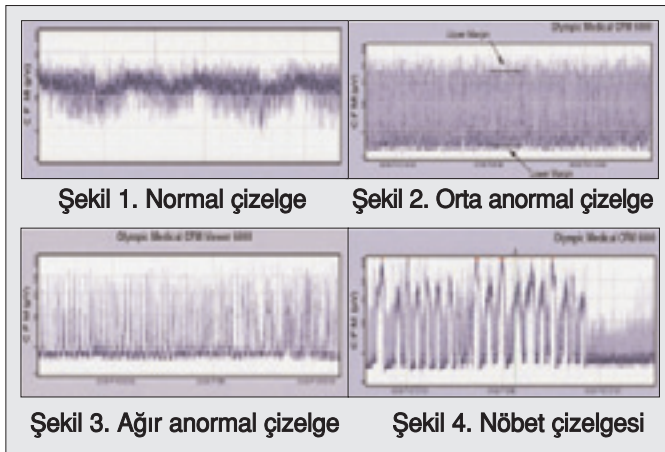
Bu ileriye dönük çalışmada klinik bulgular ve beyin işlev monitörizasyonu (BİM) bulgularına göre seçilmiş HİA tanılı yenidoğanlara tüm vücut soğutma yöntemi ile hipotermi tedavisi uygulandı ve olguların hem doğum sonrası erken sorunlar hem de uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar bakımından değerlendirilmeleri amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Haziran 2008-Ocak 2011 tarihleri arasında hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'nde (YYBB) yürütüldü. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı. (Etik kurul onay no:8) Hipotermi uygulamasına başlamadan önce aileler ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve yazılı onam alındı.

Çalışmaya alınma ölçütleri

- Hastanemizde doğan veya doğumdan sonraki ilk altı saatte hastanemize sevk edilen, gestasyon yaşı ≥ 37 hafta olan, perinatal asfiksi (PNA) ve HİA (evre 2 veya 3) ön tanılı yenidoğan bebekler
- Aşağıdaki ölçütlerden en az ikisine sahip olan olgular PNA kabul edildi.
- Metabolik veya miks asidozun varlığı (umbilikal arter kan gazında veya ilk bir saatte alınan periferik arteriyel kan gazında $pH \leq 7,1$),
- Beşinci dakikadan sonra APGAR skorunun 0-3 olması,
- Erken yenidoğan döneminde nöbet, hipotoni, koma veya HİA ilişkili nörolojik bulguların varlığı
- Erken yenidoğan döneminde çoklu organ yetersizliğine ait bulguların saptanması
- Hipoksik iskemik ansefalopati evrelemesi Sarnat Klinik Evreleme Sistemi'ne göre yapıldı (5).



Şekil 1-4: aEEG çizelge örnekleri

Çalışmadan dışlanma ölçütleri

- 1) Gestasyon yaşı < 37 hafta olan erken doğmuş bebekler
- 2) Doğuştan ağır malformasyonu olan yenidoğanlar
- 3) Doğum sonrası ilk altı saatte BİM'e başlanamayan (sevk ile gelen) yenidoğanlar

Beyin işlev monitörizasyonu

Çalışmaya alınan olgulara doğum sonrası ilk altı saatte BİM'e başlandı ve aEEG kayıtları alındı. Monitörizasyonda OLYMPIC BİM 6000 (Natus, Seattle, ABD) isimli cihaz ve jel elektrotlar kullanıldı.

Buna göre; normal, orta anormal, ağır anormal ve nöbet çizelgeleri belirlendi (Şekil 1,2,3,4).

Normal çizelge: Uyku-uyanıklık döngüsü var, üst sınır $> 10 \mu V$, alt sınır $> 5 \mu V$, kısıtlı değişkenlik.

Orta anormal çizelge: Uyku-uyanıklık döngüsü yok, üst sınır $> 10 \mu V$, alt sınır $< 5 \mu V$, artmış değişkenlik.

Ağır anormal çizelge: Uyku uyanıklık döngüsü yok, üst sınır $< 10 \mu V$, büyük ölçüde azalmış değişkenlik.

Nöbet aktivitesi: Frekans ve amplitütte yavaş yavaş artma ve azalma, 5-10 saniye süreli tekrarlayan diken ve keskin dalgalar olarak tanımlandı.

Olgularımızın aEEG örnekleri Şekil 5,6,7,8'de gösterildi.

Grupların oluşturulması

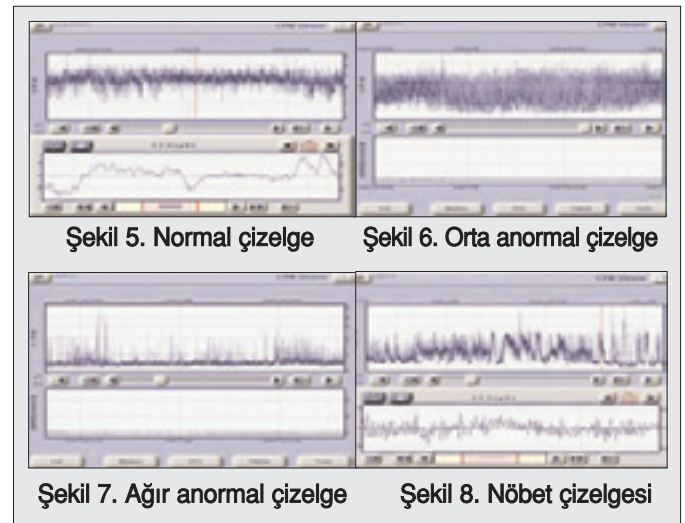
Beyin işlev monitörizasyonu bulgularına göre olgular iki gruba ayrıldı:

Grup 1 (Hipotermi uygulanan olgular): Orta anormal, ağır anormal veya nöbet çizelgesi gözlenen olgular ile BİM bulguları normal olmasına rağmen ilk altı saatte nöbet gözlenen olgular

Grup 2 (Hipotermi uygulanmayan olgular): Beyin işlev monitörizasyonu bulguları normal ve ilk altı saatte nöbet gözlenmeyen olgular

Hipoksik iskemik ansefalopati yönetimi

Çalışmaya alınan tüm olgulara destek tedavileri uygulandı. Uygun ventilasyon teknikleri ile $PaCO_2$ normal sınırlarda (40-60 mmHg) tutuldu. Yeterli perfüzyon sağlanarak hipotansiyondan kaçınıldı. Sıvı-elektrolit tedavisi hastaların doğum sonrası yaşına, vücut ağırlığına ve serum elektrolit



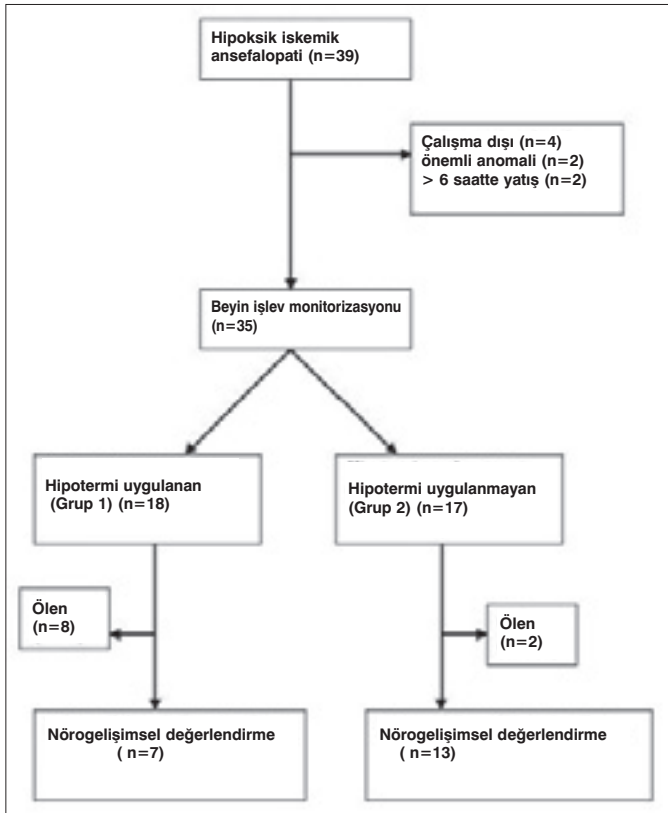
Şekil 5-8: Olgularımızın aEEG çizelge örnekleri

düzeyine göre düzenlendi. Kan glükoz düzeyleri normal sınırlarda (75-100 mg/dL) tutuldu. Ekokardiyografi ile dirençli pulmoner hipertansiyon saptanan hastalarda nitrik oksit ve/veya sildenafil tedavisi uygulandı.

Klinik ve/veya subklinik (aEEG ile saptanan) tüm nöbetlere antikonvülzan tedavi başlandı. Antikonvülzan tedavide birinci seçenek olarak fenobarbital (yükleme: 20 mg/kg IV, 10-15 dakikada, gerektiğinde 5 mg/kg ek doz, en fazla 40 mg/kg; idame: 5 mg/kg/gün 12 saat arayla 2 dozda, PO), ikinci seçenek olarak fenitoin (yükleme: 20 mg/kg IV, yarım saatte, gerektiğinde 10 mg/kg ek doz; idame: 5 mg/kg/gün, 12 saat arayla 2 dozda, İV), üçüncü seçenek olarak midazolam (yükleme: 0,15 mg/kg, idame: 0,01-0,06 mg/kg/saat enfüzyon) tedavileri kullanıldı. Midazolam enfüzyonuna rağmen nöbeti kontrol altına alınamayan olgulara rivotril (0,01-0,03 mg/kg/gün en fazla 0,2 mg/kg, PO) başlandı.

Hipotermi tedavisi

Grup 1'deki olgulara rektal ısı 33-34° C olacak şekilde 72 saat boyunca tüm vücut soğutma yöntemi ile hipotermi uygulandı. Hipotermi tedavisi süresince BİM bulguları kaydedildi. Soğutma işlemi TECOTHERM (Inspiration, Leicester, UK) kullanıldı. Rektal ısı ve cilt ısı işlem süresince birer saat arayla kaydedildi. Hipotermi sonlandırıldıktan sonra vücut ısı 0,5 °C/saat'ten daha hızlı olmayacak şekilde artırıldı ve yaklaşık altı saatte normal vücut ısısına (36,5 °C) ulaşıldı. Hipotermi sırasında analjezi sağlamak amacıyla hastalara fentanil (0,5-4 µg/kg/doz, 6-12 kez/gün İV) uygulandı.



Şekil-9: Çalışmanın akış şeması

Grup 2'deki olgulara da 72 saat süresince BİM yapıldı. Bu gruptaki olgulara destek tedavileri uygulandı. Vücut ısıları normal sınırlarda tutuldu ve birer saat arayla kaydedildi. Her iki gruptaki olguların solunum sayısı, kalp atım hızı ve kan basıncı monitörize edildi. İdrar ve dışkı çıkışları izlendi. Gerektiğinde dopamin ve dobutamin ile inotrop destek uygulandı.

Çalışmaya alınan tüm olgular serum glükoz, ürik asit, kreatin fosfokinaz, laktat dehidrogenaz, düzeyleri, kan gazı, serum elektrolitleri, tam kan sayımı, karaciğer-böbrek işlev testleri ve pıhtılaşma testleri ile izlendi. Kan kültürleri yatış sırasında alındı ve klinik gerektirdiğinde yinelendi. Tüm olgulara ilk üç günde transfontanel ultrasonografi (TFUSG), ekokardiyografi ve taburcu edilmeden önce otoakustik emisyon ile işitme testi yapıldı.

Nörogelişimsel izlem

Tüm olgular 1., 3., 6., 12. ve 18. aylarda sistemik ve nörolojik bulgularının değerlendirilmesi amacıyla kontrole çağrıldı. Olgular 3. ayda görme (Visual evoked potential, VEP) ve işitme testleri (Brain auditory evoked response, BAER) ile değerlendirildi. Antikonvülzan kullanan hastaların 3. ayda konvansiyonel EEG kayıtları alındı ve çocuk nöroloğu tarafından değerlendirildi. Yaşayan olgulara 18. ayda gelişimsel pediatri uzmanı tarafından Bayley Gelişim Ölçeği-2 uygulandı (6). Mental gelişim indeksi (MGİ) ve psikomotor gelişim indeksi (PGİ) puanları hesaplandı. Hastalara teknik yetersizlik nedeniyle kraniyal manyetik rezonans görüntüleme yapılamadı.

İstatistiksel yöntem

Çalışmanın verileri SPSS 16,0 kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumluluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler logaritmaları alınarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyum sağlayan değişkenlerde ortalama ve standart sapma (SS), uyum sağlamayan değişkenlerde ortanca ve çeyrekler arası genişlik değerleri kullanıldı. Nitel değişkenler sayı ve yüzde değerleri ile gösterildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda, sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda t-testi veya Mann Whitney U testi, nitel değişkenler için Pearson ki-kare veya Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. Gruplar arasında farklı zamanlarda yapılan ölçümlerin karşılaştırmalarında tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin değerlendirmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Çalışmada anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışma süresince 39 yenidoğan asfiksi ön tanısı ile YYBB'ye alındı. Başka merkezden sevk ile gelen olgu sayısı yedi idi. Olguların dördünün çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakılması nedeniyle toplam 35 hasta (Kız=18, Erkek=17) çalışmaya alındı (Şekil 9).

Grup 1 ve 2 arasında demografik ve klinik veriler açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1). İki grup HİA evresi açısından kar-

şılaştırıldığında hipotermi tedavisi uygulanan grubun %66,7'si, uygulanmayan grubun ise %23,5'i evre 3 idi ($p=0,003$).

Hastanemizde doğan olgularda BİM'e başlama zamanı ortalanca 50 dakika (en az:40-en fazla: 70 dakika), sevkle gelen olgularda ise ortalanca 210 dakika (en az 180-en fazla: 240 dakika) idi ($p=0,001$). Ancak BİM'e başlama zamanı açısından grup 1 ve 2 arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Toplam 18 olguya (%51) hipotermi tedavisi uygulandı. Başka merkezlerden sevkle gelen ve hipotermi uygulanan olgu sayısı dört (%57,1) idi. Hastanemizde doğan olgularda hipotermi tedavisine başlama zamanı ortalanca 120 dakika (en az: 73-en fazla: 210 dakika), sevkle gelen olgularda ise ortalanca 255 dakika (en az: 240-en fazla 292 dakika) idi ($p=0,04$). Olguların ortalama vücut ısıları grup 1'de 1-5. saatte $34,1\pm 1,3^{\circ}\text{C}$, 6-72. saatte $33,2\pm 0,3^{\circ}\text{C}$; grup 2'de ise 1-5. saatte $36,6\pm 0,2^{\circ}\text{C}$, 6-72. saatte $36,4\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ idi. Başka merkezden sevkle gelen olguların YYBB'ye alınma sırasındaki vücut ısıları ortalama $36,7\pm 0,7^{\circ}\text{C}$ idi.

Olguların tamamına doğum sonrası ilk üç günde TFUSG yapıldı. İki grup arasında TFUSG bulguları bakımından fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların demografik ve klinik özellikleri			
Değişkenler	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=17)	p değeri
Gestasyon yaşı, hafta (ort±SS)	39,5±1,4	38,8±1,1	0,10
Doğum ağırlığı (gram)	3348±341	3194±593	0,35
Cinsiyet (erkek), (n%)	9 (%50,0)	8 (%47,1)	1,00
Anne yaşı (yıl), (ort±SS)	27,7±5,4	30,5±5,5	0,14
Doğum şekli, (sezaryen), n (%)	13(%72,2)	12 (%70,6)	1,00
Mekonyumlu amniyon sıvısı, n(%)	4 (22,2)	8 (47,1)	0,12
pH, (ort±SS)	6,9±0,40	6,9±0,30	0,66
HCO ₃ , (ort±SS)	13,5±6,1	16,0±6,8	0,26
Baz açığı, (ort±SS)	18,0±4,5	18,0-3,5	0,93

Tablo 2. Transfontanel ultrasonografi bulgularının gruplara göre değerlendirilmesi			
Bulgu	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=17)	p değeri
Evre≤2 kafa içine kanama, n (%)	4 (22)	4 (22)	1,00
Evre≥3 kafa içine kanama, n (%)	0 (%0)	1 (%0,05)	0,5
İskemik değişiklikler, n (%)	2 (%11)	0 (%0)	0,5
Ödem, n (%)	1 (%0,05)	2 (%11)	0,6

Tüm olgularda HİA veya hipotermi uygulaması ile ilişkili olduğu düşünülen klinik bozukluklar değerlendirildi (Tablo 3). İlk üç günde grup 1'deki olguların %44,4'ünde, grup 2'deki olguların ise %5,9'unda bradikardi saptandı ($p=0,04$). Diğer klinik bozuklukların görülme sıklığı bakımından gruplar arasında önemli bir fark yoktu.

İlk altı saatte grup 1'deki olguların altısında (%33,3) nöbet izlendi. İzlemede grup 1'deki olguların ve ilk altı saatten sonra grup 2'deki olguların tamamında klinik ve/veya BİM ile saptanmış subklinik nöbet gelişti. Hem klinik hem de subklinik nöbetlere antikonvülzan tedavi başlandı. Grup 1'deki olguların tamamına fenobarbital; %77,8'ine fenitoin; %38,9'una midazolam uygulandı. Grup 2'deki olguların ise tamamına fenobarbital; %23,5'ine fenitoin; %5,9'una midazolam tedavisi verildi. Bu tedavilere ek olarak grup 1 ve 2'deki birer olguya rivotril tedavisi başlandı. Grup 1'deki olgularda antikonvülzan kullanma sıklığı grup 2'deki olgulara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Hastanede yatış süresi Grup 1'de ortalama 10,4±2 gün, Grup 2'de 12,2±2 gün idi ($p>0,05$).

Tablo 3. Hastalarda gözlenen klinik bozukluklar

Klinik bozukluk (%)	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=17)	p değeri
Nöbet, n(%)	18 (100)	17 (100)	>0,05
Solunum sıkıntısı, n (%)	17 (94)	16 (94)	>0,05
Sinüs bradikardisi, n (%)	8(44)	1 (6)	$p=0,03$
Hipotansiyon, n (%)	5 (28)	4 (25)	>0,05
Dirençli pulmoner hipertansiyon, n (%)	3 (16)	2 (11)	>0,05
Sepsis, n (%)	3 (16)	2 (11)	>0,05
Yutma bozukluğu, n (%)	1 (5)	0 (0)	>0,05
Diyaliz gereksinimi, n (%)	2 (11)	2 (11)	>0,05
Pıhtılaşma bozukluğu, n (%)	6 (33)	5 (29)	>0,05
Karaciğer işlev testlerinde bozukluk, n (%)	18 (100)	17 (100)	>0,05
Bozuk böbrek işlevi, n (%)	5 (27)	4 (23)	>0,05
Hipoglisemi, n (%)	6 (33)	5 (29)	>0,05
Trombositopeni <100 000, n (%)	5 (27)	6 (35)	>0,05
Hiponatremi, n (%)	4 (22)	4 (23)	>0,05
Hipokalsemi, n (%)	3 (16)	3 (18)	>0,05
Hipokalemi, n (%)	0 (0)	1 (5)	>0,05

Tablo 4. Grupların HİA evrelerine göre ölüm oranları

Evre	Grup 1		Grup 2	
	Yaşayan	Ölen	Yaşayan	Ölen
Evre 2	4	2	13	-
Evre 3	6	6	2	2

Grup 1'deki olguların %44,4'ü (n=8); Grup 2'deki olguların ise %11,8'i (n=2) kaybedildi (p=0,03). Tablo 4'te grupların HİA evrelerine göre ölüm oranları görülmektedir.

Yaşayan olgular 1., 3., 6., 12. ve 18. aylarda sistemik ve nörolojik bulgularının değerlendirilmesi amacıyla kontrole çağrıldı. Hiçbir olguda görme veya işitme kaybı gelişmedi. Her iki grupta ikişer hastada (%11) epilepsi; grup 1'de iki hastada grup 2'de dört hastada beyin felci gelişti. Yaşayan olgulara 18. ayda nörogelişimsel değerlendirme yapıldı. Grup 1'deki olguların %70'ine; grup 2'deki olguların ise %86'sına Bayley gelişim ölçeği-2 uygulandı (Şekil 12). Grup 1'de ortanca MGİ puanı 100 (en az: 48-en fazla 125) ve ortanca PGİ puanı 106 (en az 54- en fazla 111), grup 2'de ise ortanca MGİ puanı 97 (en az: 48- en fazla 110); ortanca PGİ puanı 106 (en az 28- en fazla 118) olarak hesaplandı. Gruplar arasında MGİ ve PGİ puanları bakımından anlamlı fark bulunmadı.

Tartışma

Hipoksik iskemik beyin hasarında hipotermi tedavisinin en güçlü ve güvenilir tedavi seçeneği olduğu ileri sürülmektedir (7,8). Hipotermi tedavisinin nöroprotektif etkisi HİA'nın ağırlığına, hipotermi uygulama yöntemine, tedavinin başlanma zamanına, hipotermi derinliğine ve süresine göre değişmektedir (7). Bu çalışma ile HİA'da hipotermi tedavisinin erken ve geç dönem sonuçlarını araştırmak amacıyla hipotermi uygulanan HİA tanısı ile izlenen yenidoğanlar değerlendirildi.

Hipotermi tedavisi tüm vücut soğutma veya seçici olarak baş soğutma şeklinde uygulanabilir. Bu iki tedavinin birbirine olan üstünlüğü tartışmalıdır (9). Bu çalışmadaki olgulara hipotermi tedavisi tüm vücut soğutma şeklinde uygulandı.

Hipotermi tedavisi uygulaması donanımlı ve deneyimli bir ekibi gerektiren zor bir tedavi yöntemidir ve hayatı tehdit eden çeşitli istenmeyen etkilere yol açabilir. Bu nedenle bu tedavinin uygulanacağı hastalar dikkatle seçilmelidir. Hipoksik iskemik ansefalopatili bebeklerde BİM zemin aktivitesinin belirlenmesinde, zedelenmenin varlığının ve derecesinin saptanmasında, nöbetlerin tanımlanmasında, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve nörogelişimsel seyirin tahmin edilmesinde kullanılabilir gibi hipotermi tedavisi verilecek olguların seçilmesinde de kullanılabilir. İlk altı saatteki BİM bulguları anormal olan olguların seyirlerinin daha kötü olduğu bilinmektedir (10-12). Çalışmamıza alınan HİA ön tanılı tüm olgularda doğumdan sonra kısa bir süre içerisinde BİM başlatıldı ve hipotermi tedavisine başlama kararı verilmesinde BİM bulgularına bakıldı.

Hipoksik iskemide beyin hasarı, akut hasar (birincil enerji yetersizliği) ve gecikmiş (ikincil) beyin hasarı olmak üzere iki dönemde meydana gelir (13). Hipotermi tedavisinin etkili olduğu dönem ikincil enerji yetersizliği gelişmeden önceki dönemdir (14). Bu nedenle hipotermi tedavisine doğumdan sonraki ilk iki saatte veya en geç ilk altı saatte başlanması önerilmektedir (15). Çalışmamızda, hastanemizde doğan ve HİA düşünülen bebeklerde hipotermi tedavisine en geç doğum sonrası 3,5. saatte başlandığı saptandı. Bununla birlikte dış

merkezlerden sevkle gelen olgularda hipotermiye başlama zamanının daha geç olduğu dikkati çekti. Hastanemizde doğan bebeklerde tedavinin en etkin olduğu dönemde hipotermiye başlanabilmiş olması memnuniyet vericidir.

Etkin bir hipotermi tedavisi için uygulama süresi 48-72 saat olmalıdır (1,16). Çalışmamızda hipotermi tedavisine 72 saat süresince devam edilmiş, daha sonra vücut ısısı kademeli olarak artırılarak normal vücut ısısına ulaşılmıştır.

Hipotermi tedavisi etkin bir tedavi yöntemi olmakla birlikte uygulama sırasında çeşitli istenmeyen etkiler görülebilmektedir. Hipotermi uygulamalarının güvenilirliğinin değerlendirildiği bir metaanalizde hipotermi tedavisi sırasında karşılaşılan en sık komplikasyonların sinüs bradikardisi ve trombositopeni olduğu bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hipotermi uygulanan HİA'lı hastalarda sinüs bradikardisi sıklığı hipotermi uygulanmayan olgulara göre daha yüksekti; ancak herhangi bir hastada önemli bir aritmi izlenmedi. Bununla birlikte, iki grup arasında trombositopeni ve diğer yan etki sıklığı açısından fark yoktu. Çalışmamızın sonuçları, hipotermi tedavisinin güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunun belirtildiği diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Hipotermi tedavisinin HİA'lı bebeklerde nörogelişimsel sonuçları olumlu yönde etkilediği ve ölüm oranını azalttığı bildirilmektedir. Gluckman ve ark. (17) yaptıkları çok merkezli çalışmada orta-ağır HİA'lı ve anormal aEEG bulguları olan zamanında doğmuş bebeklere sadece baş soğutma yöntemi ile hedef rektal ısı $34,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ olacak şekilde hipotermi tedavisi ilk altı saatte başlanmış ve 72 saat süresince uygulanmıştır. İki grup arasında ölüm oranı ve nörogelişimsel açıdan anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte alt grup incelemesinde orta düzeyde aEEG değişikliği gösteren grupta ölüm oranı ve nörogelişimsel bozukluğun daha az olduğu saptanmıştır. Shankaran ve ark. (18) rastgele kontrollü bir çalışmada ise orta ve ağır HİA'lı, ciddi asidozdan ve perinatal komplikasyonlardan geçmiş ve canlandırma uygulanmış 239 yenidoğana ilk altı saatte başlanan tüm vücut soğutma tedavisi 72 saat süresince uygulanmış ve tedavi uygulanan grupta ölüm oranının ve 20. ayda nörogelişimsel geriliğin daha az olduğu görülmüştür. Azzopardi ve ark. (19) rastgele kontrollü çok merkezli çalışmada ise 325 HİA'lı yenidoğan olgu alınmış ve ilk altı saatte başlanan tüm vücut soğutma tedavisine 72 saat süreyle devam edilmiştir. Hipotermi tedavisi uygulanan grupta ölüm oranının daha düşük olduğu; on sekizinci ayda nörogelişimsel bozukluğun daha az olduğu, sekelsiz yaşam oranının daha yüksek olduğu ve beyin felci gelişim oranının daha az olduğu görülmüştür. Hipotermi tedavisinin ölüm oranını azalttığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamızda ölüm oranının hipotermi uygulanan olgularda daha yüksek olduğu bulundu. Bunun nedeni çalışmamızın rastgele-kontrollü olmaması ve hipotermi uygulanan olgularda evre 3 HİA sıklığının daha fazla olması olabilir. Hipotermi tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği pek çok çalışmada hipotermi tedavisinin nörogelişimsel sonuçları olumlu etkilediği bulunmuştur (20). Çalışmamıza alınan olgulardan yaşayanlar 18. ayda Bayley Gelişim Ölçeği-2 ile nörogelişimsel açıdan

değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hipotermi uygulanan olguların MGİ ve PGİ puanları uygulanmayanlara göre daha yüksek bulundu. İki grup arasında epilepsi gelişim sıklığı açısından fark olmamakla birlikte hipotermi tedavisi uygulanan olgularda beyin felci sıklığının daha az olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda MGİ ve PGİ puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması iki nedene bağlı olabilir. Birincisi, çalışmamızdaki olgu sayısının bu konuda yapılmış diğer çalışmalara kıyasla daha az olması; ikincisi ise hipotermi uygulanan olgular arasında evre 3 HİA oranının daha yüksek olmasıdır.

Sonuç olarak HİA'lı olgularda hipotermi nöroprotektif tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Çalışmamız, ülkemizde bu konuda yapılan ilk çalışma olması bakımından önemlidir. Hipotermi tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı geniş serilerde hipotermi uygulamasının nörogelişimsel sonuçları olumlu etkilediği bildirilmekle birlikte değerlendirilebilen olgu sayımızdaki azlık nedeniyle çalışmamızda bu sonuca ulaşamamıştır. Hipotermi uygulamasının yanı sıra diğer nöroprotektif tedavilerin etkinliğinin araştırıldığı çok merkezli randomize-kontrollü çalışmalar HİA tedavi protokolünün belirlenmesine yön verecektir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. Clin Ther 2006; 28: 1353-65.
2. Palmer C, Vanucci RC. Potential new therapies for perinatal cerebral hypoxia-ischemia. Clin Perinatol 1993; 20: 411-32.
3. Blackmon LR, Stark AR; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2006; 117: 942-8.
4. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics, and Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Use and abuse of the Apgar score. Pediatrics 1996; 98: 141-2.
5. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976; 33: 696-705.
6. Bayley N. Bayley scales of infant development II. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1993.
7. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. Semin Fetal Neonatal Med 2010; 15: 270-5.
8. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. Pediatrics 2007; 119: 912-21.
9. Vanucci RC. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Am J Perinatol 2000; 17: 113-20.
10. Ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. Pediatr Res 2004; 55: 1026-33.
11. Hellström-Westas L, Rosèn I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. Semin Fetal Neonatal Med 2006; 11: 503-11.
12. Spitzmiller RE, Phillips T, Meinzen Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. J Child Neurol 2007; 22: 1069-78.
13. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. In: Volpe JJ (ed). Neurology of the newborn. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 331-94.
14. Van Bel F, Groenendaal F. Long-term pharmacologic neuroprotection after birth asphyxia: Where do we stand? Neonatology 2008; 94: 203-10.
15. Laptok AR, Corbert RJ. Therapeutic hypothermia: a potential neuroprotective and resuscitative strategy for neonatal hypoxia-ischemia. Prenat Neonat Med 1996; 1: 199-212.
16. Sahni R, Sanocka UM. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. Clin Perinatol 2008; 35: 717-34.
17. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. Lancet 2005; 365: 663-70.
18. Shankaran S, Laptok AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 2005; 15: 1574-84.
19. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med 2010; 362: 1056.
20. Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. Lancet Neurol 2011; 10: 372-82.