

## Terapötik Hipotermi

*Uzm. Dr. Ayça AÇIKALIN\**  
*Ast. Dr. Müge GÜLEN\**  
*Ast. Dr. Selen ACEHAN\**  
*Doç. Dr. Ahmet SEBE\*\**

### GİRİŞ

Dünyada ve ülkemizde tüm ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler ilk sıradaki yerini korumaktadır. Amerikan Kalp Birliği'nin (AHA) 2009 verilerine göre Amerika' da her yıl yaklaşık 290.000 ölüm kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle olmaktadır<sup>1</sup>. Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalarda spontan dolaşım sağlandıktan sonra karşılaşılan en önemli sorun nörolojik tablonun kötü seyretmesi ve buna bağlı prognozun bozulması, yaşam kalitesi ve hayat beklentisinin azalmasıdır. Amerika'da hastane dışında gelişen kardiyak arrestlerde mortalite oranı % 65-95 civarındadır. Hastane dışı kardiyak arrest sonrası sağkalım ve hastaneden çıkma oranı %5 iken; eğer hasta yoğun bakım takibine alınmış ise bu oran %25-40' a çıkmaktadır. Sağ kalanlarda nörolojik sekelsiz iyileşme oranı ise %10-20 gibi düşük düzeydedir<sup>2</sup>. Resüsitasyonda hipotermimin bugün bu kadar üzerinde durulan bir konu olmasının sebebi resüsitasyon sonrasında hastaların nörolojik olarak sekelsiz iyileşmelerini sağlamak, yaşam beklentisini ve hayat kalitesini yükseltmeye çalışmaktır. Çünkü hipotermi; kardiyak arrest sonrasında reperfüzyon hasarı ile birlikte ortaya çıkan bir takım kimyasal reaksiyonları önlemede ve serebral metabolik aktivitenin baskılanmasında etkin bir yöntem olarak önerilmektedir<sup>3</sup>. Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandıktan sonra spontan dolaşım sağlanan, uygun endikasyonu olan hastalara, nörolojik geri dönüşün başarılı olmasını sağlamak için ilk 4-6 saat

---

\*Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Seyhan/ADANA  
\*\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ADANA

içinde vücut ısısının 32-34 °C indirildiği ve hedef ısıya ulaşıldıktan sonra 12-24 saat (ortalama 18 saat) bu düzeyde sabit tutulması işlemine terapötik hipotermi denir<sup>4</sup>.

Terapötik hipotermi 1940'lardan bu yana uygulanmaktadır. İlk deneyler düşük sıcaklıklarda <30°C yapılmıştır. Düşük sıcaklıklarda çok sayıda yan etkinin ortaya çıkmasıyla beraber ciddi yoğun bakım takibi gerektirmektedir. Merkez ısı 32°C'nin altına düştüğünde kalbin ileti hücrelerinin depolarizasyondaki azalmaya bağlı ölümcül aritmiler ve bradikardiler gelişebilmektedir<sup>2</sup>. 1990'larda beyin korumanın farmakolojik ajanlarla yeterince sağlanamaması kardiyak arrest sonrası hipotermiyi yeniden gündeme getirmiştir<sup>5</sup>. 1980 ve 1990 yılları arasında yapılan hayvan deneyleri ve küçük klinik çalışmalar sonucunda 32-35°C daha az yan etki görüldüğü saptanmıştır<sup>6</sup>.

Biz bu derlemede güncel bir konu olan terapötik hipotermiyi acilde ve yoğun bakımda kullanım alanlarını son literatür bilgileri ışığında tartışmaya çalıştık.

### **NÖRONAL HASARIN PATOFİZYOLOJİSİ**

Beyin, vücut ağırlığının %2' sini oluşturmasına rağmen kardiyak debinin %15' ini ve vücut oksijeninin %20' sini kullanır. Oksijen tüketimi her 100 gr beyin dokusu için 3.5 ml/ dk'dır. Oksijen sunumu 2 ml/100 gr/ dk'nın altına indiğinde bilinç kaybı olur ve nöron hasarı başlar. Kardiyak arrest sonrasında kısa sürede aneorobik koşullar hakim olur ve beyin yüksek metabolik ihtiyacı karşılanamaz. Böylelikle total sirkülatuar arrestte beyin fonksiyonları hızla bozulur ve çok kısa sürede (15 saniye) bilinç kaybolur. Kardiyak arrestten sonra geri dönüşümsüz beyin hasarı ise 4-6 dakika sonra oluşmaya başlar. Arrest sırasında başlayan nöronal hasar 72 saat devam eder. Erken nekroz ve geç apoptotik nöron ölümü ile sonuçlanır. Kardiyak arrestten sonra oluşan postresüsitasyon hasarının mekanizması 4 başlıkta ele alınabilir<sup>7</sup>. Bunlardan birincisi olan serebral hipoperfüzyon, kardiyak arrestte bağlı pompa yetersizliğinden kaynaklanır. Serebral hipoperfüzyon sonucu ATP üretimindeki

ciddi azalmaya bağlı ağır iskemi, membran bütünlüğünün bozulmasına ve nekroza yol açar<sup>8</sup>. Vazokonstrüksiyon, eritrosit deformabilitesinde azalma, trombosit agregasyonu, perikapiller ödem ve anormal kalsiyum akışı sonucunda da kalıcı hipoperfüzyon gelisebilir<sup>9</sup>. İkinci neden reoksijenizasyon (reperfüzyon) hasarıdır. Birçok yandaş mekanizmanın rol aldığı apoptoz ve otofagositoz geç nöronal ölüme neden olur. Esas sorumlu olan üç basamak vardır. Bunların ilki interlökin (IL), nitrik oksit (NO), reaktif oksijen türleri (ROS), proteazların neden olduğu kan beyin bariyerinin yıkılmasıdır. IL'ler damar permabilitesini artırarak, kan beyin bariyerini yıkan toksik metalloproteinazları aktive eder. İnterstisyel sıvı kaçağı difüzyon mesafesini artırır, mikrovasküler perfüzyon bozulur ve oksijen değişimi yetersiz hale gelir. Gelişen yaygın mikst vazojenik ve sitotoksik beyin ödemi serebral perfüzyon basıncını daha da düşürür. İkincisi intranöronal kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) artışıdır. Membranın yıkılması ile gelişen  $Na^{+}/K^{+}$  pompası yetersizliği transmembran iyon gradiyenti ve sellüler depolarizasyonu ortadan kaldırır. Fosfolipazların aktivasyonu ile oluşan lipoliz ile uyarıcı nörotransmitterler (araşidonik asit, glutamat) serbestlenerek intranöronal  $Ca^{+2}$  artışına neden olur. Artan  $Ca^{+2}$  intrasellüler proteazları aktifleyerek hücre iskeletinin hasarını daha da artırır ve kalıcı hipoperfüzyona neden olur. Üçüncüsü ise mitokondriyal yıkımdır. Mitokondriyal yıkım sonucu ATP azalır ve sodyum-potasyum ( $Na^{+}-K^{+}$ ) pompası çalışmaz. İnterasellüler su ve  $Na^{+}$  girişi nöronal membran depolarizasyonuna neden olur. Böylece bol miktarda glutamat ve N-metil-D-aspartat gibi diğer toksik uyarıcı aminoasitlerin salınımı artar. Bu olay intranöronal  $Ca^{+2}$  girişini artırır ve hücre iskeletinin hasarını daha da büyütür. Mitokondriyal porlardan salınan sitokrom c ve diğer apoptotik moleküller apoptozu ateşler<sup>8</sup>. Diğer visseral organlardaki anoksik nedenler hasarın üçüncü nedenidir. Kardiyak arrest sırasındaki kan stazı hasarın dördüncü ve en son nedenini oluşturur<sup>9</sup>.

### HİPOTERMINİN SİSTEMİK ETKİLERİ

Kardiyak arrestten sonraki 48 saat içinde hipertermi süreci başlar. Beyin oksijen tüketimi vücut ısısının her bir derece yükselmesi ile hücrel metabolik işlemler ve ATP tüketimi arttığından %8 oranında artar<sup>3</sup>. Hipotermi ile her bir derece ısı azalmasında ise serebral oksijen tüketimi %6-7 oranında azalmaktadır. Hipotermi iskemik bölgelere oksijen sunumunu sağlar ve intrakraniyal basıncı iskemi-reperfüzyona bağlı iyon dengesizliğini iyileştirerek ve membran stabilizan etkisi sayesinde hücre içi su ve iyon girişini engelleyerek azaltır<sup>8</sup>. Deneysel çalışmalarda yüksek enerjili fosfat depolarının korunması, serebral metabolizmanın azalması ve glutamatın ekstra hücrel konsantrasyonunun azalması da rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca iskemi ve reperfüzyon hasarı sırasında uyarıcı aminoasitlerin düzeyini ve laktat konsantrasyonlarını azaltır. Bu sayede serbest radikal üretimi düşmekte ve apoptozun şiddeti azalmaktadır. Ayrıca geç hasara neden olan inflamatuvar mekanizmalar baskılanmaktadır<sup>8, 9, 10</sup>.

Hipoterminin metabolizma üzerindeki etkilerine bakıldığında metabolizma hızını yavaşlattığı, azalmış oksijen sunumuna ve azalmış karbondioksit üretimine neden olduğu görülmektedir. Ancak yağ metabolizması üzerine pozitif yönde etki ettiği, artmış gliserol, serbest yağ asiti ve ketonik asit düzeylerine sebep olduğu bu sayede metabolik asidozu tetikleyebildiği bilinmektedir. Endokrin sistemdeki etkilerinde artmış kortizol, adrenalin, noradrenalin düzeylerine azalmış insülin duyarlılığı ve insülin sentezine neden olmaktadır. Sonuç olarak hiperglisemi gelişmekte ve gelişen hiperglisemi nöronal hasarı şiddetlendirebilmektedir. Kardiyovasküler sistem üzerinde kalp atım sayısını azaltıp, sistemik vasküler rezistansı artırarak etki gösterir. Ek olarak tedavi edici hipotermi atım hacmi ve ortalama arter basıncının sürdürülmesini sağlar. Vücut ısısı 33°C 'nin altına indiğinde elektrokardiyografi (EKG) değişikliklerine; PR ve QT süresinde uzama QRS' de genişlemeye, 32°C 'nin altında ise aritmilere neden olabilmektedir. Solunum sistemi üzerine etkileri arasında dakika ventilasyonunun azalması ve PaCO<sub>2</sub>'nin normal sınırlar içerisinde kalması sayılabilir. Asit baz dengesi bozulabilir, bazı

olgularda pH'nın düzeltilmesinde CO<sub>2</sub> ilave edilmesi, serebral infarkt hacmini ve ödemi azaltılabilir. Diürez ve idrar miktarı başlangıçta artar, sonra hedef ısıya ulaşıncaya kadar stabil hale gelir. Ancak tübüler disfonksiyon gelişirse elektrolit kaybı ve sıvı-elektrolit dengesizliği gelişebilir. Hipotermi barsak fonksiyonlarını ve intestinal motiliteyi yavaşlatarak ileusa neden olabilir. Ayrıca artmış karaciğer enzim düzeyleri ve pankreatitte görülebilir. Uzamış terapötik hipotermide lökositlerin sayısı ve fonksiyonu azalır, bu nedenle sepsis özellikle de pnömoni ve yara yeri enfeksiyonları sık görülür. Sepsise yatkınlığı nötrofil ve makrofaj fonksiyon bozukluğu ve proinflatuvar mediyatör salınımının baskılanması da arttırmaktadır. Trombositlerin sayısı ve fonksiyonunun azalması ise, hemoraji riskinin artmasına ve pıhtılaşma zamanının uzamasına neden olur<sup>9,11</sup>.

### **HİPOTERMİK RESÜSİTASYONDA HASTA SEÇİMİ**

AHA, hastane dışı arrest olgularında, hasta olay yerinden alındığında kalp ritmi ventriküler fibrilasyon veya ventriküler taşikardi ise ve yapılan resüsitasyon sonrasında hasta spontan dolaşımına dönüyor ise hastayı 32-34 °C vücut ısısına soğutarak, 12-24 saat boyunca bu vücut ısısında tutmayı 2005 yılından bu yana önermektedir<sup>12</sup>.

2002 yılında terapötik hipotermi ile ilgili yapılan iki önemli çalışmayla beraber terapötik hipotermi uygulanabilecek ve uygulanamayacak hasta kriterleri belirlendi<sup>13,14</sup> (Tablo I). Terapötik hipotermi uygulanabilecek hastaların 18-75 yaş arası bireylerden oluşması, kardiyopulmoner resüsitasyona (KPR) kollaps geliştikten sonra 5-15 dk içinde başlanması, KPR' nun 60 dakikadan kısa sürmesi, spontan dolaşım sağlandıktan sonra normal sinüs ritmine dönmesi, ortalama arter basıncının (OAB) > 60 mmHg ve/veya sistolik arter basıncının (SAB) > 90 mmHg olması, gözlerin spontan kapalı Glasgow koma skalasının (GKS) 8 ve altında olması gerekmektedir. Bu katı kriterler göz önüne alındığında vakaların yalnızca %10 'una bu yöntem uygulanabilmiştir. Hastanın 18 yaşının altında olması, gebe olması, OAB < 60 mmHg ve/veya SAB < 90 mmHg olması, koagülapatisinin (varfarin tedavisi

görüyor olması) veya trombositopenisinin olması, kardiyak arrest sonrası hastanın hipotermik olması (vücut ısısının  $<30^{\circ}\text{C}$ ), komayı açıklayacak kardiyak arrest dışında bir durum olması (ilaç aşırı dozu, kafa travması, inme, status epileptikus), terminal dönemde hastalık olması, hastada kontrolsüz aritmiler görülmesi terapötik hipotermi uygulanması için kontrendikasyondur. 18 yaşın altındaki ölümlerin daha çok solunumsal nedenlere bağlı olması bu bireylerin uygulama dışında bırakılmasına neden olmuştur. Kardiyak nedenlere bağlı ölüm kanıtlanarak, 18 yaşın altındaki bireylerde yapılan sadece bir tane sonuçları yetersiz retrospektif çalışma bulunmaktadır<sup>15</sup>. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Ancak 2006 yılında pediatrik hastalar için yayınlanan uluslararası resüsitasyon klavuzunda kardiyak arrest olup resüsitasyona yanıt veren pediatrik hastalara 12- 24 saat terapötik hipotermi uygulanması önerilmiştir<sup>16</sup>. Gebe hastalar içinde uygulamayı önerecek yeterince çalışma bulunmamaktadır. Sonuçları anne ve fetüs için iyi olarak bildirilen bir tek olgu sunumu bulunmaktadır<sup>17</sup>. Hipoterminin kendisinin kanamaya yatkınlığı arttırması, trombositopeniye neden olması, ilaçların klirensini azaltıp toksisitesini arttırması nedeniyle (varfarin kullanan hastalar için) koagülasyonu bozuk hastalarda uygulanması kontrendikedir<sup>18</sup>. Ancak ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde verilen trombolitik tedavi bu uygulama dışındadır. Terapötik hipotermi ile soğutulan hastaya trombolitik tedavi veya perkütan koroner girişim yapılabilir. Ayrıca ST elevasyonlu miyokard infarktüsü olgularında terapötik hipotermi kapı-balon süresini etkilememekte, nörolojik geri dönüşlerde benzer gelişmeler göstermekte ve daha düşük ölüm oranlarına sebep olmaktadır<sup>19</sup>. Terapötik hipoterminin denendiği, uygulanması çalışma düzeyinde olan hasta grupları da bulunmaktadır. Bunlar; kardiyak yetmezlik, travmatik kardiyak arrest, postoperatif taşikardi, akut respiratuvar distres sendromu, anoksik beyin hasarı, inme, yenidoğanın hipoksik-iskemik ensefalopatisi, kafa travması, hepatik ensefalopati, suda boğulma, bakteriyel menenjit sonucu arrest olmuş, resüsite edilmiş terapötik hipotermi uygulama kriterlerini taşıyan hastalardır<sup>9</sup>.

**Tablo I. Hasta Seçimi**

<p><b>Terapötik hipotermi uygulanacak hastalar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-75 yaş arası bireyler</li> <li>• Kardiyak arrest sonrası normal ritim,</li> <li>• Spontan dolaşım sağlandıktan sonra GKS'nın 8 ve altında olması</li> <li>• CPR'a kollaps geliştikten sonra 5-15 dk içinde başlanmış olması</li> <li>• CPR'ın 60 dakikadan kısa sürmesi,</li> <li>• Ortalama arter basıncı &gt;60 mmHg ve/veya sistolik arter basıncı &gt;90 mmHg olması</li> </ul> <p><b>Terapötik hipotermi uygulanmayacak hastalar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;18 yaş,</li> <li>• OAB&lt;60mmHg ve/veya SAB&lt;90mmHg olması,</li> <li>• Hamilelik</li> <li>• Koagülopati, trombositopeni</li> <li>• Kontrolsüz aritmiler</li> <li>• Komayı açıklayacak başka durum (ilaç aşırı dozu, kafa travması, inme, status epileptikus)</li> <li>• Terminal hastalık olması</li> <li>• Kardiyak arrest sonrası vücut ısısının &lt;30 °C olması</li> </ul> <p><b>Terapötik Hipoterminin Denendiği Hastalıklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suda boğulma</li> <li>• Anoksik beyin hasarı</li> <li>• Kafa travması</li> <li>• Travmatik kardiyak arrest</li> <li>• İnme</li> <li>• Yenidoğanın hipoksik-iskemik ensefalopatisi</li> <li>• Hepatik ensefalopati</li> <li>• Kardiyak yetmezlik</li> </ul>
--

**UYGULAMA YÖNTEMİ**

Kardiyak arrest sonrası normal ritim ile acile getirilen veya acil ünitesinde resüsitasyon yapılarak spontan dolaşım sağlanan hastalarda uygulamaya dahiliye, yoğun bakım, anesteziyoloji ve reanimasyon ekibi ile birlikte karar verilir<sup>4</sup>. Uygulama sırasıyla hazırlanma (preparation), başlatma (induction), idame (maintenance), yeniden ısıtma (rewarming) olmak üzere dört

basılmadan oluşur. Hazırlanma evresinde öncelikle hastanın nörolojik iyileşmesinin anlaşılabilmesi için işleme başlamadan önce bazı parametreler kaydedilir. Bunlar glasgow koma skalası, pupil ışık refleksi, kornea refleksi, yüz hareketleri, göz hareketleri, öksürük ve öğürme refleksi, ağrılı uyarana motor yanıtı<sup>20</sup>. İşlem öncesi akciğer grafisi, EKG, hemogram, kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin Transaminaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, sodyum, potasyum, magnezyum, fosfor, kalsiyum, serbest T3, serbest T4, tiroid stimulan hormon (TSH), amilaz, lipaz, kreatinin kinaz (CK), CK-MB, troponin T, laktat, arteriyel kan gazı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PTZ), 50 yaşın altındaki kadın hastalarda  $\beta$ -HCG bakılır. İşlem öncesi kan kültürü alınır. Arteriyel ve santral venöz damar yolu yerleştirilir. Hastanın mekanik ventilasyonunu kolaylaştırmak amaçlı sedatize edilip analjezi uygulanır. Sedasyon ve analjezi için sıklıkla; lorazepam, midazolam, propofol, fentanil ve morfin kullanılır. Titremeleri önlemek ve paralizi sağlamak içinse vekuronyum ve pankuronyum kullanılır. Hasta monitorize edilir. Sürekli tansiyon arteriyel, nabız, oksijen saturasyonu ve elektroensefalografi (EEG) ile beyin elektriksel aktivitesinin takibi yapılır. Takılan foley sonda ile idrar çıkışının takibi yapılır. Saatlik diürezin 0,5 ml/kg olması hedeflenir. Vücudun çeşitli bölgelerine konulabilecek ısı probu ile sürekli vücut ısısı takibi yapılır. Bunun için altın standart pulmoner artere konulacak kateterdir ancak invaziv bir yöntemdir. Özefagial prob pulmoner kateterdeki vücut ısısına, timpanik prob ise serebral vücut ısısına en yakın değeri verir. Ayrıca nazofarinksten, mesaneden ve rektumdan da sürekli vücut ısısı takibi yapılabilir<sup>21</sup>. Hastaya terapötik hipotermi uygulamasına karar verildikten sonra kateter takılıp intravasküler soğutma başlayana kadar eksternal soğutma yapılır. Eksternal soğutma buz jel paketlerinin baş, boyun, aksilla ve kasıklara yerleştirilmesi veya soğutucu battaniyelerin gövde ve kalçaların altına ve üstüne yayılması ile uygulanır. İnternal (endovasküler) soğutma yönteminde ise femoral veya juguler venden özel balonlu bir kateter takılarak, kateterdeki balonlardan özel bir cihaz ile sürekli soğuk suyun pompa yöntemi ile dolaşım, dolaşımdaki kanın



soğutularak vücut ısısının düşürülmesi amaçlanır. İnvazif bir yöntemdir. Sürekli ve stabil olarak hipotermiyi sağlayacak olan cihazın ayarları düzenlenir ve işleme başlanır. Yapılan uygulamada ilk 4-6 saat içinde vücut ısısı 32-34 °C indirilir<sup>4</sup>. Bir diğer yöntem soğuk sıvı infüzyonudur. +4 °C'de 30 ml/kg ringer laktat veya serum fizyolojik bolus olarak verilir. Daha sonra hedef ısıya ulaşana kadar (33,5 °C) her 10'dk da 500 ml daha yükleme yapılır. 6 saatte vücut ısısı 32-34 °C'ye tercihen 33,5 °C'ye çekilir. Hasta sürekli monitorize olduğundan olası bir hipervolemi durumunda sıvı infüzyonu derhal kesilir<sup>22</sup>. Bernard ve arkadaşlarının 22 komatöz hastada uyguladığı bu soğuk sıvı infüzyonu yöntemi ile vücut ısısı 30 dk 'da 35.5 °C' den 33.8 °C'ye çekilmiş ve bu uygulama ile iyi sonuçlar alınmış, hızlı soğutmaya bağlı bir yan etkiye rastlanmamıştır<sup>23</sup>. Hastaların titremeleri, kompartmanlar arası sıvı geçişi, sıvı elektrolit dengesizlikleri 33.5 °C'de en az olduğu için vücut ısısı bu seviyede tutulmaya çalışılır. 30 °C'nin altında aritmi riski artar<sup>24</sup>. Hastalar yoğun bakım takibine alınır. Hastalara gastrik koruma, derin ven trombozu profilaksisi yapılır. İdame sıvı tedavisi verilir. Kan şekeri takibi ve EEG takibi (nöbet kontrolü) yapılır. Hastalar sedatize ve kürarize olduklarından nöbet esnasında tonik klonik kasılmalar görülmeyebilir. Ancak EEG sayesinde beynin elektriksel aktivitesi takip edilebilir her hangi bir nöbetin neden olacağı nörolojik hasar önlenir<sup>18</sup>. Profilaktik antibiyotik uygulaması hakkında ise kesin bir karar yoktur. Ancak hipoterminin immun yanıtı baskıladığı, lökosit sayısını azaltarak enfeksiyona yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca ventilatör ilişkili pnömoni, kateter yeri ile ilişkili enfeksiyonlar bunun yanında immobilizasyona ve periferik vazokonstriksiyona bağlı dekübit ülserleri ve eksternal soğutmanın epidermiste yarattığı hasar ile artmış bir cilt enfeksiyonu riskinde mevcuttur<sup>25</sup>. Hastalarda ortalama arteriyel basıncı 65-100 mmHg, santral venöz basınç 8-12 mmHg, ortalama idrar çıkışı 0.5 mL/kg/h düzeyinde tutulmaya çalışılır<sup>20</sup>. End tidal CO<sub>2</sub> takibi yapılır. Mesaneden ısıya duyarlı sonda (rektal, özefajial, pulmoner arter (altın standart) veya timpanik prob) ile sürekli vücut ısısı (32-34 °C) monitörize edilir. Ayrıca 6 saat ara ile arteriyel kan gazı, glukoz, sodyum(Na), potasyum(K), kalsiyum(Ca), fosfor,

magnezyum(Mg) ve trombosit değerleri; 8 saat ara ile APTT, PTZ, INR ve 12. saatte bir hemogram değerlerine ve kan kültürüne bakılır<sup>4</sup>. Hedef ısıya ulaşıldıktan ortalama 18 saat (12-24 saat) sonra ısıtma işlemine başlanır. Isıtma işlemi indüksiyon fazının tersine yavaş yapılan bir işlemdir. Cihaz yardımı ile saatlik ısıtma derecesi  $<0.5^{\circ}$  C olacak şekilde ortalama 6 saatte yapılır. Bu yavaş ısıtma işlemi hemodinamde, metabolizmada ve elektrolit değerlerinde oluşabilecek dengesizlikleri önlemektedir<sup>26</sup>. Hasta ısıtılırken paralizisi devam ederse vücut ısısı  $35.5 - 36.5^{\circ}$  C arasında tutulmalıdır. Kardiyak arrest sonrasındaki ilk 72 saatte  $37,5^{\circ}$  C'nin üstündeki vücut ısısı nörolojik hasarı arttırdığından bundan kaçınmak gerekir. Bu nedenle yeniden ısıtma döneminde oluşabilecek hipertermide soğutma battaniyeleri ve asetaminofen gibi antipiretikler kullanılabilir. Ayrıca yeniden ısıtma işleminde olabilecek titremeye karşı da, ısıtma battaniyeleri ve meperidin, fentanil, morfin veya benzodiazepinler kullanılabilir<sup>27</sup>. Terapötik hipotermi sonlandırıldıktan sonra hastanın difüzyon ağırlıklı (DWI) sekanslı kranyal mantetik rezonansı görüntülenir. Yirmi dört, kırk sekiz ve yetmiş ikinci saatte kardiyak arrest sonrası hipotermi uygulamasında belirlenen laboratuvar değerleri gönderilir. Nörolojik hasar kardiyak arrestten sonra yetmiş iki saat devam ettiğinden en az üç gün takibi gerekir<sup>4</sup>.

### **KOMPLİKASYONLAR**

Terapötik hipotermi dolaşım sisteminde, solunum sisteminde, koagülasyon sisteminde, ilaçların metabolizması üzerinde ve daha başka birçok sistem üzerinde çok sayıda fizyolojik değişikliklere neden olmaktadır (Tablo II). Başarılı bir hipotermi uygulaması için bu fizyolojik değişiklikleri bilmek ve patofizyolojik değişikliklerin farkında olmak gerekir. Örneğin hipotermi, azalmış kardiyak atım hacmine, ılımlı bir asidoza, artmış amilaz ve laktat düzeylerine neden olur. Bunlar fizyolojik değişikliklerdir ve tedavi gerektirmezler. Ancak titreme gibi fizyolojik bir değişiklik hastada oksijen tüketimini arttırdığından ve hastanın konforunu azalttığından sedatifler ve analjeziklerle tedavi gerektirir. Hastalarda görülen bu patofizyolojik durumlar

kişinin yaşına, altta yatan ve / veya eşlik eden hastalığına ve kullandığı ilaçlara göre değişkenlik göstermektedir<sup>11</sup>.

**Tablo II. Terapötik hipotermiye bağlı gelişen komplikasyonlar**

<b>Kardiyovasküler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aritmi (Bradikardi, uzamış QT, PR, QRS intervali)</li> <li>• Artmış kan basıncı ve santral venöz basınç</li> <li>• Azalmış kalp atımı ve kardiyak atım hacmi</li> </ul>
<b>Metabolik ve Endokrin</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolizmada yavaşlama</li> <li>• Hipokalemi</li> <li>• Yeniden ısıtmada hiperkalemi</li> <li>• Hiperglisemi</li> <li>• Hipofosfatemi</li> <li>• Hipomagnesemi</li> <li>• İnsülin sekresyonunda azalma</li> <li>• İnsülin rezistansında artma</li> <li>• Kortizol, adrenalin, noradrenalin düzeyinde artma</li> <li>• O<sub>2</sub> sunumunda ve CO<sub>2</sub> üretiminde azalma</li> <li>• Titreme</li> </ul>
<b>Nörolojik</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfüzyon, letarji, koma</li> </ul>
<b>Renal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipovolemi ile beraber soğuk diürez</li> <li>• Azalmış GFR</li> <li>• Bozulmuş tübüler fonksiyon</li> <li>• Akut böbrek yetmezliği</li> </ul>
<b>Koagülasyon</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombositopeni</li> <li>• PTZ, aPTT uzama</li> <li>• Pıhtılaşma kaskatında problem</li> <li>• Kateter ilişkili tromboz</li> </ul>
<b>Gastrointestinal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İntestinal motilitede yavaşlama, ileus</li> <li>• Artmış KCFT, amilaz, laktat</li> </ul>
<b>Enfeksiyon</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirasyon pnömonisi</li> <li>• Ventilator ilişkili pnömoni</li> <li>• Kateter yeri enfeksiyonu</li> <li>• Cilt enfeksiyonu</li> <li>• Dekübit ülseri</li> </ul>
<b>Laboratuvar Anormallikleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan gazı bozuklukları (metabolik asidoz)</li> <li>• Lökopeni</li> <li>• İlaçların klirensinde azalma</li> </ul>

Hipoterminin kardiyovasküler sistem üzerine yaptığı değişikliklere bakıldığında aritmi riskini arttırdığı görülmektedir. Hipotermi PR, QRS ve QT sürelerinde uzamaya ayrıca bradikardiye sebep olmaktadır. Periferik vazokonstrüksiyona bağlı artmış kan basıncı ve santral venöz basınç ile azalmış kalp atımı ve kardiyak atım hacmi ile ilişkilidir. Ayrıca, ısınma sırasında vazodilatasyon gelişip sıvı gereksinimi artabilmekte inotrop ya da vazokonstriktör kullanımı gerekebilmektedir<sup>6</sup>. Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül aritmiler ve atriyal fibrilasyon 30 °C' nin altında görülmektedir<sup>28</sup>.

Hipotermi metabolizma ve böbrekler üzerinde de patofizyolojik değişikliklere neden olabilmektedir. İndüksiyon fazında fazla miktarda soğuk diürezisi olmakta ve hipovolemi görülmektedir. Uygun ısıya ulaşıldığında idrar çıkışı normale dönmektedir. Ancak soğuk diürezine bağlı bozulan tübüler fonksiyon ve hipovolemi akut böbrek yetmezliğine sebep olabilmektedir. Elektrolit bozukluklarından hipokalemi, hiperglisemi, hipofosfatem ve hipomagnezemi görülebilmektedir. Bunlar nörolojik hasarlanmayı ve aritmi gelişme riskini arttırmaktadır. Yeniden ısıtma döneminde gelişen hipovolemi ve hiperkalemi yavaş ısıtma ile önlenir<sup>20</sup>. Ayrıca verilen 2-3 gr MgSO<sub>4</sub> aritmi riskini ve titremeyi azaltmakla beraber yeniden ısıtmada gelişen vazodilatasyonu önler ve nörolojik hasarlanmayı azaltır<sup>29</sup>. Hiperglisemi insülin sekresyonunda ve insülin duyarlılığında azalmaya bağlı gelişir ve nörolojik hasarı artırır. Kan glukoz düzeyi 80-110 mg/dl arasında tutulduğunda hipoglisemi ataklarının ve bu nedenle nörolojik hasarın da arttığı fark edilmiştir. Mortalitenin azaldığı uygun kan glukoz düzeyi 145-180 mg/ dL olarak belirlenmiş ve kan glukoz düzeyi bu seviyelerde tutulmaya çalışılmıştır<sup>30</sup>. Terapötik hipoterminin soğutma evresinde gelişen hipokaleminin düzeltilmesi, ısınma döneminde gelişecek hiperkalemiyi derinleştireceğinden elektrolit düzeyi yakından izlenmelidir<sup>6</sup>.

Hipotermi ılımlı bir kanama diatezine, trombosit fonksiyonunda ve sayısında azalmaya, kanama zamanında artmaya, pıhtılaşma enzimleri ile plazminojen aktivatör inhibitörlerinin kinetiğinde ve pıhtılaşma kaskatının

basamaklarında bozulmalara neden olmaktadır. APTT ve PTZ sürelerindeki uzama enzimatik reaksiyonlardaki yavaşlama ve pıhtılaşma kaskatında meydana gelen bozulmalara bağlı olmaktadır<sup>(18)</sup>. Merkezi ısı 30°C' nin üstünde kaldığı sürece belirgin kanama komplikasyonu nadir görülmektedir<sup>8</sup>. Tüm bu kanamaya yatkınlığa rağmen trombolitik tedavi ile perkütan koroner girişimin güvenli olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir<sup>19</sup>. Bu kanamaya yatkınlık terapötik hipotermi'nin travmatik beyin hasarlarında ve travma hastalarında uygulanması için bir engel gibi görünmektedir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda travmatik beyin hasarında, subaraknoid kanamalarda, inmede, anoksik beyin hasarında hipotermi'nin intrakraniyal kanamayı arttırdığına dair veri saptanmamıştır ve bu hayvan deneyleri ile desteklenmiştir<sup>31</sup>. Travma hastalarında ise aktif kanaması olmayan, hemodinamik olarak stabil ve terapötik hipotermi hastası olma kriterlerini taşıyan hastalara uygulanabildiği söylenmektedir<sup>11</sup>.

Hipotermi inflamatuvar yanıtta, immün fonksiyonlarda baskılamaya neden olduğundan enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır<sup>18</sup>. Ayrıca lökosit sayısını azaltıp, lökositlerin fagositozunu ve kemotaktik migrasyonunu önleyerek enfeksiyonların gelişimine katkıda bulunmaktadır. İnsülin rezistansına ve sekresyon azlığına bağlı gelişen hiperglisemide enfeksiyon sıklığını arttırmaktadır<sup>32</sup>. Tüm hipotermik post kardiyak arrest hastaların % 50' sinde pnömoni ve sepsis görülmektedir. Pnömoniler çoğunlukla aspirasyonla veya ventilatörlerle ilişkilendirilmiştir. Proflaktik antibiyotik uygulaması bu yüksek sıklık nedeniyle önerilmektedir<sup>18</sup>. Hastaların immobilizasyonu ve derideki periferik vazokonstriksiyon yara yeri enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Ayrıca eksternal soğutma uygulanan bölgelerde cilt bütünlüğü bozulup doku nekrozu görülebilmektedir<sup>25</sup>. İnternal soğutma yönteminde ise kullanılan kateterlerle ilişkili enfeksiyonlar ve tromboemboliler görülebilmektedir<sup>33</sup>.

Hipotermi karaciğer fonksiyonlarını etkileyerek özellikle sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesini azaltır. Bu sayede ilaçların farmakokinetiğini etkiler. Böylece ilaçların distribüsyon volümü, metabolizması, klerensi değiştiğinden birikim ve toksisite artar<sup>8, 18</sup>.

Hipotermik hastalarda en sık görülen asit-baz bozukluğu metabolik asidozdur. Bu genellikle tedavi gerektirmeyen ılımlı bir asidozdur. Asidoz artan gliserol, ketonik asit, laktat ve serbest yağ asitlerine bağlı gelişir. Ancak kan gazı cihazları 37 °C' lik vücut ısısını baz alarak ölçüm yaptığından hipotermik hastalar için bunun hesaplanması gerekecektir. Vücut ısısındaki her 1 °C' lik düşme için PO<sub>2</sub> ye 5 mmHg, PCO<sub>2</sub>' ye 2 mmHg eklenir, pH' dan 0.012 birim çıkarılır<sup>11, 34</sup>.

### SONUÇ

Kardiyak arrest sonrasında seçilmiş hastalarda erken dönemde başlatılan terapötik hipoterminin reperfüzyon hasarı ile ortaya çıkan kimyasal reaksiyonları önlediği ve nörolojik iyileşmeye katkıda bulunduğu hasarın ilerlemesini durdurabileceği kabul edilmektedir. Önemli olan hastanın resüsitasyona yanıt verdikten sonra olabildiğince erken soğutulmaya başlanması ve uygun ısıda tutulabilmesidir. Uygun ısıda tutulurken hastanın sıkı bir yoğun bakım takibine ve deneyimli bir ekibe ihtiyacı bulunmaktadır.

### Kaynaklar

1. AHA Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Loyd-Jones Dea. Heart Disease and Stroke Statistics 2009 Update. Circulation 2009.
2. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. Lancet 2008;371:1955-1969.
3. Smith TL, Bleck TP. Hypothermia and neurologic outcome in patients following cardiac arrest: Should we be hot to cool off our patients. Crit Care 2002; 6: 377-80.
4. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002;346:549-56. Erratum in: N Engl J Med 2002; 346: 1756.
5. Wright WL, Geocadin RG. Postresuscitative intensive care: Neuroprotective strategies after cardiac arrest. Semin Neurol 2006; 26: 396-402.
6. John Bailitz, MD, Mark Hansen, MD, Mike Nelson, MD, Therapeutic Hypothermia in the Emergency Department .The Practical Journal of Emergency Phsycians. Emergency Medicine Reports 2009; 30(20):14.
7. <http://www.newsroom.heart.org/index.php?s=43&item=854> (Erişim tarihi Ocak 2011)
8. <http://guncelanestezi.com/page/2/?s=kardiyak+arrest> (Erişim tarihi Ocak 2011)

9. Alzaga AG, Cerdan M, Varon J. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2006;70:369-80.
10. Al Saneni FM, Grotta JC. Neuroprotection after cardiac arrest. *The Lancet* 2002;1:146.
11. Polderman Kees H. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2004;30:757-769
12. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7.5: Postresuscitation Support. *Circulation* 2005;112: 84-88.
13. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group; Holzer M. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-556.
14. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557-563.
15. Doherty DR, Parshuram CS, Gaboury I, et al. Hypothermia therapy after pediatric cardiac arrest. *Circulation* 2009;119: 1492-1500.
16. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: Neonatal resuscitation. *Pediatrics* 2006;117: 978-988.
17. Rittenberger JC, Kelly E, Jang D, et al. Successful outcome utilizing hypothermia after cardiac arrest in pregnancy: A case report. *Crit Care Med* 2008;36: 1354-1356.
18. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 2001;95:531-543.
19. Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, et al. Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med* 2008;36: 780-1786.
20. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); 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; and the Stroke Council. *Circulation* 2008;118:2452-2483.
21. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009;37:1101-1120.
22. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, et al. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med* 2005;33:2744-2751.
23. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003; 56: 9–13

24. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37:186-202.
25. Jordan JD, Carhuapoma JR. Hypothermia: Comparing technology. *J Neurol Sci* 2007;261:35-38.
26. Maxwell WL, Watson A, Queen R, et al. Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective. *J Neurotrauma* 2005;22:873-884.
27. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001;161: 2007-2012.
28. Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007;35:1041-1047.
29. Zhu H, Meloni BP, Moore SR, et al. Intravenous administration of magnesium is only neuroprotective following transient global ischemia when present with postischemic mild hypothermia. *Brain Res* 2004;1014:53-60.
30. Krinsley JS, Preiser JC. Moving beyond tight glucose control to safe effective glucose control. *Crit Care* 2008;12:149.
31. Kinoshita K, Chatzipanteli K, AlonsoOF, Howard M, Dietrich WD (2002) The effect of brain temperature on hemoglobin extravasation after traumatic brain injury. *J Neurosurg* 97:945–953.
32. Salman H, Bergman M, Bessler H, Alexandrova S, Beilin B, Djaldetti M (2000) Hypothermia affects the phagocytic activity of rat peritoneal macrophages. *Acta Physiol Scand* 168:431–436.
33. Steinberg GK, Ogilvy CS, Shuer LM, et al. Comparison of endovascular and surface cooling during unruptured cerebral aneurysm repair. *Neurosurgery* 2004;55:307-314; discussion 14-15.
34. Bacher A. Effects of body temperature on blood gases. *Intensive Care Med* 2005;31: 24-27.

**Yazışma Adresi:**

Doç. Dr. Ahmet SEBE  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp Anabilim Dalı, Balcalı-Adana

Telefon: 0 322 338 60 60  
E mail: asebe@cu.edu.tr