Türk Pediatri Arşivi
Turkish Archives of Pediatrics

Özgün Araştırma / Original Article

Hipoksik iskemik ansefalopatili yenidoğan bebeklerde seçici baş soğutma tedavisi ile tüm beden soğutma tedavisinin karşılaştırılması: Kısa dönem sonuçları

Comparison of selective head cooling therapy and whole body cooling therapy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: Short term results

Aytuğ Atıcı[1], Yalçın Çelik[1], Selvi Gülaşı[1], Ali Haydar Turhan[1], Çetin Okuyaz[2], Mehmet Ali Sungur[3]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
[2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
[3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada orta ya da ağır hipoksik iskemik ansefalopati tanısı alan yenidoğan bebeklere seçici baş soğutma ya da tüm beden soğutma tedavisi uygulayarak hangi yöntemin daha üstün olduğunun araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 35. gebelik haftasından büyük, orta ya da ağır hipoksik iskemik ansefalopati tanısı alan yenidoğanlar alındı ve rastlantısal olarak seçici baş soğutma ya da tüm beden soğutma tedavisi uygulandı. Her iki yöntemle soğutma tedavisi uygulanan yenidoğanlar erken dönemde istenmeyen etkiler ve kısa dönem sonuçları açısından karşılaştırıldı. Çalışma için etik kurul izni alındı (06.01.2010/35).

Bulgular: Hipoksik iskemik ansefalopati tanısı alan 53 bebek incelendi ve 17 bebeğe seçici baş soğutma, 12 bebeğe tüm beden soğutma uygulandı. Soğutma tedavisine bağlı olarak gelişebilecek istenmeyen etkiler açısından iki grup arasında fark bulunmadı. Erken dönem sonuçları incelendiğinde hastanede yatış süresi seçici baş soğutma grubunda 34 (7-65) gün iken, tüm beden soğutma grubunda 18 (7-57) gün idi ve aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,097). Seçici baş soğutma grubundan dört, tüm beden soğutma grubundan iki hasta uzamış mekanik ventilasyon gereksinimi nedeniyle trakeostomi ile taburcu edildiler ve trakeostomi ile taburculuk açısından gruplar arasında fark yoktu (p=0,528). Seçici baş soğutma grubundan beş, tüm beden soğutma grubundan üç hasta ağızdan beslenememeleri nedeniyle gastrostomi tüpü ile taburcu edildiler ve gastrostomi tüpü ile taburculuk açısından gruplar arasında fark yoktu (p=0,586). Seçici baş soğutma tedavisi uygulanan bebeklerden biri, tüm beden soğutma uygulanan bebeklerden biri hastanede yaşamını kaybetti ve ölüm açısından gruplar arasında fark yoktu (p=0,665).

Çıkarımlar: Seçici baş soğutma ve tüm beden soğutma yöntemleri arasında istenmeyen etkiler ve kısa dönem sonuçları açısından fark yoktur.

(Türk Ped Arş 2015; 50: 27-36)

Anahtar Kelimeler: Hipoksik iskemik ansefalopati, seçici baş soğutma, tüm beden soğutma

Abstract

Aim: In this study, it was aimed to investigate which method was superior by applying selective head cooling or whole body cooling therapy in newborns diagnosed with moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy.

Material and Methods: Newborns above the 35th gestational age diagnosed with moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy were included in the study and selective head cooling or whole body cooling therapy was performed randomly. The newborns who were treated by both methods were compared in terms of advers effects in the early stage and in terms of short-term results. Ethics committee approval was obtained for the study (06.01.2010/35).

Results: Fifty three babies diagnosed with hypoxic ischemic encephalopathy were studied. Selective head cooling was applied to 17 babies and whole body cooling was applied to 12 babies. There was no significant difference for adverse effects related to cooling therapy between two groups. When the short-term results were examined, it was found that the hospitalization time was 34 (7-65) days in the selective head cooling group and 18 (7-57) days in the whole body cooling group and there was no significant difference between the two groups (p=0.097). Four patients in the selective head cooling group and two patients in the whole body cooling group were discharged with tracheostomy because of the need for prolonged mechanical ventilation and there was no difference between the groups in terms of discharge with tracheostomy (p= 0.528). Five patients in the selective head cooling group and three patients in the whole body cooling group were discharged with a gastrostomy tube because they could not be fed orally and there was no difference between the groups in terms of discharge with a gastrostomy tube (p=0.586). One patient who was applied selective head cooling and one patient who was applied whole body cooling died during hospitalization and there was no difference between the groups in terms of mortality (p=0.665).

Conclusions: There is no difference between the methods of selective head cooling and whole body cooling in terms of adverse effects and short-term results. (Türk Ped Arş 2015; 50: 27-36)

Keywords: Hypoxic ischemic encephalopathy, selective head cooling, whole body cooling

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Yalçın Çelik, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Mersin, Türkiye. E-posta / E-mail: drycelik@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 11.07.2014 **Kabul Tarihi / Accepted:** 09.09.2014

©Telif Hakkı 2015 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.
©Copyright 2015 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com
DOI:10.5152/tpa.2015.2167

Giriş

Hipoksik iskemik ansefalopati (HİA) tüm dünyada yenidoğan ölümlerinin ve engellilik hallerinin önde gelen nedenlerinden biridir (1-3). Doğum öncesi ve doğum sırasındaki izlem yöntemlerindeki gelişmelere rağmen gelişmiş ülkelerde HİA sıklığı bin canlı doğumda bir ile iki arasında bildirilmektedir (3, 4). Hipoksik iskemik ansefalopati tanısı alan bebeklerden %10-15'i yenidoğan döneminde ölmekte, %10-15'inde beyin felci gelişmekte ve %40 kadarında bilişsel bozukluklar, nöromotor gelişme geriliği, nöbetler, işitme bozuklukları ve körlük gibi önemli engellilikler gelişmektedir (5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda orta ya da ağır HİA'lı bebeklerde uygulanan soğutma tedavisi ile ölüm oranlarının azaldığı ve olumlu nörogelişimsel sonuçların elde edildiği bildirilmektedir (1-2, 6-11). Soğutma tedavisi bazı merkezlerde seçici baş soğutma (SBS), bazı merkezlerde ise tüm beden soğutma (TBS) şeklinde uygulanmaktadır. Tüm beden soğutma tedavisinde rektal sıcaklık 33-34°C tutularak orta derecede bir sistemik hipotermi yapılır (12-14). Seçici baş soğutma tedavisinde ise daha çok başın ve dolayısıyla beynin soğutulması hedeflenir ve rektal sıcaklık TBS'ye göre 1°C daha yukarıda (34-35°C) tutularak hipoterminin olası yan etkilerinin azaltılması amaçlanır (2, 4, 15). İki yöntem arasındaki bu önemli farklılığa rağmen hangi yöntemin daha etkili ve daha güvenli olduğu bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı orta ya da ağır HİE tanısı alan bebeklere SBS ya da TBS uygulayarak bu tedavi yöntemlerinin birbirlerine üstün olup olmadıklarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma için etik kuruldan izin alındı (06.01.2010/35) ve çalışmaya alınan bebeklerin ailelerinden bilgilendirilmiş yazılı onam alındı. Hasta kabulünden önce, bu çalışma için hastanemize hasta gönderebilecek çevredeki diğer hastanelerin yenidoğan uzmanları ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları ile çalışma yöntemi hakkında bilgilendirme toplantısı yapıldı. Diğer hastanelerden HİA ön tanısıyla sevk edilen bebeklere, taşıma sırasında küvözleri kapatılarak pasif soğutma uygulandı ve taşıma sırasında koltuk altı sıcaklığın 30 dakika ara ile ölçülerek 34-35°C arasında tutulması hedeflendi. Hipoksik iskemik ansefalopati tanısı için Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği tarafından önerilen tanı ölçütleri kullanıldı (16). Hipoksik iskemik ansefalopatinin ağırlığının belirlenmesi için modifiye Sarnat evrelemesi kullanıldı (17). Çalışmanın yapıldığı merkeze altı saatten geç ulaşan, gebelik yaşı 36 haftalıktan küçük olan, ağır doğumsal bozukluk ya da ağır intrauterin büyüme geriliği olan bebekler çalışmaya alınmadı. Bunların dışında kalan ve HİA tanısı alan bebeklerden 10. dakika Apgar puanı 5 ya da altında olanlar ya da onuncu dakikaya kadar pozitif basınçlı ventilasyon uygulananlar ya da ilk bir saat içinde bakılan kan gazında pH<7,0 ya da baz fazlalığı ≤-16 olanlar ileri değerlendirmeye alındılar. İleri incelemeye alınan olgulardan orta ya da ağır ansefalopati bulgularından letarji, stupor ya da koma yanında emmeme, hipotoni, anormal refleks (anormal pupil ışık yanıtı gibi) ya da nöbet bulgularından birinin olması durumunda en az 30 dakika süreyle amplitüd entegre elektro ansefalografi (aEEG) (Brainz, Natus medical, San Carlos, CA, USA) kaydı alındı. Ansefalografide orta ya da ağır derecede bozukluk ya da nöbet saptanması durumunda bebek çalışmaya alındı. Ansefalografi zemin deseninde devamlı düşük voltaj (continuous low voltage), patlama- baskılanma görünümü (burst suppression), izoelektrik hatta düz çizme (flat tracing) varlığında aEEG ağır derecede bozuk, kesintili normal voltaj (discontinuous normal voltage) varlığında ise aEEG orta derecede bozuk olarak tanımlandı (18-21). Birimde sadece bir adet aEEG cihazı bulunduğundan eğer yeni bir hasta için aEEG kaydı alınması gerekiyorsa en az 30 dakikalık kayıt alındıktan sonra yeni hastaya aEEG cihazı bağlandı. Birime yeni bir HİA'lı bebek gelmedi ise ya da başka bir bebek için aEEG cihazı gereksinimi yoksa aynı bebeğin aEEG kaydına üç gün süreyle hatta nöbetleri devam ediyorsa nöbetleri kontrol altına alınana kadar devam edildi.

Çalışmaya alınan bebeklere kapalı zarf yöntemiyle rastlantısal olarak SBS ya da TBS tedavisi uygulandı. Seçici baş soğutma elle kontrollü bir cihazla (Olympic Medical Cool Care System, Olympic Medical, Seattle, WA, USA) uygulanırken, TBS çevrenin soğutulması ile yapıldı. Tüm beden soğutma oda tipi bir klima cihazı ile bebeğin bulunduğu ortam soğutularak uygulandı. Tüm beden soğutma uygulanan bebeklerin rektumlarına ve karın sağ üst kadranlarına, SBS tedavisi uygulanan bebeklerin ise rektumlarına, karın sağ üst kadranlarına ve kafa derilerine almaçlar yerleştirilerek sürekli sıcaklık izlemi yapıldı ve 30 dakika aralarla sıcaklıklar kaydedildi. Çalışmaya alınan bebeklerin 72 saat süreyle rektal sıcaklıklarının TBS yönteminde 33-34°C, SBS yönteminde ise 34-35°C arasında tutulması hedeflendi. Yetmiş iki saatin sonunda her iki yön-

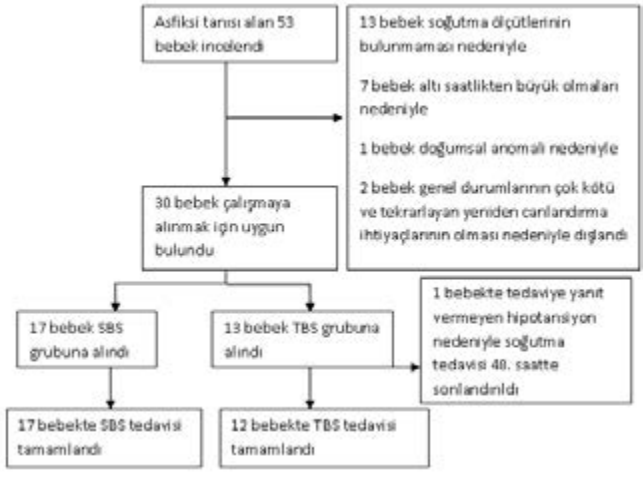
temle soğutma tedavisi uygulanan bebeklerin rektal sıcaklıkları saatte en fazla 0,5°C arttırılarak 36,5°C'ye ulaştırıldı. Çalışmaya alınmasına rağmen soğutma tedavisi uygulanırken bir saatten uzun süreyle rektal sıcaklığın istenen aralığın dışına çıkması durumunda hastanın çalışmadan çıkarılması planlandı. Çalışmaya alınan hastalardan gruplandırma işlemi öncesinde ve soğutmanın 24. ve 72. saatlerinde laboratuvar incelemeleri için kan örnekleri alındı. Soğutma tedavisine bağlı gelişebilecek istenmeyen etkiler incelenirken ortalama arteriyel kan basıncının 40 mmHg'nin altında olması hipotansiyon, kalp hızının dakikada 80'nin altında olması bradikardi, yirmi dört saat süreyle saatlik idrar çıkışının 0,5 mL/kg'ın altında olması ya da serum kreatinin düzeyinin 1,5 mg/dL'den fazla olması böbrek işlev bozukluğu, serum sodyum düzeyinin 130 mEq/L'den düşük olması hiponatremi, serum potasyum düzeyinin 3,5 mEq/L'den düşük olması hipokalemi, trombosit sayısının 100 bin/μL'nin altında olması önemli trombositopeni, serum kalsiyum düzeyinin 7 mg/dL'nin altında ya da serum iyonize kalsiyum düzeyinin 1 mmol/L'nin altında olması hipokalsemi, kan glükoz değerinin 47 mg/dL'nin altında olması hipoglisemi, hematokrit düzeyinde %2'nin üzerinde artış olması hemokonsantrasyon, klinik bulgular ile birlikte kan kültüründe mikroorganizma üremesi sepsis, aspartat aminotransaminaz (AST) >200 U/L ya da alanin aminotransaminaz >100 U/L olması karaciğer enzim yüksekliği olarak kabul edildi. Olguların tamamına ekokardiyografi yapıldı. Persistan pulmoner hipertansiyon tanısı ekokardiyografi ile konuldu. Taburculuk planlanan ancak ağızdan beslenemeyen bebeklere evde beslenmelerinin sürdürülebilmesi amacıyla gastrostomi tüpü takıldı ve girişimsel mekanik ventilasyon gereksinimi devam eden bebeklere trakeostomi açıldı.

İstatistiksel analiz

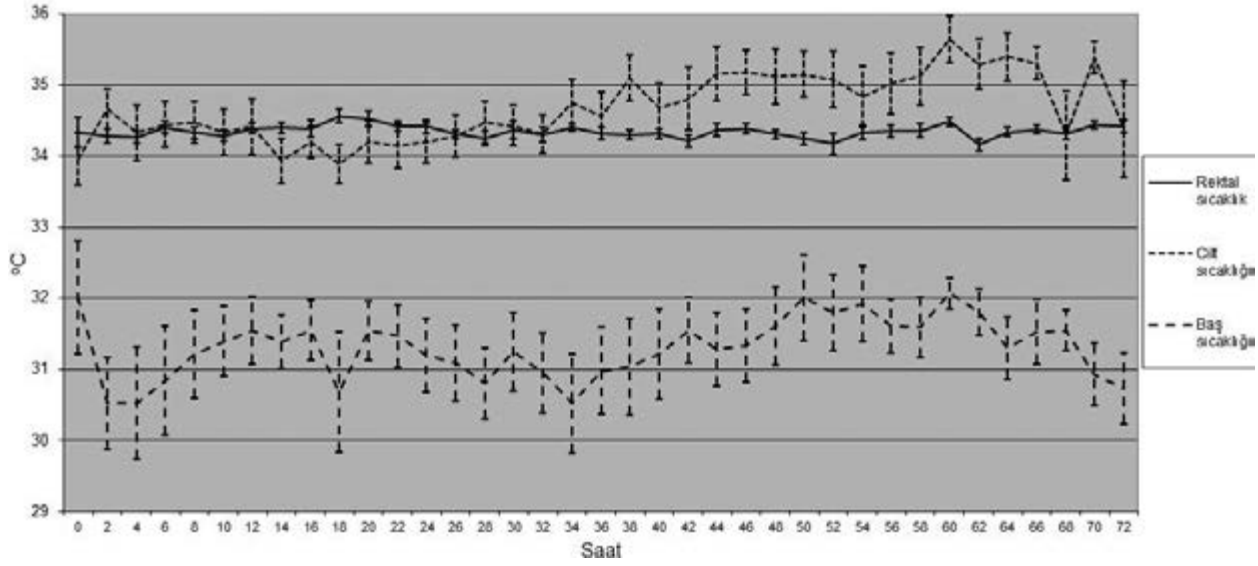
Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler frekans ve yüzde cinsinden tablo halinde özetlenmiştir. Sürekli değişkenler bakımından soğutma gruplarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde çapraz tablolarda beklenen değer varsayımının yerine geldiği durumlarda Pearson Chi-sqare, beklenen değer varsayımının yerine gelmediği durumlarda ise Fisher's exact testleri kullanılmıştır. İstatistik analizler PASW v.18 paket programı ile yapılmış ve istatistik analizlerde önemlilik düzeyi $p<0,05$ olarak dikkate alınmıştır.

Bulgular

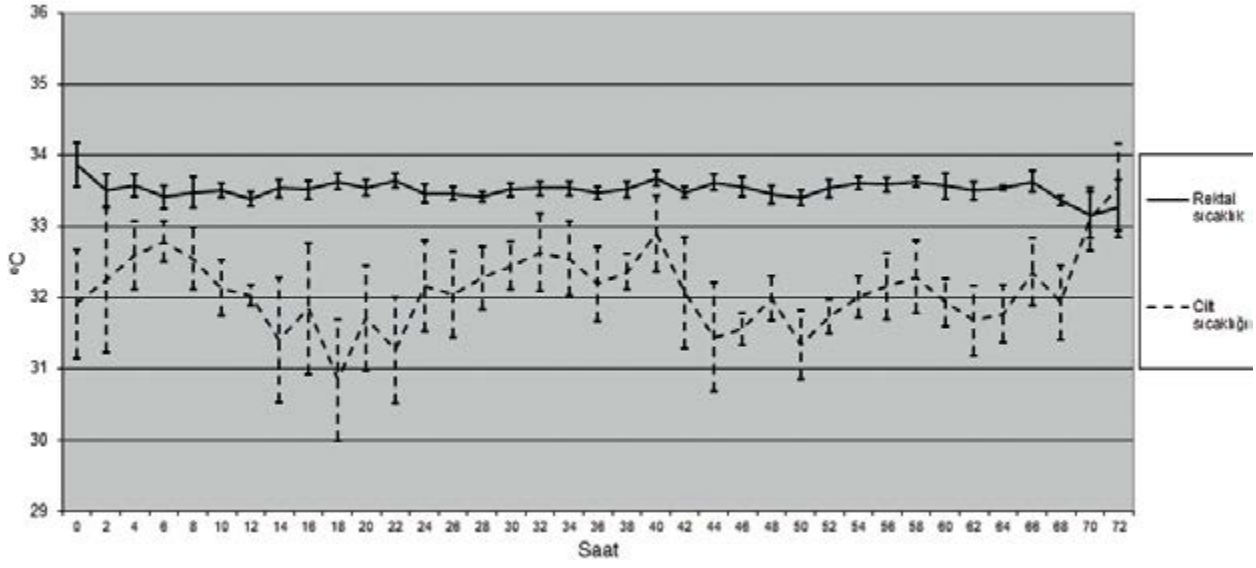
Çalışmanın yapıldığı dönemde 53 bebek HİA tanısı aldı. Hipoksik iskemik ansefalopati tanısı alan bebeklerden 13'ü soğutma ölçütlerinin bulunmaması, yedisi gruplandırma sırasında altı saatlikten büyük olmaları, biri doğumsal bozukluğunun bulunması, ikisi genel durumlarının çok kötü ve yineleyen yeniden canlandırma gereksinimlerinin olması nedeniyle dışlandı. Geriye kalan 30 bebekten 17'sine SBS, 13'üne TBS tedavisi başlandı (Şekil 1). Tüm beden soğutma tedavisi uygulanan bir bebekte tedaviye yanıt vermeyen hipotansiyon gelişmesi üzerine soğutma tedavisi 48. saatte sonlandırıldı ve hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan hastaların tamamında rektal sıcaklıklar 72 saat süreyle istenen aralıkta tutulabildi (Şekil 2, 3). Seçici baş soğutma uygulanan bebeklerle TBS uygulanan bebekler arasında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, baş çevresi, cinsiyet, soğutma tedavisinin yapıldığı merkezde doğma, doğum şekli, beşinci ve onuncu dakika Apgar puanları, ilk bir saat içinde bakılan kan gazı, girişimsel mekanik ventilasyon gereksinimi, Sarnat evresi, klinik nöbet varlığı, aEEG bulguları, çalışmaya alınma yaşı, çalışmaya alınma sırasındaki rektal sıcaklık açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Çalışmaya alınan üç hasta dışındaki bebeklerin tamamında gruplandırma sırasında rektal sıcaklıklar 33-35°C arasındaydı. Seçici baş soğutma grubuna alınan bir bebeğin başlangıçtaki rektal sıcaklığı 35,5 idi. Tüm beden soğutma grubuna alınan iki bebeğin başlangıçtaki rektal sıcaklıkları ise 35,5 ve 32,2 idi.



Şekil 1. Hastaların çalışmaya alınmasını ve gruplara ayrılmasını gösteren akış şeması
(SBS: Seçici baş soğutma; TBS: Tüm beden soğutma)



Şekil 2. Seçici baş soğutma uygulanan yenidoğanların zamana göre rektal cilt ve baş sıcaklıklarının değişimi



Şekil 3. Tüm beden soğutma uygulanan yenidoğanların zamana göre rektal ve cilt sıcaklıklarının değişimi

Seçici baş soğutma ve TBS gruplarında klinik olarak önemli derecede bir istenmeyen etki gözlenmedi. Her iki grup arasında hipotansiyon, bradikardi, trombositopeni, pıhtılaşma testlerinde bozukluk, böbrek işlev bozukluğu, elektrolit dengesizliği, karaciğer enzim yüksekliği, kültür pozitif sepsis, persistan pulmoner hipertansiyon, akciğer hava kaçağı, mekanik ventilasyon gereksinimi ve soğutma sırasında ekstübasyon yapılabilmesi açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 2). Seçici baş soğutma ya da TBS uygulanan bebeklerin hiçbirinde nekrotizan enterekolit, hipoglisemi ve hemokonsantrasyon görülmedi. Seçici baş soğutma tedavisi uygulanan bebeklerden biri, TBS uygulanan bebeklerden biri (%8) hastanede yaşamını kaybetti. Hastanede ölüm açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,665). Hastanede yaşamını kaybeden SBS grubundaki bebek ağır HİA, mekanik ventilatör desteğinden hiç ayrılamadı ve 22. gününde yüksek hızda titreşimli ventilasyon desteğine rağmen düzeltilemeyen hipoksemi sonrasında kaybedildi. Hastanede yaşamını kaybeden TBS grubundaki bebeğin ise ağır HİA ile birlikte persistan pulmoner hipertansiyonu vardı ve yüksek hızda titreşimli ventilasyon, inhale nitrik oksit ve inotrop destek tedavilerine rağmen yaşamının yedinci gününde kaybedildi. Hastanede yatış süresi SBS grubunda 34 (7-65) gün iken, TBS grubunda 18 (7-57) gün idi ve aralarında

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların gruplara göre genel özellikleri

	Seçici baş soğutma (n=17)	Tüm beden soğutma (n=12)	p
Gebelik yaşı[a]	38,6 hafta±1,2	39,3 hafta±0,9	0,140
Doğum ağırlığı[a]	3166 g±426	3144 g±495	0,948
Baş çevresi[a]	34,8 cm±0,8	34,6 cm±0,8	0,586
Kız	12 (%70)	9 (%75)	0,568
Sezaryen ile doğum	3 (%18)	5 (%42)	0,158
Aynı merkezde doğma	1 (%5)	0 (%0)	0,586
Gruplandırma sırasında yaş[a]	5,2 saat±1,4	5,8 saat±0,3	0,527
Gruplandırma sırasında rektal sıcaklık[a]	34,1°C±0,7	34,2 °C±1	0,647
Klinik nöbet varlığı	15 (%88)	10 (%83)	0,556
5. dakika Apgar puanı (n=26)			
0-3	8 (%57)	4 (%33)	0,225
4-6	6 (%43)	8 (%67)	0,225
7-10			
10. dakika Apgar puanı (n=25)			
0-3	3 (%23)	3 (%25)	0,637
4-6 (%)	10 (%77)	8 (%67)	0,450
7-10	0	1	0,480
İlk bir saatte bakılan kan gazı			
pH	6,89±0,2	6,92±0,1	0,999
Baz fazlalığı, mmol/L	-18±5	-19±2	0,673
Gruplandırma öncesi aEEG			
Orta derecede bozuk	3 (%18)	2 (%17)	0,671
Ağır derecede bozuk	14 (%82)	10 (%83)	0,671
Sarnat evresi			
Evre II	8 (%47)	4 (%33)	0,363
Evre III	9 (%53)	8 (%77)	0,363

[a]: ort±SS

anlamlı fark yoktu (p=0,097). Seçici baş soğutma grubundan dört, TBS grubundan iki hasta trakeostomi ile, SBS grubundan beş, TBS grubundan üç hasta gastrostomi tüpü ile taburcu edildiler (Tablo 3).

Tartışma

Son yıllarda orta ya da ağır HİA'lı bebeklerde soğutma tedavisi devamlı uygulanan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (1, 3, 22-26). Soğutmanın nöron koruyucu etkilerini beyin metabolizma hızını, uyarıcı aminoasit salınımını, apopitozisi, nitrik oksit üretimini, lipit peroksidasyonunu azaltarak ve serbest radikal hasarını sınırlandırarak yaptığı düşünülmektedir (27). Soğutma tedavisinin istenen etkiyi yapabilmesi için soğutmanın hipoksik iskemik olayın ardından en kısa sürede ve en geç altı saat içinde başlatılması önerilmektedir (4, 28). Bununla birlikte HİA'lı bebeklerin doğduğu pek çok merkezde soğutma tedavisi yapılamamakta ve bu nedenle HİA'lı bebeklerin soğutma tedavisi için sevk edilmeleri gerekmektedir. Eğer soğutmaya başlanması bebeğin soğutma yapılacak merkeze ulaşmasına kadar ertelenirse bu durumda soğutma tedavisi gecikebilir ve etkinliği azalabilir. Bu nedenle soğutma tedavisi için sevk edilen bebeklere taşıma sırasında aktif ya da pasif soğutma yapılabilir (29). Çalışmamıza alınan olguların biri dışında tamamı diğer merkezlerden kabul edildi ve taşıma sırasında bebeklerin küvöz ısıtıcıları kapatılarak pasif soğutma uygulandı. Böylece bebeklerin üçü dışında tamamı birimimize ulaştıklarında rektal sıcaklıkları istenen aralıktaydı. Birimimize ulaştıklarında rektal sıcaklıkları istenen aralıkta olmayan iki bebeğin rektal sıcaklıkları 35°C'nin üzerinde ve bir bebeğin rektal sıcaklığı ise 32,2°C idi. Aktif soğutma yapılmamasına rağmen

Tablo 2. Seçici baş soğutma ve tüm beden soğutma gruplarının istenmeyen etkiler açısından karşılaştırılması

	Seçici baş soğutma (n=17)		Tüm vücut soğutma (n=12)		
Bulgular	n	%	n	%	p
Hipotansiyon	12	70	7	58	0,385
Bradikardi	1		0		0,586
Trombosit sayısı <100 000/μL	10	59	3	25	0,071
Pıhtılaşma testlerinde bozukluk	7	41	4	33	0,486
Böbrek işlev bozukluğu	5	29	4	33	0,568
Hiponatremi	9	53	5	42	0,550
Hipokalemi	5	29	3	25	0,568
Karaciğer enzim yüksekliği	11	65	6	50	0,341
Kültür pozitif sepsis	2		1		0,633
Kafa derisinde ödem	1		0		0,586
Hipokalsemi	10	59	9	75	0,309
Persistan pulmoner hipertansiyon	0		1		0,414
Akciğer hava kaçağı	0		1		0,414
Soğutma döneminde girişimsel mekanik ventilasyon gereksinimi	16	94	11	92	0,665
Soğutma döneminde ekstübasyon yapılabilmesi	1		1		0,665

Tablo 3. Seçici baş soğutma ve tüm beden soğutma gruplarının istenmeyen etkiler açısından karşılaştırılması

Erken dönem sonuçlar	Seçici baş soğutma (n=17)	Tüm vücut soğutma (n=12)	p
Ölüm	1/17 (%6)	1/12 (%8)	0,665
Hastanede kalış süresi, ortanca (en düşük-en yüksek)	34 gün (7-65)	18 gün (7-57)	0,097
Trakeostomi ile taburcu edilenler	4/16 (%25)	2/11 (%18)	0,528
Gastrostomi tüpü ile beslenerek taburcu edilenler	5/16 (%31)	3/11 (%27)	0,586

derin hipotermi gelişen bebek soğuk bir kış gününde, rektal sıcaklıkları 35°C'nin üzerinde olan bebekler ise sıcak yaz günlerinde taşınmışlardı. Bu nedenle pasif soğutma uygulanarak nakledilen bebeklerde mevsim şartlarının ve çevre sıcaklığının da dikkate alınmasının gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızda birimimize ulaştıklarında rektal sıcaklıkları 35°C'nin üzerinde olan bebeklere taşıma sırasında neden aktif soğutma yapılmadığı sorulabilir. Bunun nedeni aktif soğutmaya bağlı derin hipotermi gelişeceği endişesiydi ve taşıma sırasında aktif soğutma ancak rektal sıcaklığın sürekli monitörize edilebildiği durumlarda önerilmektedir (30). Ancak, çalışmamızda teknik nedenlerden dolayı taşıma sırasında sürekli rektal sıcaklık monitörizasyonu yapılamadı ve bu nedenle aktif soğutma uygulanmadı. Hipoksik iskemik ansefalopatili bebeklerin taşınması sırasında bebeklerin sıcaklık izlemi için cilt üzerine yerleştirilen almaçların kullanılması önerilmemektedir. Çünkü cilt sıcaklığı vazokonstriksiyondan ve çevre sıcaklığındaki değişikliklerden kolayca etkilenmekte ve sonuçta rektal sıcaklık değerlerinden oldukça farklı değerler gösterebilmektedir (30). Bu nedenle taşıma sırasında ideal olan sürekli rektal sıcaklık monitörizasyonunun yapılmasıdır, ancak bu yapılamıyor ise koltuk altından sıcaklık izlemininde kullanılabileceği bildirilmektedir (30). Bu çalışmada taşıma sırasında bebeklerin sıcaklık izlemlerini koltuk altı yoldan yapıldı.

Soğutma tedavisi özel olarak üretilmiş olan aygıtlar kullanılarak yapılabileceği gibi, soğutulmuş çeşitli maddelerin bebeğin başına ya da gövdesine temas ettirilmesiyle, çevrenin soğutulmasıyla ya da pasif olarak uygulanabilir (3, 31, 32). Soğutma tedavisinde aslında önemli olan soğutmanın neyle yapıldığından çok rektal sıcaklığın istenen dar bir aralıkta tutulabilmesidir. Bu çalışmada SBS tedavisini soğutma tedavisi için üretilmiş olan bir aygıt, TBS tedavisini ise çevrenin soğutulmasıyla uygulandı. Her iki yöntemle de 72 saat süreyle

bebeklerin rektal sıcaklıkları hedeflenen dar aralıkta tutuldu. Tüm beden soğutma tedavisi uygulanırken özel bir aygıt kullanılmamış olmasına rağmen önemli derecede teknik bir zorluk yaşanmadı ve hedeflenen rektal sıcaklıklarda önemli sapmalar gözlenmedi. Bu nedenle soğutma tedavisi için üretilmiş olan cihazları alamayan birimlerin bebeklerin rektal sıcaklıklarını sürekli olarak monitörize etmeleri ve hastaları çok yakından izlemeleri koşuluyla çevrenin soğutulması yöntemiyle TBS tedavisini uygulayabileceklerini düşünmekteyiz.

Soğutma tedavisi ile bradikardi, hipotansiyon, trombositopeni ve pıhtılaşma testlerinde bozukluk gibi istenmeyen etkiler gelişebilmektedir (2). Günümüzde olası istenmeyen etkileri nedeniyle soğutma tedavisi genellikle 35. gebelik haftası ya da üstünde olan bebeklere uygulanmaktadır (2, 4, 12-14, 28). Bu çalışmada da yalnızca 35. gebelik haftasından büyük olan yenidoğan bebeklere SBS ya da TBS tedavisi uygulandı. Seçici baş soğutma yönteminde TBS yöntemine göre daha hafif bir sistemik hipotermi oluşturulması yan etkilerin de daha az olacağı beklentisini doğurur (4, 15, 33, 34). Bununla birlikte yakın zamanda yapılan kısa dönemli çalışmalar bu beklentiyi karşılamamıştır (27, 31, 35, 36). Çalışmamızda da SBS uygulanan bebeklerle TBS uygulanan bebekler arasında istenmeyen etkiler açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Sarkar ve ark. (35) TBS (n:28) ya da SBS (n:31) uygulanan HİA'lı bebeklerde 72 saatlik soğutma döneminde organ işlev bozukluklarını incelemişlerdir (36). Bu çalışmada TBS ya da SBS uygulanan bebekler arasında soğutma sırasında mekanik ventilasyon gereksinimi, mekanik ventilasyon desteği gereken bebeklerde ventilatör değişkenleri ve soğutma sırasında ekstübasyon yapılabilmesi açısından fark bulunmamıştır (35). Çalışmamızda da SBS ve TBS grubunda mekanik ventilasyon gereksinimi ve soğutma sırasında ekstübasyon yapılabilmesi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Yine Sarkar ve ark. (27), TBS ya da SBS uygulanan bebekler arasında persistan pulmoner hipertansiyon, taze donmuş plazma tedavisi gerektiren kanama bozukluğu, trombositopeni ve vazopressör desteği gerektiren hipotansiyon, oligüri (<0,5 mL/kg/saat), serum kreatinin düzeyinde yükseklik (>0,9 mg/dL) ve elektrolit bozukluğu açısından anlamlı fark bulmamışlardır. Çalışmamızda da benzer istenmeyen etkiler açısından TBS ve SBS yöntemleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hoque ve ark. (31), yaptıkları bir çalışmada HİA'lı yenidoğanlarda farklı soğutma yöntemlerinin sıcaklık ve hemodinamik stabilite üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada 73 HİA'lı yenidoğan alınmış ve 20'sine elle kontrollü aygıt ile SBS, 23'üne elle kontrollü aygıt ile TBS, 28'ine otomotik kontrollü aygıt ile TBS ve ikisine su doldurulmuş eldivenlerle TBS uygulanmıştır. Bu çalışmada dört soğutma yöntemi ile de soğutulan bebeklerde rektal sıcaklıklar hedeflenen dar aralıkta tutulabilmiştir ancak, elle kontrollü yöntemlerle otomatik kontrollü yönteme göre başlangıçta aşırı soğutmanın daha fazla olduğu ve soğutma tedavisi sürdürülürken rektal sıcaklık değişkenliklerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ise SBS elle kontrollü aygıt ile TBS çevrenin soğutulmasıyla uygulandı ve her iki yöntemle de bebeklerin rektal sıcaklıkları hedeflenen aralıklarda tutulabildi ve önemli derecede rektal sıcaklık değişkenlikleri gözlenmedi. Bu sonucun oluşmasında kliniğimizde soğutma tedavisi uygulanan bebeklerin çok yakından izlenmelerinin ve rektal sıcaklık değişikliklerine erken dönemde müdahale edilmesinin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Hoque ve ark. (31), çalışmalarında farklı soğutma yöntemleri uygulanan bebeklerin ortalama arteryel kan basınçları ve kalp hızlarını karşılaştırmışlar ve gruplar arasında herhangi bir fark bulamamışlardır. Çalışmamızda ise SBS ya da TBS yöntemi uygulanan bebekler klinik olarak önemli derecede hipotansiyon ya da bradikardi görülme sıklığı açısından karşılaştırıldı gruplar ve arasında anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte çalışmamızda bir bebekte TBS uygulanırken sıvı ve inotrop desteğine yanıt vermeyen ciddi hipotansiyon gelişti ve soğutma tedavisi sonlandırılarak hasta çalışmadan çıkarıldı. Ancak, bu durumun doğrudan TBS ile ilişkili olduğunu söylemek güçtür. Çünkü çok sayıda bebeğe TBS'nin uygulandığı ve soğutma yapılmayan olgularla karşılaştırıldığı çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda benzer bir durum bildirilmemiştir (2, 12-14). Sonuç olarak çalışmamız ve diğer çalışmaların bulguları SBS ve TBS yöntemleri arasında istenmeyen etkiler açısından bir fark olmadığını göstermektedir. Bu nedenle iki yöntemden biri tercih edilecekse bunu istenmeyen etkilerden çok tedavi yöntemlerinin etkinliği belirleyecektir. Seçici baş soğutma ve TBS yöntemlerinin etkinliklerini kıyaslamak ise günümüzdeki verilerle oldukça güçtür. Seçici baş soğutma yönteminde aktif olarak baş soğutulmakta ve böylece beyinin daha etkili bir şekilde korunması istenmektedir (4). Yapılan hayvan çalışmalarında SBS ile bazal gangliyon sıcaklığının rektal sıcaklıktan 5°C daha aşağı düşürülebileceği gösterilmiştir (13). Yine hayvan çalışmalarında SBS ile beynin yüzeysel kısımları ile derin kısımları arasında yaklaşık 6°C'lik sıcaklık

farkı olduğu gösterilmiştir, TBS de ise bu fark 0,6°C'nin altında bulunmuştur (15). Bu nedenle SBS'nin TBS'ye göre beyinin korteksini daha etkili şekilde koruyacağı ileri sürülmüştür (15). Rutherfold ve ark. (33), yaptıkları bir çalışmada bu kuramı desteklemektedir. Bu çalışmada SBS uygulanan bebeklerin beyin manyetik rezonanslarında şiddetli korteks lezyonları TBS yöntemine göre anlamlı derecede daha az görülmüştür. Bununla birlikte yakın zamanda Sarkar ve ark. (37), yaptıkları bir çalışma ise bu sonucu desteklememiştir ve tam aksine SBS yöntemi uygulanan bebeklerde TBS uygulananlara göre beyin hasarlarının daha sık ve daha ağır olduğu bildirilmiştir. Tıbbi yazında SBS ve TBS yöntemlerinin etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Ayrıca her iki soğutma yönteminin uzun dönem sonuçlarının kıyaslanması daha kesin sonuçlara ulaşılmasına yardımcı olacaktır. Ancak böyle bir çalışma henüz tıbbi yazında bildirilmemiştir. Çalışmamızda ise kısa dönemli sonuçlarla SBS ve TBS yöntemi karşılaştırıldığında hastanede yatış süresi, trakeostomi ya da gastrostomi tüpü ile taburculuk ve ölüm açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olgu sayısının az olmasıdır. İki soğutma yönteminin etkinliklerinin daha güçlü bir şekilde karşılaştırılabilmesi için daha çok sayıda olguya ihtiyaç vardır. Bu nedenle çalışmaya olgu alınmasına devam edilmesi ve daha büyük olgu sayıları ile ve daha uzun takip süreleri ile iki soğutma yönteminin etkinliğinin tekrar karşılaştırılması planlandı.

Sonuç olarak çalışmamızda SBS ve TBS yöntemleri arasında istenmeyen etkiler açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca SBS ve TBS uygulanan HİA'lı yenidoğan bebeklerde kısa dönem sonuçları açısından da fark olmadığı anlaşılmıştır. Her iki soğutma yönteminin etkinliklerinin kıyaslanması için daha çok sayıda olgunun alındığı ve uzun süreli izlemin yapıldığı yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.A., Y.Ç.; Tasarım - A.A., Y.Ç.; Denetleme - A.A. Y.Ç.; Kaynaklar - A.A., Y.Ç, S.G., A.H.; Malzemeler - A.A., Y.Ç, S.G., A.H.T., Ç.O., M.A.S.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.A. Y.Ç, S.G., A.H.T , Ç.O.; Analiz ve/veya yorum - A.A., Y.Ç., S.G., A.H.T., Ç.O., M.A.S.; Literatür taraması - A.A., Y.Ç., S.G., A.H.T., Ç.O., M.A.S.; Yazıyı yazan - A.A., Y.Ç.; Eleştirel İnceleme - A.A., Y.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Protokol no: BAP-TF (AHT) 2009-9).

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parent of the patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.A., Y.Ç.; Design - A.A., Y.Ç.; Supervision - A.A. Y.Ç.; Kaynaklar - A.A, Y.Ç, S.G., A.H.T.; Materials - A.A., Y.Ç., S.G., A.H.T., Ç.O., M.A.S.; Data Collection and/or Processing - A.A. Y.Ç., S.G., A.H.T , Ç.O.; Analysis and/or Interpretation - A.A., Y.Ç, S.G., A.H.T., Ç.O. , M.A.S.; Literature Review - A.A., Y.Ç, S.G., A.H.T., Ç.O., M.A.S.; Writer - A.A. Y.Ç.; Critical Review - A.A., Y.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This study was funded by Mersin University Scientific Research Projects (Protocol no: BAP-TF (AHT) 2009-9).

Kaynaklar

1. Gardiner J, Wagh D, McMichael J, Hakeem M, Rao S. Outcomes of hypoxic ischaemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia using cool gel packs experience from Western Australia. Eur J Paediatr Neurol 2014: 391-8. [CrossRef]
2. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2013: Issue1. Art No: CD003311. doi: 10.1002/14651858. CD003311. Pub3. [CrossRef]
3. Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, Tamura M. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan working group practice guidelines consensus statement from the working group on therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan

Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM). Brain Dev 2012; 34: 165-70. [CrossRef]
4. 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. [CrossRef]
5. Al-Macki N, Miller SP, Hall N, Shevell M. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. Pediatr Neurol 2009; 41: 399-405. [CrossRef]
6. Kracer B, Hintz SR, Van Meurs KP, Lee HC. Hypothermia therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in the State of California. J Pediatr 2014; 165: 267-73. [CrossRef]
7. Olsen SL, Dejonge M, Kline A, et al. Optimizing therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. Pediatrics 2013; 131: e591-603. [CrossRef]
8. Kasdorf E, Perlman JM. Strategies to prevent reperfusion injury to the brain following intrapartum hypoxia-ischemia. Semin Fetal Neonatal Med 2013; 18: 379-84. [CrossRef]
9. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. N Engl J Med 2012; 366: 2085-92. [CrossRef]
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; 340-63. [CrossRef]
11. Wilkinson DJ. Cool heads: ethical issues associated with therapeutic hypothermia for newborns. Acta Paediatr 2009; 98:217-20. [CrossRef]
12. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-Ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165: 692-700. [CrossRef]
13. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, et al. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. BMC Pediatr 2008; 8: 17. [CrossRef]
14. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 2005; 353: 1574-84. [CrossRef]
15. Gunn AJ, Gluckman PD. Head cooling for neonatal encephalopathy: the state of the art. Clin Obstet Gynecol 2007; 50: 636-51. [CrossRef]
16. American Collge of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: executive summary. Obstet Gynecol 2004; 103: 780-1.
17. Levene MI, de Vries L. Hypoxic-ischemic ensephalopathy. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, (eds). Neonatal-perinatal medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006: 938-56.
18. Azzopardi D; TOBY study group. Predictive value of the amplitude integrated EEG in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: data from a randomised trial of therapeutic hypothermia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014; 99: 80-2.
19. Horn AR, Swingler GH, Myer L, Linley LL, Chandrasekaran M, Robertson NJ. Early clinical signs in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy predict an abnormal amplitude-integrated electroencephalogram at age 6 hours. BMC Pediatr 2013; 13: 52. [CrossRef]
20. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. Pediatrics 2010; 126: e131-9. [CrossRef]
21. Hellstrom-Westas L, de Vries LS, Rosen I. Atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn. 2nd ed. London, UK: Informa Healthcare, 2008. [CrossRef]
22. Levene MI. Cool treatment for birth asphyxia, but what's next? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010; 95: 154-7. [CrossRef]
23. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, et al; Steering Group and TOBY Cooling Register participants. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 94: 260-4. [CrossRef]
24. Hagmann CF, Brotschi B, Bernet V, Latal B, Berger TM, Robertson NJ. Hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy. Swiss Med Wkly 2011; 141: w13145. [CrossRef]
25. Austin T, Shanmugalingam S, Clarke P. To cool or not to cool? Hypothermia treatment outside trial criteria. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98: 451-3. [CrossRef]
26. Sarkar S, Donn SM, Bhagat I, Dechert RE, Barks JD. Esophageal and rectal temperatures as estimates of core temperature during therapeutic whole-body hypothermia. J Pediatr 2013; 162: 208-10. [CrossRef]
27. Sarkar S, Barks JD, Bhagat I, Donn SM. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. J Perinatol 2009; 29: 558-63. [CrossRef]
28. Peliowski-Davidovich A; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Paediatr Child Health 2012; 17: 41-6.
29. Chaudhary R, Farrer K, Broster S, McRitchie L, Austin T. Active versus passive cooling during neonatal transport. Pediatrics 2013; 132: 841-6. [CrossRef]
30. Kendall GS, Kapetanakis A, Ratnavel N, Azzopardi D, Robertson NJ; Cooling on Retrieval Study Group. Passive cooling for initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010; 95: 408-12. [CrossRef]

31. Hoque N, Chakkarapani E, Liu X, Thoresen M. A comparison of cooling methods used in therapeutic hypothermia for perinatal asphyxia. Pediatrics 2010; 126: e124-30. [CrossRef]
32. Daetwyler K, Brotschi B, Berger TM, Wagner BP. Feasibility and safety of passive cooling in a cohort of asphyxiated newborn infants. Swiss Med Wkly 2013; 143:w13767. doi: 10.4414/smw.2013.13767. [CrossRef]
33. Rutherford MA, Azzopardi D, Whitelaw A, et al. Mild hypothermia and the distribution of cerebral lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2005; 116: 1001-6. [CrossRef]
34. Tooley J, Satas S, Eagle R, Silver IA, Thoresen M. Significant selective head cooling can be maintained long-term after global hypoxia ischemia in newborn piglets. Pediatrics 2002; 109: 643-9. [CrossRef]
35. Sarkar S, Barks JD, Bhagat I, Dechert R, Donn SM. Pulmonary dysfunction and therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: whole body versus selective head cooling. Am J Perinatol 2009; 26: 265-70. [CrossRef]
36. Allen KA. Moderate hypothermia: is selective head cooling or whole body cooling better? Adv Neonatal Care 2014; 14: 113-8. [CrossRef]
37. Sarkar S, Donn SM, Bapuraj JR, Bhagat I, Barks JD. Distribution and severity of hypoxic-ischaemic lesions on brain MRI following therapeutic cooling: selective head versus whole body cooling. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97: 3. [CrossRef]