

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA TEDAVİ AMACIYLA HİPOTERMİ UYGULAMASI

Anış ARİBOĞAN, Şule AKIN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ADANA

ÖZET

Tedavi edici hipotermi uygulaması, vücut sıcaklığının tedavi amacı ile bilinçli olarak düşürülmesi olarak tanımlanabilir. Özellikle ılımlı ve orta derecede hipoterminin (32–34°C) serebral ve metabolik anlamda koruyucu ve tedavi edici etkileri son yıllarda yoğun bakım alanında dikkatle araştırılmaktadır.

Bu derlememizde yoğun bakım tedavi protokolünde hızla yer almaya başlayan hipotermi uygulamalarının endikasyonlarını, fizyolojik etkileri ile olası komplikasyonlarını aktarmayı amaçladık.

ANAHTAR KELİMELE: Hipotermi, yoğun bakım ünitesi, serebral koruma

SUMMARY

THERAPEUTIC HYPOTHERMIA PRACTICE IN INTENSIVE CARE PATIENTS

Therapeutic hypothermia is defined as lowering the body temperature for curative reasons. Recently, especially mild to moderate hypothermia (32–34°C) has been carefully studied to determine its cerebral and metabolic protective and therapeutic effects in intensive care units.

In this review, we aim to present the indications, physiological effects and possible complications of therapeutic hypothermia, a new but effective procedure used in intensive care therapy.

KEY WORDS: Hypothermia, critical care unit, cerebral protection

GİRİŞ

Tedavi edici veya kontrollü hipotermi uygulaması, vücut sıcaklığının tedavi amacı ile bilinçli olarak düşürülmesi olarak tanımlanabilir (1). Tedavi edici hipotermi, vücudun özefagus, rektum, internal juguler ven, mesane veya doğrudan beyin dokusu gibi farklı bölgelerinden alınan sıcaklık ölçümlerinin derecelerine göre ılımlı derecede hipotermi (34–36°C), orta derecede hipotermi (28–32°C), derin hipotermi (15–25°C) veya ileri derecede hipotermi (<15°C) olarak sınıflandırılmaktadır. Özellikle ılımlı ve orta derecede hipoterminin serebral ve metabolik anlamda koruyucu ve tedavi edici etkileri son yıllarda yoğun bakım alanında dikkatle araştırılmaktadır (2).

İlk olarak kardiyak cerrahide uygulanan tedavi edici hipotermi son zamanlarda beyin cerrahisi ameliyatlarında ve özellikle serebral koruma gerektiren yoğun bakım hastalarının tedavi protokollerinde de yer almaya başlamıştır (3–9).

Bu derlememizde yoğun bakım tedavi protokolünde hızla yer almaya başlayan hipotermi uygulamalarının endikasyonlarını, fizyolojik etkilerini ve olası komplikasyonlarını sunmayı amaçladık.

TARİHÇE

Tedavi amacıyla hipotermi ilk defa 1940'lı yıllarda kanserli hastalarda denenmiş, daha sonra kafa travmalı

olgularda hipotermi ile nörolojik durumun düzeldiği gözlenmiştir (4,10). Kardiyak cerrahide miyokardiyal ve nörolojik koruma için hipotermi uygulanmasına başlanması ile pratik kullanımda yerini almıştır (3). Nörolojik hasarlanması olan hastalarda kullanımı ile de hipotermi uygulaması ameliyathane dışına çıkmış ve son 10 yılda yoğun bakım ünitelerinin özellikle beyin hasarlanması ile seyreden hastalarında kullanılan rutin bir yaklaşım olmaya başlamıştır (2,4,6).

HİPOTERMİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Hipoterminin tedavi edici etkilerinin ortaya konulması ve komplikasyonların önlenmesinde vücut sistemleri üzerine olan farklı etkilerinin bilinmesi gerekir. Burada hipoterminin organlar üzerine olan etkileri sırası ile aktarılacaktır:

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:

Santral sinir sistemi patolojileri ve nörolojik koruma hipoterminin günümüzde en çok yer bulduğu alandır.

Hipoterminin hasarlanmış beyin dokusu üzerindeki etkisi oldukça karmaşıktır. Örneğin vücut sıcaklığındaki her 1°C düşüş serebral metabolik hızı % 6–7 oranında azaltmaktadır (11). Serebral metabolizma hızı serebral kan akımının temel belirleyicisi olduğuna göre hipotermi-nin iskemik beyin sahalarında metabolizma hızını yavaş-

latarak dolaylı yoldan oksijenasyonu artırabileceği düşünülebilir (11,12). Hipoterminin vazokonstriksiyona bağlı intrakraniyal kan hacmindeki azalma ile intrakraniyal basıncı düşürdüğü de belirlenmiştir (4,13). Ayrıca hipoterminin antikonvülzan etkisinden de söz edilmektedir (14).

Beyin dokusunda iskemi ve reperfüzyon sonrasında hipoterminin etkinliği belirlenmiştir (6,7,15). Hipoterminin iskemi alanındaki glutamat, gliserol, laktat ve pürvat konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (16). Hayvan deneylerinde hipotermi ile iskemik doku hasarlanmasını artıran intersellüler adhezyon molekül-1 proteininin küçük damar ekspresyonu ve nötrofil migrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (17). Kafa travmalı hastalarda hipotermi ile serebrospinal sıvıda interlökin-10 düzeyinin azaldığı da bildirilmiştir (17,18).

Santral sinir sistemi ve medulla spinalis yaralanmalarında prostanooidlerden tromboksan A2 düzeyindeki kontrolsüz artış ile prostaglandin-I2 oranındaki değişimin mikrosirkülasyonda bozulma ve nörotoksik mediyatörlerin salınımını artırarak nöronal hasarda artmaya neden olduğu bilinmektedir (17,18). Ilımlı hipotermi uygulaması ile serebral dolaşımın regülasyonunda önemli olan prostanooidlerin de regüle edilebileceği kanıtlanmıştır (18).

Travmatik beyin hasarlanmasında orta derecede hipotermi, glial hücrelerden prostanooid sentezini indükleyen interlökin-6'nın arteriyel düzeyini de düşürmektedir (17). Ilımlı hipoterminin iskemi sonrasında ödem gelişimi ve lökotrien yapımını azalttığı hayvan deneylerinde belirlenmiştir (11,16,17). İntraserebral sitokin sentezi de ılımlı hipotermi ile sınırlandırılabilir (18).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

Hipoterminin kardiyovasküler etkisi de ilginçtir. Örneğin 34-36°C'ye kadar kontrolsüz olarak düşen vücut sıcaklığında şiddetli titreme olabilir. Bu durum metabolizma hızı ile oksijen gereksinimini belirgin olarak artırırken iskemik kalp hastalığı olan hastalarda miyokardiyal infarktüs insidansını yükseltebilir. Ancak tedavi amaçlı hipotermide titremeyi önlemek için hastanın sedatize ve/veya paralize edilme şansı vardır. Ilımlı hipotermide titreme kontrol altına alındığında kalp hızı düşmesine rağmen sistemik vasküler direnç artışı için kalp atım volümü ve ortalama arteriyel kan basıncı korunur. Miyokard iskemisi olan hastalarda hipotermi ile aritmi riski yüksek olmasına karşın 33°C civarındaki ılımlı hipotermilerde kardiyak aritminin nadir görüldüğü bildirilmiştir. Ancak kontrolsüz gelişen hipotermide vücut sıcaklığı 28°C'nin altına düştüğünde ventriküler fibrilasyon gelişme riski yüksektir (19).

Solumun Sistemi Üzerine Etkileri:

Hipoterminin solumun sistemi üzerine direkt etkisi sınırlıdır. Genelde 33°C'de metabolizma hızı % 25-30

azaldığından PCO₂'yi normal sınırlarda tutabilmek için dakika ventilasyonu düşer. Pnömoni de hipoterminin risklerinden biridir ancak kısa süreli (12-24 saat) hipotermide sık izlenmemektedir. Ciddi kafa travması nedeniyle uzun süreli hipotermi tedavisi uygulanan hastalarda nozokomiyal pnömoni daha fazla izlense de (% 45 oranında) klinik tablo genelde kontrol edilebilmektedir (20). Uzun süreli hipotermi uygulanan çocuk hastalarda ise septik şoka kadar ilerleyen pnömoni durumunun daha sık olduğu bildirilmiştir (20).

Üriner Sistem Üzerine Etkileri:

Hipotermi sırasında böbreklerde Henle kulbunun çıkan kolunda elektrolit reabsorbsiyonunun azalmasına bağlı diürezis görülebilir (21). Hipotermi sırasında potasyumun hücre içine girişi artmaktadır. Buna göre hipotermi sırasında hipokalemiyi düzeltmek için uygulanan potasyum yeniden ısıtma sırasında istemeden hiperkalemiye sebep olabilir (22). Hipotermi aynı zamanda serum fosfat düzeyini de düşürür (23). Bu nedenle hipotermi sırasında vücudun sıvı dengesi ile potasyum ve fosfat düzeylerinin dikkatli monitörizasyonu gereklidir.

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri:

Hipoterminin başlıca gastrointestinal etkileri arasında bağırsak motilitesini yavaşlatıcı etkisi söylenebilir, bu nedenle enteral beslenmenin ertelenmesi gerekebilir. Daha da önemlisi hipotermi sırasında pankreastan insülin salgılamında azalmaya bağlı olarak kan glukoz düzeyi yükselmektedir (24). Hipergliseminin yoğun bakım olgularında zaten önemli bir problem olduğu düşünülürse hipotermi uygulanan hastalarda kan glukoz düzeyinin monitörizasyonu ve insülin tedavisi ciddi önem kazanmaktadır.

Kan Dokusu Üzerine Etkileri:

Hipoterminin kan tablosuna olan etkisi de çok yönlüdür. Uzamış hipotermi sırasında kanda beyaz küre sayısı azalmakta ve fonksiyonları bozulmaktadır. Buna göre özellikle 24 saatten daha uzun süren hipotermi uygulamalarında sepsis insidansı artmaktadır (17). Uzun süreli hipotermide trombosit sayısı ve fonksiyonu da azalmaktadır (25). Hipoterminin pıhtılaşma zamanını uzattığı ve bu durumda özellikle travma olgularında kanama riskinin yükseldiği de bildirilmiştir (5).

Kan -Gaz Çözünürlüğüne Etkileri:

Gazların kandaki çözünürlükleri vücut sıcaklığı düşükçe artar. Hipotermik hastaların arteriyel kan gazları vücut sıcaklığına göre düzeltildiğinde genellikle solunumsal alkaloz izlenmektedir (26).

HİPOTERMİNİN KLİNİK UYGULAMA ALANLARI

Tedavi edici hipoterminin en sık kullanıldığı alan serebral patolojilerdir. Bugün tedavi edici hipoterminin

uygulama bulduğu alanlar gözden geçirildiğinde en sık olarak kardiyak arrest veya travmaya bağlı anoksik beyin hasarlanmalarında yer aldığı görülmektedir.

Anoksik Beyin Hasarlanması:

Kardiyak arrestte bağlı resüsitasyon geçiren hastalarda mortalitenin en önemli nedeni anoksik beyin hasarlanmasıdır (27). Hipoterminin anoksik beyin hasarlanmasını takiben oluşan nörolojik kayıpları önemli derecede azalttığını gösteren hayvan çalışmalarından sonra klinik araştırmalar hızla gündeme gelmiştir (27-35). Tedavi amaçlı hipoterminin etkinliğini gösteren bu çalışmalarda hastane dışı resüsitasyonları takiben koma tablosu ile izlenen erişkin hastalarda mortalite oranında anlamlı bir azalma olduğu bildirilmektedir (27,36). Bu çalışmalarda hipotermide kalp atım volümü ve sistemik vasküler dirençte artma gibi belirgin hemodinamik değişiklikler izlense de kardiyak aritmi görülme olasılığının normal vücut sıcaklığındaki hastalara göre değişmediği saptanmıştır. Sepsis, laktik asidoz, nötropeni, trombositopeni veya koagülopati gibi belirgin yan etkiler de özellikle bildirilmemiştir.

Travmatik Beyin Hasarlanması:

Kafa travmasına bağlı beyin hasarlanması oluşturulan hayvan çalışmalarında travma sonrası erken ılımlı hipotermi ile motor ve kognitif fonksiyonlarda iyileşme izlenirken lezyon çapında ciddi sınırlanma saptanmıştır (37). Travmatik beyin hasarlanmasında hipotermi ile başta glutamat olmak üzere eksitatuvar aminoasitlerin bloke edilmesinin beyin ödemi ve davranışsal kayıpları olumlu anlamda etkilediği de bildirilmiştir (16). Ancak kafa travmasına bağlı beyin hasarlanmalarında ılımlı hipotermi uygulaması yanında serebral kan akımı ve oksijenasyonun regüle olduğu koşullarda bile ikincil beyin hasarlarının azaltılabilmesi konusu henüz tartışmalıdır (28). Örneğin bir çalışmada Glaskow Koma Skalası 5-8 olan travmatik beyin hasarlanmalı hastalarda 33°C'de 24 saatlik hipotermi uygulamasına bağlı yan etkiler izlenmezken hipotermi grubunda geç dönem iyileşme oranının önemli derecede yüksek olduğu bildirilmektedir (4). Yapılan çok merkezli bir çalışmada ise ciddi kafa travmalı olgularda 33°C'de 48 saat hipotermi uygulaması ile 6 aylık iyileşme sonuçlarının normotermi uygulaması ile önemli farklılık göstermediği saptanmıştır (38). Fakat bu çalışmada intrakraniyal basınç artışının kontrolünde ciddi sıkıntılar yaşandığı ve hastaların çoğunda hipotansiyon ve hipoksi geliştiği, birçok hastada hipotermi uygulamasının hemen ilk 8 saat içinde yapılamadığı veya farklı merkezler arasında sıvı tedavi protokolleri açısından farklılık olduğu gibi sonucu etkileyen birçok neden sıralanmaktadır. Ancak intrakraniyal hipertansiyon olmayan kafa travması araştırmalarında da

ılımlı hipotermi ile pnömoni ve diabetes insipidus insidansında artış bildirilirken normotermik hastalara göre iyileşme oranında önemli farklılık saptanmamıştır (39).

Hipotermi uygulamasının 48 saatten fazla devam etmesi de önemli olabilir. Uzun süren hipotermi uygulamalarında nozokomiyal pnömonide artış saptanırken sepsis kliniği nadir olarak izlenmektedir. Beyin oksijen gereksiniminin 35°C'nin altında azaldığını gösteren bir çalışmadan sonra da travmatik beyin hasarlanmasında kontrollü hipoterminin derinleştirilebileceği düşüncesi oluşmuştur (28). Ancak travmatik beyin hasarlanmalarında hipoterminin tek başına yeterli olmayacağı, intrakraniyal basıncın denetlenmesinde farklı farmakolojik yaklaşımların gerekli olduğu da kesindir (40).

Travmaya bağlı kardiyak arrest sonrasında resüsitasyon başarılı olsa da sıklıkla ciddi anoksik nörolojik hasarlanma gelişmektedir (5). Bu durumda ani ve hızlı hipotermi uygulaması alternatif bir model olarak hayvan çalışmaları ile denetlenmektedir (41,42). Travmatik kardiyak arrest modeli köpek beyin çalışmalarında, hipotermi ile yaşam kalitesi arasında belirgin ilişki olduğu belirlenmiştir (43). Bir domuz çalışmasında aorta yaralanması için de hipotermi uygulanmış ve aortaları onarılan olguların çoğunun minimal nörolojik hasarla iyileştiği bildirilmiştir (44). Ratlarda yapılan bir hemorajik şok çalışmasında da kontrollü hipotermi ve sıvı tedavisi yapılmayan denekler uygun perfüzyon basıncına rağmen 72 saat içinde kaybedilmiştir (41). Hayvan çalışmaları hızlı hipoterminin büyük travmalardaki kardiyak arrestte etkinliğini kanıtlamaktadır. Ancak klinik alanda hemorajik şok ve kardiyak arrest olgularında hipotermi uygulamasının diğer medikal yaklaşımlarla birlikte kullanımının doğru olduğu bir gerçektir.

Bu arada travma sırasında ortaya çıkan kontrolsüz hipotermi ile tedavi amaçlı hipoterminin iki ayrı durum olduğu ve kontrolsüz hipotermide adenozin trifosfat ve laktat konsantrasyonunun önemli derecede arttığını belirtmek gerekir (45). Bu durum doku düzeyindeki oksijen metabolizması ile ilgili olup kontrolsüz hipotermide anaerobik şartların etkinleştiği bilinmektedir (45).

İnme:

Nörolojik patolojiler içinde en sık ölüm nedenlerinden biri de inmedir. Klinik çalışmalar inme sonrası gelişen ateş tablosunun nörolojik kaybı artırarak morbidite ve mortalite oranını önemli derecede yükselttiğini göstermektedir (6,7). İnmenin ilk 6 saatinde ılımlı hipotermi uygulanan olguların mortalite oranının önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır (7). Ciddi derecede nörolojik kaybı olan inme hastalarında erken dönemde hipotermi uygulamasının fonksiyonel iyileşmenin artışıyla olan ilişkisi de bildirilmiştir (7). Ancak son zamanlarda

yapılan bir çalışmada da ılımlı hipotermi uygulanan ciddi akut iskemik inme hastalarının kraniyektomi uygulanan grubunda ölüm oranı %12 iken sadece hipotermi uygulanan grubunda % 47 olarak bulunmuştur (46). Bu sonuç inme hastalarında hipotermiye ilave tedavilerin uygulanması gerektiğini desteklemektedir.

İnme hastalarında ılımlı hipotermi ile ilgili çok sayıda hayvan modelleri oluşturulmaktadır (47,48). Örneğin hemisferik ödeme bağlı artmış intrakraniyal basınç ile seyreden orta serebral arter tıkanmalarında 48-72 saat boyunca hipotermi uygulaması ile iyileşmenin arttığı saptanmıştır (47). Hipoterminin orta serebral arter oklüzyonu sonrasında gelişen serebral ödemin kontrolünde de etkin olduğu yayımlanmıştır (7,47). Mekanik ventilasyon uygulanmayan inme hastalarında ılımlı hipotermi kullanımının araştırıldığı çalışmalarda vücut sıcaklığının 24-48 saat süresince yüzeyel olarak 32-35°C'ye düşürülmeleri ile etkin sonuç alınmıştır. Ancak yine de bilinci açık olan inme hastasının yüzeyel olarak soğutulmasının konforsuz olduğu ve titremeyi önlemek için sedasyon gerektiği de bir gerçektir. İntravasküler olarak yapılacak internal soğutmanın daha iyi tolere edilebileceği düşünülmektedir (49).

Ensefalit:

Akut ensefalitte hipotermi kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Ancak cerrahi dekompresyon, intravenöz immunoglobulin ve kortikosteroid tedavisine rağmen serebral ödem nedeniyle genel durumu bozulan hastalarda hipotermi ile belirgin klinik iyileşme bildirilmiştir (50-52).

Yenidoğanın Hipoksik-İskemik Ensefalopatisi:

Global anoksik beyin hasarlanması olan erişkinlerde hipoterminin nöroprotektif etkisinin güçlü kanıtları ciddi perinatal asfiksisi olan infantlarda da kullanılabileceğini düşündürmektedir (53,54).

Bakteriyel Menenjit:

Son hayvan çalışmaları hipoterminin bakteriyel menenjit olgularında antiinflamatuvar rolünün olduğunu göstermiştir (55). Pnömonokok menenjiti oluşturulan bir rat modelinde hipoterminin bölgesel serebral kan akımını, intrakraniyal basıncı, serebrospinal sıvı lökosit sayısını ve serebrospinal tümör nekrozis faktörü azalttığı bulunmuştur (56). Beta streptokokal menenjit oluşturulan başka bir hayvan modelinde ise hipotermi ile inflamasyona ait laboratuvar değerleri düşerken nöronal beyin hasarlanmasına ait biyokimyasal değerler iyileşmiş ancak davranışsal kayıplarda gelişme saptanmamıştır (55).

Hepatik Ensefalopati:

Kafa içi basınç artışı ile seyreden "hepatik ensefalopati" olgularında tedavi edici hipotermi uygulanması ile intrakraniyal basınç ve serebral amonyak düzeyinde anlamlı düşmeler saptanmıştır (57,58). Ilımlı hipoterminin

karaciğer nakli bekleyen intrakraniyal basıncı artmış koma tablosundaki hastalarda da yararlı rolü olduğu bildirilmektedir (59).

Kalp yetmezliği:

Kardiyak cerrahi sonrası tıbbi tedavi ve intraaortik balon uygulamasına dirençli düşük kardiyak debili olgularda hipotermi önerilebilir. Bu hastalarda kontrollü hipotermi (33-34°C) uygulaması ile hemodinamik iyileşme ve klinik düzelme sağlanmasına rağmen uzamış solunum yetmezliği, oligüri ve metabolik asidoz gibi yan etkiler kaçınılmaz olmaktadır (60,61).

Postoperatif Taşikardi:

Kardiyak açıdan izlenen pediatrik olgulardaki ilaç tedavisine yanıtızsız supraventriküler taşikardilerde hipotermi uygulamasının yararlı olduğu bildirilmiştir (62,63).

Akut Sıkıntılı Solunum Sendromu (ARDS):

Akut Sıkıntılı Solunum Sendromu olgularında hipotermi uygulaması ile ilişkili çalışmalar sınırlıdır. Ciddi solunum yetmezliği tedavisinde hipotermi kullanımı ilk kez 1983 yılında ağır pulmoner ödemi olan 16 aylık bir bebeğe 3 gün boyunca ılımlı hipotermi (34°C) uygulanması ile başlamıştır (64). Burada düşük sıcaklıkta PaO₂ değerinde belirgin düzelme sağlanırken bebek iyileşmiştir. 1985 yılında da ileri derecede solunum yetmezliği olan ARDS tanısı almış bir hastada 10 gün boyunca 33°C hipotermi uygulaması ile tamamen iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (65). Travma sonrasında solunum yetmezliği olan 20 yaşında bir erkek hastada 11 gün boyunca 33°C hipotermi uygulaması ile klinik tabloda düzelme gerçekleşmiştir (66). ARDS tanısı olan hastalarda yapılan kontrollü bir çalışmada da hipotermi uygulanan (33.7°C) grupta mortalite oranı önemli derecede düşük bulunmuştur (67).

HİPOTERMİ İÇİN SOĞUTMA YÖNTEMLERİ

Kontrollü hipotermi basit bir soğutma işlemi değildir. Örneğin fokal nörolojik hasarlanması olan hastalarda sadece beyin bölgesel olarak soğutulması yan etki riski taşımadan yararlılık sağlanabilecek bir yaklaşım olabilir. Ancak lokal soğutmada kullanılan başlıklar kardiyak arrest gibi vücut sıcaklığının genel olarak düşürülmesi gereken durumlarda etkili olmamaktadır (68). Bölgesel serebral soğutmada "femoro-karotid by-pass" da denenmiştir (69). İlginç olarak bu durumda soğutmanın başlaması ile beyin sıcaklığı 30 dakika içerisinde 33.1°C ve altına düşerken, pulmoner arter ve rektal sıcaklıklar ılımlı hipotermi seviyelerine düşürülemediği görülmüştür.

Günümüzde serebral hipotermi için tercih edilen yaklaşım tüm vücudun soğutulmasıdır (70,71). Değişik vücut soğutma metodları gönüllüler üzerinde anestezi uygulanarak denenmiştir. Bunlar yüzeyel soğutma için soğuk su sirkülasyonu veya soğuk havanın üfürülmesi,

sistemik soğutma için buzlu su ile tekrarlayan gastrik lavaj, soğuk laktatlı Ringer solüsyonu ile mesane lavajı veya hastanın soğuk suya batırılması olarak sıralanabilir. Gastrik lavaj ishale sebep olurken mesane soğutması ile önemli bir sıcaklık düşmesi sağlanamamıştır. Soğuk hava ve su battanileri kullanılarak yapılan yüzey soğutma teknikleri de nispeten etkisiz bulunmuştur. Soğuk suya batırarak kor sıcaklıkta etkin bir düşüş sağlanmaktadır ancak bu teknik acil servis veya yoğun bakım ünitelerinde kullanıma uygun değildir.

Hastane dışı kardiyak arrest olgularında resüsitasyon sonrası buz paketleri veya soğuk hava battanileri kullanılarak uygulanan yüzeyel soğutma tekniğinin etkinliği de araştırılmıştır (54,70). Ancak her iki uygulama da hızlı soğutma açısından etkin bulunmazken buz torbası kullanımı ayrıca pratik olmamıştır. Bu nedenle hipotermi oluşturmak için uygun, hızlı ve ucuz teknikler hala araştırma aşamasındadır.

Bugün vücut sıcaklığını hızlı olarak düşürmekte yüksek volümde ($30-40 \text{ mL kg}^{-1}$) ve buz soğukluğunda (4°C) sıvıların hızlı olarak intravenöz yoldan uygulanması tercih edilebilir. Örneğin beyin cerrahisi hastalarında düşük volümde (5 mL kg^{-1}) % 5 konsantrasyonda albumin $1-4^\circ\text{C}$ 'de intravenöz olarak uygulanmış ve hızlı infüzyonu ($>100 \text{ mL dak}^{-1}$) takiben vücut sıcaklığında yaklaşık 0.6°C düşüş izlenmiştir; ancak bu düşüş yavaş infüzyon sırasında aynı anlamlılıkta olmamıştır (72).

Büyük volümlerin orta derecede hızlı infüzyonu da değerlendirilmiştir. Buz soğukluğundaki 40 mL kg^{-1} olarak hazırlanan serum fizyolojik solüsyonunun 30 dakikada gönüllülere uygulandığı çalışmada vücut sıcaklığında ortalama 2.5°C 'lik etkin bir azalma sağlanmıştır (49). Bir grup yaşlı ve genç gönüllüde yapılan yüksek volümle (40 mL kg^{-1}) intravenöz sıvı çalışmasında da yaşlı hastalarda vücut sıcaklığındaki düşüşün muhtemelen vazokonstriksiyon, katekolamin salınımındaki azalma ve sıcaklık regülasyonundaki yavaşlama nedeniyle çok daha anlamlı olduğu belirlenmiştir (73).

Hastane dışı kardiyak arrestte bağlı resüsite hastalarda yüksek volümde (30 mL kg^{-1}) ve buz soğukluğunda (4°C) laktatlı Ringer solüsyonunun hızlı infüzyonu ile yapılan bir çalışmada da yaklaşık 25 dakikada etkin hipotermi sağlanırken ortalama arter basıncında, renal fonksiyonlarda ve asid baz dengesinde iyileşme gösterilmiştir (74). Bu teknik ucuz, kolay ve hastane dışı koşullarda uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilebilir.

Alternatif vücut soğutma teknikleri arasında ekstrakorporeal ve intravasküler araçlar yer alır; ancak bunların kullanımları daha karmaşıktır ve acil servis veya yoğun bakım ünitelerinin deneyimli personelleri dışında uygulanamamaktadır (75,76).

HİPOTERMİ SONRASI ISITMA YÖNTEMLERİ

Bugün farklı klinik patolojilerde optimal hipotermi süresi bilinmemektedir. 12 saatlik uygulamanın yeterli olduğu, 24-48 saate ulaşan hipotermi süresinin bir avantaj sağlamadığı saptanmıştır. Genelde derlenmenin önemli bir ölçü olduğu erken düzelme halinde hipoterminin sonlandırılabilceği kabul edilmektedir (77).

Hipotermi sonrasında ısıtma, ısıtılmış hava battaniesi kullanarak ve vücut sıcaklığı 1°C saat⁻¹ artacak şekilde aktif olmalıdır. Bu sırada sıcaklık arttıkça titreme engellenmeli ve gerekirse hipotansiyon durumunda nörolojik hasarlanmayı önlemek için ılık serum uygulanmalıdır. Hipotermi artmış intrakraniyal basıncı kontrol etmek üzere 48 saatin üzerinde kullanılmışsa intrakraniyal basınçta "rebound" etki oluşmaması için yeniden ısıtma çok yavaş ($1-2^\circ\text{C gün}^{-1}$) yapılmalıdır.

SANTRAL VÜCUT SICAKLIĞININ ÖLÇÜMÜ

Nörolojik hasarlanması olan hastalarda beyin sıcaklığı en doğru olarak beyin içine yerleştirilen ventrikülotomi kateteri ile ölçülür. Ancak, intrakraniyal basınç monitörü gerekmeyen veya uygun malzemenin olmadığı durumlarda beyin sıcaklığını hesaplamak için alternatif tekniklere gereksinim vardır.

Vücudun değişik yerlerindeki sıcaklık ölçümünü karşılaştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin kafa travmalı hastalarda yapılan bir çalışmada intraserebral sıcaklık direkt olarak mesane sıcaklığı ile uyumlu iken rektal sıcaklık ile ilişkisiz bulunmuştur (78). Diğer yandan ciddi travmatik beyin hasarlanması olan hastalarda serebral sıcaklığı rektal sıcaklık ile karşılaştıran bir çalışmada rektal ve beyin sıcaklığı arasında 0.5°C 'den daha fazla değişim olmadığı ve rektal sıcaklık monitörizasyonunun yeterli olduğu da bildirilmiştir (79). "Juguler bulb" dan yapılan monitörizasyonda da juguler ven, subdural aralık, timpanik membran, pulmoner arter ve mesane sıcaklıkları arasında sadece 0.2°C 'lik sıcaklık farkı bulunmuştur (80).

Yoğun bakım ünitelerinde nörolojik hasarlanması olan hastalarda beyin sıcaklığını doğrudan monitörize etmek mümkün değilse vücut sıcaklığının en uygun değerlendirmesinin mesane sıcaklığının ölçümü ile olabileceği düşünülmektedir (78,79).

SONUÇ

Tedavi amaçlı hipotermi, anoksik serebral hasarlanma başta olmak üzere yoğun bakım takibi gerektiren birçok farklı klinik tabloda önemle araştırılan bir tedavi yaklaşımıdır. Nitekim uygun soğutma ve ısıtma yöntemleri ile klinik kullanım alanı bulan tedavi edici hipotermi diğer tıbbi ve cerrahi yaklaşımlarla birlikte yoğun bakım olgularında yaşam şansını ve kalitesini artıracak bir girişim olabileceğini düşünmek doğru olacaktır.

Yazışma Adresi: Dr. Anış ARIBOĐAN

Başkent Üniversitesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi
Dadalođlu Mh. 39. Sk. No:6
01250 Yüređir/ADANA
E-posta: aaribogan@yahoo.com
Telefon: 322 3272727
Faks: 322 3271276

KAYNAKLAR

- Kayhan Z. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık 2004; 440
- Bernard SA. Induced hypothermia in critical care medicine: A review. Crit Care Med 2003; 31: 2041-51.
- Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; Its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. Ann Surg 1950; 132: 849-66.
- Clifton GL, Miller ER, Choi SC ve ark. Hypothermia on admission in patients with severe brain injury. J Neurotrauma 2002; 19: 293-301.
- Tisherman SA, Rodriguez A, Safar P. Therapeutic hypothermia in traumatology. Surg Clin North Am 1999; 79: 1269-89.
- Yanamoto H, Nagata I, Niitsu Y ve ark. Prolonged mild hypothermia therapy protects the brain against permanent focal ischaemia. Stroke 2001; 32: 232-9.
- Kollmar R, Schabitz WR, Heiland S ve ark. Neuroprotective effect of delayed moderate hypothermia after focal cerebral ischemia: an MRI study. Stroke 2002; 33: 1899-904.
- Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW ve ark. Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: A randomized prospective pilot trial. Neurosurgery 1999; 44: 23-32.
- Shafi NI, Mariscalco MM. Considering the use of induced hypothermia in a pediatric patient with traumatic brain injury: a critical appraisal of two meta-analyses. Pediatr Crit Care Med 2006; 7: 468-72.
- Smith LW, Fay T. Observations on human beings with cancer maintained at reduced temperature of 75-90°Fahrenheit (24-32°C). Am J Clin Pathol 1940; 10: 1-11.
- Walter B, Bauer R, Kuhnen G, Fritz H, Zwiener U. Coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism in infant pigs during selective brain hypothermia. J Cereb Blood Flow Metab 2000; 20: 1215-24.
- Kawamura S, Suzuki A, Hadeishi H, Yasui N, Hatazawa J. Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir 2000; 142: 1117-21.
- Bernard SA, MacC Jones B, Buist MD. Experience with prolonged induced hypothermia in severe head injury. Crit Care 1999; 3: 167-72.
- Orlowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. Crit Care Med 1984; 12: 367-72.
- Hicks SD, DeFranco DB, Callaway CW. Hypothermia during reperfusion after asphyxial cardiac arrest improves functional recovery and selectively alters stress-induced protein expression. J Cereb Blood Flow Metab 2000; 20: 520-30.
- Winfree CJ, Baker CJ, Connolly ES Jr, Fiore AJ, Solomon RA. Mild hypothermia reduces penumbral glutamate levels in the rat permanent focal ischemia model. Neurosurgery 1996; 38: 1216-22.
- Inamasu J, Suga S, Sato S ve ark. Intra-ischemic hypothermia attenuates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and migration of neutrophil. Neurol Res 2001; 23: 105-18.
- Matsui T, Ishikawa T, Takeuchi H, Okabayashi K, Maekawa T. Mild hypothermia promotes pro-inflammatory cytokine production in monocytes. J Neurosurg Anesthesiol 2006; 18: 189-93.
- Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. N Engl J Med 1994; 331: 1756-60.
- Matthys D, Verhaaren H, Deryck Y. Fatal pneumonia complicating hypothermia for the treatment of postoperative junctional ectopic tachycardia. Pediatr Cardiol. 1995; 16: 294-6.
- Wong KC. Physiology and pharmacology of hypothermia. West J Med 1983; 138: 227-32.
- Koht A, Cane R, Cerullo LJ. Serum potassium levels during prolonged hypothermia. Intensive Care Med 1983; 9: 275-7.
- Aibiki M, Kawaguchi S, Maekawa N. Reversible hypophosphatemia during moderate hypothermia therapy for brain-injured patients. Crit Care Med 2001; 29: 1726-30.
- Curry DL, Curry KP. Hypothermia and insulin secretion. Endocrinology 1970; 87: 750-5.
- Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, Tinney R, Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. Crit Care Med 1995; 23: 698-704.
- Kollmar R, Frietsch T, Georgiadis D ve ark. Early effects of acid-base management during hypothermia on cerebral infarct volume, edema, and cerebral blood flow in acute focal cerebral ischemia in rats. Anesthesiology 2002; 97: 868-74.
- Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H ve ark. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 1998; 39: 61-6.
- Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. Br J Anaesth 2002; 88: 188-92.
- Zeiner A, Holzer M, Sterz F ve ark. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. Stroke 2000; 31: 86-94.
- Felberg RA, Krieger DW, Chuang R ve ark. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. Circulation 2001; 104: 1799-804.
- Bernard S. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: now a standard of care. Crit Care Med 2006; 34: 923-4.
- Ramani R. Hypothermia for brain protection and resuscitation. Curr Opin Anaesthesiol 2006; 19: 487-91.
- Brocard A. Therapeutic hypothermia for anoxic brain injury following cardiac arrest: a "cool" transition toward cardiopulmonary cerebral resuscitation. Crit Care Med 2006; 34: 2008-9.
- Hein OV, Triltsch A, von Buch C, Kox WJ, Spies C. Mild hypothermia after near drowning in twin toddlers. Crit Care 2004; 8: 353-7.
- McDonagh DL, Allen IN, Keifer JC, Warner DS. Induction of hypothermia after intraoperative hypoxic brain insult. Anesth Analg. 2006; 103: 180-1.
- Bernard SA, Jones BM, Horne MK. A clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of prehospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 1997; 30: 146-53.
- Harris OA, Colford JM Jr, Good MC, Matz PG. The role of hypothermia in the management of severe brain injury: A meta-analysis. Arch Neurol 2002; 59: 1077-83.
- Clifton GL, Choi SC, Miller ER ve ark. Intercenter variance in clinical trials of head trauma: experience of the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia. J Neurosurg 2001; 95: 751-5.
- Shiozaki T, Kato A, Taneda M ve ark. Little benefit from mild hypothermia therapy for severely head injured patients with low intracranial pressure. J Neurosurg 1999; 91: 185-91.
- Schmid-Elsaesser R, Hungerhuber E, Zausinger S, Baethmann A, Reulen HJ. Combination drug therapy and mild hypothermia: a promising treatment strategy for reversible, focal ischemia. Stroke 1999; 30: 1891-9.

41. Kim SH, Stezoski SW, Safar P, Capone A, Tisherman S. Hypothermia and minimal fluid resuscitation increase survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *J Trauma* 1997; 42: 213-22.
42. Takasu A, Carrillo P, Stezoski SW, Safar P, Tisherman SA. Mild or moderate hypothermia but not increased oxygen breathing prolongs survival during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats, with monitoring of visceral dysoxia. *Crit Care Med* 1999; 27: 1557-64.
43. Behringer W, Prueckner S, Kentner R ve ark. Rapid hypothermic aortic flush can achieve survival without brain damage after 30 minutes cardiac arrest in dogs. *Anesthesiology* 2000; 93: 1491-9.
44. Rhee P, Talon E, Eifert S ve ark. Induced hypothermia during emergency department thoracotomy: an animal model. *J Trauma* 2000; 48: 439-47.
45. Seekamp A, Van Griensven M, Hildebrandt F, Wahlers T, Tscherné H. Adenosine-triphosphate in trauma-related and elective hypothermia. *J Trauma* 1999; 47: 673-83.
46. Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, Schwab S. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1584-8.
47. Winfree CJ, Baker CJ, Connely ES ve ark. Mild hypothermia reduces penumbral glutamate levels in the rat permanent focal ischemia model. *Neurosurgery* 1996; 38: 1216-22.
48. Kurokawa Y, Kano H, Yonemasu Y, Sasaki T, Inaba K, Uede T. Brain hypothermia relieves severe brain swelling following acute major cerebral artery occlusion. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001; 41: 53-61.
49. Baumgardner JE, Baranov D, Smith DS, Zager EL. The effectiveness of rapidly infused intravenous fluids for inducing moderate hypothermia in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1999; 89: 163-9.
50. Takata T, Hirakawa M, Sakurai M, Kanazawa I. Fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis: successful treatment with hypothermia. *J Neurol Sci* 1999; 165: 94-7.
51. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T ve ark. Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy and encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. *Pediatr Int* 2000; 42: 197-203.
52. Munakata M, Kato R, Yokoyama H ve ark. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. *Brain Dev* 2000; 22: 373-7.
53. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampaling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2000; 106: 684-94.
54. Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, Gluckman PD, Gunn AJ. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2001; 107: 480-4.
55. Angstwurm K, Reuss S, Freyer D ve ark. Induced hypothermia in experimental pneumococcal meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 834-8.
56. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Zingarelli B, Xue V, Zemlan F. Modulation of nuclear factor-kappaB activation and decreased markers of neurological injury associated with hypothermic therapy in experimental bacterial meningitis. *Crit Care Med* 2002; 30: 2553-9.
57. Jalan R, Davies NA, Damink SW. Hypothermia for the management of intracranial hypertension in acute liver failure. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 437-44.
58. Roberts DR, Manas D. Induced hypothermia in the management of cerebral oedema secondary to fulminant liver failure. *Clin Transplant* 1999; 13: 545-7.
59. Cordoba J, Crespin J, Gottstein J, Blei AT. Mild hypothermia modifies ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. *Gastroenterology* 1999; 116: 689-93.
60. Deakin CD, Knight H, Edwards JC ve ark. Induced hypothermia in the postoperative management of refractory cardiac failure following paediatric cardiac surgery. *Anaesthesia* 1998; 53: 848-53.
61. Yahagi N, Kumon K, Watanabe Y ve ark. Value of mild hypothermia in patients who have severe circulatory insufficiency even after intra-aortic balloon pump. *J Clin Anesth* 1998; 10: 120-5.
62. Balaji S, Sullivan I, Deanfield J, James I. Moderate hypothermia in the management of resistant automatic tachycardias in children. *Br Heart J* 1991; 66: 221-4.
63. Asou T, Kado H, Shiokawa Y, Fukae K, Yasui H. Successful management of junctional tachycardia by hypothermia after a Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 583-5.
64. Gilston A. A hypothermic regime for acute respiratory failure. *Int Care Med* 1983; 9: 37-9.
65. Hurst JM, deHaven B, Branson R, Solomkin JS. Combined use of high-frequency jet ventilation and induced hypothermia in the treatment of refractory respiratory failure. *Crit Care Med* 1985; 13: 771-2.
66. Wetterberg T, Steen S. Combined use of hypothermia and buffering in the treatment of critical respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 490-2.
67. Villar J, Slutsky AS. Effects of induced hypothermia in patients with septic adult respiratory distress syndrome. *Resuscitation* 1993; 26: 183-92.
68. Mellergard P. Changes in human intracerebral temperature in response to different methods of brain cooling. *Neurosurgery* 1992; 31: 671-7.
69. Mori K, Saito J, Kurata Y ve ark. Rapid development of brain hypothermia using femoral-carotid bypass. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 303-8.
70. Felberg RA, Krieger DW, Chuang R ve ark. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 2001; 104: 1799-804.
71. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR. 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: 2744-51.
72. Rajek A, Greif R, Sessler DI, Baumgardner J, Laciny S, Bastanmehr H. Core cooling by central venous infusion of ice-cold (4 degrees Celsius or 20 degrees C) fluid: isolation of core and peripheral thermal compartments. *Anesthesiology* 2000; 93: 629-37.
73. Frank SM, Raja SN, Bulcao C, Goldstein DS. Age-related thermoregulatory differences in core cooling in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: 349-54.
74. Bernard SA, Buist MD, 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.
75. Moonka R, Gentilello L. Hypothermia induced by continuous arteriovenous hemofiltration as a treatment for adult respiratory distress syndrome. *J Trauma* 1996; 40: 1026-8.
76. Behringer W, Safar P, Wu X ve ark. Veno-venous extracorporeal blood shunt cooling to induce mild hypothermia in dog experiments and review of cooling methods. *Resuscitation* 2002; 54: 89-98.
77. Bernard SA. Hypothermia after cardiac arrest: How to cool and for how long? *Crit Care Med* 2004; 32: 897-9.
78. Henker RA, Brown SD, Marion DW. Comparison of brain temperature with bladder and rectal temperatures in adults with severe head injury. *Neurosurgery* 1998; 42: 1071-5.
79. Verlooy J, Heytens L, Veeckmans G, Selosse P. Intracerebral temperature monitoring in severely head injured patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 134: 76-8.
80. Ao H, Moon JK, Tanimoto H, Sakanashi Y, Terasaki H. Jugular vein temperature reflects brain temperature during hypothermia. *Resuscitation* 2000; 45: 111-8.