

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

Prof. Dr. Mehmet DURU
Mustafa Kemal Üniversitesi
HAŞAY

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- *Dünyada ve ülkemizde kardiyovasküler nedenler birinci ölüm nedenidir.
- *ABD' de hastane dışı kardiyak arrestlerde mortalite oranı % 65-95,
- *Sağ kalanlarda nörolojik sekelsiz iyileşme oranı ise %10-20 gibi düşük düzeylerdedir.
- Diğerlerinde ise nörolojik tablonun kötü seyretmesi ve buna bağlı prognozun bozulması en önemli sorundur.

* Lancet 2008;371:1955-1969.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- Hastane dışı kardiyak arrestlerde en sık ölüm nedeni nörolojik hasardır *
- Nörolojik hasar Hastane içi kardiyak arrestlerde de mortaliteye katkıda bulunur *
- Hipertermi arrest sonrası beklenen bir durumdur ve nörolojik sonuçları kötüleştirmektedir **.
- Terapötik hipotermi standart postkardiyak arrest bakım ile kombine edildiğinde **nörolojik sonuçları düzeltmektedir** ***.

* Intensive Care Med 2004; 30:2126.

** Resuscitation 2013; 84:1062.

*** Cochrane Database Syst Rev 2012; 9:CD004128

TERAPOÖTİK HİPOTERMİ

Kardiyopulmoner resusitasyon uygulandıktan sonra spontan dolaşım sağlanan, uygun endikasyonu olan hastalara, nörolojik geri dönüşün başarılı olmasını sağlamak için ilk 4-6 saat içinde vücut ısısının 34-34 °C'ye indirildiği ve hedef ısıya ulaştıktan sonra 12-24 saat (ortalama 18 saat) bu düzeyde sabit tutulması işlemine terapötik hipotermi denir.

New Engl J Med 2002;346:1756

Kardiyak arrest sonrası bakımın öncelikli hedefleri:

- Kardiyopulmoner fonksiyonları ve vital organ perfüzyonunu iyileştirmek
- Hastane dışı kardiyak arrest sonrasında hastayı hedefe yönelik kritik bakımın ve hipotermimin uygulanabildiği merkeze sevk etmek,
- Hastane içi kardiyak arrest sonrasında hastayı, kapsamlı bakımın yapıldığı kritik bakım ünitesine transfer etmek,
- Arrestin sebebini bulmak, tedavi etmek ve arrestin tekrarını önlemek,

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **Düşük vücut ısısı:**

- Serebral ödem,
- Konvülziyon aktivitesi,
- Metabolik talebi,
- Bunlarla ilgili gelişecek komplikasyonları,
azaltmaktadır.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

FİZYOPATOLOJİ:

- Dekstrüktif enzimatik reaksiyonlarda yavaşlama.
- Serbest radikal reaksiyonlarının supresyonu
- Lipoprotein membran akıcılığının korunması
- Oksijen talebinde azalma
- Hücre içi asidoz da azalma
- Eksitator nörotransmitterlerin sentezi, salınımı ve upteykinde inhibisyon **YAPARAK ETKİ ETMEKTEDİR.**

Stroke 1989;20:904-10.

Ann Thorac Surg 1992;54:609-15.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- Spontan dolaşımın geri döndüğü koma durumdaki hastalara, beyin ve diğer organların korunması için uygulanan yararlı bir tedavi yaklaşımıdır.
- Yaşam beklentisi ve hayat kalitesini artırmak için uygulanır.
- Kardiyak arrest sonrasında reperfüzyon hasarı ile birlikte ortaya çıkan kimyasal reaksiyonları önlemede,
- Serebral metabolik aktivitenin baskılanmasında etkin bir yöntemdir.

N Engl J Med 2002; 346: 1756.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **ENDİKASYON**

- Hastane dışı kardiyak arrestlerde başlangıç ritmin VF olduğu ve spontan dolaşımın geri döndüğü komatöz hastalarda **(Sınıf I, KD B)**.
- Hastane içi arrest sonrası herhangi bir başlangıç ritmi olan, hastane dışı ise nabızsız elektriksel aktivite veya asistoli olan ve spontan dolaşımın geri döndüğü erişkin komatöz hastalarda **(Sınıf IIb, KD B)**.

The 2010 Guidelines for ACLS.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **KONTRENDİKASYONLARI**
- Isı yönetiminde tek kesin kontrendikasyon ileri bir emirle gerekli müdehalenin yasaklandığı hastalar dışında bütün kardiyak arrest hastalarına uygulanmalıdır.
- Aktif kompres uygulanamayan kanaması olanlarda uygulanmamalıdır.
- Gebelerde yada hemodinamik unstabil hastalarda (koroner kateterizasyon yada trombolitik alan) da uygulanabilir ancak artan bir kanam riski vardır.

Literature review current through: Feb 2015.

This topic Updated: Jun16,2014.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **SÜRESİ VE BAŞLAMA ZAMANI:**

- Arrest sonrası vücut ısısının aktif kontrolü mümkün olan en kısa sürede başarılmalı.
- Ateş kontrolü en az 48 saat sürdürülmeli.
- Soğutmada seçilecek yöntemle bakılmaksızın hastanın vücut ısısı aktif olarak kontrol edilmeli.
- Başvuru anında erkenden hafif hipotermik olan hastalarda bile hipotermi aktif olarak kontrol edilmeli.
- Hastane öncesi soğuk İV sıvı ile hipotermi endikasyonu yoktur.

**N Engl J Med 2013; 369:2197
Resuscitation 2013; 84:1062**

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **HEDEF VÜCUT ISISI:**
- **24 saat 36°C önerilen durumlar:**
 - Komplike olmayan hastalara öneriliyor:
 - Orta düzeyde komada (bazı motor cevapları olan) olan,
 - Maling EEG paterni olmayan
 - CT' de serebral ödem kanıtı olmayan hastalar
- **24 saat 33°C önerilen durumlar:**
 - Derin komada (motor cevap ve beyin sapı refleksleri olmayan) ,
 - Maling EEG paterni görülen,
 - CT' de serebral ödem bulgusu olan hastalar,

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **HEDEF VÜCUD ISISI:**

- **Klinik çalışmalar adultlarda hedef vücut ısını;**
- * 32-34°C' lik uygulama, 12- 24 saat,
- Takibinde 0.25°C/saat tekrara ısıtma uygulaması,
- ** 36°C' lik uygulama ise; 24 saat,
- Takibinde 0.25°C/saat tekrar ısıtma uygulaması,

* Cochrane Database Syst Rev 2012; 9:CD004128

** N Engl J Med 2013; 369:2197

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **Metod:**
- İntravasküler yada yüzey metodu çabuk ulaşılabilen ve yaygın kullanılan metotlardır.
- Çoğu hasta resusitasyon sonrasında spontan dolaşımın dönmesi sonucu erkenden hipotermik (35-35.5 °C) olur ve
- Minimal invaziv teknikle istenilen hipotermik düzey çabucak sağlanabilir.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **Metod:**

- 30 mL/kg soğuk (4°C) izotonik saline / RL , basınç torbası yardımı ile hızlı infüzyonla verilir.
- Verilen bu sıvı vücut iç ısını $>2^{\circ}\text{C}$ /saat düşürecektir.
- İlk bir litresi 15 dk' da basınç torbası yardımı ile verilir ve vücut iç ısını yaklaşık 1°C düşürür. 6 saatte vücut ısı 32-34 $^{\circ}\text{C}$ 'ye tercihen 33,5 $^{\circ}\text{C}$ ' ye çekilir.
- Öyküde Kalp Yetersizliği yada şiddetli renal yetersizliği olanlar ile pulmoner ödem bulgusu olanlarda daha yavaş hızda verilmelidir.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **METOD:**
- **Çeşitli yöntemlerle hipotermi sağlansa da birbirine üstünlükleri yoktur.**
- İntravenöz soğutma aletleri (endovasküler kateterle soğuk su dolaştırılır). İnvazif bir yöntemdir. ilk 4-6 saat içinde vücut ısı 32-34°C' ye düşürür.
- Soğuk sıvı infüzyonu, soğuk su banyosu, fan ile soğutmada uygulanan yöntemlerdendir; bu yöntemleri tolere edemeyenlere;
- Yüzey soğutucu yöntemler (buz torbaları, soğuk battaniyeleri ve yelekleri) uygulanır ve çekirdek ısıyı 0.5-1°C /saat düşürebilir.
- **Tercih edilen;** İV soğuk sıvı inf ve eş zamanlı yüzey soğutucu

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **UYGULAMADA SIK KARŞILAŞILAN BİR SORUN:**
- **Shivering:** Vücut ısını artıracak için terapötik hipotermi uygulanan hastalarda suprese edilmek zorundadır.
 - Hipotansif değilse: Propofol infüzyonu yetersiz kalırsa Fentanil ilave edilmeli.
 - Hipotansif ise Midazolom infüzyonu yapılmalıdır.
 - Metabolizma yavaşlayacak için bu ilaçların birikmesi ileriki nörolojik değerlendirmeleri engelleyebilir.
 - NM blokörler de çok etkilidir ancak konvülziyonu maskeledikleri için sürekli EEG monitörizasyonu gerektirirler.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **VÜCUT ISISI MONİTÖRİZASYONU**
- **Terapötik hipotermi boyunca vücut çekirdek ısısı sürekli monitörize edilmeli.**
- Altın standart yöntem santral venöz ısı ölçümüdür.
- Özefagial ısı ölçümü alternatif en iyi metottur.
- Mesaneden ısı ölçümü idrar çıkışı <0.5 ml/kg/saat ise yanlış sonuç verebilir.
- Rektal ısı ölçümü vücut iç ısısında oluşan akut değişikliklerde 1.5 derece kadar daha geride kalabilir.
- Timpanik, aksiller ölçümler yetersizdir ve yanlış sonuçlar verir.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **YENİDEN ISITMA**
- Yeniden ısıtma derece derece yapılmalıdır.
- 0.5 °C/saati aşmamalıdır.
- 0.2-0.25 °C/saat hızında artış çok tercih edilendir.
- Hızlı ısıtma elektrolit anormallikleri (hiperkalemi), beyin ödemi, konvülsiyon ve diğer problemlere neden olabilir.
- Sıklıkla manuel ısıtma yöntemleri kullanılmaktadır.
- Uygulanan yüzeysel soğuk uygulama metotları saat başı birkaçı kaldırılarak ısıtma gerçekleştirilir.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **POTANSİYEL YAN ETKİLERİ**
- **Koagülasyonda bozulma:**
 - Hafif koagülopatiye neden olur: Pıhtılaşma sistemindeki enzim faaliyeti ve PLT fonksiyonu yavaşlar.
 - % 20 hastada kanama görülür ancak transfüzyon nadiren gerekir.
 - Ciddi kanama gelişirse (hb↓, hemodinamik instabilite, İCH, baskı yapılamayan kanama) TH durdurulmalı ve 36°C' ye kadar ısıtılmalı.
- **Enfeksiyon riskinde artış:** Lökosit fonksiyonunda kayıp sonucu olur.
- **Kardiyak iletimde yavaşlama:** QT uzaması, bradikardi.
- **İnsülin rezistansı:**Yüksek doz İnsülin gerektirecek hiperglisemi olabilir.
- **Soğuk diürezi** ve buna bağlı elektrolit ve volüm anormalliği.
- **Metabolizmayı yavaşlatır:** Bir çok ilacın etki süresi artar.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- **Arreste neden olan ritimle ilgili ve uygulanan terapötik hipotermi düzeyi ile ilgili yapılan 3 büyük çalışmada ;**
- Ventriküler Fibrilasyon ve nabızsız ventriküler taşikardi kanıtı olan hastane dışı kardiyak arrestlerde uygulanan hafif derecede hipotermi; mortaliteyi azaltmış ve nörolojik fonksiyona olumlu yönde katkı sağlamış*
- Terapötik hipotermide hedef vücut ısısı 33-36°C' ler karşılaştırılmış ve ölüm ile kötü nörolojik fonksiyon açısından benzer sonuç bulunmuş**

* N Engl J Med 2002; 346:549 2.

* N Engl J Med 2002; 346:557

** N Engl J Med 2013; 369:2197

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- Randomize klinik çalışma:
- Hastane dışı kardiyak arrest olan ve primer ritmi VF saptanan hastalarda: **I. Terapötik hipotermi** (32°C to 34°C- 24 saat) ile **II. Normotermi** karşılaştırılmış:
- CPC; 1-2 olanlar: **75/136 %55)** -- **54/137((%39):** p:0.009
- 6 aylık mortalite: **56/136 (%41 – 76/ 137(%55):** p:0.02
- 7 gün içinde gelişen komplikasyonlar için anlamlı fark bulunmamış.
- *Hafif teropetik hipotermi, normotermiye göre nörolojik fonksiyonlar da iyileşmede artış ile mortalite de anlamlı azalma yapmıştır.*

N Engl J Med 2002;346:549-56

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

Randomize klinik çalışma: 77 hasta alınmış.

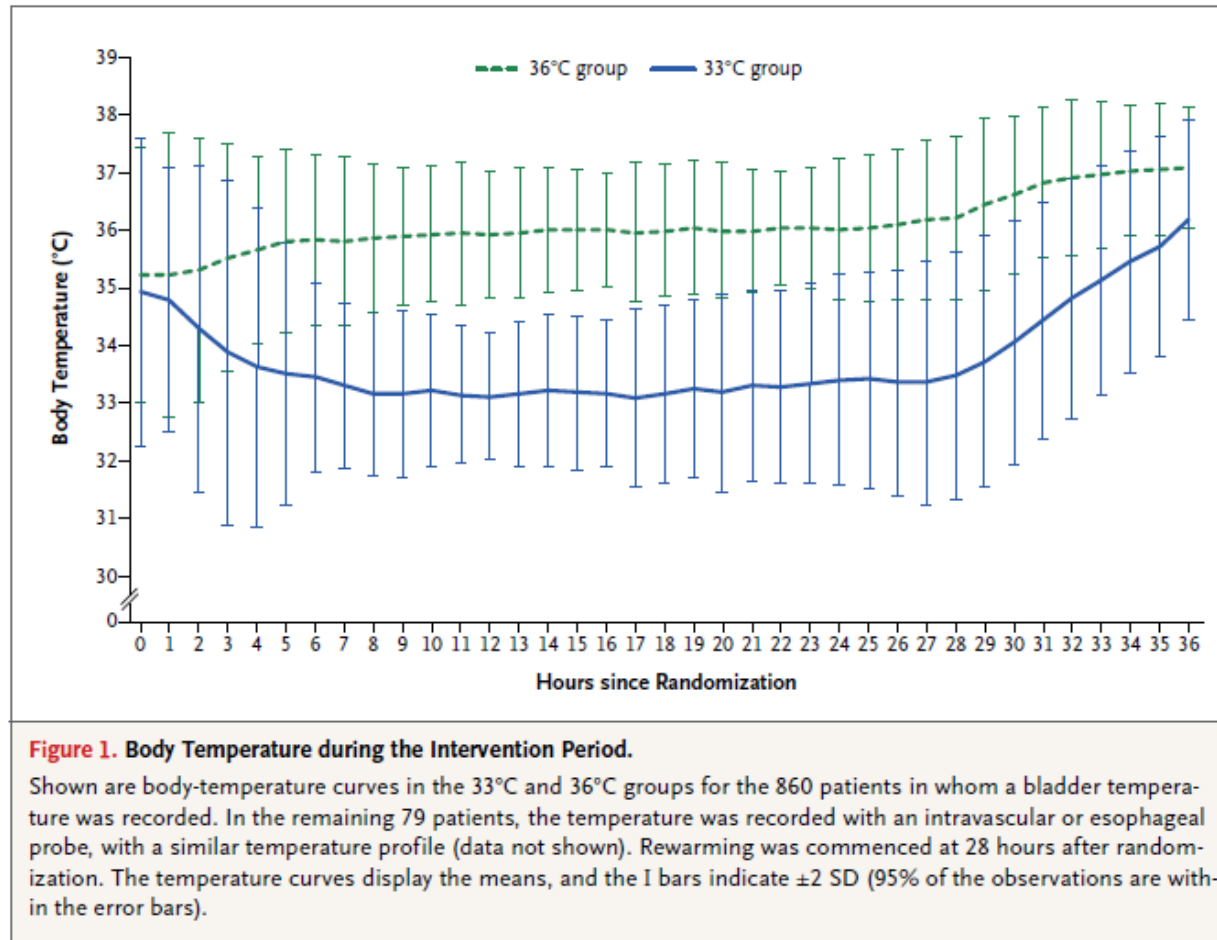
- Hastane dışında kardiyak arrest olan ve resusitasyon sonrası bilinci kapalı olarak dönen hastalarda I. **hipotermi** ile II. **normotermi**nin etkileri karşılaştırılmış:
- **I: 43 (%49) 2 saat içinde, 12 saat 33 °C hipotermi; 34 hastaya ise normotermi:37°C**
- **İyi nörolojik fonksiyon (normal-orta disability): 21/43 (%49) -- 9/33(%28): p < 0.05**
- **Ölüm: 22/43(% 49) – 23/34 (%67): p < 0.05**
- **Advers olaylar:** Açısından (düşük kardiyak indeks, yüksek sistemik vasküler rezistans ve hiperglisemi) aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamış .
- **Sunuç:** Hastane dışı kardiyak arrestte komatöz hastalarda orta düzeyde uygulanan hipotermi nörolojik sonuçları, normotermiye göre anlamlı oranda artırmıştır. .

N Engl J Med 2002;346:557-63.

Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest.

N Engl J Med 2013; 369:2197

Characteristics of the cardiac arrest		
Location of cardiac arrest — no. (%)†		
Place of residence	245 (52)	255 (55)
Public place	197 (42)	188 (40)
Other	31 (7)	22 (5)
Bystander witnessed cardiac arrest — no. (%)	420 (89)	418 (90)
Bystander performed CPR — no. (%)	344 (73)	339 (73)
First monitored rhythm — no. (%)†		
Shockable rhythm	375 (79)	377 (81)
Ventricular fibrillation	349 (74)	356 (77)
Nonperfusing ventricular tachycardia	12 (3)	12 (3)
Unknown rhythm but responsive to shock	5 (1)	5 (1)
Perfusing rhythm after bystander-initiated defibrillation	9 (2)	4 (1)
Asystole	59 (12)	54 (12)
Pulseless electrical activity	37 (8)	28 (6)
Unknown first rhythm, not responsive to shock or not shocked	2 (<0.5)	6 (1)
Time from cardiac arrest to event — min‡		
Start of basic life support		
Median	1	1
Interquartile range	0–2	0–2
Start of advanced life support		
Median	10	9
Interquartile range	6–13	5–13
Return of spontaneous circulation		
Median	25	25
Interquartile range	18–40	16–40



TERAPÖTİK HİPOTERMİ

Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest.

- ❑ Uluslararası iyi planlanmış randomize bir çalışmada:
- ❑ Hastane dışında arrest olan 939 hasta çalışmaya alınmış.
- ❑ 474'üne 33°C, 473'üne ise 36°C hipotermi uygulanmış.
 - 33 °C grubunda % 54 hasta ölmüş yada kötü nörolojik fonksiyon görülmüş.
 - 36 °C grubunda ise %52' si benzer sonucu vermiştir.
- ❑ **Her iki grup arasında ölüm ve kötü nörolojik fonksiyon açısından anlamlı fark bulunmamış($p>0.05$).**

N Engl J Med 2013; 369:2197

Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest.

N Engl J Med 2013; 369:2197

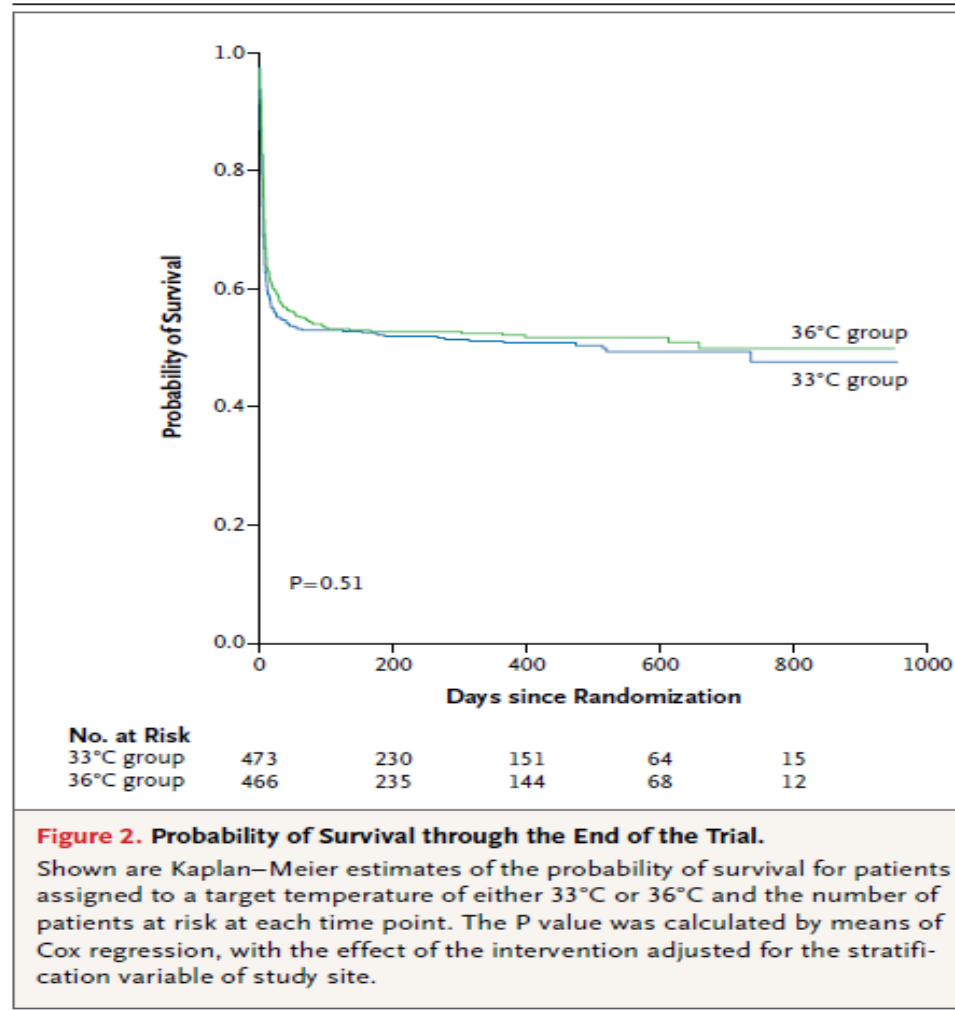
Table 2. Outcomes.

Outcome	33°C Group	36°C Group	Hazard Ratio or Risk Ratio (95% CI)*	P Value
	<i>no./total no. (%)</i>			
Primary outcome: deaths at end of trial	235/473 (50)	225/466 (48)	1.06 (0.89–1.28)	0.51
Secondary outcomes				
Neurologic function at follow-up†				
CPC of 3–5	251/469 (54)	242/464 (52)	1.02 (0.88–1.16)	0.78
Modified Rankin scale score of 4–6	245/469 (52)	239/464 (52)	1.01 (0.89–1.14)	0.87
Deaths at 180 days	226/473 (48)	220/466 (47)	1.01 (0.87–1.15)	0.92

* The hazard ratio is shown for the primary outcome, and risk ratios are shown for the secondary outcomes. CI denotes confidence interval.

† The neurologic follow-up was specified in the protocol to be performed at 180 days $\pm$ 2 weeks, but the time to follow-up was in some cases several weeks longer for logistic reasons. The Cerebral Performance Category (CPC) scale ranges from 1 to 5, with 1 representing good cerebral performance or minor disability, 2 moderate cerebral disability (function is sufficient for independent activities of daily life), 3 severe cerebral disability, 4 coma or vegetative state, and 5 brain death. Scores on the modified Rankin scale range from 0 to 6, with 0 representing no symptoms, 1 no clinically significant disability despite some symptoms, 2 slight disability (patient is able to look after own affairs without assistance), 3 moderate disability (patient requires some help but is able to walk unassisted), 4 moderately severe disability (patient is unable to attend to own bodily needs), 5 severe disability (patient is bedridden), and 6 death.

Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. N Engl J Med 2013; 369:2197



Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest.

N Engl J Med 2013; 369:2197

Table 3. Neurologic Scores.*		
Variable	33°C Group	36°C Group
CPC at follow-up†		
Total no. of patients	469	464
Category — no. (%)		
1	195 (42)	183 (39)
2	23 (5)	39 (8)
3	17 (4)	20 (4)
4	6 (1)	2 (0.5)
5	228 (49)	220 (47)
P value for trend	0.85	
Best, or lowest numerical, CPC during trial		
Total no. of patients	472	466
Category — no. (%)		
1	209 (44)	205 (44)
2	25 (5)	41 (9)
3	37 (8)	37 (8)
4	201 (43)	183 (39)
5	NA	NA
P value for trend	0.89	
Modified Rankin scale score at follow-up†		
Total no. of patients	469	464
Score — no. (%)		
0	88 (19)	89 (19)
1	69 (15)	83 (18)
2	50 (11)	34 (7)
3	17 (4)	19 (4)
4	8 (2)	11 (2)
5	9 (2)	8 (2)
6	228 (49)	220 (47)
P value for trend	0.67	

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- (Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest); Çalışmanın subgrubunda:
- **Şoklanabilir ritimlerdeki ölüm oranları karşılaştırıldığında:**
- 33°C (Hipotermi) grubunda: 153 / 375; % 40.8,
- 36 °C (Normotermi) grubunda: 150 / 377; % 39.7
- ***Mortalite açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiş.***

N Engl J Med 2013; 369:2197

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

- Şoklanabilir olmayan ritim kanıtı varlığında ve hastanede kardiyak arrest olanlarda;
- Terapötik hipotermi yada ısı yönetimi bütün postkardiyak arrest vakalarında(aritmi yada lokalizasyona bakılmaksızın) serebral hasarı minimize etmek için potansiyel olarak faydalıdır.

The 2010 Guidelines for ACLS.
Circulation 2010; 122:S768

TERAPÖTİK HİPOTERMİ ŞOKLANAMAYAN RİTİMLERDE

- İki randomize ve 12 nonrandomize çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde;
- Terapotik hipotermi, hastane öncesi şoklanamayan bir ritim saptanan arrest hastalarda, hastane içi mortalitesini azaltma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.
- Ancak, çalışmalar arasındaki kalite ve tutarlılık riski nedeniyle bu kanıt düzeyi düşüktür.
- **Terapötik hipotermi şoklanamayan ritimler için; randomize, kontrollü çalışmalarda tedavinin etkinliğinin kanıtlanması gerekmektedir.**

Resuscitation. 2012 Feb;83(2):188-96.

Mild hypothermia treatment in patients resuscitated from non-shockable cardiac arrest.

[Storm C¹](#), [Nee J](#), [Roser M](#), [Jörres A](#), [Hasper D](#).

- Kardiyak arrest geçirip şoklanamayan ritim saptanan ve spontan dolaşımın geri dönen hastalarla yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada: Nörolojik iyileşme karşılaştırılmış:
- 175 hastanın başlangıç ritmi şoklanamaz olarak saptanmış. (kontrol n=88; hipotermi n=87).
- İki grup nörolojik fonksiyonlardaki iyileşmede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış.

Emerg Med J. 2012 Feb;29(2):100-3.

Effect of Prehospital Induction of Mild Hypothermia on Survival and Neurological Status Among Adults With Cardiac Arrest A Randomized Clinical Trial.

- Hastane öncesi hipotermi uygulaması ile; Hedef vücut ısısına (34°C) daha kısa sürede ulaşılmasına rağmen;
- **Yaşam ve nörolojik fonksiyon açısından;** hastane öncesi VF ya da Non VF nedeniyle resusite edilen hastalar ile kontrol grubundakiler arasında anlamlı fark gözlenmemiş.

JAMA 2014; 311:45.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ SONUÇ

- Hastane dışı VF kardiyak arresti sonrası SDGD komatöz erişkin hastalarda 12-24 saat/ 32°C-34°C'ye kadar soğutma **(Sınıf I, KD B) öneri.**
- Hastane içi herhangi bir başlangıç ritmi olan; hastane dışı başlangıç ritmi nabızsız elektriksel aktivite veya asistoli olan kardiyak arrest komatöz hastalarda düşünülebilir **(Sınıf IIb, KD B).**
- Kardiyak arrest nedeniyle resüsite edilen, SDGD sonrası ilk 48 saatte kendiliğinden hafif hipotermi gelişen ($>32^{\circ}\text{C}$) komatöz hastalarda, aktif olarak hastayı yeniden ısıtmaktan kaçınılmalıdır **(Sınıf III, KD C).**

TERAPÖTİK HİPOTERMİ SONUÇ

- N Engl J Med 2013; 369:2197;
- Hipotermi ile kontrol grubu arasında: Şoklanabilir ritimlerdeki ölüm oranları karşılaştırıldığında: *Mortalite açısından aralarında anlamlı fark gözlenmemiş.*
- 2010 AHA Klavuzu ile çelişen bir durum?
- Nörolojik sonuç belirtilmemiş.

teşekkürler