

# Hipoksik İskemik Ensefalopati Tanılı Bebeklerde Hipotermi Tedavisinin Sağ Ventrikül Sistolik Basıncı ve Pulmoner Tansiyon Üzerine Etkisi

## The Effect of Hypothermia Treatment on Right Ventricular Systolic Pressure and Pulmonary Tension in Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Melek BÜYÜKEREN<sup>a,b</sup>,  
Hasan Tolga ÇELİK<sup>a,b</sup>,  
Hayrettin Hakan AYKAN<sup>a,c</sup>,  
Kübra CEBECİ<sup>a</sup>,  
Tevfik KARAGÖZ<sup>a,c</sup>,  
Şule YİĞİT<sup>a,b</sup>,  
Murat YURDAKÖK<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,  
<sup>b</sup>Neonatoloji BD,  
<sup>c</sup>Çocuk Kardiyolojisi BD,  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara, TÜRKİYE

Received: 24 Mar 2019  
Received in revised form: 04 Oct 2019  
Accepted: 30 Oct 2019  
Available online: 14 Nov 2019

Correspondence:  
Melek BÜYÜKEREN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,  
Neonatoloji BD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
melekbuyukeren@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), ciddi bir santral sinir sistemi hasarı nedenidir. Bu çalışmada, HİE tanısı ile hipotermi tedavisi uygulanan yenidoğanların tedavi öncesinde ve sonrasında sistemik sistolik basınçları ve ekokardiyografik olarak ölçülen sağ ventrikül sistolik basınçlarının karşılaştırılması, böylece hipotermimin pulmoner basınç üzerine bir etkisi olup olmadığının araştırılması planlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2010-2016 tarihleri arasında HİE tanısı ile yatan hastalar geriye dönük olarak tarandı. Toplam 43 hasta çalışmaya alındı. Hipotermi başlanmadan önce ve hipotermi tedavisinin ardından vücut sıcaklığı normale döndükten sonra yatak başında yapılan ekokardiyografi raporları değerlendirildi. Ekokardiyografi incelemesi ile belirlenen sağ ventrikül sistolik basıncı [right ventricular systolic pressure (RVSP)], apikal veya parasternal görünümde ölçülen pik triküspit regürjitasyon jet hızı sonuçları kaydedildi. **Bulgular:** Hipotermi tedavisi öncesinde pulmoner hipertansiyon saptanan 18 hastanın RVSP değerleri medyan (25-75p); 60 (57-81) mmHg iken, hipotermi tedavisi sonrasında RVSP değerleri 25 (14-38) mmHg olarak saptandı ve anlamlı ölçüde azalma olduğu gözlemlendi (p<0,05). Hipotermi tedavisi öncesinde pulmoner hipertansiyon saptanan tüm hastalarda hipotermi sonrasında pulmoner hipertansiyon düzeldi. Hipotermi tedavisi öncesinde pulmoner hipertansiyon nedeniyle ilaç tedavisi alan HİE tanılı bebeklerde, hipotermi tedavisi sonrasında pulmoner arter basınçlarında yükselme saptanmadı. **Sonuç:** Yenidoğanlarda HİE tedavisinde uygulanan hipotermi tedavisinin pulmoner hipertansiyona neden olmadığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Hipoksik iskemik ensefalopati; pulmoner hipertansiyon; yenidoğan; hipotermi

**ABSTRACT Objective:** Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a serious cause of central nervous system damage. To investigate the effect of hypothermia treatment on pulmonary arterial pressure and to compare the right ventricular systolic pressures before and after the hypothermia treatment in newborns with HIE who were treated with hypothermia. **Material and Methods:** The patients who were diagnosed as hypoxic-ischemic encephalopathy in Hacettepe University Faculty of Medicine Neonatal Intensive Care Unit between 2010-2016 were retrospectively reviewed. A total of 43 patients were included in the study. Echocardiography evaluation was carried out before and after the hypothermia treatment. Measurements of right ventricular systolic pressure (RVSP) and peak tricuspid regurgitation jet velocity were recorded. **Results:** RVSP values [median (25-75p) of 18 patients with pulmonary hypertension before and after the hypothermia treatment were 60 (57-81) and 25 (14-38) mmHg, respectively (p<0.05). Pulmonary hypertension improved after hypothermia in all patients who had pulmonary hypertension before hypothermia treatment. There was no increase in pulmonary artery pressures after hypothermia treatment in infants with HIE who were prescribed medication for pulmonary hypertension prior to hypothermia treatment. **Conclusion:** Hypothermia treatment in newborns with HIE did not increase in pulmonary arterial pressure.

**Keywords:** Hypoxic ischemic encephalopathy; pulmonary hypertension; newborn; hypothermia

**H**ipoksik iskemik ensefalopati (HİE); yenidoğanlarda ölüm, serebral palsy veya ağır gelişme geriliği gibi sonuçlara neden olabilen ciddi bir santral sinir sistemi hasarı nedenidir.<sup>1</sup> Gelişmiş ülkelerde 1.000 canlı doğumda 1-8 oranında görülürken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran binde 26'ya kadar çıkabilmektedir.<sup>2</sup>

Hipotermi tedavisi, term ve geç preterm bebeklerde nöronal ölümün azalmasında etkili olduğu bilinen bir tedavi şeklidir.<sup>3</sup> Hipotermi tedavisi, HİE olan bebeklerde, yaşamın ilk 6 saatinde başlanarak toplam 72 saat sürdürülmelidir.<sup>1</sup>

Pulmoner hipertansiyon (PH), ortalama pulmoner arter basıncının ve buna bağlı olarak sağ ventrikülün önündeki yükün artmasıdır.<sup>4</sup> Oluşan sağdan sola şant nedeniyle ağır hipoksiye neden olmakta, akciğerlerde gaz değişimi bozulmaktadır. Ciddi mortalite, morbidite ve nörolojik sekel nedeni olabilir. Asfiksi sonucu pulmoner yatakta gelişen vazokonstriksiyon yenidoğanlarda görülen PH'nin sebeplerinden biridir.<sup>5</sup> PH tanısında altın standart yöntem, sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner arter basıncının ölçülmesidir. Öte yandan, invaziv kateterizasyon yerine ekokardiyografik ölçümlerle, triküspit kapak yetmezlik akım hızı üzerinden sağ ventrikül sistolik basıncı [right ventricular systolic pressure (RVSP)] ölçümü klinik pratikte sıklıkla kullanılan noninvaziv ve güvenilir bir yöntemdir.<sup>6</sup> Pulmoner darlık olmayan vakalarda RVSP, sistemik arter sistolik basıncı oranının 2/3'ten yüksek olduğu durumlar yenidoğanlar için PH olarak kabul edilmektedir.<sup>7</sup>

Perinatal hipoksi durumlarında nöronal hasarı azalttığı için uygulanmakta olan hipotermi tedavisinin en çok korkulan yan etkilerinden biri de PH'dir.<sup>8</sup> Endo ve ark.nın yaptığı hayvan çalışmasında, hipoksik bırakılan hayvanlarda soğuk stresinin hem pulmoner ven hem pulmoner arter basınçlarını artırdığı gösterilmiştir.<sup>9</sup>

Bu çalışmada, HİE tanısı ile hipotermi tedavisi uygulanan yenidoğanların, tedavi öncesi ve sonrası ölçülen ekokardiyografik RVSP değerleri kullanılarak hipotermi tedavisi ile pulmoner tansiyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma kapsamında Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Komitesi'nden etik kurul onayı alındı (Etik kurul numarası: GO 17/43 Etik kurul onay tarihi: 03.01.2017). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2010-2016 tarihleri arasında HİE tanısı ile hipotermi tedavisi verilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Mekonyum aspirasyon sendromlu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu dönemde hipotermi tedavisi yapılan 49 hasta saptandı. Bu hastalardan 2'si hipotermi süreci tamamlanmadan eksitus olduğu, 1'i konjenital kalp anomalisi, 3'ü ekokardiyografi bulguları eksik olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya toplam 43 hasta alındı. Hastaların demografik, neonatal özellikleri, hemodinamik bulguları, laboratuvar sonuçları ve ekokardiyografi sonuçları kaydedildi. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

### HİPOTERMİ SÜRECİ

Hastanemizde hipotermi tedavisi, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği tarafından belirlenen kriterlere göre uygulanmaktadır.<sup>10</sup> Buna göre; gebelik yaşı 36 hafta ve üzeri olan ve yaşamın ilk 6 saati içinde olan bebeklerde, kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk 1 saat içerisinde bakılan pH $\leq$ 7,00 veya baz açığı (BE) $\leq$ -16 mmol/L olması, 10. dk'da Apgar skorunun 5'in altında olması veya resüsitasyonun (kardiyopulmoner canlandırma) devam etmesi, klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulgularının olması yenidoğanlarda hipotermi uygulama endikasyonlarıdır. Endikasyon konulduktan sonra bebeklere 72 saat süreyle hipotermi uygulanmakta ve ardından kademeli olarak ısıtılmaktadır. Ünitimizde HİE tanısı konulan yenidoğanlara total vücut soğutma uygulanmaktadır. HİE sınıflamasında Sarnat & Sarnat sınıflaması kullanıldı.<sup>11</sup>

Hastalarımıza, günümüzde önerildiği şekilde orta veya ağır HİE'li yenidoğanlarda doğumdan 6 saat sonra başlatılan ve 72 saat boyunca 33,5 °C olarak uygulanmıştır.<sup>10</sup>

### EKOKARDİYOGRAFİ

Transtoraksik ekokardiyografik değerlendirme GE Vivid S5 (General Electric Healthcare, Illionis-

ABD) cihazı ve 6-10 Mhz prob ile yapıldı. Doppler değerlendirme ile triküspit yetmezlik akım hızı artmış 3 sıklısta ölçüldü ve Bernoulli denklemi ile elde edilen değere tahmini sağ atriyum basıncı (5 mmHg) eklenerek tahmini RVSP değeri elde edildi. Ölçümler hipotermi başlanmadan önce ve hipotermi tedavisi sonrası vücut sıcaklığı normale dönünce aynı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yatak başında yapıldı. Eş zamanlı olarak hastaların sistolik kan basıncı değerleri kaydedildi. Sağ ventrikül sistolik basıncının, sistolik kan basıncına oranının 2/3'ten yüksek olması PH olarak kabul edildi.<sup>7</sup> Ayrıca, ekokardiyografik olarak sağdan sola şant varlığı, triküspit yetmezliği veya interventriküler septal düzleşme ve sol ventrikül fonksiyonlarının süpresyonu bulguları da PH tanımını destekledi.<sup>12</sup> Patel ve ark.nın çalışmasındaki gibi, pulmoner arter basıncının tahmini için sistemik kan basıncı, bir intraarteriyel kateter veya manşet tansiyon aleti ile elde edilen başucu monitöründen kaydedildi.<sup>7</sup>

Hastaların hem soğutma hem ısıtma evresinde ani klinik kötüleşmesi olup olmadığı kayıt edildi. Özellikle PH olan hastalarda ani pulmoner basınç değişikliğine bağlı siyanoz, asidoz, hipoksi bulgularının varlığı incelendi.<sup>13</sup>

### PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

PH tedavisine başlamak için sadece ekokardiyografik olarak ölçülen RVSP değeri kullanılmadı. Klinikte; mekanik ventilatörde kullanılan oksijen ihtiyacının artması, preduktal ve postduktal saturasyon arasında %5'i geçen fark saptanması, uzamış kapiller dolaşım ve sistemik hipotansiyon PH tanısına yönlendirdi ve ekokardiyografik olarak ölçülen RVSP değerleri ile desteklendi. PH düşünülen hastalarda medikal tedavide ilk olarak dopamin veya dobutamin, ardından gerekli ise sildenafil veya milrinon, bunlara rağmen düzelme yoksa kombine sildenafil ve milrinon desteğine başlandı. İlaçlar kardiyoloji uzmanı ile konsülte edilerek başlandı.

### İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri IBM SPSS Version 20.0 programında analiz edilmiştir.

Normal dağılım gösteren değişkenler bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik olan değişkenler Fisher exact ve Pearson Chi-square testleri ile analiz edildi. Nonparametrik bağımlı değişkenlerde Wilcoxon-Signed Rank testi kullanıldı. Elde edilen p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 43 hastanın demografik verileri ve neonatal özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastalardan 22 (%51,2)'si erkek, 21 (%48,8)'i kız idi. Kırk üç hastanın 40 (%93)'ünde doğumda resüsitasyon ihtiyacı vardı. Hastaların gebelik yaşları 38,6±1,8 (37,7-40,0) hafta, doğum ağırlığı 3.171±555 (2.800-3.530) g idi. Yedi hasta hipotermi tedavisi sonrasında (%16,3) izlem sırasında kaybedildi.

Hipotermi uygulanan hastalardan 18 (%41,9)'i ağır HİE, 25 (%58,1)'i orta HİE tanısı ile takip edildi.

Çalışma grubundaki hastalarda hipotermi tedavisi süresince karşılaşılan sorunlar açısından dağılımı **Tablo 2**'de verilmiştir.

Yenidoğan yoğun bakım izlemi sırasında 25 (%58,1) hasta inotrop desteği aldı, 10 (%23,3) hastada konvülsiyon izlendi ve antikonvülzan tedavi başlandı.

**TABLO 1:** Demografik veriler.

	n (%)
Cinsiyet (E/K)	22/21 (51,2/48,8)
Doğum şekli (NVYD/sezaryen)	23/20 (53,5/46,5)
Doğumda resüsitasyon ihtiyacı olanlar, n (%)	40 (93)
Gebelik yaşı (hafta)	38,6±1,8
Doğum ağırlığı (g)	3171±555
Apgar skoru (5. dk)*	5 (4-6)
Apgar skoru (10. dk)*	5 (5-6)
Eksitus, n (%)	7 (16,3)
Yatış süresi (gün)*	8 (7-11)

\*Ortanca (IQR 25-75) NVYD: Normal vajinal yolla doğum.

**TABLO 2:** Hipotermi tedavisi sırasında karşılaşılan sorunlar.

Eşlik eden sorunlar	n (%)
İnotrop ihtiyacı (+)	25 (58,1)
Mekanik ventilatör ihtiyacı (+)	22 (51,2)
Konvülsiyon	10 (23,3)
Respiratuar distres sendromu	4 (9,3)
Çoklu organ yetmezliği	11 (25,6)

Çalışma sırasında akciğer grafisinde buzlu cam görüntüsü olan 4 (%9,3) hasta respiratuar distres sendromu olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kordon kan gazı, tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri **Tablo 3**'te verilmiştir.

Hastaların hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gama glutamiltransferaz, alkalen fosfataz değerleri hipotermi öncesinde istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0,05$ ). Sodyum değerleri hipotermi sonrasında anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Kırk üç hastanın 18 (%41,9)'inde hipotermi tedavisi öncesi PH saptandı. Bu hastaların hipotermi tedavisi öncesi ve tedavi bitimindeki RVSP ve sistolik tansiyon verileri **Tablo 4**'te verilmiştir.

Hipotermi tedavisi öncesinde PH saptanan hastaların hipotermi tedavisi sonrasında RVSP değerlerinde istatistiksel anlamlı ölçüde azalma olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

Hastaların hipotermi öncesi ve sonrası sistolik tansiyon değerleri arasında fark yok iken ( $p=0,42$ ); RVSP/sistolik kan basıncı oranının hipotermi sonrası istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı saptandı ( $p<0,05$ ).

PH tanısı alan 18 hastadan 13 (%72,2)'ünde ağır HİE tanısı vardı. Geri kalan 5 (%27,8)'i orta HİE idi. PH saptanmayan hastalara bakıldığında 25 hastanın 5 (%20)'inde ağır HİE saptanmış iken, 20 (%80)'inde orta HİE saptandı. Ağır HİE olan hastalarda PH olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,01$ ). PH görülmeyen hastalardan 2 (%11,1)'inde çoklu organ yetmezliği ve ölüm saptandı. PH olan hastalardan 9 (%50)'unda multiorgan yetmezliği görüldüğü için PH tanısı alan hastalarda multiorgan yetmezliği görülme oranı istatistiksel olarak yüksek saptandı ( $p=0,04$ ).

**TABLO 3:** Çalışma grubunun laboratuvar sonuçları (n=43).

	Hipotermi öncesi	Hipotermi sonrası	p
Kordon kan gazı pH*	6,99 (6,92-7,00)	-	-
Kordon kan gazı baz eksiği*	(-17,0) [(-20,1)-(-16,0)]	-	-
Hemoglobin (g/dL)*	15,9 (14,5-18,7)	13,4 (11,3-15,5)	<0,05
Hematokrit (%)*	49,5 (43,3-56,1)	39,9 (33,8-46,7)	<0,05
Trombosit /mm <sup>3</sup> (µL)*	209000 (145250-259250)	141000 (86000-175000)	<0,05
Kan üre azotu (mg/dL)*	15,2 (10,7-21,2)	10,9 (9,3-14,2)	<0,05
Kreatinin (mg/dL)*	0,85 (0,80-1,09)	0,43 (0,35-0,55)	<0,05
Ürik asit (mg/dL)*	8,0 (6,8-10,0)	2,4 (1,7-3,9)	<0,05
Sodyum (meq/L)*	135 (132-137)	139 (136-142)	<0,05
Potasyum (meq/L)*	4,3 (3,8-4,5)	4,2 (3,9-4,6)	0,561
Kalsiyum (mg/dL) *	9,0 (8,4-9,5)	9,0 (8,1-9,4)	0,586
Fosfor (mg/dL)*	5,7 (4,7-6,7)	6,4 (5,7-7,3)	0,08
Aspartat aminotransferaz (U/L)*	130 (81-192)	75 (45-113)	<0,05
Alanin aminotransferaz (U/L)*	39 (18-85)	27 (20-56)	0,027
Gama glutamiltransferaz (U/L)*	129 (97-234)	79 (50-142)	<0,05
Alkalen fosfataz (U/L)*	202 (170-296)	141 (114-181)	<0,05

\*: Ortanca (IQR 25-75).

**TABLO 4:** Hipotermi tedavisi öncesinde PH saptanan hastaların kan basınçları ve RVSP değerleri.

	PH saptanan hastalar (n=18)		p
	Hipotermi öncesi	Hipotermi sonrası	
Sistolik kan basıncı (mmHg)*	72 (66-84)	73 (70-89)	0,42
RVSP/sistolik kan basıncı*	0,83 (0,80-0,96)	0,31 (0,20-0,45)	0,001
RVSP (mmHg)*	60 (57-81)	25 (14-38)	<0,05

\*: Ortanca (IQR 25-75).

PH: Pulmoner hipertansiyon, RVSP: sağ ventrikül sistolik basıncı.

**TABLO 5:** PH için verilen ilaç tedavileri ve ekokardiyografi bulguları.

İlaçlar	Hasta sayısı n (%)	Hipotermi tedavisi öncesi		Hipotermi tedavisi sonrası	
		RVSP	RVSP/sistolik kan basıncı oranı	RVSP	RVSP/sistolik kan basıncı oranı
İnotrop (Dopamin/dobutamin)*	18 (100)	60	0,83	25	0,31
Sildenafil *	5 (27,8)	80	0,96	33	0,45
Milrinon	1 (5,5)	85	0,92	35	0,40
Sildenafil+milrinon	1 (5,5)	90	1,08	40	0,47

\*: Ortanca.

PH: Pulmoner hipertansiyon, RVSP: sağ ventrikül sistolik basıncı.

PH tanısı konulduktan sonra 18 hastanın tamamı inotrop (dopamin, dobutamin) desteği aldı. Bu hastalardan 5'ine sildenafil, bir tanesine milrinon, 1'ine sildenafil ve milrinon tedavisi de ilave edildi. Hastaların hiçbirinde hipotermi tedavisi sonrasında ekokardiyografide PH saptanmadı, PH için verilmekte olan tedavileri kısa sürede (en az-en fazla: 3-7 gün) kesildi. Kullanılan ilaçlar ve ekokardiyografi bulguları **Tablo 5**'te verilmiştir.

Hipotermi tedavisinin devam ettiği süre boyunca sadece 2 hastaya kontrol ekokardiyografi (2. gün) yapıldığından kıyaslama yapılamadı.

Çalışmada ölen ve sağ kalan hastaların 1. gün RVSP değerlerine bakıldığında; yaşayan grupta (PH olan ve olmayanlar dâhil) ortanca (25-75 persentil), 54,5 (38,5-62,2) iken; kaybedilen grupta 58,0 (38,0-70,0) olarak bulundu ve istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,281).

Kaybedilen hastaların klinik ve ekokardiyografi verileri **Tablo 6**'da verilmiştir. Kaybedilen gruptaki 7 hastanın 5'inde PH saptanmış iken, 2'sinde PH saptanmamış idi. Vaka sayısı az olduğu için özellikler açısından istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

**TABLO 6:** Ölen hastaların klinik ve ekokardiyografik verileri (n=7).

Ölen hastaların özellikleri	n (%)
İnotrop ihtiyacı (+)	7 (100)
Mekanik ventilatör ihtiyacı (+)	7 (100)
Konvülsiyon	7 (100)
Pulmoner hipertansiyon (+)	5 (71,4)
Çoklu organ yetmezliği	7 (100)
Kordon kan gazı pH*	6,97 (6,92-6,99)

\*: Ortanca (IQR 25-75).

## TARTIŞMA

Yenidoğanlarda perinatal asfiksi sonucu persistan PH ortaya çıkabilmektedir.<sup>14</sup> Hipotermi tedavisinin en çok korkulan yan etkilerinden biri de PH'dir.<sup>8</sup> Neonatolojide HİE olan vakalarda kullanılan hipotermi tedavisi, aslında derin değil hafif-orta düzeyde bir hipotermidir. Bu nedenle bu potansiyel yan etkinin ortaya çıkmayacağı öngörülmüştür.<sup>12,15</sup> Çalışmamızda hipotermi uygulanan bebeklerde pulmoner basınç göstergesi olan RVSP değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasını yaptık.

Hipotermimin pulmoner vazokonstriksiyon yoluyla pulmoner vasküler direnci artırdığı gösterilmiştir.<sup>16,17</sup> Shah ve ark.nın sunduğu iki olguda, PH olan hastaların ısıtma sürecinde PH'ye bağlı klinik bulguların arttığı ve sonuçta ekstrakorporeal membran oksijenasyon ihtiyacı olduğu görülmüştür.<sup>18</sup> Lakshminrusimha ve ark.nın yaptığı çalışmada, günümüzde uygulanmakta olan hipotermimin normal sıcaklıkta olan hipoksik bebeklere göre PH'yi artırmadığı gösterilmiştir.<sup>19</sup> Çalışmamızda da PH olan ve hipotermi uygulanan bebeklerde hipotermi başlarken, soğutma evresinde ve hipotermi bittikten sonra kademeli ısıtma sürecinde PH'nin ağırlaştığını gösteren siyanoz, hipoksi gibi klinik bulgular görülmedi.<sup>13</sup>

Yum ve ark.nın çalışmasında, hipotermi öncesi ve/veya sonrasında ekokardiyografik sağdan sola şant varlığı, triküspit yetmezliği veya interventriküler septal düzleşme ve sol ventrikül fonksiyonlarının süpresyonu bulguları ile PH değerlendirilmiştir.<sup>12</sup> Çalışmamızda, bu bulgulara ek olarak; RVSP, RVSP/sistemik tansiyon oranları kullanılmıştır. Çalışmamızda klinik ve ekokardiyografik olarak hipotermi tedavisi öncesinde 18 (%41,9) hastada PH saptandı ve hastalar dopamin, dobutamin, milrinon ve/veya sildenafil tedavileri ile tedavi edilmişlerdir. Hastaların takibi sırasında postnatal 4. gününde yapılan ekokardiyografi sonuçlarına göre, hastaların pulmoner arter basınçlarının gerilediği izlendi ( $p<0,05$ ). Ayrıca, hipotermi tedavisi başladıktan sonra PH ve komplikasyonlarına bağlı tedavisi sonlandırılan hasta olmadı. Yum ve ark.nın yaptığı çalışmada, 2012-2016 yılları arasında, HİE tanısı ile hipotermi tedavisi uygulanan 116 hastanın 13'ünde persistan PH saptanmıştır.<sup>12</sup> Çalışma sonunda, PH olan bebeklerde PH olmayanlara göre benzer sonuçlar ile karşılaştığı için, PH varlığında da hipotermi uygulanabileceğini belirtmişlerdir.

PH tanısında altın standart tanı yöntemi, sağ kalp kateterizasyonudur. Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg ve üzerinde olması tanısaldır. Büyük çocuklar ve erişkinler için PH tanımlamasında ekokardiyografik olarak ölçülen RVSP değerinin 35 mmHg üzerinde olması kullanılmakta iken, bu kri-

terler erken yenidoğan dönemi PH tanısı için kullanışlı değildir.<sup>4</sup>

On bir çalışmanın derlendiği bir Cochrane metaanaliz çalışmasında, 1.505 geç preterm ve term bebek değerlendirilmiş; hipotermi uygulanan grupta mortalite %25, hipotermi uygulanmayan grupta ise %34 olarak bulunmuştur.<sup>20</sup> Shankaran ve ark.nın çalışmasında ise hipotermi uygulanan 102 hastadan 24 (%23,5)'ü eksitus olmuştur.<sup>15</sup> Çalışmamızda analiz edilen 43 hastadan 7 (%16,2)'si izlem sırasında kaybedildi. Çalışmamızda, hipotermi sırasında kaybedilen ve mekonyum aspirasyon sendromu olanlar hastalar çalışma dışında bırakıldığından, mortalite oranı açısından kıyaslama yapmayı uygun görmedik.

Çalışmamızın zayıf yönlerinden biri, brain natriüertik protein, troponin gibi kardiyak belirteçler tüm hastalarda bakılmadığı için kıyaslama yapılamamasıdır. Ayrıca, ekokardiyografik değerlendirme sıklığı (1. gün, 2. gün, 3. gün) fazla olabirdi. Ancak, çalışma geriye dönük olduğu için böyle bir değerlendirme yapılamadı.

## SONUÇ

Çalışmamızda, hipotermi tedavisi öncesinde PH saptanan tüm hastalarda PH'nin gerilediği görülmüş, hipotermi öncesi ve sonrası ölçülen RVSP değerlerinde, RVSP/sistemik tansiyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Yüksek pulmoner basıncın olduğu fetal dolaşımdan adaptasyon sürecine bağlı olarak, pulmoner basıncın kademeli olarak azalması tüm yenidoğanlarda beklenen bir süreçken, hipotermimin hipoksik bebeklerde bu süreci nasıl etkilediğini araştırdığımız çalışmamıza göre, ılımlı hipotermimin pulmoner basınç üzerine hipotermi tedavisini sonlandıracak kadar önemli bir etkisi görülmemiştir. Hipotermimin pulmoner arter basınçları üzerine olası etkilerinin daha kesin olarak ortaya konulabilmesi için çok sayıda deneysel ve prospektif klinik çalışmaya gereksinim vardır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde,*

çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Wu Y (author), Nordili DR, Weisman LE (section editor), Dashe JF (deputy editor). Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. UpToDate 2017. [Link]
2. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev. 2010;86(6):329-38. [Crossref] [PubMed]
3. Silveira RC, Procianny RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. J Pediatr (Rio J). 2015;91(6 Suppl 1):S78-83. [Crossref] [PubMed]
4. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. Semin Fetal Neonatal Med. 2015;20(4):262-71. [Crossref] [PubMed]
5. Gagnon MH, Wintermark P. Effect of persistent pulmonary hypertension on brain oxygenation in asphyxiated term newborns treated with hypothermia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(13):2049-55. [Crossref] [PubMed]
6. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. Circulation. 1984;70(4):657-62. [Crossref] [PubMed]
7. Patel N, Mills JF, Cheung MM. Assessment of right ventricular function using tissue Doppler imaging in infants with pulmonary hypertension. Neonatology. 2009;96(3):193-9. [Crossref] [PubMed]
8. Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. Front Pediatr. 2013;1:23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Endo M, Hata M, Saiki Y, Yamaki S, Tabayashi K. Hypoxia and cold stress on pulmonary venous obstruction. Pediatr Cardiol. 2001;22(4):292-6. [Crossref] [PubMed]
10. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Obstet Gynecol. 2014;123(4):896-901. [Crossref] [PubMed]
11. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976;33(10):696-705. [Crossref] [PubMed]
12. Yum SK, Seo YM, Kwun Y, Moon CJ, Youn YA, Sung IK. Therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy and reversible persistent pulmonary hypertension: short-term hospital outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(23):3108-14. [Crossref] [PubMed]
13. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Paediatr Respir Rev. 2015;16(3):157-61. [Crossref] [PubMed]
14. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. JAMA Pediatr. 2015;169(4):397-403. [Crossref] [PubMed]
15. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al; NICHD Neonatal Research Network. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2008;122(4):e791-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Benumof JL, Wahrenbrock EA. Dependency of hypoxic pulmonary vasoconstriction on temperature. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1977;42(1):56-8. [Crossref] [PubMed]
17. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2000;106(1 Pt 1):92-9. [Crossref] [PubMed]
18. Shah SK, Khan AM, Cox CS Jr. Pulmonary hypertensive crisis requiring ECMO associated with re-warming from whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy: clinical observations from a case series. Eur J Pediatr Surg. 2010;20(3):205-6. [Crossref] [PubMed]
19. Lakshminrusimha S, Shankaran S, Laptook A, McDonald S, Keszler M, Van Meurs K, et al. Pulmonary hypertension associated with hypoxic-ischemic encephalopathy-antecedent characteristics and comorbidities. J Pediatr. 2018;196:45-51.e3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. 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;(1):CD003311. [Crossref] [PubMed]