

Terapotik Hipotermide Nörogelişimsel Sonuçlar: Tek Merkez Deneyimi

Neurodevelopmental Outcomes in Therapeutic Hypothermia: A Single Center Experience

Kıymet ÇELİK¹, Zeynep ÜSTÜNYURT², Ezgi YANGIN ERGON³, Rüya ÇOLAK⁵, Senem ALKAN ÖZDEMİR², Özgür OLUKMAN⁴, Şebnem ÇALKAVUR⁵

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

² Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Gelişimsel Pediatri Bölümü, İzmir, Türkiye

³ Manisa Şehir Hastanesi, Yenidoğan Bölümü, Manisa, Türkiye

⁴ Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Yenidoğan Bölümü, Manisa, Türkiye

⁵ Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir, Türkiye



ÖZ

Amaç: Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), perinatal asfiksi sonucunda gelişen akut ve ilerleyici bir ensefalopati tablosudur. Genellikle HİE tanılı hastaların %15'i kaybedilirken, yaklaşık %25'inde nörolojik bozukluk görülmektedir. Bu çalışmada HİE tanılı hastalarda total vücut soğutma tedavisinin 18-36. aylarındaki nörogelişimsel sonuçlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2013-2014 yıllarında, HİE tanısı ile yatırılarak total vücut soğutma uygulanan hastalar dahil edildi. Taburculuk sonrası izlemlerine devam edilen bu hastaların 18-36 ay arasında nörolojik muayeneleri ve "Bayley Bebekler için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II" ile gelişimsel değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 17 hastanın ortalama mental gelişim endeksi (MDI) skoru 90.2±16.3, ortalama psikomotor gelişim endeksi (PDI) skoru 93.8±17.3, MDI skoru %11.8 (n:2) olguda <70, PDI skoru %5.9 (n:1) olguda <70, sağırılık ve serebral palsi %5.9 (n:1) olguda saptanmış olup, körlük hiçbir hastada saptanmadı. Toplam nörogelişimsel sorun oranı ise %17.6 (n:3) olarak saptandı.

Sonuç: HİE'li yenidoğanlarda hipotermi uygulamasıyla beraber orta ve ağır HİE'li olgularda mortalitenin azaldığı ve 18. ayda nörogelişimsel sonuçları olumlu etkilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda da terapotik hipotermi sonrası erken dönem nörolojik ve gelişimsel sorun oranları literatür ile benzer bulunmuştur. Ancak bu hastalarda minör bozuklukların saptanması için izlemlerin devamı gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hipoksik iskemik ensefalopati, Hipotermi, Yenidoğan

ABSTRACT

Objective: Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is an acute and progressive encephalopathy resulting from perinatal asphyxia. Approximately 15% infants with neonatal HIE die, whereas 25% exhibit subsequent neurological disabilities. In this study, it was intended to compare effects of total body cooling treatment administered for hypoxic-ischemic encephalopathy on neurological and developmental findings obtained at 18-36 months.



ÇELİK K
ÜSTÜNYURT Z
YANGIN ERGON E
ÇOLAK R
ALKAN ÖZDEMİR S
OLUKMAN Ö
ÇALKAVUR Ş

: 0000-0002-4522-6885
: 0000-0001-8297-2097
: 0000-0003-0836-7379
: 0000-0002-8732-7932
: 0000-0003-0474-7120
: 0000-0003-4006-0465
: 0000-0002-3820-2690

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu etik kurul onayı alındı (2016/89). Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **ÇELİK K:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **ÜSTÜNYURT Z:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **YANGIN ERGON E:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **ÇOLAK R:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **ALKAN ÖZDEMİR S:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **OLUKMAN Ö:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **ÇALKAVUR S:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atf yazım şekli / How to cite: Çelik K, Üstünyurt Z, Yangın Ergon E, Çolak R, Alkan Özdemir S, Olukman Ö ve ark. Terapotik Hipotermide Nörogelişimsel Sonuçlar: Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15: 99-103.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Kıymet ÇELİK

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yenidoğan Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
E-posta: kıymetcelikmd@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 13.04.2020

Kabul tarihi / Accepted : 10.06.2020

Elektronik yayın tarihi : 29.09.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.719789

Material and Methods: Patients who have been hospitalized between 2013 and 2014 in Neonatal Intensive Care Unit with a diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy and treated total body cooling were included. After discharge, neurological examinations of the patients were evaluated by developmental assessments with "Bayley Scales of Infant Development II" at 18-36 months.

Results: Mean MDI score of 17 patients was 90.2 ± 16.3 , and mean PDI score was 93.8 ± 17.3 . MDI scores were < 70 in 11.8% ($n = 2$) of all cases, and PDI scores were < 70 in 5.9% ($n=1$) of all cases. In 5.9% ($n=1$) of all cases, deafness and cerebral palsy were detected. Developmental disorder were found in 17.6% ($n=3$) of all cases.

Conclusion: The therapeutic hypothermia in newborns decreased mortality in moderate and severe HIE and improved neurodevelopmental outcomes at 18th month. In our study, early neurological and developmental problem rates after therapeutic hypothermia were found similar with the literature. However, long period follow-up is necessary to determine minor disorders in these patients.

Key Words: Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, Hypothermia, Newborn

GİRİŞ

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), perinatal asfiksi sonucunda gelişen akut ve ilerleyici bir ensefalopati tablosudur. Gelişmiş ülkelerde gelişmiş ülkelerde her 1000 canlı doğumda 0.5-1 oranında görülür (1). Türkiye’de, Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu’nun verilerine göre, sıklık binde 2,6, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar içinde %1.2 olarak saptanmıştır (2). HİE ilişkili mortalite yenidoğan yoğun bakımındaki tüm gelişmelere karşın yüksektir, yaşayan yenidoğanların ise %25’inden fazlasında serebral palsi (CP), gelişimsel ve bilişsel alanda gecikme/gerilik görülmektedir (3). Hipoksik iskemik bir durum kaynaklı serebral hasarın derecesi temel olarak nöronal nekroz, enflamasyon ile endojen koruma (akut faz yanıtı, iyileşme ve nöronal onarım gibi) arasındaki dengeye bağlıdır. Günümüzde HİE’nin tedavisinde nöroprotektif etkisi nedeniyle yer edinmiş olan hipotermi tedavisi uygulanmaktadır. Terapötik hipotermi’nin nöroprotektif etkisi, enflamatuvar kaskadın inhibisyonu, reaktif oksijen ürünlerinin üretiminin azalması, düşük oksijen tüketimi ve karbon dioksit üretimi ile metabolik hızın azaltılması ve endojen nöroprotektif etki gibi mekanizmaların modülasyonunu içerir (4-7). Yapılan çalışmalarda hafif derecede 72 saat uygulanan hipotermi’nin orta ve ağır HİE’li olgularda mortaliteyi azalttığı, 18. ayda yapılan değerlendirmelerde nörolojik ve gelişimsel alanda olumlu sonuçları olduğu gösterilmiştir. Hipotermi etkilerinin 6-7 yaşta da devamı konusunda yapılan çalışmalarda ölüm ve $IQ < 70$ oranının hipotermi uygulanan hastalarda daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir (8-12). Hipotermi tedavisinin olumlu sonuçları nedeniyle hafif HİE’li olgulara bile uygulanması gündeme gelmiştir. Ancak hafif HİE’li olgularda hipotermi’nin önerilmesi için hala yeterli kanıt bulunmamaktadır (13,14).

Taburcu edilen HİE tanılı bebeklerin erken dönem takiplerinde Bayley II ve son zamanlarda özellikle Bayley III motor ve psikososyal gelişimsel değerlendirme indeksleri kullanılmaktadır.

Bu çalışmada hipoksik iskemik ensefalopati tablosunda total vücut soğutma tedavisinin erken dönemde nörolojik ve gelişimsel sonuçlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’ne, 2013-2014 yılları arasında, hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile yatırılarak total vücut soğutma uygulanan hastalar dahil edildi. Etik kurul onayı alındı (2016/89). HİE tanısı 5. dakika Apgar skorunun 5 ve altında olması, kord kan gazı veya ilk 1 saatte alınan kan gazında metabolik veya miks asidoz varlığı ($pH < 7.0$, $BE < -12$), neonatal ensefalopati varlığı ve multiorgan yetmezliğinin olması ile konuldu. HİE tanısı alan ve klinik olarak orta veya ağır ensefalopati olarak değerlendirilen hastalara total vücut soğutma başlandı. HİE evrelemesi için Sarnat&Sarnat değerlendirmesi kullanıldı. Tüm hastalara toplam 72 saat süreyle hafif hipotermi ($33-34\text{ }^{\circ}\text{C}$) uygulandı. Soğutma işlemi Tecotherm Neo (Inspiration Healthcare, UK) (ASTEK Medikal, Türkiye) cihazı ile uygulandı. Hastaların gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, hipotermi başlama zamanı (saat), ilk muayenelerindeki Sarnat&Sarnat evresi, hastane yatış süresi, konvansiyonel EEG sonucu, kraniyal ve difüzyon MR sonucu ile taburculuk fizik muayenesi dosyalardan retrospektif inceleme ile kaydedildi. Taburculuk sonrası izlemlerine devam edilen bu hastaların nörolojik muayeneleri ve "Bayley Bebekler için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II" ile gelişimsel değerlendirmeleri yapıldı. Gelişimsel Pediatrist tarafından aile onamı alınarak, Bayley Bebekler için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II testi değerlendirildi. Bayley II ölçeği ile Mental Gelişim Endeksi (MDI) ve Psikomotor Gelişim Endeksi (PDI) belirlendi. Serebral palsi; anormal kas tonusu, kalıcı ya da abartılı primitif refleksler ya da hareket alanında gecikme ile ilişkili pozitif Babinski ile karakterize ilerleyici olmayan motor fonksiyon bozukluğu olarak tanımlandı. Nörolojik ve gelişimsel bozukluk (neurodevelopmental impairment) (NDI) aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile tanımlandı 1- Orta-ağır serebral palsi (CP), 2- Bilateral işitme kaybı ve/veya körlük, ve 3- MDI veya PDI puanının < 70 olması (15). İstatistiksel analiz SPSS for Windows, versiyon 22.0 ile yapıldı. Veriler, frekans, ortalama, ortanca ve standart sapmalar gibi temel istatistikler kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR

Çalışma döneminde total vücut soğutma uygulanan 21 hastadan ikisinin kaybedilmiş olması, 2 hastaya ulaşılamaması nedeniyle geriye kalan 17 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların %5.8 (1) Sarnat evre 1, % 82 (14) evre2, %12.2 (2) evre 3'dü. Evre 1 olarak değerlendirilen hasta izleminde konvülzyon geçirmesi üzerine hipotermi tedavisi uygulandı. Hastaların %76 (13)'sına

ilk 6 saat içinde hipotermi başlanırken, tamamına ilk 24 saate hipotermi başlandı. Hipotermi'nin erken sonlandırılmasına neden olacak herhangi bir yan etki gözlenmedi. Tüm hastaların hipotermi tedavisi 72 saatlik süreyle uygulandı. Hastaların %47 (8)'de EEG'de bozukluk (konvülzyon ve/ya da serebral disfonksiyon), %41 (7)'inde Kraniyal/Difüzyon MR'da patoloji (iskemi/kanama) saptandı. Taburculuk fizik muayenesi patolojik olan hasta oranı %29 (5) olarak saptandı. Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I: Hastaların demografik ve klinik verileri

	Ortalama ± SD
Doğum ağırlığı(gram)	3279±525
Doğum haftası	39±1.6
Erkek cinsiyet	%59(10)
Sezaryen doğum	%11(2)
Hastane yatış süresi*	12 (6-54)
cEEG bulgusu†	%47 (8)
Kraniyal MR bulgusu‡	%41(7)
Taburculukta patolojik nörolojik muayene	%29(5)

*Median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir, †Konvansiyonel elektroensefalografi, ‡Kraniyal Manyetik Rezonans görüntüleme

Tablo II: Hastaların nörogelişimsel sonuçları.

Değişkenler	Ortalama ± SD	En küçük	En büyük	%(n)
Değerlendirme zamanı (ay)	25.4± 5.8	18	34	-
MDI*	90.2 ± 16.3	49	110	-
PDI†	93.8±17.3	49	113	-
MDI<70	-	-	-	%11.8 (2)
PDI<70	-	-	-	%5.9 (1)
Serebral palsy	-	-	-	%5.9 (1)
Sağırılık	-	-	-	%5.9 (1)
Körlük	-	-	-	-
Nörogelişimsel bozukluk	-	-	-	%17.6 (3)

*Mental Gelişim Endeksi, †Psikomotor Gelişim Endeksi

Hastaların ortalama değerlendirme zamanı 25.4±5.8 ay olarak saptandı. Değerlendirmeye alınan hastaların ortalama MDI skoru 90.2±16.3, ortalama PDI skoru 93.8±17.3, MDI skoru %11.8 (2) olguda <70, PDI skoru %5.9 (1) olguda <70, sağırılık ve serebral palsy %5.9 (1) olguda saptanmış olup, körlük hiçbir hastada saptanmamıştır. Nörogelişimsel bozukluk ise tüm hastalar değerlendirildiğinde %17.6 (3) oranında saptanmıştır. Hastane yatış süresi ile MDI ve PDI skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Nörogelişimsel sonuçlar Tablo II'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada hipoksik iskemik ensefalopati tanılı hastalarda terapotik hipotermi sonrası erken dönem (18-36y) nörolojik

ve gelişimsel bozukluk oranı % 17.6 oranında saptanmıştır. Hastalardan MDI skoru <70 olanlar %11.8, PDI skoru <70 olanlar %5.9, serebral palsy oranı ise %5.9 saptanmıştır. Hipoksik iskemik ensefalopati, COOLCAP (cooling of head with a cap), NICHHD (The National Institute of Child Health and Human Development), neo. nEURO ve TOBY (total body hypothermia for neonatal encephalopathy trial) tüm vücut soğutma çalışmalarının erken dönem sonuçları yayınlanıncaya kadar yaklaşık %60 oranında mortalite ve nörogelişimsel bozukluk ile sonuçlanmaktaydı. Ancak bu çalışmaların sonuçlarına göre hipotermi ile mortalite, gelişimsel ve nörobilişsel bozukluk oranında azalma gözlenmiştir. Hipotermi uygulamasıyla beraber orta ve ağır HİE'li olgularda nörolojik problemler olmadan hayatta kalma oranının, hipotermi uygulanmayan gruba göre daha yüksek olduğu, serebral palsy ile orta ve ciddi engellilik oranının önemli oranda azaldığı gösterilmiştir (8-12). Orta ve ağır

enselopatide hipotermi uygulanan hastalar ile kontrol grubunun kıyaslandığı TOBY çalışmasında, 18. ayda Bayley Scales Of Infant Development II değerlendirmesinde tedavi grubunda PDI skoru <70, MDI skoru <70 ve serebral palsy oranları sırasıyla %24, 24, 28, kontrol grubunda ise %35, 34, 41 oranında saptanmıştır. Çalışmanın devamında aynı hasta grubunun 6-7 yaş döneminde yapılan değerlendirmesinde mortalite açısından fark saptanmazken, hipotermi grubunda kontrol grubundan daha fazla çocuk nörolojik anormallik olmadan ve daha iyi motor fonksiyon skorları ile hayatta kalırken, CP ve orta veya şiddetli sakatlık oranları kontrol grubuna göre daha düşüktü (12). COOLCAP çalışmasında 18-22 ayda hipotermi uygulanan hastaların Bayley II değerlendirmesi yapılarak elde edilen veriler ile bu hastaların 7-8 yaş döneminde özbakım, bilişsel ve motor fonksiyonları değerlendiren WeeFIM testi ile elde edilen veriler ile uyumlu olduğu ve hipoterminin uzun dönem olumlu etkilerinin devam ettiği belirtilmiştir. (16,17).

Orta ve ağır HİE tanılı hastalarda hipoterminin faydası net olmakla beraber hafif HİE'li olgularda henüz terapötik hipotermi uygulanmasını önerecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (13,14). Ancak Funder M. ve ark'larının (18) yaptığı multisentrik prospektif kontrollü çalışmada hipotermi uygulanmayan hafif HİE'li hastaların bilişsel skorlarının sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu, ancak hipotermi uygulanan orta HİE'li hastalar ile de benzer olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın verileri hafif HİE hastalarına hipotermi uygulaması sorusunu akla getirmekle beraber, orta HİE'li hastalarda da hipoterminin olumlu etkisini göz önüne sermektedir.

Hipoterminin sekonder enerji eksikliğinden önce, latent fazda uygulanması durumunda daha etkili olacağı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (19). Ayrıca selektif baş soğutma tedavisinde hedef sıcaklığın $34.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$, total vücut soğutma tedavisinde $33.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ olması ve tedavinin 72 saat sürdürülmesi önerilmektedir (20-24). Hipoterminin süresi ve derinliği ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı veriler olmakla beraber Shankaran S. ve ark'larının (25) yaptığı çalışmada daha uzun süreli (120 saat) ve derin hipotermi uygulanması (32°C) ile mortalitenin arttığı, ancak yaşayan hastalarda 18-22 ay nörolojik ve Bayley III ile yapılan değerlendirmede daha düşük engellilik oranına sahip olduğu da belirtilmiştir. Çalışmamızda ise hastalara 72 saat boyunca $33.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ sıcaklık hedeflenerek tedavi verilmiştir.

Çalışmada hipotermi uygulaması ve etkinliği gösterildikten sonra, hipotermi uygulanmayan grubunun alınamaması ya da hipotermi uygulanmayan grubun aynı yaş aralığında olmaması nedeniyle kontrol grubu alınamamış olup, veriler literatür verileri kıyaslanmıştır. Ayrıca tek merkez olması ve hasta sayısının düşük olması da çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda da 18-36 ay döneminde gelişimsel gerilik oranı çalışmalar ile benzer şekilde saptanmıştır. Bu hastalarda erken dönem değerlendirmesinin normal olması

durumunda bile minör sorunların belirlenmesi açısından özellikle okul dönemine kadar izlemlerine devam edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986;1:67-9.
2. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:123-9.
3. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:156-66.
4. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000;407:802-9.
5. Northington FJ, Graham EM, Martin LJ. Apoptosis in perinatal hypoxic-ischemic brain injury: how important is it and should it be inhibited? *Brain Res* 2005;50:244-57.
6. Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci* 2014;8:40.
7. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:287-92.
8. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al. China Study Group Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 2010;157:367-72.
9. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO. network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT. *Pediatrics* 2010;126:e771-8.
10. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Infant Cooling Evaluation Collaboration 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.
11. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Eunice Kennedy Shriver NI Neonatal Research CHD Network Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:2085-92.
12. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:140-9.
13. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally PJ, Pryce R, Teiserskas J, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020;105:225-8.
14. Prempunpong C, Chalak LF, Garfinkle J, Shah B, Kalra V, Rollins N, et al. Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *J Perinatol* 2018;38:80-5.
15. Bayley N. Bayley scales of infant development Manual. Psychological Corporation 1993:374.
16. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2008;152:55-8.

17. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2012;71:205-9.
18. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatr* 2019 ;174:48-55.
19. Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol* 2014;41:161-75.
20. Akula VP, Joe P, Thusu K, Davis AS, Tamaris JS, Kim S, et al. A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2015;166:856-61.
21. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, 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:c363.
22. 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.
23. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Part 15: Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S909-19.
24. Galinsky R, Dean JM, Lear CA, Davidson JO, Dhillon S, Wassink G, et al. In the Era of Therapeutic Hypothermia, How Well Do Studies of Perinatal Neuroprotection Control Temperature? *Dev Neurosci* 2017;39:7-22.
25. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:57-67.