

Derleme

# Yenidoğanda Tedavi Amaçlı Hipotermi Uygulamaları

Abdullah Barış Akcan, Mustafa Kul

## Özet

Doğum sırasında meydana gelen beyin hasarı hayatın en büyük trajedisidir. Etkilenen yenidoğanların neredeyse çoğu doğum öncesinde normal olmakta ve bunların büyük çoğunluğu ortadan ağıra doğru değişen şiddette ensefalopati ile ölmekte veya nörogelişimsel engellerle büyümeye devam etmektedirler.

Gelişmiş ülkelerde perinatal asfiksi canlı doğumların ortalama binde 1-2'sinde canlı doğumda bir görülen hipoksik iskemik ensefalopati ile ilişkilidir. Ancak bu duruma küresel bakış açıları tamamen farklıdır. Tüm dünyada her yıl yenidoğan ölümlerinin dörtte biri perinatal asfiksi ile ilişkilidir.

Hipotermi, hayatı tehdit eden boyutlarda asfiksiye maruz kalan yenidoğanlarda ilk efektif potansiyel nöroprotektif müdahaledir. Terapotik hipotermi, term veya geç preterm hipoksik iskemik infantlar da gelişmekte olan tedavi seçeneğidir. Soğutma, daha sık olarak kullanılmakta ve yenidoğan ünitelerinde kullanıma başlamaktadır. Bu derleme, hipotermi hakkında sistemik bir derlemedir ve hipotermiden ne beklenmesi gerektiğini anlama ihtiyacını vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Hipotermi, Yenidoğan, Hipoksik iskemik ensefalopati

Perinatal asfiksi ve bunun sonucunda ortaya çıkan hipoksik iskemik ensefalopati gelişmiş ülkelerde ortalama binde 1-2 canlı doğumda bir görülen önemli bir klinik sorundur (1). Gelişmekte olan ülkelerde ise yenidoğan ölümlerinin dörtte biri perinatal asfiksi ile ilişkilidir (2). Asfiksi sonrası nöron zedelenmesine yol açan patolojik işlem hakkında ki bilgilerimiz artıkça özellikle ikincil nöron zedelenmesinden korunma daha çok ilgi uyandırmaya başlamıştır (3).

Asfiksi plasental veya pulmoner gaz değişiminin kesilmesine bağlı olarak hipoksemi, hiperkapni ve metabolik asidoz kombinasyonu sonucu oluşan durumdur. Perinatal asfiksi tanısı için Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği (ACOG) kriterleri kullanılmalıdır. Bunlar hayatın ilk 1 saatinde pH <7.0, 5.dk Apgar skoru 0-3 arasında, baz açığı (BE) >16 ve 72 saat içinde çoklu organ yetmezliği gelişmesidir (4). Perinatal asfiksiye bağlı beyin hasarı hem prematür hem de matür bebeklerde nörolojik sekellerin en önemli nedenidir (5,6).

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), fetüs ve yenidoğan bebekte, plasental ve pulmoner gaz değişiminin bozulması ile oluşan sistemik hipoksi ve serebral kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan beyin zedelenmesidir (7). Hipoksik iskemik ensefalopatinin patogenezindeki birçok olay açıklanmış olmasına rağmen özellikle ağır olgularda tedaviye rağmen kalıcı komplikasyonlar sık görülmektedir.

Serebral palsinin %15-28 oranında sebebi HİE olarak saptanmıştır (8,9). Hipotermi tedavisi, selektif baş soğutması veya tüm vücut soğutması asfiktik infantlarda deneysel olarak faydalarının görüldüğü 1990 yılların geç dönemlerinden itibaren tartışılmaya başlanmıştır.

Hipoksik iskemik durumun yol açtığı beyin harabiyetinin biyokimyasal ve moleküler süreci koyun fetuslarında, fare yavrularında, domuzlarda ve insan dışı primatlarda çalışılmış ve bu konu ile ilgili değişik derlemeler yayınlanmıştır (10-14).

Bu derleme, HİE patofizyolojisini, perinatal asfiksiye sekonder HİE gelişme riski olan infantlara yaklaşımı ve bu tür hastalarda hipotermi uygulamasından bahsetmektedir.

## Perinatal Asfiksi Patofizyolojisi ve HİE Gelişimi

Yenidoğan bir bebekte akut beyin hipoksisi birçok sebepten dolayı meydana gelebilir. Beyine giden oksijen düzeyinde azalmaya (hipoksi) ve beyine giden kan akımında azalmaya (iskemi) yol açan herhangi bir sebep bu duruma yol açabilir. Akut perinatal olaylardan plasenta dekolmanı,

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Sorumlu Yazar:** Uzm. Dr. A.Barış Akcan

Adres: Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbiye Cd, Üsküdar, 34668, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 216 542 2020

Fax: + 90 216 3487880

E-mail: barisakc@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 06.06.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 07.04.2015

Tablo 1. HİE serebral hasar patogenezi

Primer Enerji Yetmezliği	Sekonder Enerji Yetmezliği
Eksitator amino asitlerin artmış salınımı ve azalmış geri alınımı	Mikroglial aktivasyon: İnflamasyon cevabı
Hücre membranları boyunca azalmış iyon dengesi	Caspase protein aktivasyonu: Apoptoz tetiklenmesi
Azalmış adenozintrifosfat üretimi	Büyüme faktörlerinde azalma
Serbest oksijen radikallerinin oluşumu	Eksitotoksik nörotransmitter birikimi
Lipaz ve proteinaz enzimlerinin aktivasyonu	Protein sentezinde azalma

Tablo 2. Sarnat ve Sarnat evrelemesi

Bulgu	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Stupor,koma
Kas tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksler/klonus	Hiperaktif	Hiperaktif	Alınamaz
Miyoklonus	Var	Var	Yok
Moro refleksi	Canlı	Zayıf	Alınamaz
Pupiller	Midriyatik	Miyotik	Anizokorik
Nöbetler	Yok	Sık	Deserebrasyon
EEG bulguları	Normal	Düşük voltajdan nöbet aktivitesine kadar değişken	Burst süpresyonu, izoelektrik aktivite
Süre	24 saatten az	1-14 gün	Birkaç gün-hafta
Sonuç	İyi	Değişken	Ölüm veya ağır sekel

umbilikal kord prolapsusu, uterus rüptürü, akut kan kayıpları risk faktörleri arasında sayılabilir (15).

Serebrovasküler otoregülasyonun bozulması ve bunun sonucu oluşan primer ve sekonder enerji yetmezliği HİE'nin serebral hasarlarının patogenezinin sorumludur (Tablo 1) (7,8).

Serebrovasküler otoregülasyon beynin normal fonksiyonel aktivitesini sağlayan sistemdir ve serebral kan akımını sabit tutmak için damarların kontraksiyon ve dilatasyon mekanizmalarını kullanır. Hipoksiye ikincil olarak yenidoğan beyni normal fonksiyonlarının idamesini sağlayabilmek için anaerobik metabolizmayı kullanır. Anaerobik metabolizma, adenozin trifosfat (ATP) düzeyinde hızlı azalmaya, laktik asit düzeyinde artmaya, normal metabolik aktivitede bozulmaya ve metabolik asidoza yol açar (16). Hücre içi pompaların etkinliğinin azalması sonucu beyin hücrelerinde sodyum, kalsiyum ve su birikir. Bu olayların sonucunda yağ asitlerinin birikimi, serbest oksijen radikallerinde artma, hücre apoptosisi ve hücre ölümleri görülür (16). Akut zedelenmeyi ve resusitasyonu takiben beynin oksidatif metabolizması kısmen veya tamamen düzelme yoluna gider ve bu dönem "latent faz" olarak adlandırılır. Buna karşın çoğu bu dönemde olan sıkıntılı bir ikincil bozulma dönemi görülür ve bu

faz "geç hasarlanma dönemi" olarak bilinir. Serebral perfüzyon ve oksijenasyon normal haline gelince hasarın ikinci aşaması 6-48 saat içinde meydana gelir. Bu dönemde nöron ve oligodendriogliom ölümleri oluşur. Reperfüzyonu takiben yavaş hücre ölümüne yol açan biyokimyasal süreç oldukça karışıktır. Kalsiyumun sitozolik birikimi, nitrik oksit dahil serbest radikallere maruz kalma, demir birikimine bağlı toksik etkiler ve mitokondrial disfonksiyon gibi başlangıçtaki hasarı devamlı hale getirecek birbirleriyle ilişkili birçok mekanizma mevcuttur. Beyin hücre hasarının ikinci kısmı hücreysel metabolizmanın restorasyonu ve elektroensefalografik aktivitenin süpresyonu ile karakterizedir (17).

Perinatal asfiksi, beyin zedelenmesinin derecesine göre HİE'ye dönüşür ve klinik olarak görülür hale gelir. Klinik nöbetler, zedelenmeyi takiben meydana gelen ensefalopatinin göstergeleridir (9,16,18,19). Klinik ensefalopati derecelendirilmesinde, infantın semptomlarına dayanan ve nöron hasarının derecesini belirleyen Sarnat ve Sarnat evrelendirilmesi kullanılmaktadır (20,21) (Tablo 2). Amplitüt-integrated elektroensefalogramda (aEEG) düşük voltaj veya burst süpresyon paterni orta-ağır HİE düşündürür (18). Hipoksik iskemik ensefalopatinin etkisini değerlendirmek için

beyin manyetik rezonans (MR) ve difüzyon MR çekilmesi için en uygun dönem postnatal 4. veya 5. gündür. Beyin MR da internal kapsülün arka bacağına hasar varlığı artmış serebral palsi riski ile, bazal ganglion, talamus ve hipokampusta hasar varlığı kötü nörolojik prognoz ile ilişkilendirilmiştir. İntrapartum hipoksi ve orta-ciddi ensefalopati tablosunda olan term infantlarda, *magnetik rezonans spektroskopisi* (MRS) çalışmaları nöron ölümünün bifazik modelini göstermektedir. Bu çalışmalar doğum sonrası ikincil enerji yetmezliği ile takip edilen normal serebral oksidatif metabolizmayı göstermektedirler. Hipoksinin derecesi, mortalite ve nörogelişim üstünde oldukça etkili olmaktadır (22). Bu yüzden terapotik “fırsat penceresi” asfiktik yenidoğanın resusitasyonu ile bozulmuş enerji metabolizmasının ve zedelenmesinin ikinci fazı arasında ki süredir. Nöron zedelenmesi, birçok mekanizmanın sonucu meydana gelmektedir.

Asfiktik ve deprese bebekler gebelik boyunca klinik uyarı vermeyebilirler. Doğum sırasında fetal kalp hızının değişken ve geç deselerasyonlarının varlığı hipoksik zedelenme riski bulunan stres altındaki infantın göstergesi olabilirler (16). Primer olarak nöron zedelenmesi riski term infantlarda daha belirgindir. Çünkü term infantlarda beyin kan akımı ve metabolik aktivitesindeki değişiklikler gebeliğin 34. haftasından sonra görülmektedir.

### Hipotermi ve Nöronal Korunma

Hipoterminin, HIE tedavisinde kullanımı 1950’li yıllarda başlamıştır. Asfiktik infantların spontan solunumları başlayana kadar soğuk su küvetlerinde tutulmalarının bildirildiği izole raporlarla hipotermi tedavisi literatürde görülmeye başlamıştır (23). Hipoterminin neden nöroprotektif olduğuna dair birçok mekanizma tartışılmaktadır (Tablo 3) (7,8).

Hipotermik nöron korunmasının spesifik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Özellikle latent fazda programlanmış hücre ölümünü (apoptozis) baskılaması ayrıca serbest radikal üretimini ve eksitator aminoasitlerin salınımını azaltmasının başlıca etki mekanizması

Tablo 3. Hipoterminin nöroprotektif etki mekanizması

Serebral metabolizmayı azaltır, ödemden korur
Enerji kullanımını azaltır
Sitotoksik aminoasit ve nitrik asit birikimini azaltır
Serbest radikal aktivitesini azaltır
Apoptozu inhibe eder
Beyin hasarını azaltır

olduğu düşünülmektedir. Edwards ve ark. (24) 1995 yılında domuz yenidoğanlarında yaptıkları bir çalışmada resusitasyonu takiben yapılan 12 saatlik hipotermi uygulamasının apoptotik hücre sayısını azalttığını fakat nekrotik hücre sayısına etkisi olmadığını göstermişlerdir. Hipotermi aynı zamanda nöronları serebral metabolizma hızını azaltarak da korumaktadır. Hipoksi, özellikle iskemiden etkilenmiş beyin bölümlerinin glutamat alımını azaltarak, nitrik oksit ve serbest radikallerin üretiminin azalmasına yol açmaktadır (24). Birçok term ve preterm hayvan deneyi çalışmaları, hipoksik iskemik zedelenmeden hemen sonra beyin ısısındaki 2-3°C’lik azalmanın enerji tüketimini azalttığı, performans test sonuçlarını artırdığı ve/veya histolojik olarak nöron kaybını azalttığı gösterilmiştir (26-29).

Koyun fetuslarındaki çalışmalar hipoksik iskemiyi takiben 90 dakika -5.5 saat içinde başlatılan ve 48-72 saat süreyle beyin 32-34°C’ye kadar soğutan işlemin, parasagittal nöronal hasarı azalttığını ortaya koymuştur (11,30,31). Hayvan çalışmalarından yola çıkılarak, beyin hasarını takiben mümkün olan en erken zamanda tercihen ilk iki saatte (ilk altı saati aşmamak kaydıyla) beyin soğutma işleminin başlatılması ve beyin etkili soğuması için tüm vücudun soğutulması rektal ısının 32-34°C’ye düşürülmesi önerilmektedir (32).

Rektal ısıdaki daha düşük azalma ile sadece başın soğutulmasının 48-72 saat boyunca yapılması gerekmektedir. Yenidoğan hayvanlarda optimal yeniden ısıtma test edilmemiş olmasına karşın, yetişkin hayvan çalışmaları yeniden ısıtmanın yavaş yapılmasının tercih edilmesi gerektiğine işaret etmektedir (32).

Sonuç olarak, hipotermi uygulaması ile serebral metabolizma azalmakta, adenosin trifosfat (ATP) depoları korunmakta ve serbest radikaller daha az açığa çıkmaktadır.

### Klinik Çalışmalar

1955 yılında Westin ve ark. (33) hipoterminin perinatal asfiksi konusunda yararlı olduğunu gösterdiler. Buna karşılık Gunn ve Azzopardi ekiplerinin çalışmalarına kadar sistemik pilot çalışma yapılmadı (34,35). Thorosen ve Whitelow ise başın ve tüm vücudun 72 saate kadar soğutulmasını sağlayan ve önemli yan etkileri olmayan basit yaklaşımları tanımladılar (36). Bu çalışmalardan çıkan sonuç 72 saat boyunca oluşturulan hafif hipoterminin sıklıkla bradikardi oluşturmasına karşın, şiddetli hipotansiyon, pulmoner fonksiyonlarda bozulma, kan viskozitesinde, elektrolitlerde ve pıhtılaşmada dengesizlik gibi komplikasyonlara yol açmadığı şeklindeydi.

Shankaran ve ark. (37) total vücut soğutmasının ciddi kısa dönem komplikasyonlara neden olmadığını doğruladılar. Birçok hayvan çalışmasından elde edilen kümülatif kanıt ve bebeklerde terapötik hipotermi etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin ikna edici sonuçlar, daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmaların planlanmasına yol açmıştır.

2010 yılında Shah PS tarafından, literatür taranarak, hipotermi yaklaşımının uygulandığı 19 çalışma (13 tanesi klinik uygulama) incelenmiş ve meta analiz verileri yayınlanmıştır (38). Bu çalışmalarda toplam 1440 olgu randomize olarak değerlendirilmiştir. Ortalama 56 olgu, hafif HİE olarak rapor edilmiştir (34,39-42). Yedi çalışmada sistemik hipotermi uygulanmıştır (37,40,41,43-46). Altı çalışmada selektif baş soğutması uygulanmıştır (21,34,39,42,47,48). Tüm çalışmalarda, hipotermi doğumdan itibaren ilk altı saat içinde uygulanmıştır. Sistemik hipotermi, soğuk su içeren plastik çanta ile veya soğutucu battaniye ile veya HotCold Jel paketleri ile sağlanmıştır (40,41,49). Selektif baş soğutması ise dolaşan soğuk su içeren bir başlık ile yapılmıştır. Bir çalışma da (40,49) soğutma işlemi 48 saat sürerken, diğer çalışmalar da 72 saat sürmüştür. Olgular tekrar ısıtılırken saatte 0.5 °C vücut ısısı artacak şekilde ısıtılmışlardır.

Kontrol grubuyla kıyaslandığı zaman hipotermi uygulanan olgularda mortalite riski ve orta-ciddi nörogelişimsel kayıp gelişme riski, serebral palsy, ciddi görme kaybı, kognitif fonksiyonlar da gecikme, psikomotor gerilik riskinde belirgin azalma saptanmıştır (38).

Epilepsi riski veya ciddi işitme kaybı gelişmesi açısından gruplar arasında fark tespit edilememiştir (38).

Güvenlik verileri karşılaştırıldığı zaman hipotermi uygulanan olgularda aritmi ve trombositopeni gelişme riski artmış olarak bulunmuştur. Ancak raporların hiçbirinde bu yan etkilerin klinik bir etkisi olduğu bildirilmemiştir. Organ disfonksiyonu gelişmesi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (38).

Beş çalışmada, ensefalopati ciddiyetinin yol açtığı sonuçlar değerlendirilmiştir (21,34,45,46,48). Orta derece de ensefalopatisi olan hipotermi uygulanan olgu grubunda; mortalite, orta-ciddi nörogelişimsel gerilik gelişmesi riski azalmış olarak bulunmuştur.

Yedi çalışmada sistemik hipotermi uygulanmıştır (37,40,41,43-46). Beş çalışmada selektif baş soğutması uygulanmıştır (21,34,39,42,48). Bu çalışmalar hipotermi uygulama şekli açısından karşılaştırıldıklarında; mortalite, nörogelişimsel gerilik, kognitif

fonksiyonlarda gecikme, psikomotor gerilik ve serebral palsy oranlarında sistemik hipotermi uygulanan grupta azalma olduğu görülmüştür. Selektif baş soğutması uygulanan olgu grubunda ise, mortalite ve nörogelişimsel gerilik gelişme oranlarında azalma görülmüştür. Diğer faktörlerde fark saptanmamıştır.

Beş çalışmada hedef sıcaklık  $>34^{\circ}\text{C}$  (21,34,37,42,48), yedi çalışma da ise  $\leq 34^{\circ}\text{C}$  olarak kabul edilmiştir (39,41,43,44,45,46,50). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman  $\leq 34^{\circ}\text{C}$  hipotermi uygulanan grupta, mortalite, nörogelişimsel gerilik, kognitif fonksiyonlarda gecikme, serebral palsy riskinde azalma tespit edilmiştir.  $>34^{\circ}\text{C}$  olan grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman yukarıda ki parametreler açısından anlamlı fark iki grup arasında bulunmamıştır.

Sonuç olarak Shah PS, yaptığı bu metaanaliz sonucunda, term ve terme yakın yenidoğan infantlar da HİE tedavisinde hipotermi uygulamalarının güvenli ve efektif bir tedavi yaklaşımı olduğunu vurgulamaktadır. Ancak hipotermi uygulanan olguların uzun dönem takiplerinin de gerektiğini belirtmektedir (38).

### Terapötik Hipotermi Uygulama Kriterleri ve Teknikleri

Hipotermi oluşturmak amacıyla kullanılan ideal bir cihazın istenen hedef sıcaklığa hemen düşürebilmesi, bu sıcaklığı genellikle 72 saat boyunca koruyabilmesi, yavaş ve kontrollü bir şekilde tekrar ısıtmayı ( $0.2-0.5^{\circ}\text{C/saat}$ ) sağlayabilmesi önemlidir (51). Alet; kolaylıkla kullanılabilir, hemşirenin veri toplamasına çok az ihtiyaç gösteren, titreme gibi yan etkilere yol açmayan özelliklere sahip olmalıdır.

Hipotermi başlama kriterleri (ACOG);

1. 36.gebelik haftasında büyük bebek ilk 8 saatinde gelmiş olmalı, ayrıca

-10. dk APGAR skoru  $<6$  veya

-ilk 60 dk pH $<7.0$  veya BE  $>16$  veya

-en az 10 dk süreyle resüsitasyon yapılmış olan bebekte letarji, stupor, koma hali veya klinik nöbet veya aEEG'de 30 dakika süreyle anormal zemin aktivitesi veya nöbet varlığında hipotermi başlanmalıdır (52,53).

Hipotermi tedavisinin indüksiyon, idame ve yeniden ısıtma olmak üzere üç fazı bulunmaktadır (52). İndüksiyon fazı (Faz 1), hızlı olmalı ve genellikle 30-120 dakika sürmelidir. İdame fazı (Faz 2) 72 saat sürmeli ve eğer mümkünse ısıda çok az dalgalanma olmalıdır. Yeniden ısıtma fazı (Faz 3) yavaş olmalı ve ısıda ki artış kontrollü olmalıdır ( $0.2-0.5^{\circ}\text{C/saat}$ ) (Tablo 4).



cm mesafede olmalıdır. Daha fazla veri ve çalışma yapılana kadar klinisyenler bu protokollere uymaktadırlar (52). Elle kontrol edilen cihazlar da hemşire ekibi tarafından daha sık verilerin kontrolü gerekebilir (43). Jel paketleri ve buz; soğutma metodu olarak kullanıldığında, subkutan deri nekrozundan olguların korunmasını sağlamak amacıyla pozisyon değişikliği gerekebilir.

Hipotermi tedavisinin etkinliğini artırmak için uygun ventilasyon ve perfüzyonu sağlamak, yeterli sedasyon yapmak, glükoz ve diğer elektrolit bozukluklarını tedavi etmek, vücut ısısı ve idrar çıkışı gibi vital bulguları monitorize etmek, konvülsiyonları tedavi etmek ve sürekli aEEG takibi yapılması gereken destek tedavilerdir.

Yeniden ısıtma yavaş yapılmalı ve saatte 0.2-0.5 °C aralığında olmalıdır. Her ne kadar bu uygulama kuvvetli delillere dayanmasa da, özellikle yapılan bazı hayvan çalışmalarında hızlı yeniden ısıtmanın morbiditeyi olumsuz etkilediği vurgulanmıştır (56,57). Hızlı yeniden ısıtmanın periferik vazodilatasyona yol açarak hipotansiyona veya elektrolit imbalansına (hipoglisemi ve hiperkalemi) yol açtığına dair spekülasyonlar bulunmaktadır ancak bu bulgular şu ana kadar hiçbir randomize kontrollü çalışmada rapor edilmemiştir. Kardiyopulmoner bypass sonrası hızlı yeniden ısıtmanın vücut ısısı normal olsa da beyin hipertermisine yol açtığı gösterilmiştir (58).

Beyin ısıdaki çok küçük değişikliklere hassastır. Hiperterminin nörotoksik etkileri artırdığı gösterilmiştir (59). Randomize kontrollü çalışmalarda standart tedavi grubunda ki infantlarda ilk üç gün içinde preksia geliştiği gözlenmiştir (21,43,46). Preksia ile kötü nörolojik prognoz arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (18,60).

### Hipotermi Ekipmanları

Manüel ve yarı otomatik soğutma ekipmanları kullanılmaktadır.

*Blanketerol, cincinatti sub-Zero (Cincinnati Sub-Zero Products, Inc., Cincinnati, OH, USA)*, Amerika'da ki çalışmalarda kullanılan soğutma cihazıdır (37,46). Dolaşan su ile soğutma ve ısıtmayı sağlamaktadır. Bu alette, kullanmadan önce su ısısı 5°C 'ye yaklaşık 15 dakika soğutulmuş düşürülür. Yeniden ısıtma fazı otomatik değildir ve saatlik elle manipulasyon gerekmektedir.

*Tecotherm TSmed 200 N. Tecotherm (Tecotherm TS 200; Tec-Com, Halle, Almanya)* Azzopardi ve ark. (43) çalışmasında kullanılan

cihazdır. Elle kontrol edilen bir soğutma cihazıdır.

*Olympic Cool-Cap™ (Olympic Medical Cool Care System, Olympic Medical, Seattle, WA, USA)*, üç ana kısımdan oluşmaktadır:

a) Kontrol sistemi: operatör sistemi kontrol eder

b) Soğutma ünitesi: sabit su soğutucusu

c) Soğutucu başlık: İnfantın derisine yakın ve içerisinde suyun dolaştığı ve dış bir başlıkla kaplı bölüm

İstenen başlık soğutma ısısına (8-10 C) ulaşmak için dışta yer alan başlık yalıtılmıştır ve yansıtıcı metal folye ile kaplanmıştır. Bu folye sayesinde radyan ısıtıcı ısısından minimal etkilenebilir. Soğutucu kap disposabledır. Cool-cap sistemi daha kompleks ve daha pahalı bir sistemdir. Yaklaşım, baş ısısını yüzey soğutması ile sağlamaktır. Deneysel çalışmalar, selektif baş soğutma ile çok küçük ısı değişikliklerinde dahi beyin yüzeyinde belirgin ısı değişiklikleri olduğunu göstermiştir (52,61). Bu cihaz 1800 gram ve üzerinde doğan bebeklerde FDA onaylıdır ve İngiltere'de < %3 merkez selektif baş soğutma tekniğini kullanmaktadır.

*CritiCool™ (MTRE, Charter Kontron, Milton Keynes, UK)*, dolaşan su ile ısı kontrolünü sağlayan bir cihazdır. İngiltere'de ki bazı transport merkezlerinde bu cihaz kullanılmaktadır (52,62).

Buz ve jel paketleri (63,64), fanlar (65), su şişeleri (66), hipotermi tedavisinde uygulanan diğer yöntemlerdir.

### Hipotermi Tedavisinin Başlıca Komplikasyonları

Hipotermi sinus bradikardisine yol açabilmektedir. Atrial pacemaker ve kardiak iletiyi yavaşlatmaktadır (21,46,67). QT intervali de uzayabilir. Erişkin hipotermi çalışmalarında gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar arasında sinus bradikardisi, kardiak aritmi, hiperviskosite ve pulmoner vasokonstrüksiyona ikincil gelişen pulmoner hipertansiyon sayılabilir (68,69). Eicher ve ark. (40) hipotermi uygulanan infantlarda inhale nitrik oksit tedavisi gerektiren pulmoner hipertansiyon vakaları rapor etmişlerdir. Ancak üç geniş hipotermi çalışma grubunun verileri, hipotermi uygulanan ve uygulanmayan infantlarda gelişen persistan pulmoner hipertansiyonlu vaka sayısında fark olmadığını bildirmişlerdir (21,43,46).

Hipotermi; trombosit disfonksiyonu, artmış fibrinolitik aktivite, protrombin zamanı ve parsiyel thromboplastin zamanı testlerinde uzamanın olduğu koagülasyon anormalliklerine

de yol açmaktadır (70). Trombositopeni, hipotermi çalışmalarında rapor edilmiştir (21,34,40,46,71). Hipotermi deneysel hayvan çalışmasında intrakranial kanamaya yol açmamıştır (72). Yenidoğan term infantlarda yapılan bir çalışmada da, rektal ısı 30 °C olacak şekilde derin tüm vücut soğutmanın güvenli olduğu bildirilmiştir (73).

Hipotermi, antidiüretik hormon sekresyonunu baskılamaktadır. Deneysel hayvan modellerinde hipotermi renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ilişkisi olduğu bildirilmiştir (74). Buna rağmen yapılan beş çalışmanın metaanalizinde, hipotermi uygulamasının idrar çıkarımı üzerine istatistiksel olarak etkisi olmadığı bildirilmiştir (71).

Erişkinlerde yapılan çalışmalar, hipotermi immunsupresyon ve antienflamatuvar etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (68,69). Buna rağmen yapılan beş çalışmanın metaanalizinde sepsisli hastalarda hipotermi enfeksiyon riskini artırmadığı bildirilmiştir. Bunu sepsisli bebeklerdeki antibiyotik kullanımının olası bir riski maskeleyeceği şeklinde yorumlamışlardır (71).

≤ 40 mmHg kan basıncı hipotansiyon olarak kabul edilince, tüm vücut ısıtması yapılan olgularda, baş soğutmasına göre daha sık hipotansiyon gözlenmiştir (67). Yapılan daha küçük çapta ve randomize olmayan bir çalışmada her iki hipotermi uygulamasında hipotansiyon veya trombositopeni gelişimi riski açısından fark olmadığı bildirilmiştir (75). Benzer bulgular deneysel bir hayvan çalışmasında da bildirilerek her iki soğutma yönteminin sistemik, biyokimyasal veya histopatolojik etkileri açısından farklı olmadığı vurgulanmıştır (76).

Hipotermi diğer yan etkileri hiperkalsemi ve subkutan yağ nekrozudur (77).

Sonuç olarak spekülatif bir yorumlama olsa da, hipotermi uygulamalarında hedef ısı; selektif baş soğutma için rektal 34.5°C, tüm vücut soğutma için ise özofajiyal 33.5°C olarak uygulanırsa olası klinik yan etkiler açısından belirgin fark olmamaktadır (21,46,67).

### Sonuç

Günümüzde deneyimli merkezlerde belli protokollere uyularak hipotermi tedavisi uygulamaları yapılmaktadır. Bu uygulama orta-ağır HİE'si olan term ve terme yakın infantlarda prognozun daha iyi olmasını sağlamak amacıyla yapılmaktadır. Peripartum asfiksiyi takiben meydana gelen mortaliteyi, major nörogelişimsel defektleri artırmadan düşürmektedir. Bu şu anlama gelmektedir; eğer bir infant hipoksi atağından sağ çıkmayı başarırorsa hipotermi uygulamaları serebral palsi veya kognitif gerilik

gelişme riskini azaltabilir. Tüm dünyada terapötik hipotermi uygulamaları giderek artan oranda kullanılmakta ve belirli protokollere bağlı kalarak uygulanmaktadır (62,78,79,80). İlk 6 saatte başlanan ve 72 saat süreyle devam edilen hipotermi tedavisinin ölümü ve sakatlığı azalttığı (Tedavi edilmesi gereken sayı (NNT): 6), ayrıca yaşayanlarda normal nörolojik duruma sahip hasta sayısını artırdığı (Tedavi edilmesi gereken sayı (NNT): 8) metaanalizlerde bildirilmiştir (81).

2007 yılında Jacobs ve ark. (71) tarafından HİE gelişen yenidoğanlarda hipotermi uygulamaları bir metaanalizde değerlendirilmiştir. Bu analizde, sekiz randomize kontrollü çalışma, orta/ciddi ensefalopatisi olan ve intrapartum asfiksi delili olan 638 term infant değerlendirilmiştir. Terapötik hipotermi uygulamalarının, mortalite oranlarında ve 18 ayağa kadar olan nörogelişimsel yetersizlikler de istatistiksel olarak anlamlı azalmaya yol açtığı ve hipotermi yan etkisi olarak trombositopeni ve inotrop ihtiyacı gösteren hipotansiyon gelişebileceği bildirilmiştir (71).

Sonuç olarak şu andaki bilgi birikimi ve konunun bilinmeyen noktaları göz önünde bulundurulduğunda terapötik hipotermi asfiktik yenidoğanlarda gerek normal nörolojik durumu sağlamada gerekse sakatlık ve ölümü azaltmada etkinliği kanıtlanmış tek tedavi modelidir. Ancak hipotermi tedavisi uygulanan her 6-8 hastadan birinde bu olumlu etkilerin elde edilebileceği bilinmelidir. Bu nedenle hipotermi uygulayacak olan klinisyenler mevcut verilerin sınırlarını bilerek ebeveyn ve aileleri bilgilendirmelidirler.

### Hypothermia Applications for the Treatment in Newborn

#### Abstract

*Brain injury, around the time of birth, is the greatest tragedy of life. Nearly all affected newborns were normal before birth, and the majority of those with moderate to severe encephalopathy will either die or go on to develop neurodevelopmental disabilities.*

*In developed countries, perinatal asphyxia associated with moderate-to-severe hypoxic-ischemic encephalopathy occurs at an approximate rate of 1 to 2 per 1000 live births. However, global perspectives on this condition are entirely different. Worldwide, about a quarter of neonatal deaths are annually associated with perinatal asphyxia.*

*Hypothermia is the first effective potential neuroprotective intervention for newborns who are critically ill following a life-threatening asphyxial insult. Therapeutic hypothermia is an emerging therapy choice for hypoxic-ischemic encephalopathy in the term or late preterm infant. Cooling is used more widely and has been introduced in neonatal*

**units. This review is a systemic review about hypothermia and emphasizes the need to understand what to expect about hypothermia.**

**Key words: Hypothermia, Newborn, Hypoxic-ischemic encephalopathy**

### Kaynaklar

1. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(6):1391-1394.
2. Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365(9462):891-900.
3. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatal* 2000; 5(1):3-16.
4. ACOG Committee Opinion. Number 326, December 2005. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6):1469-1470.
5. Badr Zahr LK, Purdy I. Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. *J Perinat Neonatal Nurs* 2006; 20(2):163-175.
6. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. The timing of neonatal brain damage. *Biol Neonate* 2006; 90(3):145-155.
7. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. In Volpe JJ (ed). *Neurology of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders 2001:331-394.
8. Seetha Shankaran. Neonatal Encephalopathy: Treatment with hypothermia. *Neoreviews* 2010; 11(2):85-92.
9. Rutherford MA, Azzopardi D, Whitelaw A, Cowan F, Renowden S, Edwards AD, et al. Mild hypothermia and the distribution of cerebral lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2005; 116(4):1001-1006.
10. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after post ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res* 1999; 46(3):274-280.
11. Laptok AR, Shalak L, Corbett RJ. Differences in brain temperature and cerebral blood flow during selective head versus whole body cooling. *Pediatrics* 2001; 108(5):1103-1110.
12. Wagner BP, Nedelcu J, Martin E. Delayed postischemic hypothermia improves long-term behavioral outcome after cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res* 2002; 51(3):354-360.
13. Tooley JR, Satas S, Porter H, Silver IA, Thoresen M. Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective. *Ann Neurol* 2003; 53(1):65-72.
14. Roelfsema V, Bennet L, George S, Wu D, Guan J, Veerman M, et al. Window of opportunity of cerebral hypothermia for post ischemic white matter injury in the near term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24(8):877-886.
15. Long M, Brandon DH. Induced hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007; 36(3):293-298.
16. Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther* 2006; 28(9):1353-1365.
17. 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(3):480-484.
18. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007; 119(5):912-921.
19. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD003311.
20. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33(10):696-705.
21. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9460):663-670.
22. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, et al. Relation of deranged cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39(11):718-725.
23. Thoresen M, Whitelaw A. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(2):111-116.
24. Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxic-ischemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217(3):1193-1199.
25. Globus M, Alonso O, Dietrich W, Busto R, Ginsberg MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995; 65(4):1704-1711.
26. Laptok AR, Corbett RJ, Sterett R, Burns DF, Tollefsbol G, Garcia D. Modest hypothermia provides partial neuroprotection for ischemic neonatal brain. *Pediatr Res* 1994; 35(4):436-442.



27. Laptook AR, Corbett R, Sterett R, Burns D, Garcia D, Tollefsbol G. Modest hypothermia provides partial neuroprotection when used for immediate resuscitation after brain ischemia. *Pediatr Res* 1997; 42(1):17-23.
28. Thorosen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M, Kirkbride V, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxiaischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1995; 37(5):667-670.
29. Gunn AJ, Gunn TR, Roelfema V, Guan J, George S, Gluckman P, et al. Is cerebral hypothermia a possible neuroprotective strategy after asphyxia in the premature fetus? *Pediatric Research* 2001; 49(4): 435A.
30. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling before post ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998; 102(5):1098-1106.
31. Roelfsema V, Bennet L, George S, Wu D, Guan J, Veerman M, et al. Window of opportunity of cerebral hypothermia for post ischemic white matter injury in the near term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24(8):877-886.
32. Higgins RD, Raju TN, Perlman J, Azzopardi DV, Blackmon LR, Clark RH, et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *J Pediatr* 2006; 148(2):170-175.
33. Westin B, Enhorn G. An experimental study of the human fetus with special reference to asphyxia neonatorum. *Acta Paediatr* 1955; 44 (Suppl 103):79-81.
34. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborns infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998; 102(4):885-892.
35. Azzopardi A, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2000; 106(4):684-694.
36. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infant with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000; 106(1):92-99.
37. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, Ehrenkranz RA, Donovan EF, Fanaroff AA, et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics* 2002; 110(2):377-385.
38. Shah PS. Hypothermia: a systemic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(5):238-246.
39. Akisu M, Huseyinov A, Yalaz M, Cetin H, Kultursay N. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69(1):45-50.
40. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005; 32(1):11-17
41. Jacobs SE, Stewart M, Inder TE, Doyle LW, Morley C, for the ICE Collaboration. "ICE": the Australian cooling trial for hypoxic-ischemic encephalopathy-in-hospital outcomes. in: Conference proceedings: hot topics in Neonatology. 8 Dec 2008.
42. Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2006; 26(3):180-184.
43. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361(14):1349-1358.
44. Bhat MA. Re: Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91(6):F464.
45. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, Cowan FM, Acolet D, Iwata O, et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9641):801-803.
46. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(15):1574-1584.
47. Compagnoni G, Bottura C, Cavallaro G, Cristofori G, Lista G, Mosca F. Safety of deep hypothermia in treating neonatal asphyxia. *Neonatology* 2008; 93(4):230-235.
48. Zhou WH, Shao X, Cheng G. Efficacy and safety of selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. In: Conference proceedings: hot topics in Neonatology, 2006.
49. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol* 2005; 32(1):18-24.
50. Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91(2): F127-F131.
51. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of

- neurological injuries. *Lancet* 2008; 371(9628):1955-1969.
52. Robertson NJ, Kendall GS, Thayyil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(5):276-286
  53. Gunn AJ, Gluckman PD. Head cooling for neonatal encephalopathy: the state of the art. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(3):636-651.
  54. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37(7 Suppl):186-202.
  55. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81(1):F19-F23.
  56. Enomoto S, Hindman B, Dexter F, Smith T, Cutkomp J. Rapid rewarming causes an increase in the cerebral metabolic rate for oxygen that is temporarily unmatched by cerebral blood flow. A study during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anaesthesiology* 1996; 84(6):1392-1400.
  57. Maxwell WL, Watson A, Queen R, Conway B, Russell D, Neilson M, et al. Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective. *J Neurotrauma* 2005; 22(8):873-884.
  58. Bissonnette B, Holtby H, Davis AJ, Pua H, Gilder FJ, Black M. Cerebral hyperthermia in children after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesiology* 2000; 93(3):611-618.
  59. Busto R, Globus M, Dietrich W, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989; 20(7):904-910.
  60. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics* 2008; 122(3):491-499.
  61. Iwata S, Iwata O, Thornton JS, Shanmuqalinqam S, Bainbridge A, Peebles D, et al. Superficial brain is cooler in small piglets: neonatal hypothermia implications. *Ann Neurol* 2006; 60(5):578-585.
  62. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child* 2009; 94(4):F260-F264.
  63. Westin B, Miller JA Jr, Nyberg R, Wedenberg E. Neonatal asphyxia pallida treated with hypothermia alone or with hypothermia and transfusion of oxygenated blood. *Surgery* 1959; 45(5):868-879.
  64. Horn A, Woods DL, Thompson C, Eis I, Kroon M. Selective cerebral hypothermia for post-hypoxic neuroprotection in neonates using a solid ice cap. *S Afr Med J* 2006; 96(9):976-981.
  65. Thayyil S, Ayer M, Guhan B, et al. Whole body cooling using phase changing material in neonatal encephalopathy: a pilot randomised control trial. *EPAS* 2010; 43506.
  66. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, Cowan FM, Acolet D, Iwata O, et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9641):801-803.
  67. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(5):270-275.
  68. Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346(8):549-556.
  69. McIntyre AL, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchinson JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 2003; 289(22):2992-2999.
  70. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992; 20(10):1402-1405.
  71. Jacobs SE, Berq M, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1.CD003311.
  72. Tooley J, Satas S, Eagle R, Silver IA, Thoresen M. Significant selective head cooling can be maintained long-term after global hypoxia ischemia in newborn piglets. *Pediatrics* 2002; 109(4):643-649.
  73. Compagnoni G, Bottura C, Cavallaro G, Cristofori G, Lista G, Mosca F. Safety of deep hypothermia in treating neonatal asphyxia. *Neonatology* 2008; 93(4):230-235.
  74. Guignard JP, Gillieron P. Effect of modest hypothermia on the immature kidney. *Acta Paediatr* 1997; 86(10):1040-1041.
  75. Sarkar S, Barks JD, Bhaqat I, Donn SM. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. *J Perinatol* 2009; 29(8):558-563.
  76. Karlsson M, Tooley JR, Satas S, Hobbs CE, Chakkarapani E, Stone J, et al. Delayed hypothermia as selective head cooling or whole body cooling does not protect brain or body in newborn pig subjected to hypoxia-ischemia. *Pediatr Res* 2008; 64(1):74-78.
  77. Akcay A, Akar M, Oncel MY, Kızılelma A, Erdeve O, Oguz SS, et al. Hypercalcemia due to

- subcutaneous fat necrosis in a newborn after total body cooling. *Pediatr Dermatol* 2013; 30 (1):120-123.
78. Gunn AJ, Bennet L. Brain cooling for preterm infants. *Clin Perinatol* 2008; 35(4):735-748.
79. Lang TR, Hartman TKM, Hintz SR, Colby CE. Hypothermia for the treatment of neonatal ischemic encephalopathy: is the genie out of the bottle? *Am J Perinatol* 2007; 24(1):27-31.
80. Hoehn T, Hansmann G, Bühner C, Simbruner G, Gunn AJ, Yaqer J, et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation* 2008; 78(1):7-12.
81. Taqin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166(6):558-566.