

Literature review: neonatal therapeutic hypothermia – treatment, which is not meeting the standart

Viktorija Zamaliauskaitė¹, Renata Dzikienė²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Neonatology, Kaunas, Lithuania

Abstract

Background. Perinatal asphyxia and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) result in high mortality. Therapeutic hypothermia (TH) is known to improve the outlying outcomes of these patients, but there are still questions about how to treat patients who do not meet the eligibility criteria for treatment set out in the guidelines. **The aim:** to analyze and compare the outcome of preterm infants diagnosed with hypoxic-ischemic encephalopathy and treated with therapeutic hypothermia, and patients with therapeutic hypothermia applied after more than 6 hours after birth.

Methods. Analysis of articles published in the last 5 years evaluating outcomes of preterm infants (<36 weeks) with hypoxic ischemic encephalopathy diagnosis and treated with therapeutic hypothermia, and neonates treated with therapeutic hypothermia after 6 hours after birth.

Results. The review included 4 studies analyzing issues of effectiveness and safety of substandard treatments. No significant results of neonatal survival were found between the comparator patient groups. Data on mental and psychomotor developmental disorders between term and preterm infants in the adjusted age of 18 and 24 months also did not differ significantly. The studies showed better outcomes in those neonates who did not meet the criteria for therapeutic hypothermia than in those who did not receive therapeutic treatment at all.

Conclusions. Studies show that therapeutic hypothermia is increasingly being attempted in preterm infants diagnosed with hypoxic-ischemic encephalopathy and in neonates with more than 6 hours postpartum, but this is not included in the general guidelines due to a lack of evidence. There is a lack of a large-sample studies. This demonstrates the need for more researches to evaluate the safety and efficacy of treatment in this population.

Keywords: preterm infants, late therapeutic hypothermia, hypoxic-ischemic encephalopathy, hypoxia.

Literatūros apžvalga: naujagimių terapinė hipotermija – standarto neatitinkantis gydymas

Viktorija Zamaliauskaitė¹, Renata Dzikienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Neonatologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Perinatalinė asfiksija bei naujagimių hipoksinė išeminė encefalopatija (HIE) lemia aukštą mirštamumą ir mirtingumą. Žinoma, kad terapinė hipotermija (TH) pagerina atokiąsias šių pacientų baigtis, tačiau vis dar kyla klausimų, kaip elgtis su pacientais, kurie neatitinka gairėse nurodomų gydymui tinkamų pacientų kriterijų.

Tikslas. Apžvelgti ir palyginti neišnešiotų naujagimių, sirgusių hipoksine išemine encefalopatija ir gydytų terapine hipotermija, bei pacientų, kuriems terapinė hipotermija pradėta taikyti praėjus daugiau nei 6 val. po gimimo, baigtis.

Metodai. Per pastaruosius 5 metus publikuotų straipsnių analizavimas, kuriuose vertintos hipoksine išemine encefalopatija sirgusių ir terapine hipotermija gydytų neišnešiotų naujagimių (<36 sav.) ir naujagimių, kuriems terapinė hipotermija pradėta taikyti praėjus daugiau nei 6 val. po gimimo, baigtys.

Rezultatai. Į apžvalgą įtraukti 4 tyrimai, kuriuose analizuojami standarto neatitinkančio gydymo efektyvumo ir saugumo klausimai. Statistiškai reikšmingų rezultatų vertinant naujagimių išgyvenamumą tarp analizuotų pacientų grupių studijose nerasta. Protinio ir psichomotorinio vystymosi sutrikimų pasireiškimo dažnis tarp išnešiotų ir neišnešiotų naujagimių 18 – 24 mėn. koreguotame amžiuje taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tyrimai pateikė geresnes baigtis tiems naujagimiams, kuriems terapinė hipotermija taikyta neatitinkant terapinės hipotermijos kriterijų, nei tiems, kuriems šis gydymas iš viso nebuvo taikytas.

Išvados. Vertinant analizuotų tyrimų rezultatus pastebėta, kad neišnešiotiems naujagimiams, sirgusiems HIE, ir naujagimiams, kuriems nuo gimimo praėjo daugiau nei 6 val., gydymas TH taikomas vis dažniau, tačiau dėl naudos įrodymų trūkumo, tai nėra įtraukta į visuotines rekomendacijas. Literatūroje trūksta didelės imties tyrimų. Tai įrodo būtinybę atlikti daugiau tyrimų, kad būtų galima įvertinti šios populiacijos pacientų gydymo saugumą ir efektyvumą.

Raktažodžiai: neišnešioti naujagimiai, vėlyva terapinė hipotermija, hipoksinė išeminė encefalopatija, hipoksija.

1. Įvadas

Perinatalinė asfiksija bei naujagimių hipoksinė išeminė encefalopatija (HIE) lemia aukštą mirštamumą ir mirtinumą visose pasaulio šalyse [1]. Išsivysčiusiose šalyse sergamumas siekia 1-3 atvejus 1000 gyvų gimusių išnešiotų naujagimių [2,3]. Besivystančiose šalyse šis skaičius gerokai didesnis – net iki 26,5 atvejo 1000 gyvų gimusiųjų [4]. Lietuvos sveikatos informacijos instituto duomenimis sergamumas bei mirštamumas dėl HIE mažėja [5], tačiau ši diagnozė išlieka svarbia mirties bei smegenų pažeidimo, susijusio su neurologinės raidos sutrikimais vėlyvučiu laikotarpiu, priežastimi [2]. Nuo tada, kai 2005 m. buvo paskelbtas pirmasis, atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas apie naujagimių, sirgusių encefalopatija, gydymą terapine hipotermija [4], vykdoma vis daugiau tyrimų įrodančių, kad išnešioti naujagimiai su besivystančia vidutinio sunkumo ar sunkia hipoksine išemine encefalopatija, turi būti gydomi taikant terapinę hipotermiją (TH) [2,6]. Remiantis Sveikatos apsaugos ministerijos (SAM) metodika, terapinė hipotermija sumažina naujagimių mirštamumą, pagerina patyrusiųjų perinatalinę asfiksiją atokiąsias baigtis [6].

Terapinė hipotermija – gydymo metodas, kuomet palaikoma 33,5 +/- 0,5 °C laipsnių rektalinė ar stemplės temperatūra [3,6]. Daugelis tyrėjų teigia, kad šis metodas efektyviausias pradėjus taikyti ne vėliau kaip per 6 valandas po gimimo ir tęsiant 72 valandas [1,2,5-9]. TH taikymas rekomenduojamas, jei naujagimis atitinka visus 5 kriterijus:

- 1) gestacinis amžius ≥ 36 sav. ir pacientas sveria ≥ 1800 g;
- 2) buvęs ūminės perinatalinės hipoksijos ar asfiksijos epizodas (placentos atšoka; virkštelės iškritimas; ūminis vaisiaus širdies tonų

sutrikimas: bradikardija, variabilios arba vėlyvosios deceleracijos);

3) naujagimio amžius iki 6 valandų;

4) yra bent vienas hipoksijos ar asfiksijos kriterijus gimstant (10 – ają gyvenimo minutę Apgar balai ≤ 5 ; tik gimus pradėta dirbtinė plaučių ventiliacija, kuri vis dar tęsiama 10 – ają minutę po gimimo; virkštelės arterinio kraujo arba naujagimio arterinio ar kapiliarinio kraujo, paimto pirmą valandą po gimimo, pH ≤ 7 ; bazių deficitas virkštelės arteriniame kraujyje arba naujagimio arteriniame ar kapiliariniame kraujyje, paimtame 1 valandą po gimimo, ≥ 16 mmol/l);

5) yra bent vienas vidutinio sunkumo ar sunkios hipoksinės išeminės encefalopatijos klinikinis požymis (traukuliai; vidutinio sunkumo ar sunkios HIE požymiai pagal modifikuotą Sarnat ir Sarnat skalę) [6].

Jei prieš gimdymą nustatyta 13 ir 18 chromosomų poros trisomija, didelis intrauterinio augimo sulėtėjimas arba naujagimis merdi, TH taikymas yra kontraindikuotina [6].

Praėjus dešimtmečiui nuo tada, kai TH tapo naujagimių hipoksinės išeminės encefalopatijos gydymo standartu, neonatologai vis dar susiduria su situacijomis, kai kyla klausimų, kaip elgtis su pacientais, kurie neatitinka gairėse nurodomų gydymui tinkamų pacientų kriterijų [7].

2. Metodai

Paieškai buvo naudojama kompiuterinės bibliografinės bazės „PubMed“, Cochrane, raktažodžiai: preterm infants, (late) therapeutic hypothermia, hypoxic ischemic encephalopathy, hypoxia. Atrinkti 2017 – 2022 m. anglų kalba publikuoti straipsniai. Įtraukti straipsniai, kuriuose aprašomos neišnešiotų

naujagimių (<36 sav.), gimusių asfiksijoje, kuriems buvo taikyta TH ir naujagimių, kuriems gydymas TH buvo taikytas praėjus daugiau nei 6 valandoms po gimimo, baigtys. Į apžvalgą įtraukti tyrimai įvertinus jų santraukas. Jei šios informacijos nepakako, į analizę buvo įtraukiami viso teksto moksliniai straipsniai. Apžvalgoje vertintos naujagimių baigtys 18 – 24 mėn. amžiuje. Apžvalgos tikslas – įvertinti terapinės hipotermijos taikymo galimybes pacientams pagal gestacinį amžių ir terapinės hipotermijos pradžios laiką neatitinkantiems rekomendacijose nurodomų kriterijų.

3. Rezultatai

Pagal raktinius žodžius surasti 69 straipsniai. Neįtraukta 10 straipsnių kuriuose atlikti tyrimai su gyvūnais, 10 – kuriuose buvo neaiškus naujagimių gestacinis amžius, 27 – kuriuose pradėta taikyti hipotermija per 6 val. po asfiksijos, 1 – kuriame analizuota tik dalinė terapinė hipotermija, šaldant galvą, 5 – kuriuose vertinta tik terapinės hipotermijos taikymo trukmė. Į apžvalgą įtraukti 4 straipsniai, kuriuose aprašomi tyrimai su analizuotomis pacientų grupėmis. Trys studijos atliktos Jungtinėse Amerikos Valstijose bei viena Vokietijoje. Visi tyrėjai teigia, kad dėl didelės imties tyrimų trūkumo, negalima daryti išvadų apie galimybes naujagimiams, neatitinkantiems standartinių įtraukimo kriterijų, taikyti terapinę hipotermiją, nes trūksta didelės imties studijų, visose pasaulio šalyse [1,2,5-9]. Apie pusė mažesnės nei 36 savaičių gestacijos naujagimių patyrė įvairias su gydymu susijusias komplikacijas: koaguliopatijas, traukulius, stebėta arterinė hipertenzija, atkakli metabolinė acidozė, trompcitopenija. Šioje amžiaus grupėje fiksuota daugiau mirčių (18,2% vs 0%)

ir neįgalumo (38,9% vs 31%) atvejų iki 22 mėnesių amžiaus, vertinant skirtumą tarp išnešiotų ir neišnešiotų pacientų, kuriems TH pradėta taikyti iki 6 val. po asfiksijos [2,10]. Tai lemia neišnešiotų naujagimių pažeidžiamumas dėl bendros jų sveikatos būklės. Tačiau vertinant santykį tarp TH gydytų (24,4% komplikacijų) ir negydytų (27,9% komplikacijų) naujagimių, kurie buvo neišnešioti, geresnės baigtys stebėtos tiems pacientams, kuriems hipotermija buvo taikyta [3,11]. Pastebėta, kad komplikacijų (81% vs 90%) ir mirčių skaičius (0% vs 12,9%) taip pat didesnis ir vertinant TH taikymo pasekmes, pradėjus gydymą iki 6 val. po gimimo ir vėliau [2,8,10].

3.1. Neišnešioti naujagimiai

Viena iš terapinės hipotermijos taikymo sąlygų yra 36 ir daugiau nėštumo savaičių naujagimis [7]. Sėkmingas tokių naujagimių gydymas lėmė bandymus taikyti TH ir mažesnio gestacinio amžiaus pacientams [8]. 2017 m. Rodo salos Moterų ir naujagimių ligoninės Intensyvios naujagimių priežiūros skyriaus gydytojas Abbot R. Laptook su bendraautoriais teigia, jog terapinė hipotermija lėmė mažesnę žuvusių neuronų bazaliniuose ganglijuose ir hipokampe kiekį, mažesnę nebrandžių oligodendrocitų periventrikulinėje baltojoje medžiagoje netekimą [9]. Hipotermijoje esantiems pacientams slopinami apoptozės ir uždegimo procesai. TH pasižymi ir neuroprotekcija smegenų struktūroms, kurios dažniausiai pažeidžiamos tiek išnešiotiems, tiek giliai neišnešiotiems naujagimiams [9,12,13]. 2018 m. spalį autorių Tamara I. Herrera ir kt. atliktoje retrospektyvinėje kohortos analizėje įtraukta 30 naujagimių, kurių gestacinis amžius 33⁺⁰ – 35⁺⁶ sav., ir kuriems dėl hipoksinės

išeminės encefalopatijos taikyta pilna viso kūno TH. 50% pacientų stebėtos koagulopatijos, 43,3% – traukuliai, 40% – arterinė hipertenzija, 37% – atkakli metabolinė acidozė, 20% – trompcitopenija [14]. Mirė ar vystymosi raidos atsilikimą 18 – 24 mėnesių koreguotame amžiuje turėjo 11 iš 22 naujagimių (50%.) [14]. H. Lademann su kolegomis retrospektyviniame tyrime analizavo 8 naujagimius, gimusius 34⁺⁰–35⁺⁶, ir 31 naujagimį 36 ir daugiau gestacijos savaitių. Visiems jiems buvo diagnozuota HIE ir taikyta TH. Traukuliai stebėti 63% <36 sav. ir 61% ≥36 sav. pacientų, cerebrinis paralyžius atitinkamai – 38% vs 32%, o koma – 13% vs 29%. Mirtys sudarė 13% vs 19%. Įvertinus tirtų pacientų baigtis 24 mėn. koreguotame amžiuje, protinės ir psichomotorinės raidos atsilikimas nustatytas visiems TH gydytiems tiek 34⁺⁰ – 35⁺⁶ sav., tiek ir 36 ir daugiau gestacijos savaitių naujagimiams [15]. Tais pačiais metais, dar viename Tamara I. Herrera ir kt. išleistame straipsnyje aptariamos Duke universitetinės ligoninės Naujagimių intensyvios terapijos skyriuje taikant terapinę hipotermiją gydytų 33-35 savaitių gestacinio amžiaus pacientų komplikacijos ir baigtys. 4 iš 30 (13,3%) prieš laiką gimusių naujagimių mirė iki išrašymo iš ligoninės. Terapinės hipotermijos metu neįvyko nei viena mirtis, nebuvo nutrauktas nei vienas 72 valandų trukmės terapinės hipotermijos taikymas [2]. Pagal pasaulinį traumų balą (angl. Global Injury Score), 75% naujagimių buvo nustatyta HIE (11 pacientų – lengva, 4 – vidutinio sunkumo, 6 – sunki). Likusiems 25%, kuriems buvo taikyta TH, nestebėta jokių HIE požymių [2]. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad komplikacijų dažnis neišnešiotiems naujagimiams yra didesnis nei išnešiotiems [8]. Mirtis ar vidutinio sunkumo bei sunkus vystymosi sutrikimas buvo stebėtas

pusei naujagimių 18 – 24 mėn. koreguoto amžiaus [2]. 2019 m. V. Manja su bendraautoriais atliko anketinį tyrimą, skirtą gydytojams neonatologams. Amerikos akademijos pediatrų draugijos naujagimių perinatalinės medicinos nariai turėjo atsakyti kaip elgtųsi situacijoje, jei 35 sav. gestacijos pacientui su hipoksinės išeminės encefalopatijos diagnoze 8 val. po gimimo įvyktų traukuliai. Apklausus 304 specialistus, net 56% atsakė, kad nesvarstytų galimybės taikyti TH, dėl šio gydymo metodo veiksmingumo įrodymų stokos [16]. 2021 m. publikuotame straipsnyje pateikiami tyrimo rezultatai, kuriame įtraukti 635 34 – 35 savaitių gestacinio amžiaus naujagimiai, kuriems diagnozuota hipoksinė išeminė encefalopatija. Tyrimo rezultatai pateikia didėjančią gydytojų neonatologų ryžtą TH taikyti mažesniems pacientams, lyginant su 2011 – 2013 metais (34,3% vs 46,6%) TH taikymo dažniais [17]. Šiuo metu vyksta “Neišnešiotų naujagimių encefalopatijos gydymas terapine hipotermija” tyrimas, tiriantis 168 pacientus, gimusius 33 – 35 savaitių gestacinio amžiaus, ir kuriems diagnozuota hipoksinė išeminė encefalopatija. Tyrimo pabaiga numatoma 2022 metų spalio mėnesį [NCT01793129], kuris neabejotinai papildys gydytojų bei mokslininkų žinias. Remiantis šia apžvalga, galima daryti išvadą, kad terapinė hipotermija laikoma visiškai saugia išnešiotiems naujagimiams, tačiau vis dar trūksta pakankamos imties atsitiktinių imčių tyrimų daugelyje sveikatos priežiūros centrų įvairiose pasaulio šalyse, jog terapinė hipotermija galėtų būti plačiai taikoma ir neišnešiotiems naujagimiams [1,2,5-9]. Galima mirties ir komplikacijų rizika reikalauja atsargumo naudojant šį metodą, todėl labai

svarbu iš anksto įvertinti numanomą naudą ir žalą santyki.

3.2. „Terapinis galimybių langas“ ir alternatyvos

Šiuo metu naudojama metodika, kuomet terapinė hipotermija pradedama taikyti per pirmąsias šešias naujagimio gyvenimo valandas [7]. Tyrimų duomenimis įrodyta, kad tai ženkliai pagerina išgyvenamumo rodiklius, sumažina komplikacijų, tokių kaip cerebrinis paralyžius, neurosensorinis sutrikimas, pažinimo sutrikimai, vėliau lemiančių kūdikių ir vaikų negalią [11,18-21]. Šešių valandų laiko tarpas pervežti naujagimį į kitą gydymo stacionarą ar pasireiškus neatpažintai encefalopatijai, gali tapti per trumpas, siekiant pradėti asfiksijoje gimusių naujagimių gydymą. Nėra aiškių įrodymų apie TH naudą, pradėjus ją taikyti praėjus daugiau nei 6 valandoms. Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas daugiacentris, 8 metus trukęs atsitiktinių imčių tyrimas, kuris vykdytas 2008 – 2016 m. Tyrime analizuoti 168 naujagimiai, kuriems diagnozavus HIE gydymas terapine hipotermija pradėtas taikyti 6 – 24 val. po gimimo arba TH iš viso netaikyta. Analizė buvo atlikta, siekiant įvertinti tikimybę, kad hipotermija sumažino mirties ar neįgalumo riziką 18 – 22 mėnesių amžiuje. Naujagimiams, kuriems buvo nustatyta hipoksinės išeminės encefalopatijos diagnozė, o gydymas terapine hipotermija pradėtas praėjus 6 – 24 val. po gimimo, negalios atsiradimo ir mirties rizika sumažėjo 76% vertinant pacientus, kuriems TH nebuvo taikyta, baigtis. Taikant TH 64% pacientų mirties ir negalios atsiradimo rizika 18 – 22 mėnesių amžiuje sumažėja $\geq 2\%$ [11]. Naujesnių tyrimų su pacientų grupe, kuriems terapinė hipotermija taikyta praėjus daugiau nei

6 valandoms po gimimo, kol kas neatlikta. Vertinant tai, kad gydomoje grupėje nepageidaujamo poveikio rizika nepadidėjo, o raidos vystymosi sutrikimų rizika po vidutinio sunkumo ar sunkios HIE yra aukšta, net ir nedidelė šio mokslinio tyrimo nauda turėtų paskatinti Naujagimių intensyviosios terapijos skyriuose dirbančius gydytojus neonatologus apsvarstyti galimybę pradėti taikyti terapinę hipotermiją praėjus daugiau nei 6 valandoms po asfiksijos [3,22].

Geriausią terapinės hipotermijos rezultatai, patyrus asfiksiją, pasiekiami pradėjus ją taikyti per 6 val. nuo gimimo, nes veikdama ūmioje pažeidimo fazėje dėl sulėtėjusios medžiagų apykaitos turi apsauginį poveikį mikroglijų pažeidimui, uždegimui, oksidaciniam stresui ir apoptozei [23]. Pastaraisiais metais dažniau tyrinėjama virkštelės kraujotakos kamieninių ląstelių ir kaulų čiulpų mezenchiminių stromos ląstelių terapija, kuri pasižymi neuroprotekciniu poveikiu esant hipoksinei išeminei encefalopatijai. Ląstelių terapija turi stipresnį apsauginį poveikį esant mikroglijų pažeidimui, uždegimui, oksidaciniam stresui ir apoptozei, taip pat pasižymi gebėjimu pagerinti pažeistų ląstelių regeneraciją. Todėl virkštelės kraujotakos kamieninių ląstelių ir kaulų čiulpų mezenchiminių stromos ląstelių terapija turi daug ilgesnį terapinį laikotarpį nei TH, kuomet naujagimiai su HIE simptomais gali būti pradėti gydyti iki savaitės po gimimo. [23].

4. Išvados

Naujausia literatūra ir tyrimų duomenys iki šiol negali pateikti aiškaus atsakymo, kaip reikėtų elgtis neonatologams, kuomet pacientas neatitinka visų standartinio gydymo terapine hipotermija kriterijų. Tačiau gauti rezultatai ir mokslininkų padarytos išvados leidžia galvoti,

kad bandymas praplėsti standartinio gydymo terapine hipotermija ribas gali turėti teigiamą efektą. Tyrimai atskleidžia 2 – 3% naudą naujagimio, vėliau kūdikio ir vaiko vystymosi raidai bei visos šeimos gyvenimo kokybei . Reikalingi didesnės apimties daugiacentriniai tyrimai, įvertinti neišnešiotų naujagimių, patyrusių asfiksiją gimstant, TH taikymo galimybes ir su ja susijusias galimas komplikacijas.

Literatūros šaltiniai

1. Ming-Chou Chiang, Yuh-Jyh Jong, Chyi-Her Lin. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy, *Pediatrics & Neonatology*, Volume 58, Issue 6; 2017. p. 475-483.
2. Tamara I. Herrera, Laura Edwards, William F. Malcolm, P. Brian Smith, Kimberley A. Fisher, Carolyn Pizoli, Kathryn E. Gustafson, Ricki F. Goldstein, C. Michael Cotten, Ronald N. Goldberg, Margarita Bidegain. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Human Development*, Volume 125; 2018. p. 1-7.
3. Bourque SL, Dietz RM. Does late therapeutic hypothermia reduce risk of death or disability? *Acta Paediatr*; 2018.
4. Namusoke, H., Nannyonga, M.M., Ssebunya, R. et al. Incidence and short term outcomes of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy in a Peri Urban teaching hospital, Uganda: a prospective cohort study. *matern health, neonatol and perinatol* **4**, 6 (2018).
5. Higienos institutas. Sveikatos statistika.
6. [SAM](#) Metodika. Naujagimių asfiksijos ir hipoksijos gimstant diagnostika ir gydymas. 2014 m.
7. Hemmen Sabir, Sonia L. Bonifacio, Alistair J. Gunn, Marianne Thoresen, Lina F. Chalak. Unanswered questions regarding therapeutic hypothermia for neonates with neonatal encephalopathy, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, Volume 26, Issue 5; 2021.
8. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*; 2017.
9. Laptook AR. Therapeutic Hypothermia for Preterm Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: How Do We Move Forward? *J Pediatr*; 2017.
10. Gagne-Loranger M, Sheppard M, Ali N, Saint-Martin C, Wintermark P. Newborns Referred for Therapeutic Hypothermia: Association between Initial Degree of Encephalopathy and Severity of Brain Injury (What About the Newborns with Mild Encephalopathy on Admission?). *Am J Perinatol*. 2016 Jan;33(2):195-202.
11. Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*; 2018. p. 1051. Khan AM [added]]. *JAMA*; 2017. p. 1550-1560.
12. Bennet L, Roelfsema V, George S, Dean JM, Emerald BS, Gunn AJ. The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. *J Physiol* 2007;578:491- 506.
13. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after

postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res*. 1999; p. 274–280.

14. Herrera TI, Edwards L, Malcolm WF, Smith PB, Fisher KA, Pizoli C, Gustafson KE, Goldstein RF, Cotten CM, Goldberg RN, Bidegain M. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2018 Oct;125:1-7.

15. Lademann H, Abshagen K, Janning A, Däbritz J, Olbertz D. Long-Term Outcome after Asphyxia and Therapeutic Hypothermia in Late Preterm Infants: A Pilot Study. *Healthcare (Basel)*. 2021 Aug 4;9(8):994.

16. Manja V, Kirpalani H, Lakshminrusimha S. Factors influencing decision-making: Delayed hypothermia in a late preterm infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2019 Jan.

17. Shipley L, Gale C, Sharkey D. Trends in the incidence and management of hypoxic-ischaemic encephalopathy in the therapeutic hypothermia era: a national population study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Sep;106(5):529-534.

18. Kumar, Chanchal, et al. Short-term outcome and predictors of survival among neonates with moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy: Data from the Indian Neonatal Collaborative. *Indian Pediatr* 59; 2022.

19. R Christina Catherine, PhD, M.O.T, Vishnu Bhat Ballambattu, MD, Bethou Adhisivam, PhD, Shruthi K Bharadwaj, DM, Chinnakali Palanivel. Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy—A Randomized Controlled Trial, *Journal of Tropical Pediatrics*, Volume 67, Issue 1; 2021.

20. Chalak, L. Historical perspectives for therapeutic hypothermia in the newborn: a life

worth saving. *Pediatr Res* 89; 2021. p. 1057–1058.

21. Jain, Nilesh and Prajapati, Jyoti and Ramawat, Pramila and Singh, Devraj. Clinical Profile, Mortality, and Short-term Outcome in Asphyxiated Neonates Receiving Therapeutic Hypothermia in a Limited Resource Setting: A Cohort Study. *Iranian Journal of Neonatology IJN*; 2021. p. 70-76.

22. McAdams RM, Juul SE. Neonatal encephalopathy: update on therapeutic hypothermia and other novel therapeutics. *Clin Perinatol*; 2016. p. 485–500.

23. Nabetani M, Mukai T, Shintaku H. Preventing Brain Damage from Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates: Update on Mesenchymal Stromal Cells and Umbilical Cord Blood Cells. *Am J Perinatol*. 2021 Apr 14.