



Terapi Hipotermia untuk Neonatus Asfiksia

Giovanni Gilberta

RSUD Pademangan, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Asfiksia adalah kegagalan napas spontan dan teratur pada saat atau beberapa saat setelah lahir. Asfiksia dapat menimbulkan komplikasi jangka pendek ataupun jangka panjang yang berbahaya bagi pertumbuhan dan perkembangan neonatus. Salah satu intervensi pilihan adalah terapi hipotermia yang lebih baik dilakukan dalam kurang dari 6 jam setelah kejadian. Prosedur dilakukan melalui 2 tahap, yaitu hipotermia dan *rewarming*, yang masing-masing membutuhkan langkah dan perlakuan berbeda. Terapi hipotermia juga dapat menimbulkan beberapa efek samping terkait penurunan suhu tubuh.

Kata kunci: Asfiksia, hipotermia, neonatus

ABSTRACT

Asphyxia is a failure of spontaneous and regular respiratory process at or a moment after birth. Asphyxia can cause short and long term complications, which are detrimental for growth and development. An intervention option for asphyxia is hypothermia therapy that should be done within 6 hours after asphyxia occurrence. The procedure is performed in 2 stages, which are hypothermia and rewarming, each with different methods and treatments. Despite the advantages hypothermia therapy can also cause adverse events related to decreased body temperature. **Giovanni Gilberta. Hypothermia Therapy for Neonatal Asphyxia**

Keywords: Asphyxia, hypothermia, neonates

PENDAHULUAN

Asfiksia pada neonatus baru lahir merupakan gangguan perfusi dan penghantaran oksigen ke janin akibat kegagalan napas spontan dan teratur saat lahir atau beberapa saat setelah lahir.¹ Asfiksia pada neonatus merupakan kondisi serius yang menjadi salah satu penyebab utama disabilitas dan kematian neonatus baru lahir di seluruh dunia.²

Di Amerika Serikat, asfiksia perinatal terjadi pada 1-3 per 1000 kelahiran.³ Secara global, hampir 10% hingga 60% neonatus asfiksia mengalami kematian pada periode postnatal karena kerusakan serius otak dan organ penting tubuh lainnya.³ Sebanyak 73% kasus kematian postnatal terjadi pada awal minggu pertama. Di Asia Tenggara, asfiksia merupakan salah satu penyebab kematian tersering.⁴ Sebanyak 25% neonatus asfiksia yang berhasil selamat akan cenderung mengalami sekuele gangguan perkembangan saraf jangka panjang dan bersifat permanen berupa retardasi mental, gangguan visuomotor atau visuo-perseptif, hiperaktivitas, *cerebral palsy*, dan epilepsi.⁵

Asfiksia pada neonatus sering menimbulkan manifestasi klinis, antara lain nilai APGAR rendah saat lahir, asidosis metabolik darah umbilikal, kejang, hingga defisit neurologis. Beberapa kasus asfiksia juga dapat mengakibatkan gangguan fungsional, gangguan kognitif, hingga gangguan perkembangan. Identifikasi dini asfiksia neonatus penting terkait penurunan risiko komplikasi dan perbaikan kualitas hidup penderitanya.⁵⁻⁷

Salah satu pilihan intervensi terapi neuroprotektif adalah terapi hipotermia; terapi ini juga menjadi pilihan standar lini pertama pada asfiksia neonatus.⁸⁻¹¹ Terapi hipotermia tergantung *onset* asfiksia; harus segera dilakukan dalam 6-24 jam untuk mengurangi risiko disabilitas atau kematian.¹² Tindakan hipotermia membutuhkan teknik khusus yang hanya dapat dilakukan di *Neonatal Intensive Care Unit* oleh tenaga kesehatan terlatih dan harus selalu dalam pantauan.⁸

ASFIKSIA PERINATAL

Asfiksia perinatal adalah kondisi gangguan

pertukaran oksigen dan karbondioksida mengakibatkan hipoksemia dan hiperkapnia, serta asidosis metabolik.¹³ Akibat asfiksia perinatal yang paling serius adalah *hypoxic-ischemic encephalopathy* (HIE).¹³

Kondisi hipoksia dan iskemia akibat asfiksia dapat berujung kerusakan otak, yang terjadi melalui 2 tahap, yaitu *primary cerebral failure* dan *secondary cerebral energy failure*.¹³ Penurunan aliran darah ke otak, akan diikuti dengan penurunan suplai oksigen ke otak yang berefek pada penurunan ATP. Penurunan ATP menyebabkan perubahan metabolisme otak menjadi proses metabolisme anaerob yang berujung pada asidosis jaringan (*primary cerebral energy failure*). Kondisi asidosis jaringan yang tidak direversitas berpotensi menimbulkan kematian saraf otak. Jika resusitasi berhasil, metabolisme otak akan kembali normal. Namun jika kerusakannya hebat atau terapi post resusitasi tidak adekuat, dapat terjadi *secondary cerebral energy failure* dalam beberapa jam atau beberapa hari setelah resusitasi. Pada *secondary cerebral energy failure*, terjadi penurunan ATP tanpa

Alamat Korespondensi email: giogilberta@gmail.com



asidosis jaringan otak. Kematian sel otak terjadi akibat mekanisme nekrosis atau apoptosis. Pada neonatus dengan asfiksia, terdapat asosiasi antara tingkat keparahan *secondary cerebral energy failure* dan gangguan perkembangan saraf otak. Oleh karena itu, penting untuk mencegah mekanisme neurotoksik sekunder.^{13,14}

Salah satu terapi adalah terapi hipotermia. Saat terjadi iskemia otak, permeabilitas sawar otak (*blood brain barrier*) meningkat. Hipotermia dapat memperbaiki fungsi sawar otak dengan inhibisi proteinase yang berperan dalam kematian sel otak. Hipotermia juga dapat menurunkan bertahap metabolisme serebral sebesar 5% untuk setiap penurunan 1°C suhu tubuh.¹⁵ Hal ini menyebabkan perlambatan depolarisasi sel, penurunan akumulasi neurotransmitter eksitotoksik (aspartat, glutamat, dopamin), dan supresi pelepasan radikal bebas oksigen serta peroksidasi lipid membran sel.¹⁵ Akibatnya terjadi penurunan produksi NO toksik dan radikal bebas. Penurunan suhu juga mengakibatkan supresi proses apoptosis otak yang sedang berkembang melalui inhibisi enzim kaspase.¹⁵ Translokasi sitokrom C juga berkurang karena hipotermia dan terjadi peningkatan ekspresi protein Bcl-2 yang berperan sebagai protein anti-apoptosis.^{14,15} Proses hipotermia juga mensupresi pelepasan sitokin proinflamasi dan interleukin selama fase reperfusi, sehingga menurunkan neurotoksisitas langsung melalui supresi aktivasi mikroglial.^{14,15}

HIPOTERMIA TERAPEUTIK INDIKASI

Untuk mengurangi mortalitas neonatus akibat hipoksia iskemia perinatal, tindakan perlu diinisiasi sebelum usia 6 jam. Terapi ini diindikasikan pada neonatus usia gestasi ≥ 36 0/7 minggu, kurang dari 6 jam, serta

memenuhi kriteria diagnosis ensefalopati iskemik hipoksik sedang hingga berat.¹⁶ *Staging* dan evaluasi HIE dapat dilihat pada Tabel.

ELIGIBILITAS

Semua neonatus yang akan menjalani terapi hipotermia harus memenuhi kriteria, baik kriteria fisiologis maupun kriteria neurologis. Kriteria ini harus dipenuhi untuk kedua jenis terapi hipotermia; *whole body cooling* menggunakan selimut atau matras atau *head cooling* menggunakan *fitted cap*.¹⁶

KRITERIA TERAPI

1. Kriteria fisiologis

Menunjukkan hipoksia intrapartum, termasuk setidaknya 2 kriteria berikut:

- Skor APGAR ≤ 5 dalam 10 menit
- Membutuhkan ventilasi mekanik dan/ atau resusitasi yang masih berjalan pada 10 menit
- Kondisi asidosis metabolik atau campuran memenuhi sedikitnya 2 dari 4 kriteria berikut:
 - Gas *arterial cord* dalam 1 jam pertama kehidupan yang menunjukkan pH *cord* $< 7,00$ atau pH arterial $< 7,00$ atau *base deficit* ≥ 12 mmol/l¹⁷
 - pH darah arteri bayi kurang dari 7,0 atau *base deficit* lebih dari 12 mmol/L dalam 60 menit pertama kehidupan (parameter alternatif, bila pengukuran pH *arterial cord* tidak tersedia)¹⁷
 - Kejadian perinatal akut yang dapat menyebabkan HIE, seperti *abruptio placenta*, prolaps tali pusat, atau abnormalitas denyut jantung fetus; deselerasi variabel atau lambat¹⁷
 - Nilai APGAR < 6 dalam 10 menit pertama kehidupan atau membutuhkan ventilasi tekanan positif kontinu dengan/tanpa kompresi dada dalam 10 menit pertama

kehidupan¹⁷

2. Kriteria neurologis

Memenuhi salah satu kriteria sebagai berikut:

- Terdapat bukti adanya kejang
- Tanda ensefalopati yang terlihat dengan *amplitude-integrated EEG* (a-EEG)
- Pemeriksaan fisik konsisten dengan ensefalopati sedang hingga berat (adanya 3 atau lebih tanda dari 6 kategori pada *staging* HIE pada tabel).¹⁷
- Untuk hipotermia jenis *head cooling* dibutuhkan a-EEG yang merekam setidaknya selama 20 menit dan menunjukkan adanya aktivitas a-EEG abnormal sedang atau parah atau kejang.¹⁶

Kriteria neonatus yang tidak eligibel untuk terapi hipotermia:

1. Berat badan lahir kurang dari 2000 gram
2. Usia gestasi kurang dari 36 minggu
3. Ketidakmampuan menginisiasi pendinginan dalam 6 jam pertama kehidupan
4. Dicurigai mengidap koagulopati
5. Abnormalitas mengancam jiwa pada sistem kardiovaskular atau respirasi, seperti penyakit jantung kongenital kompleks dan adanya hipertensi pulmoner persisten pada neonatus (*persistent pulmonary hypertension of the newborn/PPHN*)
6. Malformasi kongenital mayor, anus imperforata, diduga kelainan neuromuskular, atau anomali kromosom bersifat letal
7. Kematian tidak dapat dielakkan.¹⁷

PERALATAN

1. Mesin hiper-hipotermia untuk meningkatkan atau menurunkan suhu pasien ke target melalui transfer panas konduktif
2. Selimut hiper-hipotermia berukuran neonatus, untuk *single-patient*, dapat menghangatkan dan mendinginkan sehingga dapat menjaga suhu target pasien
3. *Probe* esofageal dan kabel untuk memantau suhu inti pasien
4. *Drainage hose*
5. *Open infant critical care bed*
6. *Cooling device unit*
7. *Monitor* fungsi serebral (*cerebral function*)

Tabel. Kriteria *staging* dan evaluasi HIE

Kategori	Ensefalopati Sedang	Ensefalopati Berat
Tingkat kesadaran	Letargi	Stupor/koma
Aktivitas spontan	Penurunan aktivitas	Tidak ada aktivitas
Postur	Fleksi distal, ekstensi penuh	Deserebrasi
Tonus	Hipotonia (fokal, umum)	Flaksid
Refleks primitif		
<i>Suck</i>	Lemah	Tidak ada
<i>Moro</i>	Inkomplit	Tidak ada
Sistem Otonom		
Pupil	Konstriksi	Deviasi <i>skew</i> /dilatasi/non-reaktif
Laju nadi	Bradikardia	Bervariasi
Respirasi	Periodik	Apneu



monitor/CFM) jika tersedia.¹⁷

PROSEDUR

Terapi hipotermia dilakukan melalui 2 tahap, yaitu hipotermia dan *rewarming*.

Hipotermia

Neonatus dipastikan memenuhi semua syarat dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Tindakan tidak memerlukan anestesi atau analgesia spesifik. Penggunaan sedasi selama prosedur berdasarkan kebutuhan ventilasi mekanik dan/atau kondisi kejang; paling sering menggunakan morfin. Neonatus diposisikan dalam kondisi *supine* dan oksiput berada pada selimut pendingin berisi air suhu 5°C. Selimut tipis dapat diletakkan di antara neonatus dan selimut pendingin untuk mencegah kotornya peralatan.¹³

Probe temperatur esofageal diletakkan pada sepertiga distal esofagus (panjang yang diinginkan = jarak dari nares ke telinga ke midsternum dikurangi 2 cm) untuk memantau suhu inti neonatus. *Probe* dapat dilembutkan dengan meletakkannya dalam air hangat selama beberapa menit. *Probe* difiksasi menggunakan *tape* di sisi hidung neonatus dan disambungkan ke *cooling unit* dan *monitor* suhu.¹⁶

Open critical care bed digunakan untuk pemantauan optimal. Pemantauan suhu kulit melalui *probe* suhu yang diletakkan pada kulit abdomen bawah neonatus. Neonatus berada pada *radiant warmer* yang diset menjadi *mode* manual untuk menonaktifkan *mode* panas. *Cooling unit* dinyalakan pada *mode* otomatis dengan target suhu inti 33,5°C ± 0,5°C. Suhu esofageal neonatus akan mulai turun seiring inisiasi terapi pendinginan. Sistem selimut pendingin akan menyesuaikan secara otomatis untuk mencapai 33,5°C selama ~90-129 menit. Pemantauan dan pencatatan suhu air, kulit dan esofagus, serta tanda vital dilakukan setiap 15 menit selama 4 jam pertama pendinginan, setiap jam pada 8 jam berikutnya, dan setiap 4 jam selama sisa waktu dalam durasi 72 jam. Pendinginan dilakukan selama 72 jam. Penurunan suhu tubuh neonatus, diikuti penurunan laju nadi dan peningkatan tekanan darah karena peningkatan vasokonstriksi perifer, peningkatan urin pada awal, penurunan kadar magnesium, natrium, dan kalium. Perubahan kadar glukosa dapat terjadi akibat resistensi

insulin relatif, penurunan laju metabolik, dan keadaan menggigil.^{16,18}

Tatalaksana Suportif Spesifik selama Hipotermia

1. Sistem Respirasi

Bantuan ventilasi biasa diperlukan pada sebagian besar neonatus. Kondisi hipokarbia karena penurunan produksi karbondioksida dan vasokonstriksi serebral harus dihindari karena dapat memperburuk *outcome*. Risiko hipertensi pulmoner persisten pada neonatus (*persistent newborn pulmonary hypertension / PPHN*) dapat diminimalisir dengan menjaga saturasi oksigen dalam rentang 92-98%. Kondisi suhu rendah dapat meningkatkan kekentalan sekret, sehingga perlu *suction* dan *repositioning* berkala.¹⁵

2. Posisi dan Perawatan Kulit

Posisi statis berpotensi menimbulkan luka akibat tekanan pada kulit dingin yang mengalami edema. Untuk mencegahnya, perubahan posisi berkala perlu dilakukan setiap 6 jam. Kondisi sianosis tangan dan kaki dapat ireversibel.¹⁵

3. Kardiovaskular

Penurunan suhu tubuh berdampak pada perlambatan irama jantung tanpa disfungsi dan bersifat asimtomatik. Setiap penurunan suhu sebesar 1°C menurunkan laju nadi sebesar 15 kali per menit. Pemantauan tekanan darah, nadi, dan perfusi kulit, serta pengisian jantung menggunakan ekokardiografi, terutama bila mendapat obat golongan inotropik. Kondisi hipotermia juga dapat menginduksi hipovolemia akibat pemindahan air ke dalam jaringan.¹⁵ Kondisi ini dapat ditangani dengan pemberian inotropik jenis dopamin hingga dosis 10 µg/kg/menit. Jika masih hipotensif atau *ill perfused*, tambahkan dobutamin hingga 10 µg/kg/menit. Pemberian hidrokortison atau deksametason dapat dipertimbangkan pada bayi yang tidak mengalami perbaikan setelah pemberian dopamin dan dobutamin.¹⁵

4. Cairan dan Elektrolit

Pemberian cairan mulai 50-60 mL/kg/hari. Jumlah cairan diatur berdasarkan IWL dan fungsi ginjal melalui pemeriksaan kreatinin, elektrolit, berat badan harian, dan urin. Pengukuran jumlah urin dengan kateter urin. Kondisi hipotermia dapat mengganggu fungsi ginjal, menyebabkan redistribusi cairan ke jaringan, dan meningkatkan

diuresis sehingga membutuhkan cairan lebih banyak. Pemantauan kadar elektrolit juga penting, terutama kadar natrium, klorida, dan magnesium. Penurunan kadar natrium dan klorida umumnya terjadi akibat hilangnya cairan melalui ginjal. Meskipun hanya didasarkan dari data dewasa, kadar magnesium yang tinggi memberikan dampak neuroproteksi dan mencegah kondisi menggigil yang berlebihan saat proses hipotermia. Kadar magnesium yang direkomendasikan adalah >0,8 mmol/L.¹⁵

5. Feeding

Penundaan makan dilakukan untuk mengurangi risiko *necrotizing enterocolitis*.¹⁵ Pemberian nutrisi dilakukan secara hati-hati dan bertahap melalui *total parenteral nutrition* pada tahap *rewarming* sebelum *intake* enteral.¹⁵

6. Sedasi

Sedasi biasa dilakukan pada neonatus yang *distressed* dan tidak menggunakan ventilasi untuk membantu proses respirasi. Dasar penggunaan sedasi adalah untuk mengurangi stres yang dapat menurunkan efek neuroprotektif terapi hipotermia.¹⁵ Obat sedasi yang biasa digunakan adalah morfin dosis rendah, dimulai dari *loading dose* 100 µg/kg dilanjutkan laju infus 10-20 µg/kg/jam pada neonatus yang tidak menggunakan ventilator.^{15,20} Penghentian dilakukan setelah 12-48 jam untuk mengurangi risiko toksisitas. Pemantauan efek samping sedasi berlebih, terutama jika diberikan bersama fenobarbital.¹⁵

7. Koagulasi

Kondisi hipotermia berpotensi menyebabkan gangguan ringan viskositas dan koagulasi yang ditunjukkan dengan pemanjangan INR sebesar 30%.¹⁵ Kondisi ini tidak memerlukan intervensi apapun. Diberikan plasma beku segar jika diduga terjadi perdarahan.¹⁵

8. Obat-obatan

Kondisi hipotermia memperpanjang durasi metabolisme obat di hepar, terutama fenobarbital. Oleh karena itu, penggunaan obat anti-kejang melalui infus kontinu sedapat mungkin dihindari dan sebaiknya diberikan secara bolus.¹⁵

Rewarming

Proses *rewarming* atau penghangatan dilakukan setelah 72 jam hipotermia. Penghangatan dilakukan bertahap, 0,5°C



setiap jam, selama 6 jam, untuk mencapai *setpoint* maksimal 36,5°C.¹⁴ Penghangatan selama >12 jam sebaiknya dihindari karena keamanan ataupun manfaatnya belum diteliti.¹⁸ Penghangatan harus bertahap untuk mencegah pergeseran cepat elektrolit terutama kalsium dan kalium, aritmia jantung, dan *rewarming* hipertermia, yang dapat menyebabkan cedera otak neonatus.¹⁶ Proses penghangatan perlu pemantauan suhu berkala untuk mencegah hipertermia. Risiko efek samping tahapan ini *febrile rebound* dan kejang. Setelah 6 jam proses penghangatan, unit dimatikan, selimut pendingin, dan *probe* esofageal dilepas. Suhu kulit dinding abdomen anterior kemudian diregulasi menggunakan *radiant warmer* yang diset pada suhu 36°C-36,5°C.^{16,19}

Selama tahapan ini, neonatus mengalami peningkatan laju nadi, penurunan tekanan darah, penurunan produksi urin, dan ketidakseimbangan elektrolit. Pemantauan tanda vital dilakukan secara berkala. Pemantauan suhu setiap 30 menit hingga target suhu tercapai, setelah itu setiap 3 jam selama 24 jam. Pencatatan laju nadi, napas, saturasi oksigen, tekanan darah setiap 15 menit selama 2 jam pertama dan setiap jam hingga neonatus menghangat kembali.

Bradikardia ringan (80-90 kali/menit) dan penurunan MAP (<20 mmHg) ditatalaksana dengan infus vasopresor. Sampel darah untuk memantau regulasi glukosa (neonatus

direstriksi hanya mendapat infus dekstrosa 4-6 mg/kg/menit), koagulopati (tatalaksana jika fibrinogen kurang dari 150 mg/dL dan trombosit kurang dari 80.000/mm), dan kegagalan organ mayor (elektrolit, BUN, kreatinin, enzim hati).^{16,19}

Pemeriksaan MRI direkomendasikan pada bayi yang menjalani terapi hipotermia; sebaiknya dilakukan pada usia 5-14 hari menggunakan *diffusion weighted* sebelum pasien keluar dari rumah sakit. Pemeriksaan *CT-scan* hanya diindikasikan pada dugaan perdarahan intrakranial.¹⁸

EFEK SAMPING

Tujuan utama terapi hipotermi adalah menurunkan metabolisme otak, menyimpan energi, dan mencegah cedera sekunder otak melalui pencegahan kegagalan energi sekunder.⁸ Hal ini dicapai dengan penurunan suhu hingga 34,5±0,5°C untuk *selective head cooling* dan 33,5±0,5°C untuk *whole-body cooling*.²⁰ Laju metabolik serebral diharapkan turun sebesar 6-7% setiap penurunan 1°C temperatur inti tubuh. Kondisi penurunan suhu tubuh inti neonatus juga berpotensi efek samping.²⁰

Kedua modalitas, yaitu *whole body cooling* dan *selective head cooling*, memiliki efek samping kurang lebih serupa.² Metode *whole body cooling* berpotensi lebih besar menimbulkan efek samping trombositopenia, koagulopati, dan/atau kolestasis.²² Kondisi kejang yang

mempunyai antikonvulsan lebih sering pada metode *selective head cooling*.²²

Beberapa efek jangka pendek lain yang sering terjadi antara lain peningkatan sinus bradikardia, penurunan curah jantung, hipotensi, bradikardia, hiperviskositas, peningkatan signifikan trombositopenia, aritmia, peningkatan retensi vaskular, peningkatan aktivitas fibrinolisis, diuresis akibat penekanan hormon diuretik, hipertensi pulmonal, asidosis metabolik, hiperglikemia, dan hipokalemia.²³

FOLLOW UP

Follow-up dilakukan untuk memantau kemungkinan efek samping berupa defisit neurologis karena adanya peluang terjadi sekuele, terutama dalam jangka panjang.¹⁸ Pemeriksaan *follow-up* bersifat multidisiplin melibatkan dokter spesialis anak, subspesialis neonatal, fisioterapis, dan psikolog.¹⁸

SIMPULAN

Terapi hipotermia dapat digunakan pada asfiksia neonatus yang memenuhi kriteria indikasi dan eligibilitas. Terapi harus diinisiasi dalam 6 jam pasca-kelahiran. Proses dua tahap, yaitu hipotermia dan *rewarming*, masing-masing membutuhkan teknik berbeda. Meskipun bermanfaat, terapi ini dapat memberikan efek samping. *Follow-up* penting, terutama dalam jangka panjang dan melibatkan beberapa disiplin ilmu.

DAFTAR PUSTAKA

- Ikatan Dokter Anak Indonesia. Pedoman pelayanan medis. Jakarta; 2009.
- Cerio FG, Celador IL, Alvarez A, Hilario E. Neuroprotective therapies after perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Sci.* 2013;3:191-214.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome. 2nd ed. *Pediatrics* 2014;133(5):1483-8.
- Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2017;22(3):153-60
- Portillo GSG, Reyes S, Aguirre D, Pabon MM, Boriongan CV. Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Frontiers in Neurology* 2014;5(147):1-10.
- Annink K, de Vries L, Groenendaal F, van den Heuvel M, van Haren N, Swaab H, et al. The long-term effect of perinatal asphyxia on hippocampal volumes. *Pediatr Res.* 2018;85(1):43-9.
- Ahearne C. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World Clin Pediatr.* 2016;5(1):6.
- Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2015;20(2):87-96.
- Owji Z, Gilbert G, Saint-Martin C, Wintermark P. Brain temperature is increased during the first days of life in asphyxiated newborns: Developing brain injury despite hypothermia treatment. *Am J Neuroradiol.* 2017;38(11):2180-6.
- Maoulainine F, Elbaz M, Elfaiq S, Boufrioua G, Elalouani F, Barkane M, et al. Therapeutic hypothermia in asphyxiated neonates: Experience from neonatal intensive care unit of University Hospital of Marrakech. *Internat J Pediatr.* 2017;2017:1-7.
- Laptook A, Shankaran S, Tyson J, Munoz B, Bell E, Goldberg R, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *JAMA.* 2017;318(16):1550.
- Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *Journal of the Pediatr and Neonatal Individualized Med [Internet].* 2014;3(2). Available from: <http://www.jpnm.com/index.php/jpnm/article/viewFile/030269/214>



13. Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanism and treatment of asphyxia encephalopathy. *Front Neurosci*. 2014;8:40. doi: 10.3389/fnins.2014.00040.
14. Cunningham MD, Eyal FG, Gomella TL. Neonatology management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC.; 2013. Available from: <http://accesspediatrics.mhmedical.com/book.aspx?bookid=677>
15. Mosalli R. Whole body cooling for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Clin Neonatol*. 2012;1(2):101–6.
16. Gleason CA, Devaskar SU, Avery ME, editors. Avery's diseases of the newborn. Christine A. Gleason, Sherin U. Devaskar, eds. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012. p.1498.
17. Chandran R, Gedam DS. Therapeutic hypothermia in perinatal asphyxia. *Pediatr Rev Int J Pediatr Res*. 2016;3(2).
18. Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, Tamura M. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines. *Brain and Development*. 2012;34(2):165-70.
19. Davidson JO, Wassink G, Heuji LG, Bennet L, Gunn AJ. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy – Where to from here? *Frontiers in Neurology* 2015;6(198):1-10.
20. Newell R, Clark RH, Ellsbury D, Ursprung R, Smith PB, Cotton CM, et al. Emerging use of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *E-J Neonatol Res* 2013;3(2):38-46.
21. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(1):1-35.
22. Soll RF, Burlington. Cochrane review update. *Neonatology* 2013;104:260-2.
23. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effect of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *NEJM* 2014;371(2):140-9.



CPD

for Pharmacist

kembali hadir di www.kalbemed.com

Pelajari, Kerjakan & Dapatkan SKP-nya