

Yenidoğan Döneminde Hipoglisemi

Ali Bülbül¹, Sinan Uslu¹

ÖZET:

Yenidoğan döneminde hipoglisemi

Hipoglisemi yenidoğan döneminde oldukça sık görülen metabolik sorunlardan birisi olarak kabul edilir. Bununla birlikte özellikle asemptomatik olan bebeklerde tanımlanması, ve tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Kullanılan protokollerde kimlerin taranması gerektiği, hangi glikoz değerlerinin tedavi edilmesi gerektiği ile ilgili önemli derecede farklılıklar mevcuttur. Yeni bir bilgi olarak yaşamın ilk 48 saatinde geçici hiperinsülinemi ile birlikte geçici asemptomatik hipoglisemi tanımlanmaktadır. Günümüzdeki kanıta dayalı bulgular; spesifik bir kan glikoz değerini; akut veya kronik geri dönüşümsüz beyin hasarı yapmada veya hipoglisemi tanısı ile tedavisini belirlemede desteklememektedir.

Anahtar kelimeler: Asemptomatik, hipoglisemi, yenidoğan, tedavi

ABSTRACT:

Neonatal hypoglycemia

Hypoglycemia is one of the most frequent metabolic problems in neonatal period. However, controversy remains surrounding its definition and management especially in asymptomatic patients. Using different protocols, the organizations have significant differences on whom to screen and what levels of glucose should be used for treatment. A new definition is the identification of the first 48 h as a transitional hyperinsulinemic state with transient asymptomatic hypoglycemia. Today evidence does not support a specific concentration of glucose that can be diagnosed as hypoglycemia, or decided to be treated, or can result in acute or chronic irreversible brain damage.

Keywords: Asymptomatic, hypoglycemia, newborn, treatment

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50(1):1-13



¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Ali Bülbül
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:
drbulbul@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
22 Şubat, 2016 / February 22, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:
23 Şubat 2016 / February 23, 2016

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde sıklıkla karşılaşılan kan glikoz değerinin düşük olmasıdır. Ancak hipoglisemi tanımlarken, kan şekerinin süregelen bir şekilde düşük olması, ölçümün doğruluğu yüksek olan bir cihaz ile yapılmış olması, bebeğin metabolik adaptasyon bozukluğu yanında anormal klinik bulgularının açıklanabilir başka bir nedeninin olmaması gerekir. Yenidoğan döneminde 1,3-5 /1000 canlı doğum sıklığında görüldüğü tahmin edilmektedir (1). Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatırılan bebeklerin ise yaklaşık %17'sinde hipoglisemi görülmektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde düşük doğum ağırlığı ve intrauterin gelişme geriliği sıklığının daha yüksek olması ile uygun olmayan beslenme veya yetersiz bakım nedeniyle hipoglisemi sıklığının daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Hipoglisemi

mi tanısının konulması da oldukça güçtür. Bebeğin sadece fizik muayene bulgularına göre tanı konulması olası değildir. Hipoglisemi bulgularının nonspesifik ve subtil özellikte olması, aynı klinik bulguların sepsis, konjenital kalp hastalıkları, prematürite, metabolik hastalıklar ve intrakraniyal basınç artışında da saptanabilir olması ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir.

Günümüzde tüm bilimsel veriler değerlendirildiğinde hipoglisemi için:

Çok düşük değer nedir?

Ne kadar düşük çok düşüktür?

Beyin fonksiyonlarında geri dönüşümsüz değişikliklere neden olan hipoglisemi değerinin sınırı veya süresi nedir?

Kan glikoz değeri riskli bebeklerde doğumdan ne zaman sonra bakılmalıdır? sorularının yanıtları tam olarak bilinmemektedir. Patolojik hipoglisemi tanısı

nın nasıl konulacağı ve kan şekeri izleminin nasıl en doğru şekilde yapılması gerektiği ile ilgili kanıtla dayalı uygulama bulunmamakta, çoğu izlem ve tedavi ampirik olarak uygulanmaktadır.

Fetal Glikoz Homeostazi

Fetüs, glikozun anneden plasenta ile transferine tamamen bağımlıdır. Fetüs kendisi normal şartlarda glikoz üretmez. Anneden geçen glikoz ve diğer substratlar (keton, serbest yağ asidi ve aminoasitler) sayesinde fetal büyüme ve metabolizma için gerekli enerji ihtiyacı sağlanır. Gebelik haftasından bağımsız olarak fetal glikoz düzeyinin ortalama 54 mg/dl olduğu, annenin kan glikoz değerinden yaklaşık 10 mg/dl daha düşük olduğu bilinir. Annedeki kan şekeri düzenleyici olan anne insülini, glikozun aksine plasentadan geçmez dolayısıyla fetal glikoz kullanımını fetal insülin salınımı belirler. Fetal insülinin intrauterin dönemde primer işlevi ise fetal büyümenin düzenlenmesidir (2).

Doğumdan sonra anne ile ilişkisini göbeğin kesilmesi ile kaybeden bebekte, kan glikoz değeri hızla düşer, ortalama plazma glikoz değeri sağlıklı term bir bebekte doğumdan hemen sonra 25-30 mg/dl düzeyine inerken, yaşamın 1-2 saatlerinde 45-60 mg/dl civarına kadar yükselir. Bu durum yaşamın 4-5 saatine kadar 45 mg/dl altında kalarak uzayabilir (2,3). Bu dönem geçiş dönemi olarak adlandırılabilir. Geçiş döneminde glikoz dengesinin sağlanması birçok faktöre bağımlıdır. Bu faktörler sırasıyla: glikojenolitik enzimlerin fonksiyonu, yeterli glikojen deposunun varlığı, glikoneojenik enzimlerin fonksiyonu ve bu yolun substratlarının varlığı (keton, serbest yağ asidi, gliserol, laktat) ile glikoz düzenleyici hormonların (insülin ve glukagonun) etkileridir. Sağlıklı term bir bebekte açlık durumunda sadece hepatik glikojen depoları yaşamın ilk 10 saati için yeterli glikoz desteği sağlayabilir (4).

Geçici Asemptomatik Hipoglisemi

Çalışmalarda term bebeklerde doğumdan sonra 1-2 saat süresince kan şekerinin düştüğünü, kan şekerinin; 3 ile 6 saat beslenmenin olmadığı durumlarda, alt sınırı olarak 30 - 36 mg/dl düzeylerine indi-

ği bildirilmektedir (5,6). Bu geçici hipoglisemi durumunun, yavaş bir şekilde kan şekerinin artışı ile yaşamın 3-4. gününde erişkin kan şekeri düzeylerine geldiği bilinmektedir (7). Yenidoğan sağlıklı term bebekte ekstrauterin hayata ilk geçişte anneden gelen glikoz kaynağından ayrıldığı için bebekte kan şekeri anlamlı oranda düşer. Yenidoğan bebek her hangi bir girişime ihtiyacı olmadan bu hipoglisemi durumunu doğumdan birkaç saat sonra düzeltebilir (7). Günümüz biliminde bu durum ile ilgili bilgi durumumuzda anlamlı bir eksiklik olduğu, hipogliseminin tam olarak neden ve nasıl geliştiğinin anlaşılamadığı ve açıklanamadığı, ancak postnatal yaşama uyum olarak fizyolojik olarak geliştiği kabul edilmektedir.

Son yıllarda geçici neonatal hipogliseminin, konjenital hiperinsülinizm ile yakın ilişkili olduğu ve konjenital hiperinsülineminin bir varyantı olduğu öne sürülmektedir (2). Hiperinsülinemik hipogliseminin genetik nedenleri arasında bulunan glukokinaz mutasyon aktivasyonunda beta adacık hücrelerinden insülin salınımı için gerekli glikoz eşiği düşer, ancak bu mutasyonda orta düzeyde hipoglisemi olur ve genellikle hipoglisemik beyin hasarı diğer mutasyonlara göre oldukça düşüktür. Bu durum hexokinaz 1 mutasyonu için de geçerlidir. Hiperinsülinemik hipoglisemik bebeklerde glukokinaz mutasyonunun aktivasyonu ile benzer klinik ve laboratuvar bilgilerin olması, geçici neonatal hipogliseminin de bu mutasyonun bir varyantı olabileceğini düşündürmektedir.

Sağlıklı term bebeklerde geçici neonatal hipoglisemi, bu bebeklerde insülin salınımı için gerekli glikoz eşiğinin düşük olması ile açıklanmaktadır (2). Olası diğer bir mekanizma ise, geçici neonatal hipoglisemi tanılı bebeklerin büyük bir çoğunda hipoglisemi değerine rağmen insülin düzeyinin normal olması, insülin salınımının yeterince baskılanamaması ile açıklanabileceğidir. Diğer bir teori ise immatür beta hücrelerinde insülin sentezinin gereğinden fazla oluşudur. Yapılan rat deneylerinde yaşamın 1. günü ile 28. gününde hipoglisemi esnasında normal beta hücresinde sentezlenmeyen 2 farklı genin sentezlediği mRNA düzeyinin (membran piruvate/lactate carrier: MCT1 ve lactate dehydrogenase: LDHa) birinci günde 5-15 kat daha fazla

olduğu saptanmıştır (8). Günümüzde erişkin dönemde MCT1 genetik mutasyonunun egzersizin tetiklediği hiperinsülinemiye neden olduğu bilinmektedir (9).

Geçici asemptomatik hipogliseminin diğer bir açıklanması gereken özelliği beslenme ile ilişkisiz olmasıdır. Sağlıklı term bir bebeğin doğumdan sonraki 8 saat boyunca beslenmediğinde kan şekerinin, beslenen bir bebeğe göre farklı olmadığı bildirilmektedir (10). Diğer bir çalışmada ise oldukça düşük kalori içerikli kolostrum ile beslenen bebekler ile formüle mama ile beslenen bebekler arasında kan şekeri değerlerinin benzer oranlarda saptanması bu bilgiyi desteklemektedir (11). Ancak kolostrumun keton metabolizmasını uyarıcı etkisi unutulmamalıdır (12). Çalışmalarda anne sütü alan term bebeklerde, formüle ile beslenen bebeklere göre kan glikoz değerinin daha düşük, keton cisimlerinin ise daha yüksek olduğu, anne sütü ile beslenme durumunda bebeğin ketonu enerji olarak kullanabildiğinden dolayı, bebeğin daha düşük glikoz miktarlarını tolere edebildiği bildirilmektedir (12,13). Son olarak hayvan çalışmalarında bu stabil hipoglisemi durumunun yenidoğanın hepatik glikojenoliz, glikoneojenez veya ketozis enzimlerindeki gelişimsel yetersizlik ile tam olarak açıklanamayacağı gösterilmiştir (2).

Fetal yaşamda ve erken yenidoğan döneminde beyinin glikoza alternatif olarak oksidatif metabolizmada laktat ve keton cisimlerini kullanabildiği gösterilmiş olmakla birlikte bebeklerde bu özelliği kullanabilme yeteneği oldukça yavaş ve yumuşak bir geçiş şeklinde olmaktadır. Aynı düşük kan şekere sahip bebeklerin bazıları asemptomatik olurken, bazı bebeklerde ise hipoglisemi semptomlarının görülmesi bu özellik ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Keton ile ilgili yapılan çalışmalarda geçici hipoglisemi durumunda bebeklerde keton ve serbest yağ asit düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (2). İleri yaşlardaki çocuklarda hipoglisemi esnasında beyinin enerji için yakıt olarak keton ve yağ asitlerini kullanabileceği bilinmektedir. Yenidoğan bebeklerde yaşamın ilk saatlerindeki bu hipoglisemi esnasında ise keton değerlerinin oldukça düşük olması (olması gerekenden yaklaşık 10 kat daha düşüktür) beyin için alternatif enerji yolunu

işlevsiz hale getirmektedir. Yenidoğan bebeklerde kan glikoz seviyesini değerlendirirken, beyinin alternatif yakıtları olan keton cisimleri, laktat ve yağ asiti düzeylerinin de değerlendirilmesi en uygun yaklaşımdır (14).

Geçici neonatal hipogliseminin yararı;

Kan şekerinin düşmesi postnatal yaşamda hayatın sürdürülebilmesi için fizyolojik süreçlerin uyarılmasını sağlar

Kan şekerinin düşmesi iştahı uyarır ve hızla beslenme siklusunu uyarır.

Kan şekerinin düşmesi oksidatif yağ metabolizmasını artırır.

Hipogliseminin Klinik Bulguları

Yenidoğan bebeklerin %30'nun hipoglisemi için risk faktörüne sahip olduğu, %15'ine hipoglisemi tanısı konduğu ve %10'unun YYBÜ yatışı gerektiği bildirilmektedir (15). Klinik olarak hipoglisemi: klinik semptomlara ve/veya beyin fonksiyonlarının bozulmasına neden olacak kadar plazma glikoz konsantrasyonunun düşmesi olarak tanımlanır. Yenidoğan döneminde hipogliseminin kendine spesifik bir klinik bulgusu bulunmamakta genellikle hipoglisemi kan şekeri taramasında veya laboratuvar değerlerinde rastlantısal olarak saptanmaktadır. Sıklıkla karşılaşılan klinik bulgular Tablo-1'de sunulmuştur. Ancak tüm bulgular hipoglisemi için spesifik olmayıp sepsis, perinatal asfiksi gibi bir çok durumda da görülebilir. Bulguların hipogliseminin

Tablo-1: Hipogliseminin klinik bulguları

Otonom semptomlar	Titreme, jitterness Terleme Taşipne Solukluk
Santral sinir sistemi disfonksiyonu	Letarji Stupor - Koma Konvülsiyon Hipotoni İrritabilite Zayıf veya yüksek sesle ağlama Emmede azalma-isteksizlik
Diğer bulgular	Kusma Siyanotik apne atakları Hipotermi Bradikardi

Tablo-2: Hipoglisemi tanısında Whipple's Triadı

1. Kan glikoz değerinin güvenilir bir metod ile düşük olduğunun doğrulanması
2. Klinik bulgu ve belirtilerin hipoglisemi ile süregen olması
3. Kan glikoz seviyesinin normal düzeye geldiğinde klinik bulgu ve belirtilerinin kaybolması

semptomu olarak kabul edilebilmesi için Whipple's Triadı olarak bilinen Tablo-2'deki kriterleri karşılaması gerekmektedir (16). Şüpheli hipoglisemi semptomları potansiyel ciddi yan etkileri nedeni ile laboratuvar sonuçları beklenmeden hızla tedavi edilmelidir.

Hipoglisemi; kan glikoz değerinin normal bebeklerde saptanan değerlerin 2 standart deviasyonunun altında olması olarak tanımlansa da, bu şekilde yapılan tanımın oldukça geniş varyasyonda bebeğe (açlık, tokluk durumu), kan örneğinin bakıldığı cihaza ve alan kişinin klinik tecrübesine bağlı olduğu; epidemiyolojik olarak yapılan bu tanımın klinik bulgular ile hiçbir korelasyonu saptanmaması dolayısıyla bu şekilde neonatal hipogliseminin tanımlanmasının uygun olmadığı kabul görmektedir.

Hipoglisemi Sıklığı

Sağlıklı tekil term bebeklerde asemptomatik hipogliseminin (hipoglisemi sınırı: kan şekerinin <40 mg/dl olması) saptanma sıklığının %10 olduğu, hipoglisemi atağının bu bebeklerde ilk 24 saatte geliştiği, hipoglisemi görülme sıklığının yaşamın ilk 1 saatinde anne sütü ile beslenmenin sağlandığı bebeklerde (%7,8), yaşamın 1 saatinden sonra beslenen bebeklere göre (%16,6) anlamlı olarak daha az sıklıkta olduğu bildirilmektedir (6). Bu çalışmada ilk bebeğini doğuran anne bebeğinde (%23,1), multipar anne bebeklerine (%5,4) göre hipoglisemi görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (6). Farklı bir çalışmada ise erken emzirme desteğinin geciktiği bebeklerde hipoglisemi görülme sıklığının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (17).

Hipoglisemi ile ilgili 514 bebeği içeren geniş sayılı prospektif bir çalışmada yenidoğan bebeklerin

%51'inde kan şekeri düzeyinin eşik olarak kabul edilen 47 mg/dl değerinin altına indiği, %19 bebekte kan şekerinin 36 mg/dl değerinin altına düştüğü, %37 bebekte kan şekerinin düşük olmasının 3 normal değerden sonra geliştiği ve %6 bebekte ilk hipoglisemi atağının yaşamın 24.saatinden sonra geliştiği bildirilmiştir (18).

Hipoglisemi İçin Risk Faktörleri

- **Diyabetik anne bebeği** (gestasyonel diyabet, tip 1 ve tip 2 diyabetli anne)
- **İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK)**
- **SGA**
- **LGA:** LGA özelliğinde doğmanın risk faktörü olmadığı ve bu bebeklerde taramaya gerek olmadığı bir çalışmada bildirilmektedir (19). Ancak AAP (American Academy of Pediatrics) LGA olmanın altındaki fizyopatolojide annenin prediyabet olmasının hiçbir zaman ekarte edilemeyeceği bu nedenle bu bebeklerinde hipoglisemi gelişiminde bir risk faktörüne sahip olduğunu bildirmektedir (20).
- **Prematürite**
- **Anneye ait risk faktörleri:** Obez anne, preeklamsi-eklamsi veya hipertansiyon, doğumda ateş olması, doğumda anneye yüksek glikoz sıvısı verilmesi, annenin beta bloker veya hipoglisemik ilaç kullanması (12). Aile anamnezinde hipoglisemi hastalığı olması.
- **Bebeğe ait risk faktörleri:** Postmatürite, yoğun bakım gereksinimi olan bebekler, mekonyum aspirasyon sendromu, solunum yetersizlik bulguları, polisitemi, çoğul gebelik, asfiktik doğum, Beckwith-Weidemann Sendromu, orta hat defektleri sendromları, eritroblastosis fetalis, umbilikal arter kateterinin yanlış yerleştirilmesi olarak sıralanabilir (1,12). Mekonyum boyalı amnios ile doğma hipoglisemi için risk faktörü değildir (21). Perinatal stres varlığı hiperinsülinemik hipoglisemi ile birlikte hipogliseminin birkaç hafta sürmesine neden olabilir (2). Yaşamın ilk gününde aşırı düşük kan şekeri değeri büyük oranda peripartum faktörlerin bir yansıması olarak kabul edilebilir.

Diyabetik Anne Bebeği

Diyabetik anne bebeklerinde hipoglisemi epizodunun görülme sıklığı %40 olarak diyabetik olmayan annelere göre yüksektir. Bu durum ileri dönemde nörolojik sorunlar ile birlikte erken dönemde konvülsiyon, koma ve ölüm sıklığında anlamlı artış ile birliktedir (22). Diyabetik anne bebeklerinde hipoglisemi genellikle ilk 4 gün içerisinde saptanırken ilk bir haftaya kadar hipoglisemi ısrar edebilmektedir (22).

Diyabetik anne bebeklerinde kan şekerinin ne zaman bakılması ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Diyabetik anne bebeklerinde kan şekerinin doğumdan sonra 30. dakika, 1,2,4,8 ile 12 saatlerde ve hipoglisemi semptomu saptandığı anda bakılması önerilmektedir (23). İnsülin bağımlı anne bebeklerinde 1,2,3,6 ve 12. saatte kan şekeri bakılması da önerilmektedir (24). Yine bu bebeklerde glikoz infüzyonu başlandıktan veya glikoz dozunda değişiklik yapıldığı andan 30 dakika sonra kan şekerinin kontrol edilmesi gereklidir (25). Doğumdan sonra göbek kordonundan kan şekeri bakılması ve eğer yüksek saptanır ise bu bebeklerde ribaunt olarak hiperinsülinemiye sekonder ağır hipoglisemi gelişebileceği unutulmamalıdır Diyabetik anne bebeklerinde yapılan çalışmalarda gebelik süresince gliburide veya insülin kullanılması durumunda yaşamın ilk 1 saatinde hipoglisemi görülme sıklığının anlamlı derecede arttığı, sadece diyet ile kontrol altına alınan gebelerin bebeklerinde ise hipogliseminin normal sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (26).

Gestasyonel diyabetli annelerde vücut kitle indeksi 25 kg/m² üzerinde olduğunda anne kan şekeri düzeyinden bağımsız olarak bebekte hipoglisemi riskinin arttığı bildirilmektedir (27). Yine gestasyonel diyabetli gebeliklerde erkek bebek cinsiyetinin hipoglisemi gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (28). Yeni yayımlanan bir çalışma annenin doğumdan önceki 24 saat içinde sedanter bir yaşam ile yüksek kalorili beslenme yapmasının bebekte doğum sonrası hipoglisemi gelişme riskini yüksek oranda arttırdığını bildirmektedir (29).

Hipoglisemi Tanımı Olarak Sayısal Değer Belirlenmesi

Günümüzde hipogliseminin eşik değeri olarak kabul edilebilecek kanıta dayalı olan bir sayısal değer bulunmamaktadır. Birçok yazar birçok farklı glikoz değerini hipoglisemi olarak belirtmiş, ancak bu durum oldukça karışık bir rakamlar çıkmazına girmeye neden olmuştur. Yenidoğan bebeklerin farklı gebelik haftasında olmalarının yanı sıra geniş bir zaman dilimi (ilk 10 gün) içerisinde hipoglisemi semptomlarını göstermesinin, rakamsal değerlerin farklılıklarında katkısı olmuştur. Yaşamın ilk 3 gününde kan glikoz değerinin preterm bebeklerde 20 mg/dl'nin term bebeklerde ise 30 mg/dl'nin altında olması, tüm yaş grupları içerisinde 40 mg/dl altında olması gibi farklı çalışmalar literatürde belirtilmiştir (4,30). Lucas ve arkadaşlarının (31) tekrarlayıcı ve asemptomatik hipoglisemisi olan bebeklerde 47 mg/dl'nin altındaki bebeklerde motor ve bilişsel gelişiminin ciddi olarak bozulduğunu belirtmesinden sonra, hipogliseminin sayısal sınır değeri olarak günümüzde 47 mg/dl'nin altı yaygın olarak kabul edilmektedir. Yaşamın ilk 10 gününde en az 3 kez kan glikoz değeri 47 mg/dl'nin altında olduğu belirlenen çocuklar ile kan şekerinin hiç 47 mg/dl'nin altında olduğu tespit edilmeyen bebeklerin karşılaştırıldıkları geniş sayılı bir çalışmada yaşamlarının 15. yılında bu çocuklarda psikometrik, zeka, sayısal beceri ve davranış durumları değerleri arasında bir fark olmadığı belirlenmiştir (32). Bu durum 47 mg/dl değerinin eşik olarak kabul edilmesinin tamamen doğru olmadığını göstermektedir. Farklı çalışmalarda yatan hastalarda; term bebeklerde 30,6 mg/dl altı, preterm ve SGA bebeklerde ise 19,8 mg/dl altı hipoglisemi sınır olarak kabul edilmiştir (1). Kan şekerini yükseltmek için girişim gereken sınır değer olarak ardışık ölçülen iki değerde kan şekerinin <36 mg/dl olması veya tek bir ölçümde kan şekerinin <18 mg/dl olması kabul edilebilir (33).

Beyin fonksiyonlarının bozulduğu kan glikoz değeri (nöroglikopeni tanımı) düzeyinin erişkin ve büyük çocuklarda yaklaşık 50 mg/dl olduğu ancak yenidoğan döneminde nöroglikopeni düzeyi için bir eşik değerinin tam olarak belirlenemediği bildirilmektedir (34). Yaşamın 72 saatinden sonra tüm yeni-

doğan bebeklerde kan şekerinin 70 mg/dl değerinin üzerinde tutulması gereklidir (35). Klinik çalışmaların çok farklı olması nedeniyle çoğu yazar bu durumda izlenecek yolun çalışılan bölümde hipoglisemi uygulamaları ile ilgili bir protokol oluşturularak bebeklerin bu protokol üzerinde izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

AAP (American Academy of Pediatrics) 2011 yılında doğum sonrası bebeklerin glikoz düzeylerinin izlenmesi ile ilgili bir protokol yayınlamıştır (20). Bu protokolün sadece geç preterm bebeklere (34-36 6/7 haftalık), SGA, LGA ve diyabetik anne bebeklere uygulanabileceği, sağlıklı term bebekler ile altta yatan ek bir hastalık (sepsis, asfiksi v.b.) varlığında bu protokolün uygulanamayacağı bilinmelidir. AAP'nin önerisi Tablo-3'te sunulmuştur.

şekeri değerlerinin laboratuvar olarak kontrol edilmesi gerekmektedir. Anemi glikoz değerinin daha yüksek ölçülmesine, polisitemi ise daha düşük ölçülmesine neden olmaktadır (5).

Bununla birlikte glukometrelerde ölçüm hatalarına neden olan diğer nedenler:

Kan galaktoz değerinin > 15 mg/dl olması

Hiperlipidemi (trigliserit >1800 mg/dl)

Kan askorbik asit > 3mg/dl olması, yüksek kan şekeri ölçülmesine neden olur.

2. Kan gazı analizatörü (point of care: POC):

Hızlı şekilde ve enzimatik yolla kan şekeri ölçen bu yöntem kan gazı analizatör cihazını kullandığı için oldukça maliyetli olarak gözükmektedir. Pratik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Tablo-3: AAP'nin (American Academy of Pediatrics) geç preterm, term ve SGA, DAB/LGA bebeklerde postnatal glikoz dengesinde izlem ve tedavi önerileri

GEÇ PRETERM (34-36 ^{6/7} HAFTA) ve SGA (0-24 saatte taranacak), DAB, LGA ≥34 haftalık (0-12 saatte taranacak)	
SEMPTOMATİK ve < 40 mg/dl → IV glikoz	
ASEMPTOMATİK	
YAŞAMIN İLK 4 SAATİ 1 SAAT içinde İLK BESLENME İlk beslenmeden 30 dakika sonra kan şekeri bak	YAŞAMIN 4-24 SAATİ Devamlı 2 - 3 SAATTE bir besleme sağlanacak Her beslenmeden önce kan şekeri bak
İlk kan şekeri < 25 mg/dl	Kan şekeri < 35 mg/dl
Besle 1 saat içinde kontrol et	Besle 1 saat içinde kontrol et
< 25 mg/dl ↓ IV glikoz	< 35 mg/dl ↓ IV glikoz
25 - 40 mg/dl ↓ Tekrar besle/gerekirse IV glikoz	35 - 45 mg/dl ↓ Tekrar besle/gerekirse IV glikoz

DAB: Diyabetik Anne Bebeği, IV: Intravenöz, SGA: Small for Gestational Age, LGA: Large for Gestational Age

Kan Şekerini Nasıl Ölçelim:

1. Glukometer:

Stik ile hasta yatağında kan glikozunun ölçüm aletidir. Bu metod hızlı sonuç vermesi ve hasta yatağında uygulanabiliyor olması nedeniyle oldukça pratik bir kullanım kolaylığı sağlayabilmektedir. Yatak başı glukometrelerin bir dezavantajı özellikle düşük kan şekeri değerlerinde olmak üzere ±10-20 mg/dl sapma gösterebilmesidir. Ölçüm metodunun saptasının ve yanlış ölçüm sıklığının yüksek olmasından dolayı sınırdan veya düşük saptanan tüm kan

3. Devamlı glikoz ölçüm metodu (Continuous glucose monitoring sensors: CGMS):

İntertisyel glikozu ölçme metodu olarak bir çalışmada kullanımı tanımlanmıştır. Çalışmada kapiller kan şekeri ile karşılaştırıldığında; %25 hastada intertisyel kan şekeri düşük saptanırken kapiller kan şekerinde bu durumun saptanamadığı bildirilmektedir (36). Aynı çalışmada CGMS ölçümünde 47 mg/dl altı hipoglisemi sınırı olarak alındığında, hipoglisemi olan bebeklerde nörosensoryel bozukluğu göstermede etkili olmadığı saptanmıştır. Yani bu ölçüm yolu ile hedef 47 mg/dl altı alındığında hipoglisemi-

si olan ve olmayan iki grup arasında nörosensoryel gelişim arasında fark bulunmamıştır (36). Günümüzde bu ölçüm metodu ile ilgili etkinlik ve kullanım farkındalığı açısından yeterli bir bilgi bulunmamaktadır (27).

4. Laboratuvar enzimatik metod:

Bu metod en doğru ölçüm yolu olarak kabul edilmekte ancak en büyük dezavantajı hasta başında kullanılamaması ve sonucun yeterince hızlı alınmamasıdır. Plazma kan şekerinin glikoz oksidaz, heksokinaz veya dehidrogenaz yöntemi ile direkt olarak ölçülmesini sağlar. Glukometre ile saptanan sınırdaki veya düşük tüm değerlerin bu yöntem ile kontrol edilmesi gerekir. Bu yöntemde plazma kullanıldığı için glukometreye göre yaklaşık %10 oranında değerlerin daha yüksek olması beklenir. Ancak laboratuvara ulaştırılana kadar tam kanda eritrosit kitlesinin yaklaşık 6-8 mg/dl/saat oranında glikoliz yoluyla kan glikozunu azaltacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu azalmayı engellemek için glikolitik yolu inhibe eden florid içeren tüpler kullanılabilir.

5. Noninvazif glikoz ölçümü:

Günümüzde glikozun periferden infrared teknolojiyle ölçümü ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup, kabul görmüş bir non invazif ölçüm metodu bulunmamaktadır.

Kan Şekeri Ne Zaman Bakalım:

- Her bebeğin potansiyel risk faktörleri belirleterek kan şekerinin ne zaman ölçüleceğini ve izlem aralarının ne sıklıkta olması gerektiğine karar verilmelidir.
- Sağlıklı term ve herhangi bir risk faktörü olmayan bebeklerde kan şekeri ölçümünün yapılması rutin olarak önerilmemektedir.
- Hipogliseminin tüm bebeklerde tarama olarak bakılması gereksiz yere anne bebek arasında ayrılıkların artışına ve dolayısıyla emzirme politikasına olumsuz etkisi olacaktır.

Diyabetik anne bebeklerinde asemptomatik hipoglisemi yaşamın ilk 1 saatinde gelişip genellikle ilk 12 saatine kadar bu süre uzayabilmektedir (37). Çalışmalarda diyabetik anne bebeklerinde kan şekeri-

rinin doğumdan hemen sonra, 30. Dakika, 1,2,4,8 ile 12 saatlerde ve hipoglisemi semptomu saptandığında bakılması önerilmektedir (23).

SGA bebeklerinde düşük kan şekeri gelişimi erken 3. saatte başlayıp bu süre doğumdan sonraki 10 güne kadar uzayabilmektedir (38). Geç preterm ve SGA olan bir bebekte doğumdan 1 saat sonra kan şekerinin bakılması ve yaşamın ilk 24 saatinde 2-3 saatlik tüm beslenmelerinden önce kan şekerinin kontrol edilmesi gerekmektedir (20).

SGA bebeklerin %40'ında düşük glikoz konsantrasyonu olduğu ve bunlarında yaklaşık yarısında hiperinsülinemi olduğu bildirilmektedir (39). SGA bebeklerde saptanan hipoglisemilerin bazılarında ise yüksek insülin değerlerinin bulunmadığı insülin değerinin artışı ile uygunsuz bir şekilde bir keton cisimi olan B-hidroksibütirat ve serbest yağ asiti düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (40).

Hipoglisemiye Nöroendokrin Cevap

Hipoglisemik bir bebekte hormonal yanıt ilk olarak insülin sekresyonunda azalma ardından glukagon düzeyinde artış şeklinde gerçekleşir. Akabinde sempato-adrenal boşalma ile epinefrin düzeyi artar. Hipoglisemi devam ettiğinde kortizol ve büyüme hormonu salınımı artarak devreye girer. Erişkinlerde ve ileri yaşlardaki çocuklarda nöroendokrin yanıt için kan glikoz eşiği: 55-65 mg/dl olarak kabul edilmektedir (4). Doğumdan sonraki erken yenidoğan dönemi için her hangi bir eşik değeri bilinmemektedir.

Geçici hipogliseminin hormonal durumu incelendiğinde, gerek term gerekse preterm bebeklerin epinefrin ile uyarıldıklarında veya glukagon verildiğinde kan şekerlerinde önemli bir artış olduğu belirlenmiştir. Bebeklerin karaciğerlerinde glikojen rezervlerinin hipoglisemi olmasına rağmen kullanılmadığı, insülinin bu etkiyi bloke ettiği düşünülmektedir.

Pediyatrik endokrin derneğine göre: beyinin glikoz kullanımı plazma glikoz değeri 55-65 mg/dl olduğunda sınırlandırılmaya başlar. Nörojenik semptomlar plazma glikozu <55 mg/dl olduğunda, kognitif fonksiyonlarda bozulma ise (nöroglikopeni) plazma glikozu <50 mg/dl olduğunda görülür (41).

Hipoglisemi ve Nörolojik Hasar

Neonatal hipoglisemi sık görülen ve uygun tedavi edildiğinde nörolojik hasar gelişimi engellenebilen bir durumdur. Hipogliseminin tekrarlayıcı ve inatçı düzeyde düşük olduğu vakalarda bebeklerde nöromotor hasar ile ilişkisi net olarak gösterilmiş olmakla birlikte, özellikle asemptomatik hipoglisemi atakları ile kötü nöromotor gelişim veya beyin hasarı arasında anlamlı bir ilişki günümüzde kanıtlanamamıştır (6,36). Tek bir hipoglisemi değerinin beyin hasarına neden olması mümkün değildir (41). Hipogliseminin süresi ve derecesi bu durumda önemli etkenlerdir. Farklı bir çalışmada yenidoğan bebekte ağrının uyardığı stres (stik ile kan almanın) işleminin kendisinin beyin gelişimi üzerine olumsuz etkisinin olduğu bildirilmektedir (42). Hipogliseminin en korkutucu verisi; semptomatik dirençli hipoglisemi vakalarında 18 aylık kraniyal MR bulgularında %95 oranında geri dönüşümsüz beyaz cevher hasarı saptanmasıdır (43).

Bayley III sosyal-emosyonel skorun; neonatal hipoglisemisi olan bebeklerde (104 ± 15) hipoglisemisi olmayanlara göre (100 ± 14) anlamlı olarak daha iyi olduğu, diğer Bayley III skorlarında ise bir fark olmadığı bildirilmektedir (36). Hipogliseminin aksine hipergliseminin düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nörogelişim üzerine olumsuz etkisinin olduğu bildirilmektedir (44). Çalışmalar değerlendirildiğinde hipoglisemi şüphesi ile tedavi planlanırken kan şekerinin hızlı ve yüksek oranda arttırılmaya çalışılmasının nöromotor gelişim üzerine olumsuz etkiye neden olabileceği vurgulanmaktadır.

Kan glikoz miktarının beyin fonksiyonları üzerine etkisi somato-sensoriyal uyarılmış potansiyellerdeki değişiklikler ve serebral kan akımı değişikliği ile ilişkisi incelenmiş, ancak açık bir görüşe varılamamıştır (4). İki çalışmada kan glikoz konsantrasyonu 47 mg/dl 'nin altında olan bebeklerde uyarılmış somatosensoryel potansiyellerde ve gelişimsel gerilik sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (45,46). Bu iki çalışma nedeniyle, 47 mg/dl eşik değerinin etkili veya güvenli olduğuna dair yeterli kanıtlar bulunmamasına rağmen çoğu araştırmacı yenidoğan bebeklerde hipogliseminin tedavi sınırı olarak

benimsemiştir. Nitekim hipoglisemi kan şekeri sınırını 47 mg/dl olarak kabul eden ve 404 bebek ile yapılan 2 yıllık prospektif izlem çalışmasında, hipoglisemi saptanan bebeklerde, hipoglisemi saptanmayan bebeklere göre nörolojik gelişim üzerinde önemli bir yan etkinin olmadığı bildirilmiştir (36).

Persistan Hipoglisemi

Yaşamın 48 ile 72. saatinden sonra devam eden hipoglisemi olarak tanımlanabilir. Başlıca nedenleri:

1. Glikojen depolarının yetersizliği

Prematürite

Intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK)

2. Glikoz üretim bozuklukları

a-Metabolik hastalıklar

Glikojenoliz (Glikojen depo hastalıkları)

Glikoneogenez (Fruktoz 1-6 bifostataz, piruvat karboksilaz eksiklikleri)

b-Endokrin hastalıklar

Primer hipofiz ve sürrenal bez yetersizlikleri: Kortizol veya büyüme hormonu eksiklikleri

c. Diğer nedenler

Annenin betamimetik kullanımı: glikojenolizde epinefrinin etkisini bloke eder.

Hipotermi

Ağır karaciğer yetersizliği (asfiksi v.b.)

3. Glikoz kullanım hızının artışı

Hiperinsülinemi ile olanlar

Persistan hiperinsülinemik hipoglisemi (grup içindeki sıklığı %25-50)

IUBK

Beckwith-Wiedemann Sendromu

Perinatal asfiksi-stres

Anneye doğum esnasında yüksek glikoz içeren sıvı verilmesi veya antihiperglisemik ilaç (sülfonilüre) kullanımı

Göbek arter kateterinin uygunsuz olarak çölyak arter civarına yerleştirilmesi

Eksojen insülin kullanımı

İnsülin salınımını arttıran neonatal hastalıklar: alloimmun hemolitik hastalıklar, mekonyum aspirasyon sendromu, hipotermi ve polisitemi.

Hiperinsülinemi olmayanlar:

Asimetrik SGA

Doku perfüzyonunun bozulması, kalp yetersizliği,

Perinatal asfiksi

Polisitemi

Sepsis

Bu hastalıklarda geçici neonatal hipoglisemiden ilk 48 saat içerisinde ayırım olanaksızdır. Ancak bu hastalıklarda erken tanı ve tedavi kalıcı beyin hasarı ve sekel gelişimini önemli derecede azaltır (47). Bu nedenle 48. saatten sonra persistan hipoglisemi tanısı almaya yüksek oranda sahip bebeklerde ileri inceleme yapılması önerilmektedir (41).

Genetik Hiperinsülinemi

İlerleyen moleküler tanı yöntemleri ile dirençli hipoglisemilerin önemli bir kısmında mutasyonlar tanımlanmıştır. Artık genetik sonucuna göre hastanın prognozu hakkında fikir sahibi olabilmekteyiz. Sıklıkla kromozom 11p14-15 bölgesinde görülen gen mutasyonları: KATP mutasyonları (ABCC8: SUR1 ve KCNJ11: Kir6.2), HNF4A, HNF1A, HADH, HK1 gen mutasyonlarıdır. Bunların yanı sıra GLUD1, HADH, HNF4A, HNF1A VE UCP2 gen mutasyonlarının diazoksit tedavisine yanıtı, GCK ve resesif KATP mutasyonlarının ise diazoksit tedavisine dirençli hipoglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Dominant KATP mutasyonu ise hem diazoksite dirençli hem de duyarlı olabilmektedir (27). ALDH7A1 mutasyonu: piri-doksin bağımlı epilepsi ile birlikte hiperinsülinemik neonatal hipoglisemi yapar.

Hiperinsülinemik hipoglisemide (HH) genellikle kullanılan sıvı tedavisi yüksek olmaktadır. Bu nedenle sıvı yüklenmesini azaltmak için diüretik olarak hidroklorotiazid, ilave olarak potasyum atılımını da arttırdığı için kullanılmaktadır. HH olan bebeklerin EKO ve EKG ile kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesi gereklidir. Çalışmalarda HH ile hipertrofik kardiyomyopati birlikte görülme sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır (48,49).

Pankreasta Lokalizasyon Belirleme

Hiperinsülinemi cerrahi tedavisi uygulanacak ise diffüz tutulum ve lokal tutulumu belirlemede stan-

dart görüntüleme teknikleri tamamen yetersiz kalmaktadır. Genetik testlerde saptanan mutasyon tipleri pankreasın diffüz veya lokal tutulduğu hakkında sınırlı bilgi verebilmekte ancak tam bir ayırım için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip 18-Fluoro-L-DOPA pozitron emission tomografisi: PET (cerrahi öncesi lokal tutulumu %100 olarak kesinleştirir) çekilmesi gerekmektedir (50). PET yapılamayan yerlerde intraoperatif ultrason veya intraoperatif venöz insülin örneklemelerinin uygulanabilecek alternatif yollardır.

Neonatal Hipoglisemi Tedavisi

Hipoglisemide tedavi 4 ana amaç üzerinde toplanır:

- 1.Semptomatik hastalarda kan glikoz düzeyinin düzelmesi
- 2.Riskli hastalarda semptomatik hipogliseminin önlenmesi
- 3.Kendiliğinden düzelecek bebeklerde gereksiz girişimlerin engellenmesi
- 4.Altta ciddi hipoglisemik hastalığı olanların erken tanımlanması

Öncelikli olarak hipoglisemi gelişimini engellemek için koruyucu önlemler alınmalı anne sütü ile emzirme desteğinin sağlanması ve artırılması gereklidir. Bebeğe formüle verilmesinin anne üzerinde sütünün yetersiz olacağı ve bebeğini beslemede yetersizlik stresine neden olacağı unutulmamalıdır (12). Kan şekerinin 20-39 mg/dl arasında olması formüle ile beslenmeye, kan şekerinin ≤ 19 mg/dl olması ise İV dekstroz desteği ile beslenmeye gereksinimi olduğunu göstermektedir (12). Asemptomatik veya rastlantısal olarak hipoglisemi saptanan bebeklerde ilk tedavi oral yol ile beslenmenin sağlanmasıdır. Yaşamın ilk 1 saatinde erken emzirme desteğinin, proaktif tedavi olarak, hipoglisemiyi engellediği ve tedavi ettiği tanımlanmış, AAP klavuzunda da bu durum belirtilmiştir (20). Bebeğin ilk bir saatte beslenmesi sağlanmalı, beslendikten 20-30 dakika sonra kan glikoz değeri kontrol edilmelidir. Formüle ile beslenme yeterli anne sütü olmadığı durumda yapılmalıdır. Riskli bebeklerde hipoglisemi gelişimini azaltan yanağa dekstroz jel

uygulanması ile ilgili tek bir çalışma olup, bu uygulamanın rutine geçmesi ile ilgili yeterli bilgi birikimi bulunmamaktadır (51).

Oral yolla beslenme ile hipoglisemi sınır değerlerinin (Tablo-3) üzerine çıkılabiliyor ise bebek 2-3 saat aralar ile beslenmeye devam edilir bu durumda beslenme öncesi kan glikoz değeri kontrol edilir. Kan glikoz değeri istenilen düzeye beslenme sonrası çıkmıyor ise İV dekstroz desteği verilir. Bebekte hipoglisemi semptomu olması veya 3 beslenme ile kan glikoz değerinin 45 mg/dl üzerinde olması sağlanamıyor ise İV sıvı desteği verilmelidir.

Anne sütü ile beslenme ve hipoglisemi takibi ile ilgili yapılan bir çalışmada; sağlık çalışanlarına eğitim verildiğinde bebeklerde formüle ile beslenme sıklığının azaldığı, anne sütü ile beslenme sıklığının arttığı, bebeklerin yatış oranının azaldığı ve İV sıvı ile tedavi gereksiniminin önemli oranda azaldığı bilinmektedir (12). Bu çalışmada neonatal hipoglisemi engellemede daha fazla hemşire bakım zamanının gerektiği vurgulanmaktadır (12).

AAP kurumu 2011 yılında hipoglisemi ile ilgili bir klavuz yayınlamış olmakla birlikte, bu klavuzun her ünite de işlerliği ile ilgili bir çalışma yapıp, her ünitenin kendine ait bir uygulanabilir protokol oluşturması gerekmektedir.

Hipoglisemi tedavisinde hedeflenen kan glikoz değerleri:

Hipoglisemi tedavisi verilen bebeklerde kan glikoz değeri;

Yaşamın ilk 48 saatinde >50 mg/dl olması

Yaşamın 48 saatinden sonra >60 mg/dl olması

Hipoglisemi hastalığı tanımlanan bebekte ise kan glikoz değerinin >70 mg/dl olması hedeflenir (35).

Bebeği ne zaman eve gönderelim –taburculuk:

Enteral beslenme ile yaşamın ilk 48 saatinde 3 kez beslenme öncesi kan glikoz değeri > 50 mg/dl olması; yaşamın 48 saatinden sonra ise 3 kez beslenme öncesi kan glikoz değerinin >60 mg/dl olması durumunda bebeğin taburcu edilebileceği sınır olarak bildirilmektedir (2).

Dirençli hipoglisemi tedavisi

Yaşamın 48. saatinden sonra hipogliseminin sap-

tanması veya yaşamın 48. saatinden sonra halen parenteral glikoz desteğine ihtiyaç duyulması durumdur.

Dirençli hipoglisemide ileri inceleme ne zaman yapılmalı?

Dirençli hipoglisemi tetkikleri kan glikoz değerinin plazmada <50 mg/dl veya glukometer ile <40 mg/dl olduğu durumda alınmalıdır. Kan glikoz değeri destek ile bu değerlerin üzerinde ise bebekte yakın kontrol altında 6-8 saat açlık durumu veya İV dekstroz desteğinde azalma yapılarak kan glikoz değerinin düşmesi planlanabilir. Bu durumun yakından takip edilmesi ve istenilen değere ulaşıldığında hemen sonlandırılması gerekir.

İleri tetkik olarak ilk basamakta: Plazma insülin, Beta-hidroksibütirat, kan gazı pH, bikarbonat, laktat ve serbest yağ asiti ölçülür.

İkinci basamakta: Plazma C peptid, büyüme hormonu, kortizol, tiroid hormonu, açilkarnitin profilli, plazma serbest ve total karnitin, serum aminoasid, idrar organik asid ve spesifik gen analizleri yapılır.

• Dekstroz İV sıvı

Semptomatik hipoglisemide: Hipoglisemi tedavisinde semptom varlığında intravenöz (İV) olarak 2-5 ml/kg (en az 200 mg/kg), %10 dekstroz 5 dakikada gidecek şekilde bolus yapılarak, 6-8 mg/kg/dakika glikoz infüzyonu başlanır, kan şekeri 45 mg/dl üzerinde tutulmaya çalışılır, eğer istenilen etki sağlanamıyor ise glikoz infüzyon hızı 2 mg/kg/dakika hızında artırılır (35). Kan glikoz değeri 12 mg/kg/dakika infüzyona rağmen istenilen düzeye gelmiyor ise ilaç tedavisi ve santral venöz kateter için değerlendirme yapılması gerekir. Bolustan 20 dakika sonra kan glikoz değeri kontrol edilmelidir.

Aseptomatik hipoglisemide hedeflenen kan glikoz değerinin altında ise enteral beslenir, enteral beslenmeye ile istenilen kan glikoz değeri sağlanamaz ise ya da bebek enteral beslenemeyecek ise bebeğe 4-6 mg/kg/dakika dekstroz başlanır. Aseptomatik bebeklerde hızlı kan şekerinin yükseltilmesi ile nörolojik hasarının arttığını gösteren bir çalışmadan sonra, aseptomatik bebeklerde düşük kan şekeri varlığında bile bolus yapılması önerilmemektedir (1,35).

Intravenöz sıvı tedavisi gereken bebeklerde, sıvı

miktarı konsantrasyonun %12,5'ten daha yoğun verilemeyeceğinden, bazı bebeklerde idameden daha fazla sıvı verilmesi durumu gerçekleşebilmektedir. Uygulamada bu bebeklerin sıvı yüklenmesi yakından takip edilmeli, uygun olan bebeklerde diüretik kullanımı tedaviye eklenmelidir.

- **Glukagon**

Devamlı maksimum dekstroz (10-40 mg/kg/dakika) sıvıya rağmen kan glikozu <50 mg/dl ise yapılır. Yaşamın 48. saatinden sonra kan şekerinin <60 mg/dl olması durumunda İV veya subkutan yapılabilir. Bu nedenle damar yolu açılmayan semptomatik hipoglisemilerde uygulanabilir. Glukogana 15-30 dakika içerisinde yanıt alınır. Kan glikozu ortalama 30-50 mg/dl artar. Doz: 20-30 microgram/kg/saat İV infüzyon veya subkutan, maksimum doz: 1 mg/24 saat.

- **Glikokortikoid**

Adrenal yetersizliği saptanan bebekler haricinde kullanımı önerilmemektedir. Kullanılacak ise kısa süreli 1-2 gün, hidrokortizon 2-6 mg/kg dozunda oral veya İV verilebilir. Kortizonun glikoneogenezi uyarması ve periferik dokuda glikoz kullanımını azaltması yoluyla etki eder. Kesinlikle verilmeden önce bebekte serum kortizon ve insülin düzeyi bakılmalıdır.

- **Diazoksit**

Hiperinsülinemide ilk tedavi basamağını oluşturur. Beta adacık hücrelerinde sülfonirüre reseptörüne bağlanarak etki eder, bu bağlanma ile hücrede insülin sekresyonunu bloke eden KATP kanalını agonist olarak uyarır. Verildikten 1 saat sonra etkisi başlar. Dozu 10-15 mg/kg/gün, 2-3 doza bölünerek verilir. Başlangıç dozu 5 mg/kg/gün, maksimum doz ise 20 mg/kg/gündür. Düşük dozla başlanılarak yanıt alınmaz ise artırılır, farklı protokollerde maksimum doz ile başlanılarak yanıt alındığında azaltmaya gidilebilir. İlacın etkisi 48 saat içerisinde saptanmaz ise alternatif medikal ilaçlar düşünülmelidir.

- **Oktreotid**

Somatostatin analogudur. Diazoksite yanıtız olgularda ikinci tercih olarak birlikte kullanılır. İnsülin sekresyonunu inhibe eder. Kısa süreli etkisi vardır. Dozu 5-20 mcg/kg/gün, subkutan injeksiyon 2-3 dozda verilir. Maksimum dozu bilinmemektedir. Uzun süreli tedavide ayda bir İM uzun etkili oktreotid uygulanabilir. Ancak etkinliği ile ilgili yeterli bilgi birikimi tam olarak mevcut değildir. Uzun süreli kullanımda büyüme hormonunu baskıladığı için büyüme ve gelişmenin yakın takip edilmesi gerekir.

- **Nifedipin**

Kalsiyum kanal blokeridir. İnsülin sekresyonunu düzenler. Doz 0,5-2 mg/kg/gün, diğer ilaçlara ilave olarak eklenebilir.

- **Sirolimus**

Beta hücre proliferasyonunu sağlayan mTOR (mammalian target of rapamycin complex) yolunun, hiperinsülineminin genetik mutasyonlarında uyarıldığı ve hücre proliferasyonunun arttığı bilinmektedir. Sirolimus mTOR inhibitörü olarak beta hücre proliferasyonunu inhibe eder. Diazoksit ve oktreotide dirençli olgularda cerrahi öncesinde kullanılabilirliği bildirilmektedir (52,53). İmmünsüpresif olan bu ilaç 0,5 mg/metrekaire başlanır, ilaç kan düzeyi 5-15 nanogram/ml arasında tutulmaya çalışılır ve beş günde bir düzey bakılır.

- **Cerrahi tedavi**

Medikal yolla kontrol altına alınamayan olgularda, 6-8 hafta tedaviye rağmen yanıt alınamıyor ise düşünülmelidir. Pankreas subtotal-totale yakın, %95-99 oranında rezeke edilir. Pankreatektominin kısa dönemde insülin bağımlı diyabete ve uzun dönemde malabsorbsiyon ile büyüme gelişme geriliğine neden olduğu konusu ile ilgili aile bireyleri bilendirilmelidir. Bu bebekler ekzokrin pankreas yetersizliği açısından izlenmeleri ve gerektiğinde pankreas enzim replasmanı ile desteklenmeleri gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zhou W, Yu J, Wu Y, Zhang H. Hypoglycemia incidence and risk factors assessment in hospitalized neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 422-5. [CrossRef]
2. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015; 166: 1520-5. [CrossRef]
3. Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: a continuing debate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19: 27-32. [CrossRef]
4. Adamkin DH. Metabolic screening and postnatal glucose homeostasis in the newborn. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 385-409. [CrossRef]
5. Lang T. Neonatal hypoglycemia. *Clin Biochem.* 2014; 47: 718-9. [CrossRef]
6. Samayam P, Ranganathan PK, Kotari UD, Balasundaram R. Study of asymptomatic hypoglycemia in full term exclusively breastfed neonates in first 48 hours of life. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: SC07-10.
7. Park E, Pearson NM, Pillow MT, Toledo A. Neonatal endocrine emergencies: a primer for the emergency physician. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32: 421-35. [CrossRef]
8. Thorrez L, Laudadio I, Van Deun K, Quintens R, Hendrickx N, Granvik M, et al. Tissue-specific disallowance of housekeeping genes: the other face of cell differentiation. *Genome Res* 2011; 21: 95-105. [CrossRef]
9. Marquard J, Welters A, Buschmann T, Barthlen W, Vogelgesang S, Klee D, et al. Association of exercise-induced hyperinsulinaemic hypoglycaemia with MCT1-expressing insulinoma. *Diabetologia* 2013; 56: 31-5. [CrossRef]
10. Stanley CA, Anday EK, Baker L, Delivoria-Papadopolous M. Metabolic fuel and hormone responses to fasting in newborn infants. *Pediatrics* 1979; 64: 613-9.
11. Hawdon JM, Weddell A, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 269-73. [CrossRef]
12. Csont GL, Groth S, Hopkins P, Guillet R. An evidence-based approach to breastfeeding neonates at risk for hypoglycemia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2014; 43: 71-81. [CrossRef]
13. Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F, Moeller M. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F117-9. [CrossRef]
14. Platt MW. Lactate, glucose and the neonatal brain: it's time to challenge the paradigm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F96-7. [CrossRef]
15. March of Dimes Perinatal Data Center. Special care nursery admissions. 2011 (http://www.marchofdimes.org/peristats/pdfdocs/nicu_summary_final.pdf).
16. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol* 2000; 24: 136-49. [CrossRef]
17. De AK, Samanta K, Kundu CK. Study of blood glucose levels in normal and low birth weight neonates and impact of early breast feeding in tertiary care center. *Ann Nigerian Med* 2011; 51: 53-8. [CrossRef]
18. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr* 2012; 161: 787-91. [CrossRef]
19. Sundercombe SL, Raynes-Greenow CH, Turner RM, Jeffery HE. Do neonatal hypoglycaemia guidelines in Australia and New Zealand facilitate breast feeding? *Midwifery* 2014; 30: 1179-86. [CrossRef]
20. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127: 575-9. [CrossRef]
21. Maayan-Metzger A, Leibovitch L, Schushan-Eisen I, Strauss T, Kuint J. Meconium-stained amniotic fluid and hypoglycemia among term newborn infants. *Fetal Pediatr Pathol* 2012; 31: 283-7. [CrossRef]
22. Stanescu A, Stoicescu SM. Neonatal hypoglycemia screening in newborns from diabetic mothers--arguments and controversies. *J Med Life* 2014; 7: 51-2.
23. Mimouni FB, Mimouni G, Bental YA. Neonatal management of the infant of diabetic mother. *Pediatr Therapeut* 2013; 4: 186.
24. Naftaly S. Neonatal medical conditions. In: McInerney TK ed. *American Academy of Pediatrics Textbook of Pediatric Care. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2009. p.883-91.*
25. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2004; 9: 723-40.
26. Ramos GA, Hanley AA, Aguayo J, Warshak CR, Kim JH, Moore TR. Neonatal chemical hypoglycemia in newborns from pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes mellitus - the importance of neonatal ponderal index. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 267-71. [CrossRef]
27. Rozance PJ. Update on neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 45-50. [CrossRef]
28. Tundidor D, Garcia-Patterson A, María MA, Ubeda J, Ginovart G, Adelantado JM, et al. Perinatal maternal and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus according to fetal sex. *Gend Med* 2012; 9: 411-7. [CrossRef]
29. Hoirisch-Clapauch S, Porto MA, Nardi AE. May maternal lifestyle have an impact on neonatal glucose levels? *Med Hypotheses* 2016; 87: 80-6. [CrossRef]
30. Boardman JP, Wusthoff CJ, Cowan FM. Hypoglycaemia and neonatal brain injury. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013; 98: 2-6. [CrossRef]
31. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988; 297: 1304-8. [CrossRef]
32. Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent "hypoglycemia" in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 130: e1497-503. [CrossRef]
33. Hawdon JM. Homeostasis of carbohydrate and other fuels. In MacDonald MG, Seshia MMK (eds). *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn. Seventh edition. Lippincott William &Wilkins; 2016. p. 670-7.*
34. Cryer PE, American Diabetes Association. Hypoglycemia in diabetes: Pathophysiology, prevalence, and prevention. 6th ed. Alexandria, Va: 2009.
35. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Pediatr* 2016 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26780301.
36. McKinlay CJ, Alsweller JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al; CHYLD Study Group. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med* 2015; 373: 1507-18. [CrossRef]
37. Agrawal RK, Lui K, Gupta JM. Neonatal hypoglycaemia in infants of diabetic mothers. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 354-6. [CrossRef]
38. Hume R, McGeechan A, Burchell A. Failure to detect preterm infants at risk of hypoglycemia before discharge. *J Pediatr* 1999; 134: 499-502. [CrossRef]
39. Collins JE, Leonard JV, Teale D, Marks V, Williams DM, Kennedy CR, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in small for dates babies. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1118-20. [CrossRef]

40. Arya VB, Flanagan SE, Kumaran A, Shield JP, Ellard S, Hussain K, et al. *Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F356-8. **[CrossRef]**
41. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al; Pediatric Endocrine Society. *Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children.* *J Pediatr* 2015; 167: 238-45. **[CrossRef]**
42. Ranger M, Chau CM, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson B, et al. *Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm.* *PLoS One* 2013; 8: e76702. **[CrossRef]**
43. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. *Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia.* *Pediatrics* 2008; 122: 65-74. **[CrossRef]**
44. van der Lugt NM, Smits-Wintjens VE, van Zwieten PH, Walther FJ. *Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study.* *BMC Pediatr* 2010; 10: 52. **[CrossRef]**
45. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, Kalhan SC. *Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds.* *Pediatrics* 2000; 105: 1141-5. **[CrossRef]**
46. Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, Bos AF. *Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children.* *Pediatrics* 2012; 130: e265-72. **[CrossRef]**
47. Veneman T, Mitrakou A, Mookan M, Cryer P, Gerich J. *Effect of hyperketonemia and hyperlactacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans.* *Diabetes* 1994; 43: 1311-7. **[CrossRef]**
48. Huang T, Kelly A, Becker SA, Cohen MS, Stanley CA. *Hypertrophic cardiomyopathy in neonates with congenital hyperinsulinism.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F351-4. **[CrossRef]**
49. Bulbul A, Bolat F, Comert S, Demirin H, Tanik C, Bulbul L, et al. *Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia with left ventricular hypertrophy and dysrhythmia: a case report.* *Fetal Pediatr Pathol* 2010; 29: 165-71. **[CrossRef]**
50. Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, Stanley CA, Alavi A. *The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis.* *Mol Imaging Biol* 2013; 15: 97-105. **[CrossRef]**
51. Harris DL, Weston PJ, Signal M, Chase JG, Harding JE. *Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* *Lancet* 2013; 382: 2077-83. **[CrossRef]**
52. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, Shah P, Arya V, Flanagan S, et al. *Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia.* *N Engl J Med* 2014; 370: 1131-7. **[CrossRef]**
53. Méder Ú, Bokodi G, Balogh L, Körner A, Szabó M, Pruhova S, et al. *Severe Hyperinsulinemic Hypoglycemia in a Neonate: Response to Sirolimus Therapy.* *Pediatrics* 2015; 136: e1369-72. **[CrossRef]**