



Yenidoğan hipoglisemisine güncel yaklaşım

© Serkan Bilge Koca¹, © Ayşe Halime Altıntaş², © Büşra Duba²

¹Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyonkarahisar, Türkiye

Öz

Yenidoğan hipoglisemisine güncel yaklaşım

Neonatal hipoglisemi yenidoğan döneminde sık görülen, yaşamın ilerleyen dönemlerini de etkileyen bir sağlık sorunudur. Hipoglisemi akut ve kronik komplikasyonlara neden olarak yenidoğan bebeğin büyümesi ve gelişmesinde kalıcı ve geri dönüşümsüz nörolojik sorunlara yol açabilmektedir. Hipoglisemiye saptamak için en duyarlı test halen plazma glukozu ile ölçümü olsa da, yıllardır kullanılan geleneksel glukoz ölçüm yöntemleri ile birlikte son yıllarda noninvaziv glukoz ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler ile riskli bebeklerde hipogliseminin tanı ve tedavisinde bu teknolojik ölçüm yöntemleri yaygın kullanılmaya başlamıştır. Glukometre, kan gazı analizatörleri, laboratuvarında enzimatik ölçüm geleneksel ölçüm yöntemleri iken, sürekli glukoz ölçüm sistemleri yeni nesil glukoz ölçümünde yer almaya başlayan yeni bir tekniktir. Hipoglisemi gelişimini engellemek için koruyucu önlemler alırken erken dönemde anne sütü ile emzirme desteği sağlanmalı ve teşvik edilmelidir. Hangi durumların hipoglisemi için risk oluşturduğu, hangi glukoz eşik değerinde tedavi vermek gerektiği ve son kullanılan yeni nesil glukoz ölçüm yöntemlerinin etkileri ve güncel tedaviler bu derlemede tartışılmıştır. Riskli bebeklerde kan şekeri ölçümleri ve klinik bulguların gözlenmesi yanında hipoglisemide ayırıcı tanı yapılarak tedavinin yönetilmesi de prognozda önemli bir yer tutar.

Anahtar Kelimeler: Neonatoloji, Hipoglisemi, Yenidoğan

Abstract

Current perspective of neonatal hypoglycemia

Neonatal hypoglycemia is a common health problem, observed in the neonatal period that affects the later stages of life. Hypoglycemia can lead to acute and chronic complications, leading to permanent and irreversible neurological problems in the growth and development of the newborn. Although the most sensitive test to detect hypoglycemia is still measurement with plasma glucose, noninvasive glucose measurement methods have been widely used in the diagnosis and treatment of hypoglycemia in risky babies with the advances of these technological measurement methods in recent years, along with the traditional glucose measurement methods used for years. While glucometers, blood gas analyzers, enzymatic measurement in the laboratory are traditional measurement methods, continuous glucose measurement systems are a technique that has started to take place in the new generation glucose measurement. While taking protective precautions to prevent the development of hypoglycemia, early breastfeeding support should be provided and encouraged. Which conditions pose a risk for hypoglycemia, at which glucose threshold value should be given treatment, and the effects of the new generation glucose measurement methods and current treatments are discussed in this review. In addition to blood glucose measurements and observation of clinical signs in risky babies, differential diagnosis and management of treatment in hypoglycemia also play an important role in prognosis.

Keywords: Neonatology, Hypoglycemia, Newborn

Nasıl Atıf Yapmalı: Koca SB, Altıntaş AH, Duba B. Yenidoğan hipoglisemisine güncel yaklaşım. MKÜ Tıp Dergisi. 2022;13(47):431-442. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.1074719>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Serkan Bilge Koca

Email: kocaserkanbilge@yahoo.com.tr

ORCID id: 0000-0002-9724-2369

Geliş/Received: 16 Şubat 2022

Kabul/Accepted: 4 Ağustos 2022

GİRİŞ

Neonatal dönem hipoglisemisi yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilmeyi gerektiren en yaygın tanılardan biridir. Sağlıklı yenidoğan bebeklerin çoğunda, yaşamın ilk saatlerinde metabolik adaptasyon süreci ile ilişkili olarak kan glukozunda düşme gözlenir. Doğumda bebeğin kan glukozu konsantrasyonu anne venöz plazma glukoz konsantrasyonunun yaklaşık %70'i kadardır. Saatler içinde hızlı bir şekilde %20-25 seviyesine düşebilir (1). Sağlıklı yenidoğan bebeklerde endojen glukoz kaynakları ile bu durum sorunsuz atlatılabilir. Hipogliseminin uzaması ya da tekrarlaması hâlinde, serebral hasar riski nedeniyle riskli bebeklerin doğum sonrası taranması önerilmektedir (2,3). Neonatal hipogliseminin yenidoğan döneminde tahmin edilen görülme sıklığı 1,3-5/1000'dir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) izlenen bebeklerin yaklaşık %17'sinde hipoglisemi görülmektedir (4). Yenidoğan bebeklerin %30'unun hipoglisemi için risk faktörüne sahip olduğu, %15'ine hipoglisemi tanısı konulduğu ve %10'unun YYBÜ'ye hipoglisemi nedeniyle yatışı gerektiği bildirilmektedir (5,6).

Düşük doğum ağırlığı (SGA), intrauterin büyüme geriliği (IUBG), prematürite, neonatal hipoglisemi görülme sıklığını arttıran durumlardır. Günümüzde gestasyonel diyabet taraması ile ilgili sorunlar, geç preterm ve erken term doğumlarda artış, sezaryenle doğum tercihi ve emzirmenin geciktirilmesi gibi nedenlerle neonatal hipoglisemi sıklığı artmıştır (7). Sağlıklı term bebeklerde asemptomatik hipogliseminin saptanma sıklığı %10'dur ve hipoglisemi ilk 24 saatte gözlenebilir (8). Günümüzde hipogliseminin tanımı için eşik değeri olarak 48 mg/dL, 50 mg/dL gibi değerler kabul görmektedir. Mevcut kanıtlar, normali anormalden ayırt edebilen ve akut veya kronik geri döndürülemez nörolojik hasara neden olabilecek spesifik bir glukoz konsantrasyonunu tam olarak belirleyebilmiş değildir. Bu nedenle, asemptomatik bebekte taramanın ne zaman yapılması gerektiği ve hangi glukoz konsantrasyonuna müdahale gerektirdiği konusunda fikir birliği yoktur (5,9). Glukoz homeostazının sürdürülmesi, fetal dönemden yenidoğana geçiş sırasında önemli fizyolojik olaylardan biridir. Yenidoğan bebeklerin enerji gereksinimi, büyük çocuklara göre 2-3 kat daha fazla iken enerji üretiminde yer alan enzim sistemlerinin ve substratların yetersiz olmasından dolayı sağlıklı yeni doğanların çoğunda geçici düşük kan glukozu konsantrasyonlarına rastlanır ve bu durum normal metabolik adaptasyon süreçlerinin yansımalarıdır. Doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde kan glukoz değerleri 25-110 mg/dl arasında değişir; yaklaşık 72 saatten sonra, glukoz seviyesi tipik olarak 60-100 mg/dl'ye ulaşır (10,11). Bununla birlikte uzamış ve tekrarlayan düşük kan glukoz seviyeleri nörolojik hasara, zekâ geriliğine, epilepsiye, kalp fonksiyonlarında bozulmaya ve kas güçsüzlüğüne neden olabilir (12). Yenidoğan

döneminde başlayıp, süt çocukluğu döneminde devam eden bu dirençli hipoglisemilerin nedenleri arasında: konjenital hiperinsülinizm, hormon eksiklikleri, prematüre doğum, glukojenoliz bozuklukları, glukoneogenez bozuklukları, yağ asit oksidasyon bozuklukları sayılabilir. Asemptomatik hipoglisemi için kabul edilebilir en düşük glukoz değerini belirlemek için yapılan çalışmalar, bir fikir birliği oluşturmak için yetersiz olmakla birlikte hipogliseminin sıklığı da taranan gruba, ölçüm yöntemi ve kullanılan eşik değere göre de değişebilir (13).

Fetal Glukoz Homeostazi

Gebelik sırasında fetus anneden kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla glukoz sağlar. Bu nedenle, glukoneogenez enzimleri gebeliğin üçüncü ayında mevcut olmasına rağmen, fetüste normalde glukoz üretimi yoktur veya çok düşüktür. Anneden geçen glukoz ve diğer substratlar (keton, serbest yağ asiti ve aminoasitler) sayesinde fetal büyüme ve metabolizma için gerekli enerji ihtiyacı sağlanır (14). Hem gebelik hem de erken postnatal yaşam sırasında glukoz homeostazının yeterli kontrolü, fetoplasental ünitenin gelişimi ve doğumdaki adaptif fizyolojik yanıtlar için çok önemlidir (15). Fetal glukoz konsantrasyonları esas olarak maternal glukoz konsantrasyonu ile belirlenirken, fetal insülin öncelikle büyümeyi düzenlemede işlev görür (16). Ortalama glukoz kullanımı, term bebeklerde yaklaşık 4-6 mg/kg/dk iken, erken gebelik haftalarındaki fetus ve preterm bebeklerde 8-9 mg/kg/dk civarındadır (17). Annede şiddetli açlık gelişmedikçe glukoneogenez ve glukojenoliz inaktiftir (18). Uzun süreli glukoz düşüklüğünde, önce glukojenoliz yoluyla, eğer o da yeterli gelmez ise glukoneogenez yoluyla ve ayrıca glukoz metabolizmasındaki karmaşık değişikliklerle kendi glukoz üretimini geliştirir; bu durum ise fetal büyümeyi olumsuz etkileyebilir (13).

Neonatal Glukoz Homeostazi

Yenidoğan bebekler, vücut boyutuna göre oldukça büyük boyutta bir beyine sahiptir. Beyin enerji ihtiyacını glukoz kullanarak sağlar. Fetal dönemde anneden gelen glukozu kullanan bebeğin doğumda glukoz tedariki kesilince glukoz konsantrasyonu düşer. Kan glukozundaki geçici düşme yenidoğanlar için fizyolojik bir durum olup yararları da vardır. Postnatal yaşamda hayatın sürdürülebilmesi için fizyolojik süreçlerin uyarılmasını sağlar, iştahı uyarır, beslenme siklusunu uyarır ve oksidatif yağ metabolizmasını artırır. Doğumdan sonra asemptomatik glukoz düşüklüğü olabilir, ancak bu bebeklerde keton sentezi olabilmekte ve beyin bunu enerji için kullanabilmektedir (5). Sağlıklı yenidoğan bebeklerde hipoglisemi ilişkili bazı teoriler vardır. Birincisi insülin salınımı için gerekli glukoz eşığının düşük olmasıdır. Diğer bir mekanizma, geçici neonatal hipoglisemili bebeklerin birçoğunda hipoglisemiye rağmen insülin düzeyinin ölçülebilir olması, insülin salınımının

yeterince baskılanamaması ile açıklanabileceğidir (16). Diğer bir teori immatür beta hücrelerinde insülin üretiminin gereğinden fazla oluşudur (16). Fetal insülin esas olarak glukoz homeostazından değil büyümeden sorumludur bu nedenle fetüste bazal insülin seviyesi yüksektir (7). Bununla birlikte fetüs son trimesterde kendi glukozunu üretebilse de annede hipoglisemi olduğunda uzamış hipoglisemi intrauterin ölüme de yol açabilir. Doğum sonrası glukoz homeostazının sağlanması için, insülinin baskılanması, glukagon ve epinefrinin artarak glikojenden glukoz salınımı ve glukoneogenez için enzimlerin uyarılması gerekir (17,19).

Etiyoloji

Pankreas beta hücresine glukoz taşıyıcılar (GLUT-2) ile glukoz alınmasıyla devam eden süreçte glukoz, glikokinaz ile fosfatlanır ve glikoliz ile ATP elde edilir. Dinlenme halinde açık bulunan K_{ATP} kanalları kapanır ve potasyumun hücre içi düzeyi artarak hücre zarı depolarize hale gelir ve voltaj duyarlı kalsiyum kanalları açılır. Hücre içindeki kalsiyum insülin salgı granüllerini uyararak insülin salınımını sağlar. Yenidoğan bebeklerde hipoglisemi, glukoz üretiminde azalma veya kullanımında artış nedeniyle oluşur. Glukoz üretiminde azalma glikojen depo eksikliklerine veya enzim eksikliklerine bağlıdır (20).

Sağlıklı yenidoğan bebeklerde kan glukozunun doğum sonrası 1-2 saat içinde en düşük düzeye ulaşır, 24-48 saat sonra normal seviyesine gelmesi, yenidoğanın geçici hipoglisemisi olarak tanımlanır (21). Geçici hipoglisemi nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Geçici hipogliseminin sebepleri

Glukoz Üretiminde Azaldığı Durumlar	Glukoz Kullanımının Arttığı Durumlar
Prematürite	Geçici Hiperinsülinizm
Postmatürite	Diyabetik Anne Bebeği
SGA	Toksemik Anne Bebeği
IUGR	SGA
Yetersiz glukoz tedavisi	LGA
İyatrojenik	Eritroblastozis fetalis
	Umbilikal kateterin yanlış yerleştirilmesi
	Diskordan ikizler
	Perinatal asfiksi
	Perinatal stres
	Sepsis
	Hipotermi
	Polisitemi
	Şok
	Maternal ilaçlar (beta-blokerlar, indometazin, valproik asit, aspirin, terbutalin, ritodrin, klorpropamid)
	Patent duktus arteriyozus için intravenöz (IV) indometazin infüzyonu

Hepatik glikojen deposu çoğunlukla gebeliğin son üç ayında gerçekleşir, preterm bebeklerde ise glikojen depoları yetersizdir. Glukoneogenik ve glikoneolitik enzim sistemlerinin olgunlaşmamış olması da hipoglisemiye zemin hazırlar (20).

Intrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde hem glikojen depoları hem de glukoneogenez mekanizması yetersizdir. Özellikle alanin düzeyleri normalden yüksektir. Hipoglisemi oluşumunda fosfoenolpirüvat karboksikinas aktivitesindeki defekt de sorumludur. Ayrıca yağ depoları da azalmıştır. Sonuçta, vücudun enerji üretiminde azalma görülür (20).

Anneye sezaryen sırasında yoğun miktarda dekstrozu solüsyonlar verilmesiyle bebeğin plazma glukozunda düşme görülebilir. Erken doğumu baskılayan ilaçlar da yenidoğan döneminde hipoglisemiye neden olur. Glukoz infüzyonu alan yenidoğan bebeklerde infüzyonun hızlı azaltılması veya aniden kesilmesi de hipogliseminin olası nedenlerindedir (13,20).

Annedeki hiperglisemi nedeniyle fetüse geçen glukoz miktarındaki artma fetüsün pankreas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziye sebep olur. Diyabetik anne bebekleri büyük risk altındadır. Kronik fetal hiperinsülineminin de etkisiyle metabolizma hızlanır, hipoksemi oluşur. Oksijen yetersizliğinin eritropoetin üretimini arttırmasıyla polisitemi gelişir. Eritrositlerdeki artış glukoz tüketimini artırır ve hipoglisemi gelişir. Polisitemi, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı düşük veya yüksek olan bebeklerde daha sık gözlenir. Polisitemi yaşayan yenidoğan bebeklerde hipogliseminin tek sebebi eritrosit artışı değildir. Azalmış plazma hacmi de hücrelere glukoz taşınmasını güçleştirir ve hipoglisemiye yol açar (13,20). Diyabetik anne bebekleri gestasyon yaşına göre iri bebeklerdir. Ayrıca, hiperinsülinemi akciğerlerdeki sürfaktan yapımını baskılayarak solunum güçlüğüne de yol açabilir.

Eritroblastozis fetalisli bebeklerde, hemolize eritrositlerden serbestleşen redüklenmiş glutatyon nedeniyle insülin salgılanması artar ve hipoglisemi oluşur. Ayrıca kan değişimi yapılması durumunda verilen kandaki sitratın da insülin salınımını arttırarak hipoglisemiye sebep olabileceği unutulmamalıdır (13,20).

Umbilikal arteriyel kateterin yanlış bölgeye yerleştirilmesi hiperinsülinemi ve hipoglisemiye yol açabilir. Pankreasa giden kanda bulunan fazla glukoz düzeyi nedeniyle hiperinsülinemi oluşur (20).

Perinatal asfiksi; hipoksi ve iskeminin bir arada görüldüğü bir süreçtir. Anne, fetüs ve plasentadan oluşan biyolojik ünitenin fonksiyonlarının veya postpartum pulmoner gaz değişiminin bozulması nedeniyle oluşur ve hipoksemi, hiperkapni ve asidoz gözlenebilir. Hipoglisemi patogenezi iyi

bilinmemekle beraber glukoz kullanımında artışa sebep olan insülin düzeylerinde artış veya insüline duyarlılıkta artışın da sorumlu olduğu düşünülmektedir (13,20).

Konjenital kardiyak malformasyonlarda patogeneze net olmamakla birlikte, intrauterin kronik hipokside glukoz kullanımının artması ve glikojen depolarının azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (20).

Perinatal stres yaşamış yenidoğan bebekler hipoglisemiye yatkındır. Stresin yol açtığı asidoz ve hipoksi katekolamin aktivitesini artırır. Böylece hem hepatik glukojenoliz uyarılmış hem de anaerobik oksidasyon hızlandırılmış olur. Neonatal sepsiste artan metabolizma yüzünden glukoz

ihtiyacı artar, kalori alımı yetersiz kalır. Özellikle gram negatif enfeksiyonlarda glukoneogenez baskılanmış olabilir. Hipotermi ile azalan vücut ısısı ve artan metabolizmayla enerji depolarında hızla bir düşüş görülür. Bu ısı düşüşü hipotalamusta bulunan glukoz duyarlı termoregülatör merkezleri de etkileyerek hipoglisemiye neden olur (20).

Uzun süre devam eden, kendiliğinden düzelmeyen, intravenöz glukoz infüzyonu ve ek tedavi gerektiren hipoglisemi; dirençli (persistan) hipoglisemi olarak adlandırılır. Dirençli hipoglisemiye hiperinsülinemi, hormon eksiklikleri, karbonhidrat, amino asit ve yağ asidi metabolizma bozuklukları sebep olabilir. Dirençli hipoglisemi nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Dirençli hipoglisemi sebepleri

Hiperinsülinemi	Hormon Eksiklikleri	Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları	Amino Asit Metabolizması Bozuklukları	Yağ Asidi Metabolizması Bozuklukları
Beckwith-Wiedemann sendromu	Panhipopituitarizm	Glukoz-6 fosfataz eksikliği (Glikojen depo hastalığı Tip1a-en ağır)	Lösin duyarlı hipoglisemi	Uzun, orta ya da kısa zincirli yağ asit açıl koenzim A dehidrojenaz eksikliği
İnsülinoma	Büyüme hormonu eksikliği	Glukoz-6 fosfat translokaz eksikliği (Glikojen depo hastalığı Tip1b)	Akçaağaç şurubu idrar hastalığı	Karnitin eksikliği (primer ya da sekonder)
Adenomatozis	ACTH eksikliği	Hereditör Fruktöz intoleransı	Propiyonik asidemi	Karnitin palmitoil transferaz eksikliği
Beta hücre hiperplazisi	Kortizol eksikliği	Galaktozemi	Metil malonik asidemi	
Lösin duyarlı hipoglisemi	Hipofizer yetmezlik	Glikojen sentaz eksikliği	Tirozinemi	
	Orta hat santral sinir sistemi anomalileri	Fruktöz 1-6 difosfataz eksikliği	3-hidroksi 3-metilglutaril KoA liyaz eksikliği	
	Hipotalamik yetersizlik			
	Konjenital optik sinir hipoplazisi			
	Glukagon eksikliği			
	Epinefrin eksikliği			

Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) makrozomi, makroglossi, abdominal duvar defektleri, visseromegali, hemihiperplazi, embriyonel tümörler, neonatal hipoglisemi, kulak anomalileri, adrenokortikal sitomegali, renal anomaliler ile karakterize bir hastalıktır (22). Hipoglisemi, prematüriteye ve bebeğin gebelik haftasında göre daha büyük olmasına bağlı olabileceği gibi, fetal dönemde artmış IGF2 ekspresyonu nedeniyle adacık hücre hiperplazisine ve hiperinsülinemiye bağlı olarak da gözlenebilir. Bebeklerin %30-50'sinde bu durum görülür (23).

Pankreas β -hücrelerindeki K_{ATP} kanallarındaki SUR1 veya Kir6.2 sinyal yollarındaki defekte bağlı olarak persistan hiperinsülinemi gözlenebilir. Hastaların %5'inde kalıcı hiperinsülinemik hipoglisemi gözlenebilmektedir (24). *ABCC8*, *KCNJ11*, *HADH* ve *HNF4A* genlerinin işlev kaybı mutasyonlarının yanı sıra, *GCK*, *GLUD1* ve *SCL16A1* genlerinin

işlev kazanma mutasyonları da konjenital hiperinsülinizm sebepleri olabilir.

İnsülinoma, pankreatik adacıklardaki β -hücrelerinin hormon aktif bir tümörüdür. Adacık hücre adenomu olan bebeklerde hücre morfolojisinde bozukluk ve hiperinsülinemi saptanır. Hipoglisemi ağır seyirli ve dirençlidir.

Bir veya birkaç hipofiz hormonunun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopituitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopituitarizm olarak tanımlanır. Hipoglisemi; ACTH veya büyüme hormonu (BH) eksikliğiyle ilişkili olabilir. Kortizol eksikliği; doğumsal adrenal anomalilerde, bilateral adrenal kanamalarda, steroid biyosentezindeki enzim eksikliklerinde; hipoglisemiye eşlik eden hiponatremi ve hiperkalemi durumlarında ortaya çıkar. Kortizol eksikliğine bağlı hipoglisemilerde genellikle insülin seviyesi düşük, keton

cisimcikleri ve yağ asitleri artmıştır (20). Epinefrin yetersizliği, glukagon yetersizliği ve hipotiroidi hipoglisemiye nadiren sebep olur.

Glikoliz, glukozun sitrik asit döngüsüyle, pentoz fosfat yolunda ve glukuronik asit yolunda yıkılımı, glukozun glikojene dönüşümü, glukozun yağ asitleriyle birleşerek kompleks yağlara dönüşümü, glukozdan diğer monosakkaritlerin ve kompleks karbonhidratların oluşumu olayları kan glukoz düzeyini düşürücü mekanizmalardır. Diyetle karbonhidrat alımı, glukojenoliz ve glukoneogenez olayları ise kan glukoz düzeyini yükseltici mekanizmalardır.

Glukoz-6-fosfataz karaciğerde glukoz 6-fosfatı glukozla dönüştüren bir enzimdir. Eksikliğinde ağır hipoglisemi, masif hepatomegali, büyüme geriliği ve laktik asidoz gözlenebilir. Glukoz-6 fosfat translokaz eksikliğinde ise ek olarak nötropeni de gözlenir. Fruktoz 1-6 difosfataz ve fosfoenolpiruvat karboksikinaz eksikliği nadiren hipoglisemiye yol açan enzim eksiklikleridir. Eksikliklerinde ketozis oluşur, serbest yağ asidi ve alanin artar. Galaktozemi ve kalıtsal früktoz intoleransında genellikle hepatotoksik ürünlerin birikmesine bağlı olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu gözlenir. Ketogenez etkilendiği için keton cisimciği yoğunluğu düşmüştür. Früktoz ya da sükröz alımı ile semptomların oluşması früktoz intoleransı için tipiktir. Tirozinemi, glikojen depo hastalığı tip IV, galaktozemi, Niemann-Pick Tip C gibi hastalıklarda karaciğer yetersizliğine bağlı olarak hipoglisemi gözlenebilir. Hipoglisemiye izole hepatomegali eşlik ederse glikojen depo hastalıkları ve früktoz 1,6 difosfataz eksikliği düşünülmelidir (25).

Akçağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) esansiyel aminoasitler olan valin, lösin ve izolösin dekarboksilasyonu için gerekli enzim kompleksi aktivitesi yetersizliği nedeniyle, dallı zincirli aminoasitler ve ketoasitlerinin birikimi sonucu oluşur. Doğumda normal olan bu çocuklarda beslenme ile birlikte 2-3. günlerde beslenmeye isteksizlik, kusma, ağır dehidratasyon, ketoasidoz, hipoglisemi, hiperglisinemi, nötropeni ve trombositopeni gözlenir. Propiyonik asidemi, propiyonil koenzim-A karboksilaz enziminin eksikliğine bağlı olarak gelişir. Vücutta amino asit metabolizmasının bir ara ürünü olan propiyonik asit birikir ve buna bağlı olarak da hastalık belirtileri ortaya çıkar. Biriken propiyonil-CoA veya metabolitleri; hipoglisemi, hiperamonyemi ve hiperglisinemiye yol açabilir (26).

3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA liyaz (HMG-CoA liyaz) eksikliği nadir görülen bir tablodur. Bu enzim lösin katabolizmasının son basamağında ve keton cisimlerinin sentezinde rol oynar. Hastalık ataklar halinde gider. Ataklar sırasında metabolik asidoz, non-ketotik hipoglisemi, hiperamonyemi, kusma, letarjiden komaya kadar değişebilen santral sinir sistemi bulguları görülebilir (20).

Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içerisine taşınmasında görevlidir. Kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin karnitine ihtiyacı yoktur. Karnitin palmitoil transferaz 1 (CPT-1) uzun zincirli yağ asitlerini karnitine bağlamakla görevlidir. CPT-II ise uzun zincirli yağ asitlerini karnitinden ayırır. Yağ asidi oksidasyonunun tüm basamaklarını etkileyen çeşitli genetik bozukluklar vardır. En sık görülen semptom açlığın tetiklediği hipoglisemidir. Ayrıca hipoketotik hipoglisemi, Reye benzeri sendrom (hepatomegali, yüksek transaminaz ve amonyak düzeyi) görülebilir. Orta zincirli açıl-koA dehidrogenaz eksikliğinde de uzamış açlık sonrası semptomlar görülür. Bu semptomlar kusma, letarji, konvülsiyon ve komaya kadar ilerleyebilen solunum ve dolaşım yetmezliğidir (27). Akut atakların çoğunda hipoglisemi saptanmasına rağmen keton cisimciği seviyeleri düşüktür. Bu bulgular hipoketotik hipoglisemiye düşündürür. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve sekonder karnitin eksiklikleri görülür.

Kısa zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği tanısı konulan az sayıda hasta bulunmaktadır. Genellikle hipoketotik hipoglisemi saptanmaz (28). Bu hastalarda gelişme geriliği, kronik asidoz, kas güçsüzlükleri, nörolojik problemler gözlenir.

TANI

Hipoglisemiye tanısız yaklaşımda öykü çok önemlidir. Beslenme zamanı ile hipoglisemi ilişkisi sorgulanmalıdır. Beslenmeden hemen sonra gözlenen beslenme zamanı ile ilişkisiz hipoglisemide hiperinsülinemik hipoglisemi, ilk 4 saat içinde gözlenen hipoglisemide glikojen depo hastalıkları ve glukojenoliz bozuklukları, daha uzun süren açlık dönemlerinde ortaya çıkan hipoglisemide ise glukoneogenez defektleri veya yağ asidi oksidasyon defektleri düşünülmelidir (7). Muayene sırasında hepatomegali saptanması glikojen depo hastalıklarını düşündürürken, eşlik eden orta hat defektleri, kolestaz ve direk hiperbilirubinemi varlığında ise hipopitüitarizm ve santral adrenokortikal yetmezlik gibi tanıları gözden geçirmek gereklidir (7). Hipoglisemi anında alınan eş zamanlı kan ve idrar örnekleri ile tanısız yaklaşım sağlanmalıdır. Serum beta hidroksibütirat düzeyi veya tam idrar tetkiki ile keton düzeyi ölçülerek ketotik veya non-ketotik hipoglisemi ayırımına gidilmelidir. Ayrıca kan gazı, hormonal incelemeler (insülin, c-peptid, kortizol, adrenokortikotropik hormon, büyüme hormonu), laktat, amonyak ve piruvat düzeyleri, karnitin-açıl karnitin düzeyi, serum yağ asitleri, kan ve idrar aminoasitleri, idrar organik asit düzeyi için örnekler alınmalıdır. Hipoglisemi anında bu tetkikler alınırken bir yandan da acil müdahale ile serum glukozunu yükseltici tedavi başlanmalıdır. Bu tetkikler hipoglisemi anında alınmaz ise hastaya etyolojik açıdan değerlendirme yapmak için açlık tolerans testi ile 6-8 saatlik açlık süresi sağlanarak hipoglisemi saptanması halinde örnek alınmasını gerektirecek ek uygulamalar yapılması

gerkebilir. Ayrıca hipoglisemi anında uygulanan glukagon tedavisi ile kan glukozunun verdiği yanıt değerlendirilerek hiperinsülinemik hipoglisemi, glikojen depo hastalığı tip 0 gibi hastalıkların ayırıcı tanısı da yapılabilir.

Hipogliseminin Klinik Bulguları

Yenidoğan hipoglisemisi genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte kan şekeri taramalarında ya da laboratuvar taramalarında rastlantısal olarak saptanabilir. Klinik bulgular arasında beslenme bozukluğu, siyanoz, apne, huzursuzluk, konvülsiyon, solukluk ve koma sayılabilir. Tablo 3'te klinik bulgular gösterilmiştir. Tanı için Whipple's triadı kriterlerinden yararlanılabilir. Bu kriterler; kan glukoz değerinin güvenilir bir metot ile düşük olduğunun doğrulanması, klinik bulgu ve belirtilerin hipoglisemi ile birlikte olması ve kan glukoz seviyesinin normal düzeye gelmesi ile birlikte klinik bulgu ve belirtilerinin kaybolmasıdır (20). Hipogliseminin laboratuvar yöntemleri ile mutlaka gösterilmesi gerekmektedir. Belirti gösteren bebekte hipogliseminin taranması ve tedavide gecikmemesi, nörolojik zedelenme sürecinin engellenmesi açısından büyük önem taşır.

Tablo 3. Hipogliseminin Klinik Bulguları

Otonom bulgular	Santral sinir sistemiyle ilişkili bulgular	Diğer bulgular
Titreme	Baş ağrısı	Kusma
Jitterines	Stupor-Koma	Beslenme bozuklukları
Terleme	Letarji	Siyanotik apne atakları
Takipne	Ensefalopati	Hipotermi
Taşikardi	Konvülsiyon	Bradikardi
Solukluk	Hipotoni	Anormal göz hareketleri
	İrritabilite	
	Emmede azalma ve isteksizlik	
	Zayıf ve yüksek sesle ağlama	

Glukoz Ölçüm Yöntemleri

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) kılavuzu, ciddi klinik belirtiler gösteren herhangi bir bebekte kan glukoz düzeylerini en kısa sürede ölçme ihtiyacını vurgular (1). Yenidoğan hipoglisemisinde temel glukoz tarama yöntemleri; glukometre ile ölçüm, kan gazı analizatörleri, laboratuvar da glukoz ölçümüne yönelik kimyasal analiz çalışmaları (enzimatik metot) ve son yıllarda kullanılmaya başlanan sürekli glukoz ölçüm sensörleridir (SGÖS). Her yöntem kendi avantaj ve dezavantajlarını taşırken, hasta başı glukometreler dünya çapındaki birçok merkezde kan şekeri taramasında standart yöntem haline gelmiştir.

En güvenilir ölçüm yolu olarak laboratuvar enzimatik metot kabul edilmektedir. Dezavantajı ise yeterince hızlı sonuç alınamamasıdır. Bu metotta glikolitik yolu inhibe etmesinden

faydalanılan florid içeren tüpler kullanılabilir. Glukometre ile ölçme yöntemi ise hızlı sonuç veren pratik bir yöntemdir. Kan gazı analizatörü yöntemi de hızlı sonuç vermesine rağmen maliyeti yüksek bir uygulama olduğu için pratik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır. Noninvazif glukoz ölçümü ile ilgili çalışmalar devam etmektedir, bu yöntemler henüz uluslararası kabul görmemiştir (8). Kanda hematokrit artışı, bilirubin ve trigliserid yüksekliği yanı sıra, kapiller staz ve cilde uygulanan alkolün varlığı da glukoz ölçüm sonuçlarını etkiler. Arteriyel kan örneklerindeki glukoz konsantrasyonu, venöz ve kapiller örnekler göre hafifçe yüksektir (7). Plazma glukoz ölçümü tam kan glukoz ölçümünden %10-15 daha yüksektir ve hipoglisemi durumunda bu ölçüm farkı artabilmektedir. Ayrıca, tam kan örneklerinde oda sıcaklığında glukoz 15-20 mg/dl saat hızında düşebilmektedir.

Glukometre ile Ölçüm

Tarama ve tedavi için öneriler, ilk ölçüm için hasta başı glukometrelerin kullanılması yönündedir. Analiz için düşük kan hacmi gerektirmesi (0,3-1 µL), hızlı sonuç vermesi (<5 dk), ucuz olması ve hasta yanında uygulanabiliyor olması nedeniyle oldukça iyi kullanım kolaylığı sağlayabilmektedir (29,30). Ancak, hasta başı ölçüm cihazları özellikle yenidoğan bebeğin düşük glukoz konsantrasyonlarında (kan glukoz seviyesinin 50 mg/dl'den daha az olması durumunda) hatalı olma eğilimindedir. Ölçümde 10-20 mg/dl düzeyinde bir sapma gösterebilirler. Bu nedenle sınıra yakın bir değer elde edildiğinde, laboratuvar da glukoz oksidaz, dehidrogenaz ya da hezkokinaz gibi yöntemler ile ölçümler doğrulanmalıdır (7).

Hipogliseminin tanımlanmasında, hezkokinaz yöntemi altın standart olsa da işlem süresinin uzun olması nedeniyle tarama yöntemi olarak uygulanabilir değildir. Oksidaz yöntemi ile daha hızlı sonuç elde edilebilir, ancak ölçümün kullanılabilmesi için bebekte oksijenlenme ile ilgili sorun olmamalıdır (7).

Laboratuvar Enzimatik Metot

Bu metot en güvenilir ölçüm yolu olarak kabul edilmekte ancak hasta başında kullanılamaması, analiz için yüksek kan hacmi gerektirmesi (1-3 ml) ve sonucun yeterince hızlı alınamaması (30-60 dk) gibi dezavantajlarından dolayı ilk sırada kullanılmamaktadır. Laboratuvar da analiz sonuç süresi merkezi laboratuvarlar ile önemli ölçüde azaltılabilmektedir (30-32). Buna karşın glukometreler için bu kan kaybı sadece 0,15 ml'dir. Bu durum kan şekeri taramasında düşük kan hacmi gerektirmesinden dolayı hasta başı glukometrelerin tercih edilmesinde önemli bir nedendir (30,33). Ölçüm yöntemi yanında kan örneğinin alınma yeri de sonucu etkileyebileceği için, ölçümün nereden yapıldığı belirtilmelidir. Unutulmamalıdır ki tam kan glukoz düzeyleri, plazmanın yüksek su oranından dolayı plazma glukoz düzeylerine

göre %10-15 oranında daha düşüktür. Ayrıca laboratuvara ulaştırılana kadar tam kanın oda ısısında beklemesi halinde, örnekteki eritrositlerin glukozu metabolize etmesine bağlı olarak, glukoz düzeyinin düşebileceği unutulmamalıdır. Düşüş hızı sıklıkla 5-7 mg/dL/saat olarak kabul edilmekle birlikte, 20 mg/dL/saat'e kadar çıkabileceği bildirilmektedir. Bu durumu önlemek için, örnekler florid içeren tüplere alınmalı ya da hemen çalışılmayacaksa buzda saklanmalıdır (7). Ancak numune tüpüne florür eklenmesi uzak mesafedeki laboratuvara gönderilen örneklerdeki eritrositlerin glikoliz ile kan glukoz düzeyini azaltmasını tamamen engelleyemez (34). Heparin veya sodyum florid içeren tüplerde toplanan örneklerde glukoz seviyelerinde 0,3-0,34 mmol/l/saat düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir (35).

Kan Gazı Analizatörleri

Yenidoğan bebeklerde kordon kan gazında pH düşüklüğü hipoglisemiye eşlik eden faktörlerden biridir. Hasta başı glukometrelerin hızlılığını ve laboratuvar analiz yönteminin doğruluğunu birleştiren bir diğer alternatif yöntem, kan gazı analizatörlerinin kullanımınıdır. Fakat maliyetli bir yöntem olması nedeni ile tüm hastanelerde bulunmaz ve hasta başı glukometrelere göre daha yüksek kan hacmi gerektirdiğinden dolayı yaygın pratik bir uygulama alanı değildir. Bazı hastaneler ise glukometrelerden daha güvenilir sonuç vermeleri, güvenilirliğinin laboratuvar analiz yöntemine hemen yakın olması ve laboratuvar testlerine kıyasla daha az kan hacmi kullanmaları nedeni ile bu kan gazı analizatör cihazlarını tercih etmektedir. Yoğun bakım servisine kabulü azaltması ile hastane maliyetini düşürmesi ise bir başka avantajı olarak görülmektedir (11). Bu avantajı glukoz ve diğer biyokimyasal ölçümlerdeki güvenilirlik ve gereksiz hasta yatışlarını ve hastanede kalma sürelerini önlemesiyle açıklanmıştır.

Sürekli Glukoz Ölçüm Sistemi Metodu (SGÖS)

Son yıllarda yenidoğan hipoglisemisinde sürekli glukoz ölçüm yöntemlerinin kullanılması yönünde artan bir ilgi vardır. Flash (anlık) glukoz verisi ve sürekli kayıt veren sistemler mevcuttur (36). Sürekli glukoz ölçüm sensörleri cilt altına yerleştirilen biyosensörler ile sürekli bir ölçüm yapar ve her 5 dakikada bir glukoz değerlerini kaydetme özelliği ile glukoz dalgalanmalarını gerçek zamanlı gösterir. Böylece, klinikte en çok kullanılan hasta başı glukometrelerinin aralıklı uygulanmaları nedeni ile hipoglisemik atakların erken saptanamaması ve kapsamlı glisemik değerlendirme yapamamasının önüne geçilmiş olunur. Glukometreler ile değerlendirilen topuk kanı örnekleme yenidoğan bebekte ağrı ve stres durumlarına yol açabileceğinden nörolojik sorunlarda artışa sebebiyet verebilir (37). Fakat SGÖS böyle bir risk teşkil etmemesinin yanı sıra bebeğin annesinin yanında tutulmasına ve yoğun bakım ünitesine kabullerin azaltılmasına yardımcı olabilir (38). Bir platin mikroelektrot

olan sürekli ölçüm sensörü, glukoz oksidaz ile kaplıdır. İnterstisyel sıvıda glukoz varlığında her 10 saniyede bir elektrik akımı üretir ve bunu verici ile monitöre iletir. Her 5 dakikada bir ortalama glukoz düzeyi monitör tarafından kaydedilir. Sensör 40-400mg/dl (2,2-22mmol/l) aralığındaki glukoz değerini ölçmek için tasarlanmıştır ve glukoz düzeyi 60-70mg/dl (3,3-3,9mmol/l) altına düştüğünde alarm çalmaya ayarlanmıştır (37). Birçok avantajı arasında; düşük doğum ağırlıklı bebekler dahil olmak üzere yenidoğan bebeklerde iyi tolere olması, kan örneği alım sıklığını azaltması, cihaz boyutunun küçük olması nedeni ile preterm bebeklerde bile kullanılabilir olması, hipoglisemik atakları aralıklı kapiller kan glukoz ölçüm yöntemlerine göre daha erken tespit edebilmesi sayılabilir. Yakın zamanda yapılan iki çalışma sensörlerin, aralarında 579 gram kadar küçük bebeklerin bulunduğu 1500 gramdan daha düşük ağırlıktaki yenidoğan bebeklerde bile hemşire müdahalesine gereksinim duymadan iyi tolere olduğu, bu sensörlerin 7 güne kadar herhangi bir bozulma olmadan kullanıldığını göstermiştir (39,40). Gerçek zamanlı SGÖS ile aralıklı kapiller kan glukoz ölçüm yöntemi karşılaştırılmasında; aralıklı ölçüm yönteminde kapiller kan şekeri 4 saatte bir ölçülürken, SGÖS kullanımı ile kan şekerinin yalnızca 60 mg/dl (3,3mmol/dl) altına düştüğü durumlarda ölçülmesi, gereksiz ölçümlerin önüne geçilmesinde bir adım teşkil etmiş olup, kapiller kan testleri sıklığını %25 oranında azaltmıştır (41). Ancak bu önemli avantajlarına rağmen düşük kan glukoz düzeylerinde güvenilirliğinin az olması ve günde 4 kez ya da 12 saatte bir kalibre edilmesi gerekliliği gibi dezavantajları da vardır (39). SGÖS yönteminin henüz gelişmiş klinik kullanımına dair bir kanıt olmadığından, kan şekeri ölçümünde standart tarama yöntemi olarak kabul edilmeden önce detaylı randomize klinik çalışmalar ile onaylanması gerekmektedir (42).

Geçici Hipoglisemi

Geçici neonatal hipoglisemi sağlıklı yenidoğan bebeklerde ilk 48 saatte görülen yaygın bir durumdur (43). İlk 48 saat içerisinde zamanında ve uygun tedavi alan bebeklerde kan glukoz değerleri uygun seviyelere gelebilir ve nörolojik hasar açısından risk gözlenmez. Yenidoğan bebeklerde göbek kordonunun kesilmesiyle anneden bebeğe glukoz geçişi durur ancak insülin salınımı baskılanamaz. Bunun sebebi baskılanma için gereken kan glukoz düzeyinin daha düşük olmasıdır (7). Fetal insülin ilk 48 saat içerisinde baskılanmadığında, kan glukoz seviyesinde düşme gözlenir. Sağlıklı yenidoğan bebeklerde doğum sonrası kan glukoz değeri en düşük 2. saatte ölçülür ve normal düzeye ulaşması 48 saati bulabilir. Yenidoğan bebekte gözlenen bu durum geçici hipoglisemi olarak adlandırılır (16).

Glukoz gereksinimi 8-10 mg/kg/dk'nın üstünde seyrediyor ise ve azaltılmıyor veya azaltıldığı dönemde hipoglisemi tekrarlıyor ise öncelikle konjenital hiperinsülinemik

hipoglisemiye yönelik incelemelerin yapılması ve ayırıcı tanıya yönelik diğer ileri incelemelerin planlanması gerekir (44,45). Geçici hipoglisemi olarak takip edilirken semptomatik hipoglisemi gözlenmesi durumunda ise medikal tedavi hemen başlanmalıdır.

Dirençli Hipoglisemi

Yaşamın ilk 48 saatinden sonra hipogliseminin sebat ediyor olmasıdır. Yaşamın ilk 48 saatinde hipoglisemi tedavisi alan bebekte kan glukoz seviyesinin 50 mg/dl'nin üstünde olması beklenir. Yaşamın ilk 48 saatinden sonra istenilen düzey 60 mg/dl'nin üstüdür (46). Dirençli hipogliseminin nedenine yönelik tetkikler kan glukoz seviyesinin plazmada 50 mg/dl'nin altında veya glukometre ile 40 mg/dl altında olduğu durumlarda alınmalıdır (8).

Sendromik Hipoglisemiler

Hipoglisemi ile dismorfolojik bulguların birlikteliğinde sendromik hipoglisemiler düşünülmelidir.

Prognoz

Neonatal hipoglisemi, sık görülen fakat zamanında ve uygun tedavi ile nörolojik hasarı büyük ölçüde önlenebilen metabolik bir durumdur (8). Beyin, çocukluk çağıında glukozu her zamankinden fazla ihtiyaç duyar. Glukoz ihtiyacının önemli olduğu dönemlerde beyin glukozdan mahrum kalması, serebral hasara daha dayanıksız hale getirir (47). Yenidoğan bebeklerde nöroglikopeni meydana getiren eşik kan glukoz seviyesini saptamak için birçok araştırma yapılmıştır. Çalışmaların birçoğunun verilerine göre bu düzeyin 47 mg/dl olduğu düşünülmektedir. Ancak yapılan birçok çalışmanın sonuçlarına göre bu kritik düzeye ait kesin bir bilgiye ulaşılamamıştır. Hipoglisemi varlığında beyin hasarı gözlenebilmesi için hipoglisemi tekrarlayıcı olmalıdır. Tek bir değer beyin hasarına yol açması söz konusu değildir (48). Özellikle dirençli ve semptomatik hipoglisemilerde nörolojik problemler gözlenirken, sağlıklı yenidoğan bebeklerde ilk 48 saat içinde görülen geçici hipogliseminin nörogelişimsel sorunlara yol açmadığı yapılan birçok çalışmada net bir şekilde gösterilmiştir (49). Semptomatik hipoglisemisi olan bebeklerde uzun vadede nörogelişimsel sorunların gözlenme ihtimali diğer durumlara göre daha fazladır (50,51). Zekâ geriliği, serebral palsy, körlük ve epilepsi semptomatik hipoglisemi neticesinde oluşan nörolojik hasarlardır (52-57). Bu konuda yapılan çalışmaların sonucunda ulaşılan en korkutucu veri ise 18 aylık beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularında %95 oranında geri dönüşümsüz beyaz cevher hasarı saptanmasıdır (53).

TEDAVİ

Neonatal Hipoglisemiye Yaklaşım ve Korunma

Hipoglisemi tedavisinde ana amaçlar; semptomatik hastalarda kan glukoz düzeyinin yükselmesi, riskli yenidoğan

bebeklerde semptomatik hipogliseminin önlenmesi, kendiliğinden düzelecek bebeklerde gereksiz girişimlerin engellenmesi ve altta yatan ciddi hipoglisemik hastalığı olanların erken tanımlanabilmesidir. Sıklıkla ilk 48 saat içinde gözlenen ve inceleme gerektirmeyen yenidoğanın geçici hipoglisemisi ile daha fazla tetkik ve tedavi gerektiren ve geçici olmayan hipoglisemiyi ayırt etmek zor olabileceğinden, pediatrik endokrin topluluğu, ilk 48 saat içinde sadece kan glukoz düzeyinin korunmasını, etiyolojik araştırmanın daha sonra yapılmasını önermektedir (16). Bu nedenle öncelikli olarak hipoglisemi gelişimini engellemek için koruyucu önlemler alınmalıdır. Anne sütü ile emzirme desteği erken dönemde sağlanmalı ve arttırılmalıdır. Yaşamın ilk günlerinde salgılanan kolostrumun miktarı ve karbonhidrat içeriği az olmasına rağmen, yağ içeriği yüksektir ve içerdiği yağ asitlerinin parçalanması ile ketonlar oluşmaktadır (7). Ketonlar, açlık veya hipoglisemi sırasında, yenidoğan bebeğin beyni için alternatif bir enerji kaynağı görevi görerek beyni hipogliseminin zararlı etkilerinden korumaktadır. Asemptomatik term bebeklerde 20 mg/dl düzeyindeki kan glukoz seviyelerinde bile anne sütünün erken başlatılması, sık emzirme ve kanguru bakımı (ten tene temas) yöntemlerinin vücut ısısı ve güvenli kan glukoz seviyelerini sağlamakta başarılı bulunduğu bildirilmiş ve ileri araştırma ancak hipoglisemi 48 saatten uzun sürerse önerilmiştir (58,59). Retrospektif bir çalışmada, gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde bile erken anne sütü alımı başlatıldığında hipoglisemi sıklığında azalma gözlenmiştir (60). Dekstroz jel kullanımının, yenidoğan hipoglisemisinde sadece tedavi amaçlı değil, koruyucu olarak da etkinliği araştırılmış, riskli bebeklerde doğum sonrası ilk saatte kullanımının (0,5 ml/kg ya da 200 mg/kg) yenidoğan hipoglisemisi ve yoğun bakıma yatışları önlediği gösterilmiştir (61,62).

Kan glukoz düzeyinin eşik değerinin altında olduğu ve beslenme ile düzeltilemediği durumlarda veya hipoglisemi ile ilişkili semptomların varlığında intravenöz glukoz tedavisi başlanmalıdır. İntravenöz tedavi başlansa bile, beslenme klinik uygun olduğu sürece devam ettirilmelidir. Enteral beslenme ile kan glukozu stabilizasyonunun daha kolay sağlandığı akılda bulundurulmalıdır.

Nöroglikopenik semptomların varlığında hastalardan uygun kan örneği alındıktan hemen sonra 2-4 cc/kg %10 dekstroz (nöbet varsa 4 cc/kg tercih edilir), intravenöz olarak 4-6 dk'da verilir ve ardından 6-8 mg/kg/dk glukoz infüzyonu başlanır. Kan glukoz düzeyi 5-10 ve 30-60 dakika sonra kontrol edilir. Eğer artış görülmezse bolus tekrarlanır ve perfüzyon hızı 12 mg/kg/dk'ya ulaşıncaya dek 1-2 mg/kg/dk arttırılır. Yirmi dört saat süren intravenöz tedavinin ardından, kan glukoz düzeyi takibinde üst üste 2 kez 50 mg/dl ve üstünde değerler görülürse infüzyon hızı her 6 saate bir 2 mg/kg/dk azaltılırken, oral beslenme arttırılır. Kan glukoz seviyeleri sürekli olarak

50 mg/dl üzerinde ise, oral beslenmesi yeterli olan hastada glukoz infüzyon hızı 4 mg/kg/dk'ya düşürüldükten sonra intravenöz sıvı tedavisi sonlandırılır (58,63-65).

Semptom bulunmayan fakat beslenme ile kan glukozu hedef değerlere ulaşamayan bebeklerde, sadece 6-8 mg/kg/dakika hızında glukoz infüzyonu başlanır. Kan glukoz düzeyi intravenöz tedavi başladıktan 30 dakika sonra kontrol edilmelidir. Semptomların devam etmesi halinde mini-bolus tekrarlanmalıdır.

Glukoz infüzyonu almakta olan bir yenidoğan bebekte, semptom bulunmuyor ancak hedef düzeye ulaşamamış ise, hedef düzeye ulaşmaya kadar glukoz infüzyon hızı her defasında 2 mg/kg/dk olacak şekilde artırılmalı ve her değişiklikten 30 dakika sonrasında ölçüm tekrarlanıp kan glukoz düzeyi kontrol edilmelidir. Hedef düzeye ulaşıldığında, sonraki kan glukozu ölçümü 4-6 saat sonra ve beslenme öncesinde tekrar yapılmalıdır. Hedef düzeye ulaşıldığında 12-24 saat süreyle infüzyon hızında değişiklik yapılmamalı, ancak kan glukozu ölçümlerine aynı şekilde devam edilmelidir. Ölçümlerde kan glukozu hedef düzeyde görülürse, beslenebilen bebekte infüzyon hızı 2 mg/kg/dk olacak şekilde azaltılmaya başlanır. Infüzyon hızı azaltılmışsa 30 dakika sonra kontrol edilmelidir, düzey hedef değerde ise, ölçüm beslenme durumuna göre 4 veya 6 saat sonrası tekrar yapılmalıdır. İkinci ölçüm de hedef düzeyde görülürse, infüzyon hızı azaltılmaya (2 mg/kg/dk) devam edilir. Beslenebilen bebekte kan glukoz düzeyi hedef değerlerde ise infüzyon sonlandırılır. Infüzyon kesildikten sonra, riskli gruptaki bebeklerin plazma glukoz düzeylerinin 4-6 saat ara ile ve beslenme öncesinde arka arkaya bakılan 2 ölçümün de hedef düzeylerde saptanması durumunda, dirençli veya uzamış hipoglisemisi olan bebeklerin ise 6 saatlik güvenli açlık testi ile kan glukoz düzeylerinin 60-70 mg/dL üzerinde saptanması durumunda bebekler taburcu edilebilirler (16).

Farmakolojik Tedavi

Yenidoğan hipoglisemisinde farmakolojik tedavi, yüksek glukoz infüzyon hızına ihtiyaç duyulması veya sürecin uzaması durumunda gereklidir. Dirençli veya uzamış hipoglisemide kullanılan ilaçlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Dirençli veya uzamış hipoglisemide ek tedavide kullanılan ilaçlar

İlaç	Etkisi	Doz	Kullanım alanı	Yan etki
Glukagon (mcg/kg)	Glukojeenoliz	200	Hiperinsülinizm tanı/tedavi	Hiponatremi Trombosit↓
Diazoksit (mg/kg)	İnsülin	5-20	Hiperinsülinizm	Sıvı yükü↑ Hipertrikozis Bulantı, kusma
Oktreotid (mcg/kg)	İnsülin	5-10	Hiperinsülinizm	Büyüme geriliği Kolestaz
Hidro Kortizon (mg/kg)	Periferik glukoz kullanımı	5-15	Adrenal yetmezlik	Hipertansiyon Büyümede yavaşlama
	Glukoneogenez			

Glukokortikoidler

Karaciğerde glukoneogenezi artırmaya ve insülin duyarlılığını azaltmaya yararlar. Bu ilaç grubundan olan kortizon, glukoneogenezi uyarır ve periferik dokuda glukoz kullanımını azaltır. Adrenal yetersizliği saptanan hastalar hariç, kullanımı rutinde önerilmemekle birlikte kullanılacak ise kısa süreli (1-2 gün) hidro Kortizon 2-6 mg/kg dozunda oral veya IV verilebilmektedir.

Glukagon

Hiperinsülinizmli olgularda kan glukozunun kısa sürede ani olarak yükseltilmesini sağlar. Glukagon verilmesi sonrası kan glukoz düzeyinin 30 mg/dl'den daha fazla artış göstermesi glisemik cevabı göstermektedir ve bu durum hiperinsülinizm tanısını destekler niteliktedir.

Diazoksit

Hiperinsülinizmde ilk tedavi basamağını oluşturur. Beta adacık hücrelerinde sülfonilüre reseptörüne bağlanarak etki gösterir, bu bağlanma ile hücrede insülin salgılanmasını bloke eden K_{ATP} kanalını agonist olarak uyarır. Başlangıç için uygulanan doz 5 mg/kg/gün, maksimum dozu ise 20 mg/kg/gündür. İlacın etkisi 48 saat içinde görülmez ise alternatif ilaçlar düşünülmelidir, ayrıca diazoksite cevap alınamaması durumunda *KCNJ11* ve *ABCC8* mutasyonları gibi ATP bağımlı potasyum kanallarını etkileyen bir durum düşünülmelidir.

Oktreotid

Somatostatin hormonunun analogudur. Diazoksite yanıtız olan hastalarda ikinci tercih olarak beraber kullanılır. İnsülin salgılanmasını inhibe eder. Etkisi kısa sürelidir. Uzun süreli kullanımda büyüme hormonunu baskıladığı için büyüme ve gelişmenin yakından izlenmesi gerekmektedir. Yüksek doz kullanımı sırasında kolestaz, nekrotizan enterokolit gibi yan etkileri yönünden dikkatli olunmalıdır.

Nifedipin

Kalsiyum kanal blokörüdür. İnsülin salgılanmasını düzenler.

Sirolimus

Beta hücre proliferasyonunu sağlayan mammalian target of rapamycin complex (mTOR) yolağının, hiperinsülineminin genetik mutasyonlarında uyarıldığı ve hücre proliferasyonunun arttığı bilinmektedir. Sirolimus mTOR inhibitörü olarak beta hücrelerinin çoğalmasını inhibe etmektedir. Diazoksit ve oktreotid dirençli olgularda cerrahi öncesinde kullanılabileceği bildirilmektedir (66,67). İmmünsüpresif olan bu ilaç 0,5 mg/m² dozunda başlanır, ilaç kan düzeyi 5-15 ng/ml arasında tutulmaya çalışılır ve beş günde bir düzey kontrol edilir.

Cerrahi Tedavi

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemide beslenme ve medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hipoglisemi

durumlarında, K_{ATP} kanal defekti saptanan diazoksit yanıtız bireylerde cerrahi tedavi düşünölmelidir. Pankreas subtotal-totale yakın, %95-99 oranında rezeke edilmektedir. Özellikle cerrahi sınırı ayırt etmek açısından fokal ve diffüz hiperinsülinizmin ayırıcı tanısında pozitron emisyon tomografisi (PET) önemli bir yer tutar. 18F-fluoro-L-DOPA pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), %100 doğruluk ile fokal lezyonun yerini gösterir. Pankreatektominin kısa vadede insülin bağımlı diyabete, uzun dönemde malabsorbsiyon ve büyüme gelişme geriliğine sebep olduğu konusu hastanın yakınlarına bildirilmelidir. Bu bebeklerin ekzokrin pankreas yetersizliği yönünden izlenmeleri ve gerektiği zaman pankreas enzim replasmanı ile desteklenmeleri gerektiği bilinmelidir.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

İç ve dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir malî destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Etik Onay

Bu çalışma derleme niteliğinde bir makale olduğu için etik kurul onayına ihtiyaç bulunmamakta olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Yazar Katkıları

Fikir: SBK, Tasarım: SBK, AHA, BD, Veri Toplama ve işleme: AHA, BD, Analiz ve yorumlama: SBK, Literatür tarama: AHA, BD, SBK, Yazma: SBK, AHA, BD

KAYNAKLAR

- Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma Glucose Values In Normal Neonates: A New Look. *J Pediatr*. 1986; 109: 114-7. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)80588-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(86)80588-1).
- Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse Neurodevelopmental Outcome of Moderate Neonatal Hypoglycaemia. *Bmj*. 1988; 297: 1304-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6659.1304>.
- Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term Effects of Neonatal Hypoglycemia on Brain Growth and Psychomotor Development in Small-For-Gestational-Age Preterm Infants. *J Pediatr*. 1999; 134: 492-8. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70209-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70209-x).
- 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. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.918599>.
- Committee on F, Newborn, Adamkin DH. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *Pediatrics*. 2011; 127: 575-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3851>.
- Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies Identified as at Risk. *J Pediatr*. 2012; 161: 787-91. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.022>.
- Aliefendioğlu D, Çoban A, Hatipoğlu N, Ecevit A, Arısoy AE, Yeşiltepe G, et al. Management of Hypoglycemia in Newborn: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies Consensus Report. *Turk Pediatri Arsivi*. 2018; 53: 224-33. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2018.01820>.
- Bülbül A, Uslu S. Neonatal Hypoglycemia. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2016; 50: 1-13. <https://doi.org/10.5350/SEMB.20160223122024>.
- Screening Guidelines for Newborns at Risk for Low Blood Glucose. *Paediatr Child Health*. 2004; 9: 723-40. <https://doi.org/10.1093/pch/9.10.723>.
- Stomnaroska-Damcevski O, Petkovska E, Jancevska S, Danilovski D. Neonatal Hypoglycemia: A Continuing Debate in Definition and Management. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2015; 36: 91-7. <https://doi.org/10.1515/prilozi-2015-0083>.
- Rozance PJ, Wolfsdorf JL. Hypoglycemia in The Newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2019; 66: 333-42. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.004>.
- Stomnaroska O, Petkovska E, Ivanovska S, Jancevska S, Danilovski D. Hypoglycaemia in The Newborn. *Prilozi* 2017; 38: 79-84. <https://doi.org/10.1515/prilozi-2017-0025>.
- Rozance PJ, Hay WW Jr. Describing Hypoglycemia Definition or Operational Threshold? *Early Hum Dev*. 2010; 86: 275-80. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.002>.
- Hay WW Jr, DiGiacomo JE, Mezmarich HK, Hirst K, Zerbe G. Effects of Glucose and Insulin on Fetal Glucose Oxidation and Oxygen Consumption. *Am J Physiol*. 1989; 256: 704-13. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1989.256.6.E704>.
- Mayeur S, Wattez JS, Lukaszewski MA, Lecoutre S, Butruille L, Drougard A, et al. Apelin Controls Fetal and Neonatal Glucose Homeostasis and Is Altered by Maternal Undernutrition. *Diabetes*. 2016; 65: 554-60. <https://doi.org/10.2337/db15-0228>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.045>.
- Wallace JM, Milne JS, Aitken RP, Hay WW Jr. Sensitivity to Metabolic Signals in Late-Gestation Growth-Restricted Fetuses from Rapidly Growing Adolescent Sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metabol*. 2007; 293: 1233-41. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00294.2007>.
- Kalhan SC, D'Angelo LJ, Savin SM, Adam PA. Glucose Production in Pregnant Women at Term Gestation. Sources of Glucose for Human Fetus. *J Clin Invest*. 1979; 63: 388-94. <https://doi.org/10.1172/JCI109314>.

19. 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. <https://doi.org/10.1101/gr.109173.110>.
20. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in The Neonate. *Semin Perinatol.* 2000;24:136-49. <https://doi.org/10.1053/sp.2000.6364>.
21. Lubchenco LO, Bard H. Incidence of Hypoglycemia in Newborn Infants Classified by Birth Weight and Gestational Age. *Pediatrics.* 1971; 47: 831-8. <https://doi.org/10.1542/peds.47.5.831>
22. Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Am J Med Genet Part C.* 2010; 153C: 343-54. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30267>.
23. Pettenati MJ, Haines JL, Higgins RR, Wappner RS, Palmer CG, Weaver DD. Wiedemann-Beckwith Syndrome: Presentation of Clinical and Cytogenetic Data on 22 New Cases and Review of The Literature. *Hum Genet.* 1986; 74: 143-54. <https://doi.org/10.1007/BF00282078>.
24. DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Semin Perinatol.* 2000; 24: 164-71. <https://doi.org/10.1053/sp.2000.6366>.
25. Levy PA. Inborn Errors of Metabolism: Part 1: Overview. *Pediatr Rev.* 2009; 30: 131-137; quiz 137-8. <https://doi.org/10.1542/pir.30-4-131>.
26. Lehnert W, Sperl W, Suormala T, Baumgartner ER. Propionic Acidaemia: Clinical, Biochemical and Therapeutic Aspects. Experience in 30 Patients. *Eur J Pediatr.* 1994; 153: 68-80. <https://doi.org/10.1007/BF02138781>.
27. Wilcken B, Hammond J, Silink M. Morbidity and Mortality in Medium Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *Arch Dis Child.* 1994; 70: 410-2. <https://doi.org/10.1136/ad.70.5.410>.
28. van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Niezen-Koning KE, Hogeveen M, Ijlst L, et al. Clinical, Biochemical, and Genetic Heterogeneity in Short-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *JAMA.* 2006; 296: 943-52. <https://doi.org/10.1001/jama.296.8.943>.
29. Rozance PJ, Hay WW Jr. Hypoglycemia in Newborn Infants: Features Associated with Adverse Outcomes. *Biol Neonate.* 2006; 90: 74-86. <https://doi.org/10.1159/000091948>.
30. Wisser D, van Ackern K, Knoll E, Wisser H, Bertsch T. Blood Loss from Laboratory Tests. *Clin Chem.* 2003; 49: 1651-5. <https://doi.org/10.1373/49.10.1651>.
31. Hawkins RC. Laboratory Turnaround Time. *Clin Biochem Rev.* 2007; 28: 179-94.
32. Kilgore ML, Steindel SJ, Smith JA. Evaluating Stat Testing Options in An Academic Health Center: Therapeutic Turnaround Time and Staff Satisfaction. *Clin Chem.* 1998; 44: 1597-1603. <https://doi.org/10.1093/clinchem/44.8.1597>
33. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for Diagnostic Laboratory Tests in Adults. Pattern of Use and Effect on Transfusion Requirements. *N Engl J Med.* 1986; 314: 1233-5. <https://doi.org/10.1056/NEJM198605083141906>.
34. Elimam A, Horal M, Bergstrom M, Marcus C. Diagnosis of Hypoglycaemia: Effects of Blood Sample Handling and Evaluation of A Glucose Photometer in The Low Glucose Range. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 474-8. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08916.x>.
35. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of Sodium Fluoride as A Preservative of Glucose in Blood. *Clin Chem.* 1989; 35: 315-7. <https://doi.org/10.1093/clinchem/35.2.315>
36. Beardsall K. Measurement of Glucose Levels in The Newborn. *Early Hum Dev.* 2010; 86: 263-267. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.005>.
37. Anik A, Turkmen MK, Akcan AB, Unuvar T, Ozturk S, Anik A. Experience with Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Newborns with Congenital Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2020. 10.1055/a-1209-3861.
38. Tabery K, Cerny M, Urbaniec K, Vanis M, Zoban P, Stechova K. Continuous Glucose Monitoring as A Screening Tool for Neonatal Hypoglycemia in Infants of Diabetic Mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33: 1889-94. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1533941>.
39. Tiberi E, Cota F, Barone G, Perri A, Romano V, Iannotta R, et al. Continuous Glucose Monitoring in Preterm Infants: Evaluation by A Modified Clarke Error Grid. *Ital J Pediatr.* 2016; 42: 29. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0236-9>.
40. Galderisi A, Facchinetti A, Steil GM, Ortiz-Rubio P, Cavallin F, Tamborlane WV, et al. Continuous Glucose Monitoring in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2017;140. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1162>.
41. Shah R, McKinlay CJD, Harding JE. Neonatal Hypoglycemia: Continuous Glucose Monitoring. *Curr Opin Pediatr.* 2018; 30: 204-8. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000592>.
42. Alsaleem M, Saadeh L, Kamat D. Neonatal Hypoglycemia: A Review. *Clin Pediatr (Phila).* 2019; 58: 1381-6. <https://doi.org/10.1177/0009922819875540>.
43. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatr Rev.* 2017; 38: 147-57. <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0063>.
44. Arya VB, Senniappan S, Guemes M, Hussain K. Neonatal Hypoglycemia. *Indian J Pediatr.* 2014; 81: 58-65. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1135-3>.
45. Deshpande S, Ward Platt M. The Investigation and Management of Neonatal Hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10: 351-61. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2005.04.002>.
46. Adamkin DH. Neonatal Hypoglycemia. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28: 150-5. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000319>.

47. Puchalski ML, Russell TL, Karlson KA. Neonatal Hypoglycemia: Is There a Sweet Spot? *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018; 30: 467-80. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.07.004>.
48. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Pediatric Endocrine S. Recommendations From The Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015; 167: 238-45. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>.
49. Brand PL, Molenaar NL, Kaaijk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental Outcome of Hypoglycaemia in Healthy, Large for Gestational Age, Term Newborns. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 78-81. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.039412>.
50. Fong CY, Harvey AS. Variable Outcome for Epilepsy After Neonatal Hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol.* 2014; 56: 1093-9. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12496>.
51. Wong DS, Poskitt KJ, Chau V, Miller SP, Roland E, Hill A, et al. Brain Injury Patterns in Hypoglycemia in Neonatal Encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34: 1456-61. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3423>.
52. Boardman JP, Wusthoff CJ, Cowan FM. Hypoglycaemia and Neonatal Brain Injury. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013; 98: 2-6. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302569>.
53. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of Cerebral Injury and Neurodevelopmental Outcomes After Symptomatic Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics.* 2008; 122: 65-74. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2822>.
54. Arhan E, Ozturk Z, Serdaroglu A, Aydin K, Hirfanoglu T, Akbas Y. Neonatal Hypoglycemia: A Wide Range of Electroclinical Manifestations and Seizure Outcomes. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017; 21: 738-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.05.009>.
55. Filan PM, Inder TE, Cameron FJ, Kean MJ, Hunt RW. Neonatal Hypoglycemia and Occipital Cerebral Injury. *J Pediatr.* 2006; 148: 552-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.015>.
56. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, et al. Neurologic Outcomes of 90 Neonates and Infants with Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatrics* 2001; 107: 476-9. <https://doi.org/10.1542/peds.107.3.476>.
57. Karimzadeh P, Tabarestani S, Ghofrani M. Hypoglycemia-Occipital Syndrome: A Specific Neurologic Syndrome Following Neonatal Hypoglycemia? *J Child Neurol.* 2011; 26: 152-9. <https://doi.org/10.1177/0883073810376245>.
58. Williams AF. Hypoglycaemia of The Newborn: A Review. *Bull World Health Organ.* 1997; 75: 261-90.
59. Chertok IR, Raz I, Shoham I, Haddad H, Wiznitzer A. Effects of Early Breastfeeding on Neonatal Glucose Levels of Term Infants Born to Women with Gestational Diabetes. *J Hum Nutr Diet.* 2009; 22: 166-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2008.00921.x>.
60. Vanhatalo T, Tammela O. Glucose Infusions into Peripheral Veins in The Management of Neonatal Hypoglycemia-20% Instead of 15%? *Acta Paediatr.* 2010; 99: 350-3. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01237.x>.
61. Hegarty JE, Harding JE, Gamble GD, Crowther CA, Edlin R, Alsweiler JM. Prophylactic Oral Dextrose Gel for Newborn Babies at Risk of Neonatal Hypoglycaemia: A Randomised Controlled Dose-Finding Trial (the Pre-hPOD Study). *PLoS Med.* 2016; 13: e1002155. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002155>.
62. Harding JE, Hegarty JE, Crowther CA, Edlin R, Gamble G, Alsweiler JM. Randomised Trial of Neonatal Hypoglycaemia Prevention with Oral Dextrose Gel (hPOD): Study Protocol. *BMC Pediatr.* 2015; 15: 120. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0440-6>.
63. Nicolini U, Hubinont C, Santolaya J, Fisk NM, Coe AM, Rodeck CH. Maternal-Fetal Glucose Gradient in Normal Pregnancies and in Pregnancies Complicated by Alloimmunization and Fetal Growth Retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 924-7. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90753-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90753-9).
64. Croke J, Sullivan M, Ryan-Drover A, Randell E, Andrews W, Aziz K. Two Hour Blood Glucose Levels in at-Risk Babies: An Audit of Canadian Guidelines. *Paediatr Child Health.* 2009; 14: 238-44. <https://doi.org/10.1093/pch/14.4.238>.
65. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in Infancy and Childhood: When An Insulin Level Is Not Always Enough]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2009; 67: 245-54. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.098988>.
66. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310967>.
67. Méder Ü, 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: 1369-72. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-4200>.