

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PREMATURELERDE HİPERGLİSEMİ RİSK FAKTÖRLERİ,
MORBİDİTE VE MORTALİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Asiye GÜNGÖRMÜŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI
UZMANLIK TEZİ

2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PREMATURELERDE HİPERGLİSEMİ RİSK FAKTÖRLERİ,
MORBİDİTE VE MORTALİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Asiye GÜNGÖRMÜŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Gülcan TÜRKER

Etik Kurul Onay Karar No : KÜ GOKAEK 2017 / 11.5

2017

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	3
TEŞEKKÜR.....	5
KISALTMALAR DİZİNİ.....	6
TABLolar DİZİNİ.....	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Yenidoğanda Hiperglisemi Görülme Sıklığı.....	9
2.2. Hiperglisemi Patogenezi.....	9
2.3. Hiperglisemi Nedenleri.....	11
2.3.1. Prematurite ve SGA infantlar.....	11
2.3.2. İatrojenik Hiperglisemi.....	12
2.3.3. İlaçlar.....	12
2.3.4. Stres ve Sepsis	12
2.3.5. Neonatal Diabetes Mellitus	13
2.4. Hiperglisemide Klinik Bulgular ve Laboratuvar Tetkikleri	13
2.5. Hiperglisemiye Bağlı Gelişen Komplikasyonlar	14
2.6. Hiperglisemi Tedavisi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Hastaların Değerlendirilmesi	16
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	17
4. BULGULAR	18
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	18
4.2. Hiperglisemi ile İlişkili Risk Faktörleri	21
4.3. Hiperglisemi Prognoz	22
4.3.1. Hiperglisemi Tedavisi Alanların Prognozla İlişkisi	24
4.3.2. İnsulin Tedavisi Alanların Prognozla İlişkisi	25
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR	35

7. ÖZET	37
8. İNGİLİZCE ÖZET	38
9. KAYNAKLAR	39



TEŞEKKÜR

Pediatri eğitim süresi boyunca bana her zaman destek olan baŐta tez çalıŐmamda her türlü yardım ve desteği esirgemeyen Prof. Dr. Gülcan Türker'e, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Nazan Sarper'e ve emeği geçen tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıŐtığımız tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma; özellikle her zorlukta yanımda olan, dinleyen, destekleyen Dr Nihal Şahin, Dr Aslı Ece Yakıcı ve Dr Meriban Karadođan'a; İzmit denilince ilk aklıma gelecek kişilerden olan, her zaman hayatımda ayrı bir yere koyduğum, ikinci ailem olarak gördüğüm Dr Mine Esin Eruyar ve Dr Tuđrul Eruyar'a ayrıca teşekkür etmek isterim.

YaŐamım boyunca benden sevgi ve ilgisini esirgemeyen, koŐulsuz ve Őartsız beni seven, her yaptığım işte bana destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Asiye Güngörmüş

KISALTMALAR DİZİNİ

GH : Gebelik Haftası

GA : Doğum ağırlığı

PM : Premature

APGAR : Activity and muscle tone, Pulse, Grimace response, Appearance, Respiration

RDS : Respiratuar distres sendromu

BPD : Bronkopulmoner Displazi

ROP : Retinopati

NEK : Nekrotizan enterokolit

IVH : Intraventriküler hemoraji

PVL: Periventriküler lökomalazi

EMR : Erken membran rüptürü

PDA : Patent ductus arteriosus

ASD : Atrial septal defekt

VSD : Ventriküler septal defekt

EKO : Ekokardiografi

TFUS : Transfontanel ultrasonografi

DM : Diabetes Mellitus

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

HT : Hipertansiyon

IVF: In Vitro Fertilizasyon

ICSI: Mikroenjeksiyon

C/S: Sezaryan

NSVY: Normal spontan vajinal yol

O2: Oksijen

OR: Odds Ratio (tahmini rölatif risk veya göreceli olasılıklar oranı)

CI : Confidence interval (Güven aralığı)

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1 : Demografik Özellikler	19
Tablo 2 : Glukoz değerleri ve mayi özellikleri	20
Tablo 3 : Hiperglisemi risk faktörleri	21
Tablo 4 : Hiperglisemide prognoz	23
Tablo 5 : Hiperglisemi tedavisi alanların prognozla ilişkisi	24
Tablo 6 : İnsulin tedavisi alanların prognozla ilişkisi	26
Tablo 7 : Hiperglisemiye yol açan risk faktörlerinin regresyon analizi	27



1- GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan döneminde büyüme ve beyin gelişimi için glukoz desteği ve metabolizması önemlidir. ^(1,2) Glukoz alımında veya kullanımında herhangi bir sorun olması yenidoğanda hipoglisemi veya hiperglisemiye yol açabilir. ^(3,4)

Hiperglisemi, genellikle bir yenidoğanın, endojen glukoz üretimini azaltarak veya periferik glukoz alımını arttırarak parenteral glukoz infüzyonuna uyum sağlayamadığı durumlarda ortaya çıkar. ⁽⁵⁾ Term yenidoğanla kıyaslandığında prematürelde hiperglisemi daha sık görülmesine rağmen mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hiperglisemi özellikle çok preterm bebeklerde sık görülen bir sorundur. Son derece düşük doğum ağırlıklı bebekler arasında neonatal hiperglisemi insidansının % 45 ila % 80 arasında olduğu tahmin edilmektedir. ^(6,7)

Yenidoğan hiperglisemisi için kesin bir tanım yoktur ve yenidoğanlarda kan glukoz düzeyinin üst güven aralığı da bilinmemektedir. Yenidoğanda plazma glukozunun gebelik haftası, doğum ağırlığı veya postnatal yaştan bağımsız olarak 150 mg/dl üzerinde olması hiperglisemi olarak kabul edilmekle birlikte, genellikle plazma glukozunun 180 mg/dl üzerinde olması durumunda belirti ve bulgular görülür. ^(1,3-8,16)

Geçmişte hipergliseminin aşırı glukoz infüzyonuna bağlı olduğu düşünülmekteydi. Ancak günümüzde fazla glukoz üretimi, insülin direnci ve glukoz intoleransına yol açan fizyolojik ve biyokimyasal mekanizmaların yenidoğan hiperglisemisine yol açtığı bilinmektedir. Yenidoğan hiperglisemisi genellikle geçici bir durum olmakla birlikte, morbidite ve mortalite için önemli risk oluşturur. ^(2,9-10) Bazen de ozmotik diürezli glukozüri, elektrolit dengesizliği, ventrikül içi kanama, çok nadiren persistan diabetes mellitus, prematüre retinopatisi ve zeka geriliği gibi uzun dönem komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir. ^(8,11-15)

Bu çalışmada yenidoğan hiperglisemisinin altta yatan nedenleri; hipergliseminin morbidite ve mortalite üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2- GENEL BİLGİLER

YENİDOĞANDA HİPERGLİSEMİ

Yenidoğan hiperglisemisi genellikle geçici olmasına rağmen düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, pretermelerde ve hasta bebeklerde morbidite ve mortalite açısından önemli bir risk faktörü kabul edilmektedir.^(10,11,17)

2.1. Hiperglisemi Görülme Sıklığı

Hiperglisemi hipoglisemi gibi belirti vermediği ve yeterince önemsenmediği için genellikle gözden kaçmaktadır. Bu yüzden klinisyenlerin çoğu yenidoğan hiperglisemisinin hipoglisemiden daha az görüldüğünü zannetmektedir. Çalışmalar hipergliseminin tahmin edilenden daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur.^(10,18-21)

Hiperglisemi insidansı araştırmanın yeri ve zamanına göre değişiklik göstermektedir. Çalışmalarda ortaya çıkan sayısal farklılıklar hastaların seçiminde ve hiperglisemi tanısında kullanılan ölçütlerin benzer olmamasından kaynaklanmaktadır. Literatürde gebelik yaşına bakılmaksızın hiperglisemi için ilk sırada düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, ikinci sırada ise prematüre bebeklerin en büyük riske sahip oldukları ifade edilmiştir.^(8,12)

Yenidoğan bebeklerde hiperglisemi sıklığı % 0.9-2.9 arasında değişmektedir. Bu oranlar damardan glukoz alanlarda % 4.4-5.5'e ulaşmaktadır. Premature bebeklerde % 5.2, düşük doğum ağırlığı (tartı <2500gr) olanlarda % 6.5, çok düşük doğum ağırlığı (tartı <1500gr) olanlarda % 13.9 (damardan glukoz alanlarda % 20-40) ve aşırı derecede düşük doğum ağırlığı olanlarda % 30.8 gibi daha yüksek oranlara çıkmaktadır. Gebelik haftasına göre uygun doğum ağırlığı ve fazla doğum ağırlığı olanlarda yenidoğan hiperglisemi oranları (sırasıyla % 1.8, % 2.3) düşüktür.^(10,18-20,22)

2.2. Hiperglisemi Patogenez

Yenidoğanlarda hiperglisemi gelişiminde farklı mekanizmalar rol oynamaktadır.⁽²⁸⁾ Hiperglisemi tipik olarak yenidoğanın endojen glikoz üretimini azaltarak ya da periferik glukoz alımını arttırarak parenteral glukoz infüzyonuna uyum sağlayamadığı durumlarda

ortaya çıkar. Bu genellikle aşırı prematurite veya sepsis gibi klinik durumlarla ilişkilidir. Hem preterm hem de term bebeklerde glukoz metabolizmasıyla ilgili aşağıdaki gözlemler izlenir.⁽⁵⁾

-Hepatik glukoz üretimi, parenteral glukoz infüzyonu (aminoasitle beraber veya değil), hiperglisemi ve insülinle baskılanır.

-Glukoz üretimi intravenöz lipid infüzyonuyla değişmez.

-Dolaşımdaki insülin konsantrasyonu hiperglisemi ile birlikte artar ve hepatik ve periferik glukoz alımını artırır.

Preterm bebeklerde artmış hiperglisemi riski için mekanizmalar belirsiz olmasına rağmen aşağıdaki faktörler hiperglisemiye katkıda bulunabilir.⁽⁵⁾

-Premature bebeklerin glukoz düzenleyici sistemleri immatürdür (Proinsülinin insüline dönüşümünde kısmi defekt ve relatif insülin rezistansı).^(1,18) Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde uygunsuz insülin yanıtı gözlenebilir. Yapılan bir çalışmada 56 çok düşük doğum ağırlıklı bebeğin 2. ve 6. günler arasında intravenöz glukoz infüzyonu aşamalı olarak maksimum 12 mg/kg oranına kadar arttırıldığında 23 bebek hiperglisemik hale geldi. Bazal insülin düzeyleri hiperglisemik ve öglisemik bebeklerde benzerdi, ancak 23 hiperglisemik bebekten sadece 15 tanesinde normal bir insülin yanıtı görüldü.⁽²³⁾

Hiperglisemik çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde uygunsuz insülin yanıtı, adacık beta hücresinde proinsülinin yetersiz veya bozuk yapımı ile ilişkili olabilir. Yaşamın ilk haftasında 15 hiperglisemik ile 12 normoglisemik ÇDDA bebeği karşılaştıran bir çalışmada; hiperglisemik bebekler normal glisemik bebeklere kıyasla öglisemiye ulaşmak için daha yüksek insülin seviyesine ihtiyaç duymaktadır.⁽²⁴⁾

-Ayrıca premature bebekler insülinin etki edeceği adale ve yağ dokusundaki insülin reseptörleri bakımından da fakirdirler. Bu da yenidoğan hiperglisemisinde bir şekilde rol oynamaktadır.⁽²⁰⁾

-Premature bebeklerde glukoz üretiminin baskılanmasında eksiklik gözlenebilir.

İmmatur bebeklerde glukoz infüzyonuna yanıt olarak endojen glukoz üretiminin baskılanmasında farklılık ya da inkomplet baskılanma olabilir. 25 ile 30 haftalık doğan 10 prematüre bebekte yapılan çalışmada glukoz infüzyonu dakikada 1.7-6.5 mg/kg yükselirken glukoz üretim hızı dakikada 1.4-4.3 mg/kg arasında azalmıştır.⁽²⁵⁾

-Her türlü stres yenidoğan bebeklerde plazma kortizolunu arttırarak hiperglisemi oluşturabilmektedir. Ayrıca stres sırasında ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinler (tümör

nekrozis faktör, interlökin 1 ve 6) ve karşı düzenleyici hormonlar (glukagon ve büyüme hormonu) hiperglisemiye katkı sağlamaktadır.⁽²⁶⁾ Stresin hiperglisemideki rolü ‘700 gr ile 1550 gr arasında tartıya sahip preterm bebeklerde glukoz infuzyonuna metabolik cevap’ adlı çalışmada gösterildi. Kontrol grubu ve stresli kabul edilen ventilasyon ihtiyacı olan bebeklere infuzyon öncesi ve sonrası çeşitli ölçümler yapıldı. Stresli bebeklerin kontrol grubuna göre daha yüksek glukoz ve kortizol düzeyleri olduğu ve hiperglisemi olasılığının daha yüksek olduğu tespit edildi.⁽²⁷⁾

2.3. Hiperglisemi Nedenleri

Genel olarak yenidoğan hiperglisemisi glukoz metabolizmasının spesifik bozukluğundan ziyade klinik bir durumla ilişkilidir ve intravenöz glukoz alan bebeklerde görülür. Hiperglisemi nedenleri:

- 1-Preterm ve SGA infantlarda bozulmuş glukoz homeostazı
- 2-İntravenöz glukoz infüzyonuna bağlı iatrojenik hiperglisemi
- 3-İlaçlar
- 4-Stres
- 5-Neonatal diabetes mellitus (Geçici veya kalıcı)
- 6-Enteral beslenmenin olmayışı: İnkretin salgılanmasının az olması⁽²⁹⁾

2.3.1: Premature ve düşük doğum ağırlıklı infantlar

Glukoz infuzyonu sırasında hiperglisemi preterm bebeklerde özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde (tartı <1500gr) sıktır. Yaşamın ilk haftasında 188 ÇDDA bebeğin glukoz izlemine yönelik prospektif bir çalışmada hastaların %80’inde 8 mmol/l (144mg/dl)’den daha yüksek glukoz seviyeleri gözlemlendi. Hastaların üçte birinde glukoz seviyeleri 10mmol/l (180mg/dl)’den daha yüksek olarak bulunmuştur.⁽²¹⁾

Son derece düşük doğum ağırlıklı (ÇÇDDA) bebeklerde (tartı<1000gr) yüksek glukoz infüzyonu olmaması durumunda bile hiperglisemi gözlenebilir.⁽³⁰⁾

2.3.2: İatrojenik hiperglisemi

Doğumdan sonra beslenemeyen bebeği hipoglisemiden koruyabilecek glukoz infüzyon hızı yaklaşık 5-8 mg/kg/dk'dır. Buna rağmen bazı yenidoğanlarda bu ihtiyaç yaşamın ilk 2-3 gününde 11-12 mg/kg/dk'ya kadar çıkabilmektedir. Özellikle ileri derece pretermelerde ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde intravenöz sıvı infüzyonu sırasında gerekli düzenlemeler yapılmazsa hiperglisemi görülebilir.^(3,31)

2.3.3: İlaçlar

Kortikosteroidler hem glukoneogenezi arttırarak hem de glukojenik yolda görev yapan fosfoenolpirivat karboksilaz gibi enzimleri aktive ederek hiperglisemi yapmaktadır. Total parenteral beslenme sırasında artan plazma serbest yağ asitleri ise periferik glukoz utilizasyonunu azaltmak ve insülinin karaciğerde glukoz yapımını inhibe edici etkisini engellemek suretiyle hiperglisemiye neden olur. Fenitoin verilmesini takiben insülin salınım/insülin sensitivite oranı değişmekte ve hiperglisemi ortaya çıkmaktadır.^(17,32-34)

2.3.4: Stres ve Sepsis

Ciddi hastalıklara stres yanıtı olarak salgılanan hormonlar (epinefrin, kortizol vb) özellikle ventilatöre bağlı prematüre bebeklerde hiperglisemiye neden olabilir. Metabolik asidoza bağlı tedavi alanlarda ve respiratuar distresli bebeklerde artmış hiperglisemi riski ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ameliyat sonrası gözlenen hiperglisemiden de stres yanıtı sorumludur.⁽²⁰⁾

Daha önceden normal kan şekeri konsantrasyonları olan ve glikoz infüzyon hızında herhangi bir değişiklik olmayan bir bebekte hiperglisemi gözlenmesi sepsisin bir göstergesi olabilir. Potansiyel mekanizmalar stres yanıtı, azalmış insülin salınımı ve azalmış periferik glukoz kullanımını içerir.⁽³⁵⁾ ÇDDA preterm bebekte bakteriyel sepsis yerine mantar enfeksiyonunun hiperglisemi ile daha ilişkili olduğu görülmektedir. Bu, tartısı 1250 gr altında olan prematürelere yapılan bir çalışmada 45 fungal enfeksiyon geçiren bebeğin 21'inde; geç sepsis olan 46 bebeğin 11'inde hiperglisemi gelişimiyle gösterildi.⁽³⁶⁾

2.3.5: Neonatal Diabetes Mellitus

Neonatal diabetes mellitus, ilk 6 ayda kontrol edilemeyen hiperglisemi olarak nadir görülen monogenik metabolik bir bozukluktur. Tahmini görülme insidansı 1/300.000-500000 canlı doğumdur. İnsulin bağımlılığının süresindeki farklılığa göre iki farklı klinik fenotip tanımlanmıştır.

1- Geçici Neonatal Diabetes Mellitus

2- Kalıcı Neonatal Diabetes Mellitus

Geçici neonatal DM’de insülin tedavisi tanıdan sonraki 18 ay içinde kesilebilirken, çocuklukta veya yetişkin dönemde yaklaşık % 50’inde tekrar görülebilir. Geçici neonatal DM’li hastaların yaklaşık % 60-70’inde 6q24 bölgesinde anormallik gözlenir. Genellikle sporadiktir, fakat vakaların üçte birinde paternal geçiş gözlenir (paternal duplikasyon, paternal izotomi, metilasyon defekti).

Kalıcı neonatal diabetes mellituslu hastaların çoğunluğu (% 60-70) KATP kanalında mutasyon taşır. Kalıcı neonatal DM’e neden olan diğer genetik defektler azınlıktadır.

Kalıcı ve geçici neonatal DM birbirinden yalnızca klinik özelliklerine göre ayırtılamaz. Öncelikle yapılması gereken insülin ve C-peptid düzeylerinin incelenmesi, ikinci aşama olarak genetik araştırmadır.⁽²⁹⁾

2.4: Hiperglisemide Klinik Bulgular ve Labaratuar Tetkikleri

Yenidoğan hiperglisemisi asemptomatik olup, belirti ve bulgular genellikle altta yatan hastalığa bağlıdır. Erişkinlerde ve daha büyük çocuklarda insülin eksikliğine bağlı gelişen ketozis ve metabolik asidoz bu bebeklerde görülmez. Nadiren hiperglisemi poliüri, osmotik diürece bağlı dehidratasyon, tartı kaybı, elektrolit kaybı, ateş, ketozis ve metabolik asidoz görülebilir.

Semi kantitatif değer olan striple kan şekeri ölçümü izlemde kullanılmalıdır. Tanıyı desteklemek ve tedaviye başlamak için mutlaka plazma ve serum glukoz konsantrasyonu biyokimyasal analiz olarak ölçülmelidir.

Tanıda öncelikle diabetik ketoasidoz açısından kan gazı değerlendirilmesi, serum osmolaritesi, idrar glukoz düzeyi ve sepsisi dışlamak için kan testleri yapılmalıdır.

Persistan açıklanamayan hiperglisemi varlığında da kan insülin ve C-peptid düzeyleri ve genetik araştırmalar neonatal diabet tanısı açısından yapılmalıdır.^(29,37)

2.5: Hiperglisemiye bağlı gelişen komplikasyonlar

Hiperglisemi sepsis ve mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Birçok çalışma prematüre bebeklerde ilk günlerde görülen hipergliseminin mortalite riskini arttırdığını belirtmiştir.^(8,17,38-40)

Plazma osmolaritesinin artışına bağlı intraventriküler kanama görülebilir. Hayatın ilk günlerinde görülen hipergliseminin özellikle prematüre bebeklerde grade 3 ve grade 4 kanama ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^(17,40)

Hiperglisemide ayrıca hiper osmotik diürez artışına bağlı dehidratasyon ve elektrolit imbalansı da görülebilir.⁽²⁹⁾

2.6: Hiperglisemi Tedavisi

Neonatal hiperglisemi sıklıkla kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu için, klinisyenlerin birçoğu yüksek glukoz düzeylerine müdahale etmemektedir. Yenidoğan bebeklerde hangi kan şekeri düzeyinde tedaviye başlanması ve kan şekerinin hangi değerler arasında tutulması gerektiği hakkında fikir birliği yoktur. Fakat hangi amaçla bakılırsa bakılsın kan glukoz düzeyi ≥ 150 mg/dl olan tüm yenidoğanlar hiperglisemi açısından tetkik ve takip edilmelidir.^(23,37,41)

Geçici neonatal hiperglisemi genellikle konservatif tedavi yaklaşımıyla birkaç gün içerisinde çözülür. Neonatal hiperglisemi görülen hastalarda öncelikle altta yatan sepsis gibi nedenler tedavi edilmelidir. Eğer önceden normoglisemik olan bir yenidoğan hiperglisemik hale geliyorsa bu ciddi bir hastalık bulgusu olabilir. Bu nedenle tedavide ilk adım altta yatan nedenlerin tedavi edilmesidir. Tedavide ikinci adım yüksek konsantrasyonda glukoz infuzyonu alıyorsa öncelikli olarak glukoz infuzyon hızı düşürülmelidir. Glukoz infuzyon hızı kademeli olarak 3-5 mg/kg/dk'a kadar düşülmeli, buna rağmen hala glukoz seviyesi > 180 mg/dl üzerinde ise veya osmotik diürez gözleniyorsa sık kan şekeri takibi yaparak insülin tedavisi (0.03-0.05 ünite/kg/saat) başlanabilir.^(42,43) İnsülin tedavisi sadece kan şekerini normale döndürmekle kalmayıp

sepsis riskini azaltmakta, bebeğin kalori ve kilo alımına katkıda bulunmaktadır.⁽⁹⁾ Fakat insülin tedavisi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kullanılmakla beraber hipoglisemi, hipoksemi ve elektrolit dengesizliği gibi bazı metabolik bozukluklar açısından dikkatli olunmalıdır.⁽¹⁸⁾

Neonatal diabetli hastalarda kan şekerinin kontrolü başlangıçta 0.03 ila 0.05 ünite / kg / saat'lik bir intravenöz insülin infüzyonu ile sağlanır. Kan şekeri izlemine göre insülin dozu titre edilir. Dolayısıyla diabetli yenidoğanlar pediatrik endokrinologlar tarafından izlenmelidir. Diabetli yenidoğanda tedavi seçeneği insülin pompası kullanarak sürekli subkutanöz insülin infüzyonu uygulaması olabilir ya da günde bir veya iki kez NPH gibi orta etkili veya glarjin, detemir gibi uzun etkili insülin analogları kullanılabilir. Erken genetik test tüm diabetik yenidoğanlarda yapılmalıdır.⁽⁴²⁾

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için 2007-2013 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan 32 ve altı gebelik haftasındaki kayıtlarına ulaşabildiğimiz prematüre bebekler seçildi.

3.1. Hastaların Değerlendirilmesi

32 ve altı gebelik haftasındaki prematüre bebeklerin ilk 7 güne ait verilerine hasta dosyaları, hemşire gözlemleri, epikriz raporları ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelenerek ulaşıldı.

Hastaların stick yöntemiyle periferik kapiller ölçülen kan şekeri düzeyleri günlük hemşire ve doktor gözlemleri geriye dönük incelenerek kaydedildi. İnsulin tedavisi alan hastalarda bakılmış ise tam kandan biyokimyasal olarak ölçülen kan şekeri düzeyleri kayda alındı.

Kan şekeri yüksekliği (≥ 150 mg/dl) saptanan 96 hasta hiperglisemi grubu, saptanmayan 314 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Hiperglisemi gözlenen hastalar; tedavi almayan, glukoz infüzyon hızı azaltılan ve insülin tedavisi uygulanan hastalar olarak ayrıca gruplandırıldı.

Hastaların gestasyonel hafta, cinsiyet, doğum ağırlığı, APGAR skorlaması, glukoz infüzyon hızı (mg/kg/dakika), aldığı mayi miktarı (ml/kg/gün), annede kronik hastalık, EMR, antenatal steroid tedavisi gibi demografik özelliklerine ait veriler geriye dönük olarak incelenen hasta dosyaları, hemşire gözlemleri ve epikriz raporlarından elde edildi.

Hastaların tanı, tedavi ve takip aşamasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvar tarafından yapılan ilk 7 güne ait laboratuvar tetkik sonuçları geriye dönük olarak incelenerek elde edildi.

RDS tanısı; yaşamın ilk saatinde ortaya çıkıp en az 24 saat boyunca devam eden solunum sıkıntısı, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) dahil mekanik ventilasyon desteği gerektirmesi veya tipik akciğer radyolojik bulguları ile konuldu.

Patent ductus arteriosus tanısı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı tarafından yapılan ekokardiyografik değerlendirme ile konuldu.

Nekrotizan enterokolit tanısı; klinik bulgular ve Bell kriterlerine göre ayakta batin grafisinde intestinal distansiyon ve/veya şüpheli ileus görüntüsü (evre 1), pnömatisis intestinalis/portal vende gaz (evre 2a/2b), asit/pnömooperitonyum (evre 3a/3b) varlığı ile belirlendi.

Kranial ultrasonografi ile Papile kriterlerine göre intraventriküler kanama evrelendirildi. PVL ise De Vries ve arkadaşlarından uyarlanan değiştirilmiş PVL sınıflamasına göre evrelendirildi⁽⁴⁴⁾.

BPD tanısı; postnatal 28.günde oksijen ve/veya yardımcı ventilasyon ihtiyacının devam etmesi ile kondu.

Kocaeli Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından yapılan fundoskopik muayene ile uluslararası ROP sınıflamasına göre prematüre retinopatisi tanısı konulan hastaların verileri dosyadan kayıt edildi.

Sepsis tanısı; klinik ve CRP artışı ile birlikte kan kültür üremesinin eşlik edip etmediğine göre belirlendi. Yaşamın ilk 7 gününde ortaya çıkmışlarda erken sepsis, yaşamın 7-30. gününde ortaya çıkanlar geç sepsis, 30. gününden sonra ortaya çıkanlar çok geç başlangıçlı sepsis olarak değerlendirilip geç sepsis bölümüne dahil edildi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20.0 (SPSS Inc.Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan numerik değişkenlerde Student t testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Kikare analizi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Ortalama \pm standart sapma ve n (%) olarak değerler gösterildi. Hiperglisemiye yol açan risk faktörleri 'Forward Stepwise Conditional Binary Logistic Regresyon Analizi' kullanılarak değerlendirildi. Analize doğum ağırlığı, gebelik haftası, dakika glukoz infüzyon hızı, günlük mayi miktarı ve antenatal steroid tedavisi alındı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi. Prognoz için OR (%95 CI) hesaplandı.

4- BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Hiperglisemi grubunda (kan şekeri ≥ 150 mg gözlenen) 96 bebek ve kontrol grubunda (kan şekeri < 150 mg) olan 314 bebeğin demografik özellikleri tablo 1’de belirtilmiştir. Gebelik haftası ve doğum tartısı hiperglisemi grubunda; kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.0001$). Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p = 0.055$) (Tablo 1).

Hastaların annesinde var olan HT, DM, GDM, preeklampsi ve korioamnionit görülme sıklığı hiperglisemi ve kontrol grubunda birbirinden istatistiksel olarak farklı değildi ($p = 0.532$). Gebelik öyküleri incelendiğinde spontan oluşan gebelik, in vitro fertilizasyon veya mikroenjeksiyon yöntemi açısından hiperglisemi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.500$) (Tablo 1).

Anneye prenatal dönemde uygulanan steroid tedavisi ($p = 0.203$) ve annede EMR varlığı ($p = 0.922$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Sezeryan ve normal spontan vajinal yolla doğum açısından istatistiksel olarak gruplar arasında fark saptanmadı ($p = 0.653$). Hiperglisemi gözlenen grupta 1. ve 5. dakika APGAR skorlaması anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p = 0.007$ ve $p = 0.009$) (Tablo 1).

Postnatal CRP değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.242$) (Tablo 1).

Tablo 1: Demografik Özellikler

	HİPERGLİSEMİ	KONTROL	
	n=96 (%)	n=314 (%)	
*Gestasyonel Hafta	28.7 ± 2.2	29.7± 2.1	p ≤ 0.0001
Cinsiyet			
Kız	51(53.1)	156(49.7)	
Erkek	45(46.9)	158(50.3)	p= 0.055
*Doğum Ağırlığı	1093 ± 358	1355 ± 417	p ≤ 0.0001
Annede Hastalık			
Yok	49(5)	179(57)	
GDM	3(3.1)	7(2.2)	
DM	1(1)	0(0)	
Preeklampsi	26(27.1)	76(24.2)	
Kalp H.	2(2.1)	3(1)	
Korioamnionit	2(2.1)	8(2.5)	
Hipertansiyon	5(5.2)	10(3.2)	
Diğer	8(8.3)	31(9.9)	p= 0.532
Gebelik Oluşumu			
Spontan	77(80.2)	267(85)	
IVF	16(16.7)	41(13.1)	
ICSI	3(3.1)	6(1.9)	p= 0.500
Antenatal Steroid			
Yok	4(4.2)	18(5.7)	
1 Doz	13(13.5)	23(7.3)	p= 0.203
2 Doz Ve Üzeri	66(68.8)	215(68.5)	
Bilinmeyen	13(13.5)	58(18.5)	
EMR			
Yok	67(69.8)	214(68.1)	
<48 Saat	16(16.7)	58(18.5)	
>48 Saat	13(13.5)	42(13.4)	p= 0.922
Doğum Şekli			
Sezeryan	86(89.6)	276(87.9)	
NSVY	10(10.4)	38(12.1)	p= 0.653
*APGAR 1	5.9 ± 1.9	6.5 ±1.7	p= 0.007
*APGAR 5	8 ± 1.3	8.4 ± 1.1	p= 0.009
CRP			
Negatif	66(69.5)	237(75.5)	
Pozitif	29(30.5)	77(24.5)	p= 0.242

Tabloda GDM (Gestasyonel diabetes mellitus), DM (Diabetes mellitus), Kalp H (Kalp hastalığı), IVF (In vitro fertilizasyon), ICSI (Mikroenjeksiyon yöntemiyle gebelik), EMR (Erken membran rüptürü), NSVY (Normal spontan vajinal yolla doğum), CRP (c-reaktif protein) kısaltmaları kullanılmıştır. *Student-t testleri ile analiz yapılmıştır. İşaretsiz olanlar Kikare testi ile analiz edilmiştir. Anlamli olan p değerleri koyu renkle işaretlenmiştir.

Hastaların ilk 7 gün aldıkları mayi miktarı ve glukoz infüzyon hızına göre minimum ve maksimum glukoz düzeyleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Mayi Özellikleri, Kan Şekeri Düzeyleri

	HİPERGLİSEMİ (n= 314)	KONTROL (n= 96)	
Glukoz Maksimum			
1.Gün	180 ± 94.3	100.7 ± 26	p≤ 0.0001
2.Gün	202 ± 104	102.5 ± 21.5	p≤ 0.0001
3.Gün	162.4 ± 93.4	100.7 ± 24	p≤ 0.0001
4.Gün	134.2 ± 68	98.7 ± 19.3	p≤ 0.0001
5.Gün	143 ± 80.9	101 ± 19.5	p≤ 0.0001
6.Gün	129.4 ± 54.9	100 ± 19.5	p≤ 0.0001
7.Gün	129.4 ± 64.5	100.7 ± 20.6	p≤ 0.0001
Glukoz Minimum			
1.Gün	93.3 ± 48	72.4 ± 22	p≤ 0.0001
2.Gün	113.8 ± 46.8	81.8 ± 19.4	p≤ 0.0001
3.Gün	104.5 ± 55.9	82.8 ± 23.7	p≤ 0.0001
4.Gün	88 ± 29	82.2 ± 23.7	p= 0.041
5.Gün	97 ± 34	85.5 ± 19.8	p≤ 0.0001
6.Gün	95 ± 28.8	87.5 ± 18.7	p= 0.007
7.Gün	90 ± 24.9	87.1 ± 19	p= 0.256
Mayi Miktarı			
1.Gün	76 ± 7.8	72 ± 8.7	p= 0.001
2.Gün	83.6 ± 16.3	79.3 ± 13.2	p= 0.013
3.Gün	99.2 ± 18.9	89.7 ± 18.1	p≤ 0.0001
4.Gün	111.7 ± 21.3	96.8 ± 26.7	p≤ 0.0001
5.Gün	119.2 ± 24.2	99.9 ± 32.5	p≤ 0.0001
6.Gün	123 ± 27.7	101.2 ± 37.2	p≤ 0.0001
7.Gün	126.3 ± 28.1	98.8 ± 43.1	p≤ 0.0001
Glukoz İnfüzyon Hızı			
1.Gün	5.4 ± 0.8	5.1 ± 0.7	p= 0.012
2.Gün	5.3 ± 1.1	6.2 ± 7.8	p= 0.284
3.Gün	5.6 ± 1.3	5.7 ± 1.2	p= 0.045
4.Gün	6.2 ± 1.7	5.9 ± 1.6	p= 0.185
5.Gün	6.4 ± 1.7	5.9 ± 2	p= 0.049
6.Gün	6.3 ± 1.6	5.8 ± 2.1	p= 0.030
7.Gün	6.4 ± 1.7	5.5 ± 2.2	p= 0.001

Mayi miktarı cc/kg/gün; GİH (Glukoz infüzyon hızı) mg/kg/dk; kan şekeri değerleri mg/dl olarak hesaplanmıştır. Student-T testi ile analiz yapılmıştır. Anlamli olan p değerleri koyu renkle işaretlenmiştir.

Hastaların ilk 7 günde aldıkları intravenöz mayi miktarları hiperglisemi gözlenen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p= 0.001, p= 0.013 ve 3, 4, 5, 6, 7. gün p ≤ 0.0001) (Tablo 2).

Glukoz dakika infuzyon 1, 3, 5, 6 ve 7. günlerde hiperglisemi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (p= 0.012, p= 0.045, p= 0.049, p= 0.030, p= 0.001). Glukoz infuzyon hızında 2. ve 4. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0.284 ve p= 0.185) (Tablo 2).

4.2. Hiperglisemi ile İlişkili Risk Faktörleri

Tablo 3: Hiperglisemi ile ilişkili risk faktörleri

	HİPERGLİSEMİ n= 96 (%)	KONTROL n= 314 (%)	
Postnatal Steroid			
Tedavi Yok	81 (84.4)	289 (92)	
Tedavi Var	15 (15.6)	25 (8)	p= 0.027
Sepsis			
Yok	22 (22.9)	166 (52.9)	
Erken Sepsis	43 (44.8)	69 (22)	
Geç Sepsis	20 (20.8)	62 (19.7)	
Erken+Geç Sepsis	11 (11.5)	17 (5.4)	p ≤ 0.0001
Kültür Üremesi			
Üreme Yok	92 (95.8)	289 (92)	
Gram (+)	2 (2.1)	9 (2.9)	
Gram (-)	1 (1)	7 (2.2)	
Bilinmeyen	1 (1)	9 (2.9)	p= 0.611
İnotrop Tedavi			
Almayan	32 (33.3)	203 (64.6)	
Dopamin	31 (32.3)	68 (21.7)	
Dobutamin	9 (9.4)	13 (4.1)	
2'li Tedavi	24 (25)	30 (9.6)	p≤ 0.0001
*İnotrop Tedavi Süresi	2.03 ± 2.2	1.16 ± 2	p= 0.001

*Tabloda 2'li tedavi, tedavide dopamin ve dobutamini beraber alan hasta sayısını; parantez içindeki rakamlar yüzde (%) değerlerini ifade etmektedir. İnotrop tedavi süresi ise gün sayısı olarak ifade edilmektedir. *Student-T testleri ile analiz yapılmıştır. İşaretsiz olanlar Kikare testi ile analiz yapılmıştır. Anlamlı p değerleri koyu renkle işaretlenmiştir.*

Hiperglisemi gözlenen grupta postnatal steroid tedavisi alan hasta sayısı kontrol grubuna göre daha fazlaydı ($p= 0.027$) (Tablo 3).

Sepsis hiperglisemi grubunda kontrol grubuna göre daha fazla görüldü. Özellikle erken sepsis hiperglisemi grubunda belirgin olarak daha fazlaydı ($p\leq 0.0001$). Kültür üremelerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.611$) (Tablo 3).

Dopamin, dobutamin tedavisi alan veya ikisininin beraber uygulandığı hasta sayısı hiperglisemi grubunda daha fazlaydı ($p\leq 0.0001$). İnotrop tedavi süresi hiperglisemi grubunda belirgin olarak daha uzundu ($p= 0.001$) (Tablo-3). İnotrop tedavi uygulaması hiperglisemiyle ilişkili bulundu.

4.3.Hiperglisemide prognoz

Hiperglisemi grubunda RDS kontrol grubuna göre ortalama 1.9 kat fazla görüldü [OR(%95 CI) = 1.9(1.1-3.2)] ($p= 0.008$) (Tablo 4).

Solunum destek tedavisi (ventilatör tedavisi) ile hiperglisemi arasında ilişki saptanmadı ($p= 0.081$) (Tablo-4).

PDA hiperglisemi grubunda kontrol grubuna göre ortalama 1.85 kat fazla gözlendi. PDA için OR (%95 CI) değeri 1.85 (1.1-2.9) olarak hesaplandı ($p=0.010$) (Tablo 4).

Hiperglisemi grubunda intraventriküler kanama ve periventriküler lökomalazi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla gözlendi ($p\leq 0.0001$) (Tablo 4).

NEC gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.057$). (Tablo 4).

Hiperglisemi grubunda ROP gelişimi kontrol grubuna göre ortalama 1.8 kat fazla gözlendi [OR(%95 CI) = 1.8(0.8-4)] ($p= 0.001$) (Tablo 4).

Hiperglisemi grubunda BPD kontrol grubuna göre ortalama 2.3 kat fazla görüldü [OR(%95 CI) = 2.3(1.4-3.7)] ($p\leq 0.0001$) (Tablo 4).

Hiperglisemi grubunda 90 günden uzun süre hastane yatışının fazla olduğu gözlendi [OR(%95 CI) = 2.3(0.9-5.7)] ($p= 0.046$) (Tablo 4).

Hiperglisemi grubunda ilk 24 saatteki mortalite ve total mortalite sayılarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlendi ($p= 0.010$ ve $p= 0.006$) (Tablo 4).

Tablo 4: Hiperglisemi prognoz

	HİPERGLİSEMİ n= 96 (%)	KONTROL n= 314 (%)	OR (%95 CI)	
RDS				
Yok	27 (28.1)	136 (43.3)		
Var	69 (71.9)	178 (56.7)	1.9 (1.1-3.2)	p= 0.008
Ventilatör				
Entübe	59 (61.5)	146 (46.5)		
NIMV-CPAP	25 (26)	116 (36.9)		
Hood İçi O2	9 (9.4)	36 (11.5)		
Oda Havası	3 (3.1)	16 (5.1)		p= 0.081
PDA				
Yok	55 (57.3)	224 (71.3)		
Var	41 (42.7)	90 (28.7)	1.85 (1.1-2.9)	p= 0.010
PDA Tedavi				
Yok	55 (57.3)	224 (71.3)		
PDA(+) Tedavi(-)	16 (16.7)	37 (11.7)		
İlaçla Tedavi	25 (26)	51 (16.2)		
Operasyon	0 (0)	2 (0.6)		p= 0.036
IVH				
Yok	43 (44.8)	232 (73.9)		
Grade 1	19 (19.8)	33 (10.5)		
Grade 2	8 (8.3)	17 (5.4)		
Grade 3	4 (4.2)	1 (0.3)		
Grade 4	6 (6.3)	7 (2.2)		
PVL	11 (11.5)	7 (2.2)		
Bilinmeyen	5 (5.2)	17 (5.4)		p≤ 0.0001
NEC				
Yok	77 (80.2)	276 (87.9)		
Var	19 (19.8)	38 (12.1)	1.79 (0.9-3.2)	p= 0.057
ROP				
Yok	73 (76.1)	280 (89.2)		
Var	10 (10.4)	21 (6.7)		
Bilinmeyen	13 (13.5)	13 (4.1)	1.8 (0.8-4)	p= 0.001
BPD				
Yok	52 (54.2)	230 (73.2)		
Var	44 (45.8)	84 (26.8)	2.3 (1.4-3.7)	p≤ 0.0001
Hastane Yatış				
< 90 Gün	87 (90.6)	301 (95.9)		
>90 Gün	9 (9.4)	13 (4.1)	2.3 (0.9-5.7)	p= 0.046
İlk 24 S. Mortalite				
Yok	94 (97.9)	314 (100)	0.23 (0.1-0.2)	p= 0.010
Var	2 (2.1)	0 (0)		
Mortalite				
Yok	82 (85.4)	296 (94.3)		
0-7 Gün	9 (9.4)	8 (2.5)		
7-30 Gün	4 (4.2)	10 (3.2)		
>30 Gün	1 (1)	0 (0)		p= 0.006

Tabloda RDS (Respiratuar distress sendromu), PDA (Patent ductus arteriosus), IVH (İntraventriküler kanama), BPD (Bronkopulmoner displazi), NEC (Nekrotizan enterokolit), ROP (Premature retinopatisi) kısaltmaları kullanılmıştır. Fisher's Kikare testi analizde kullanılmıştır. Anlamlı p değerleri koyu renkle işaretlenmiştir.

4.3.1.Hiperglisemi Tedavisi Alanların prognozla ilişkisi

Hiperglisemi gözlenen 96 hastanın 30'unda hiperglisemi tedavisiz düzeldi. 36 hastada glukoz infuzyon hızı azaltılmasıyla hiperglisemi düzelirken, 30 hastaya insülin tedavisi uygulandı (Tablo 5).

Tablo 5: Hiperglisemide tedavi şeklinin prognoza etkisi

	TEDAVİ ALMAYAN n= 30 (%)	GİH AZALTILAN n= 36 (%)	İNSULİN TEDAVİSİ n= 30 (%)	KONTROL n= 314 (%)	
RDS					
Yok	10 (33.4)	11 (30.5)	6 (20)	136 (43.4)	
Var	20 (66.6)	25 (69.5)	24 (80)	178 (56.6)	p= 0.040
Ventilatör					
Entübe	17 (56.6)	18 (50)	24 (80)	146 (46.5)	
NIMV/NCPAP	9 (30)	11 (30.5)	5 (16.6)	116 (36.9)	
Hood İçi O2	4 (13.3)	5 (13.8)	0 (0)	36 (11.5)	
Oda Havası	0 (0)	2 (5.5)	1 (3.3)	16 (5.1)	p= 0.076
PDA					
Yok	19 (63.4)	24 (66.6)	12 (40)	224 (71.3)	
Var	11 (36.6)	12 (33.4)	18 (60)	90 (28)	p= 0.005
Sepsis					
Yok	10 (33.3)	9 (25)	3 (10)	166 (52.9)	
Erken	10 (33.3)	17 (47.3)	16 (53.4)	69 (22)	
Geç	7 (23.4)	6 (16.7)	7 (23.3)	62 (19.7)	
Erken+Geç	3 (10)	4 (11)	4 (13.3)	17 (5.4)	p≤ 0.0001
Kültür					
Üreme Yok	29 (96.7)	34 (94.4)	29 (96.7)	289 (92)	
Gram(+)	0 (0)	1 (2.8)	1 (3.3)	9 (2.8)	
Gram(-)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	7 (2.4)	
Diğer	0 (0)	1 (2.8)	0 (0)	9 (2.8)	p= 0.880
NEC					
Yok	26 (86.7)	28 (77.8)	23 (76.7)	276 (87.9)	
Var	4 (13.3)	8 (22.2)	7 (23.3)	38 (12.1)	p= 0.16
ROP					
Yok	28 (93.3)	32 (88.9)	23 (76.7)	301 (95.9)	
Var	2 (6.7)	4 (11.1)	7 (23.3)	13 (4.1)	p≤ 0.0001
BPD					
Yok	20 (66.7)	21 (58.4)	11 (36.7)	230 (73.2)	
Var	10 (33.3)	15 (41.6)	19 (63.3)	84 (26.8)	p≤ 0.0001

Tabloda RDS (Respiratuar distress sendromu), PDA (Patent ductus arteriosus), IVH (İntraventriküler kanama), BPD (Bronkopulmoner displazi), NEC (Nekrotizan enterokolit), ROP (Premature retinopatisi), GİH (Glukoz infuzyon hızı) kısaltmaları kullanılmıştır. Fisher's Kikare analizde kullanılmıştır. Anlamlı p değerleri koyu renkle işaretlenmiştir.

RDS hiperglisemi tedavisi alanlarda kontrol grubuna göre daha fazla gözlenirken; en yüksek görülme oranı insülin tedavisi alan grupta saptandı (p=0.040).

Ventilatör destek tedavisi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.076$) (Tablo 5).

PDA hiperglisemi tedavisi alanlarda, özellikle insülin tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.005$) (Tablo 5).

Sepsis hiperglisemi tedavisi alan gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla gözlendi. Özellikle erken sepsis ve erken sepsis ile geç sepsisin beraber görüldüğü hastalar glukoz infuzyon hızı azaltılan ve insülin tedavisi alan grupta belirgin olarak daha yüksekti ($p\leq 0.0001$). Kültür üremesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.880$) (Tablo 5).

NEC açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.16$). ROP ve BPD hiperglisemi tedavisi alan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla gözlendi. BPD ve ROP en yüksek insülin tedavisi alan grupta görüldü ($p\leq 0.0001$) (Tablo 5).

4.3.2.İnsülin tedavisi alanların prognozla ilişkisi

Hiperglisemi gözlenen 96 hastadan 30'u insülin tedavisi aldı. İnsülin tedavisi alan hastaların prognozla ilişkisi tablo 6'da gösterilmiştir.

RDS insülin tedavisi alanlarda almayan gruba göre 2.8 kat fazla gözlendi. [$OR(\%95\ CI)= 2.8(1.1-7)$] ($p= 0.022$) (Tablo 6).

PDA insülin tedavisi alan grupta almayanlara göre ortalama 3.5 kat [$OR= 3.54 (1.6-7.6)$ ve $p= 0.001$]; ilaçla tedavi gerektiren PDA ise ortalama 3.8 kat fazla görüldü [$OR(\%95\ CI) = 3.84(1.7-8.3)$] ($p\leq 0.0001$) (Tablo 6).

NEC açısından insülin tedavisi uygulanan grup ile tedavi almayan grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.121$) (Tablo 6).

İnsülin tedavisi alan grupta almayanlara göre BPD ve ROP daha fazla görüldü ($p\leq 0.0001$). BPD insülinle tedavi edilen grupta insülin tedavisi almayan hastalara göre ortalama 4.2 kat daha yüksekti [$OR(\%95\ CI) = 4.2(1.9-9.3)$] ($p\leq 0.0001$) (Tablo 6).

Tablo 6: İnsulin Tedavisi Alanların Prognozla İlişkisi

	İNSULİN TEDAVİSİ(-) n= 280 (%)	İNSULİN TEDAVİSİ(+) n= 30 (%)	OR (%95 CI)	
RDS				
Yok	157 (41.3)	61 (20)		
Var	223 (58.7)	24 (80)	2.8 (1.1-7)	p= 0.022
PDA				
Yok	267 (70.3)	12 (40)		
Var	113 (29.7)	18 (60)	3.54 (1.6-7.6)	p= 0.001
PDA İlaçla Tedavi				
Yok	317 (83.4)	17 (56.7)		
Var	63 (16.6)	13 (43.3)	3.84 (1.7-8.3)	p≤ 0.0001
NEC				
Yok	330 (86.8)	23 (76.7)		
Var	50 (13.2)	7 (23.3)	2 (0.8-4.9)	p= 0.121
BPD				
Yok	271 (71.3)	11 (36.7)		
Var	109 (28.7)	19 (63.3)	4.2 (1.9-9.3)	p≤ 0.0001
ROP				
Yok	361 (95)	23 (76.7)		
Var	19 (5)	7 (23.3)	0.17 (0.06-0.45)	p≤ 0.0001

-Tabloda RDS (*Respiratuar distress sendromu*), PDA (*Patent ductus arteriosus*), NEC (*Nekrotizan enterokolit*), BPD (*Bronkopulmoner displazi*), ROP (*Premature retinopatisi*) kısaltmaları kullanıldı. Fisher's Kikare Testi ile analiz yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerleri koyu renkle işaretlendi.

'Forward Stepwise Conditional Binary Logistic Regresyon' analizine gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, antenatal steroid tedavisi, mayi miktarı, glukoz infuzyon hızı hiperglisemi risk faktörlerini belirlemek için alındı. Analiz ile hiperglisemide etkili en önemli belirleyicinin doğum tartısı olduğu tespit edildi. Analiz gestasyonel hafta, antenatal steroid tedavisi, mayi miktarı ve glukoz infuzyon hızını risk faktörü olarak reddetti. Regresyon analiz sonucu aşağıda gösterilmektedir (Tablo 7).

Tablo 7: Hiperglisemiye Yol Açan Risk Faktörlerinin Regresyon Analizi

	B Değeri	OR (% 95 CI)	P Değeri
Step 0			
Constant	-1.083	0.33	p≤ 0.0001
Step 1			
Tartı	-0.002	0.99 (0.998-0.999)	p≤ 0.0001
Constant	1.122	3.072	p= 0.010

'Forward Stepwise Conditional Binary Logistic Regresyon Analizi' ne gestasyonel hafta, doğum tartısı, antenatal steroid tedavisi, mayi miktarı, glukoz infuzyon hızı alındı. Analiz hiperglisemide en önemli belirleyicinin doğum tartısı olduğunu tespit etti, diğer risk faktörlerini reddetti.

5- TARTIŞMA

Yenidoğan hiperglisemisi, premature ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde genellikle yaşamın ilk günlerinde görülen bir sorundur.^(12,18,31,45) Görülme sıklığı çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Türkiye’de 2008 ‘de Şen ve arkadaşlarının⁽²²⁾ yaptığı çalışmada prematürelde % 5.2, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 13.9 bulunurken; Aydın ve arkadaşlarının⁽⁴⁶⁾ 2010’da yaptığı çalışmada bu oran term grupta % 4.9, prematüre grupta % 12.7 olarak bulunmuştur. Tahran’da yapılan bir çalışmada %31.7⁽⁴⁷⁾, Texas’da yapılan başka bir çalışmada %88 bulunmuştur.⁽¹²⁾ Sonuçlardaki bu farklılık muhtemelen seçilen hastaların doğum haftasının, doğum tartısının ve hiperglisemiye neden olabilecek risk faktörlerinin çeşitliliğinden kaynaklanmış olabilir. Bilgilerine ulaşabildiğimiz sınırlı sayıda hasta çalışmaya dahil edildiğinden bizim çalışmamızda hiperglisemi görülme sıklığı hesaplanmadı.

Yenidoğan hiperglisemisi ile doğum haftası arasında ters orantı söz konusudur. Doğum haftası azaldıkça hiperglisemi görülme olasılığı artar. Akmal D.M. ve arkadaşlarının⁽⁴⁸⁾ yaptığı bir çalışmada kan glukoz düzeylerinin doğum haftasıyla ters orantısı gösterildi ($r = -0.30$ $p = 0.019$). 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada hiperglisemi gözlenmeyen grupta gestasyonel hafta $27 (\pm 2)$, hiperglisemi gözlenip kan şekeri $< 200\text{mg/dl}$ olanlarda $26 (\pm 2)$, kan şekeri $>200\text{mg/dl}$ olanlarda $24 (\pm 2)$ saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu çalışmaya göre de hipergliseminin gözlendiği gruplarda gestasyonel hafta normoglisemik gruba göre daha düşük saptanmıştır.⁽⁴⁹⁾ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde gestasyonel hafta kontrol grubunda $29.7 (\pm 2.1)$, hiperglisemi grubunda $28.7 (\pm 2)$ saptanmış olup hiperglisemi grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p \leq 0.0001$) (Tablo-1).

Kaynaklarda gebelik yaşına bakılmaksızın doğum tartısı hiperglisemi için öncelikli risk faktörü gösterilirken prematürelilik ikinci sırada yer almaktadır.^(8,12,22) Feng Shun ve arkadaşlarının⁽⁵⁰⁾ yaptığı bir çalışmada hiperglisemik grupla normoglisemik grup arasında doğum tartısı (942 ± 258 gr; 1195 ± 229 gr) açısından iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.037$). Van der Lugt ve arkadaşlarının⁽¹⁴⁾ yaptığı başka bir çalışmada ise doğum tartıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştı ($p = 0.478$). Bizim çalışmamızda hiperglisemik grupta doğum tartısı ortalama 1093 ± 358 gram, kontrol grubunda 1355 ± 417 gram saptandı (Tablo 1). Hiperglisemi grubunda doğum tartısı daha düşük gözlendi

($p \leq 0.0001$). Doğum tartısı bizim çalışmamızda da hiperglisemi için önemli bir etken kabul edildi.

Blanco ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ 2006'da yaptığı çalışmada hiperglisemi gözlenen ve gözlenmeyen grupta cinsiyet açısından fark gözlenmedi ($p= 0.64$). Yine benzer şekilde Sabzehei ve arkadaşlarının⁽⁴⁷⁾ yaptığı çalışmada da farklılık saptanmadı ($p= 0.37$). Bizim çalışmamızda da cinsiyet $p = 0.555$ değeriyle gruplar arasında farklı değildi (Tablo 1).

Antenatal steroid kullanımı ve annede EMR gözlenmesi çalışmamızda hiperglisemi gözlenen ve gözlenmeyen grupta farklılık göstermezken (sırasıyla $p= 0.203$ ve $p= 0.922$); benzer sonuçlar Van der Lugt ve arkadaşlarının⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmada da gözlenmektedir. Bir başka çalışmada da antenatal steroid kullanımı normoglisemik grupta % 87, hiperglisemik gruplarda sırasıyla % 75 ve % 77 saptanmıştır.⁽⁴⁹⁾ Sonuçlar antenatal steroid kullanımının ve annede EMR varlığının hiperglisemi üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir (Tablo 1).

Yoo ve arkadaşlarının⁽⁴⁹⁾ yaptığı çalışmada 1. dakika APGAR skorlamasında hiperglisemi grupları ile normoglisemik grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.09$ ve $p= 0.33$). Feng-Shun ve arkadaşlarının 2001'de, Yoon ve arkadaşlarının 2015'de yaptığı çalışmada 1. dakika APGAR skorlaması hiperglisemi grubunda daha düşük saptandı ($p= 0.04$ ve $p= 0.016$)⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾. 2014 yılında yapılan başka bir çalışmada 5. dakika APGAR skorlaması $p= 0.001$ değeriyle hiperglisemi grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.⁽⁴⁷⁾ Düşük APGAR skoru yenidoğanda perinatal stresin bir göstergesidir. Perinatal stres de yenidoğanda hiperglisemiye yol açabilir.⁽⁵²⁾ Bizim çalışmamızda da 1. ve 5. dakika APGAR skorlaması hiperglisemi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (sırasıyla $p= 0.007$ ve $p= 0.009$) (Tablo 1).

2015 yılında Yoon ve arkadaşlarının⁽⁵¹⁾ yaptığı bir çalışma, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların hiperglisemi açısından 2 ile 7. günler arasında riskli olduğunu gösterdi. Şen ve arkadaşlarının⁽²²⁾ yaptığı başka bir çalışmada hiperglisemi tanı alma yaşı ortalama 4.2 ± 4.1 gün olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hiperglisemi daha çok ilk 3 günde gözlemlendi. Bazı kaynaklarda yaşanan hiperglisemin yüksek glukoz infuzyon hızıyla ilişkili olabileceği savunulsa da⁽³⁰⁾, Dweck ve arkadaşlarının⁽⁶⁾ yaptığı çalışmada düşük glukoz infuzyon hızlarında da hastalarda hiperglisemi gözlemlendiğini gösterdi. Yine Sabzehei ve arkadaşlarının⁽⁴⁷⁾ 2014'te yaptıkları çalışmada hiperglisemi görülme sıklığıyla glukoz

infuzyon hızı arasında belirgin bir ilişki olmadığını gösterdi. Bizim çalışmamızda ilk 3 gün mayi miktarları hiperglisemi grubunda normoglisemik gruba göre anlamlı olarak daha fazla iken; glukoz infuzyon hızları 1. ve 3. günde hiperglisemik grupta daha yüksek saptandı ($p= 0.012$ ve $p= 0.045$). Glukoz infuzyon hızının yüksek olması ya da mayi miktarının fazla olması ilk günlerde gözlenen hiperglisemiye neden olmuş olabilir. Fakat 2. günde hiperglisemi fazla görülmesine rağmen glukoz infuzyon hızları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.284$) (Tablo 2). Bu nedenle glukoz infuzyon hızı her zaman belirleyici faktör olmayabilir. Glukoz infuzyon hızının azaltılmasına rağmen hiperglisemi devam ediyorsa altta yatan sebepler araştırılmalıdır.

Hiperglisemiyle ilişkili postnatal risk faktörlerine baktığımızda kullanılan bazı ilaçların yenidoğanda hiperglisemiye neden olabileceği bilinmektedir. Steroid, diazoksit, aminofilin gibi ilaçların kullanımıyla hiperglisemi arasında yakın ilişki olduğu bazı kaynaklarda belirtilmiştir^(34,53-54). De Carolis'in 2015 yılında İtalya'da yaptığı bir çalışmada hiperglisemi grubunda inotrop kullanımı ($p= 0.02$) ve steroid kullanımı ($p= 0.006$) normoglisemik gruba göre daha fazlaydı.⁽⁵⁵⁾ Sabzehei ve arkadaşlarının⁽⁴⁷⁾ yaptığı çalışmada da dopamin kullanımının hiperglisemi için risk faktörü olduğu ve dopamin kullanımının hiperglisemi grubunda daha yüksek olduğu gözlendi [OR(%95 CI)= 2.19 (1.32-3.65), ($p= 0.003$)]. Bunun aksine Blanco ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ yaptığı çalışmada inotrop kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p= 0.58$). İnotroplar insülin sekresyonunu azaltarak ve insülin yanıtında azalmaya neden olarak kan şekerinde yükselmeye neden olabilir.⁽⁴⁷⁾ Bizim çalışmamızda da postnatal steroid ($p= 0.027$) ve inotrop tedavi kullanımı ($p< 0.0001$) hiperglisemi ile ilişkili bulundu (Tablo 3). Fakat inotrop tedavi kullanımına bağlı mı hiperglisemi gözlendi; yoksa hastaların genel durum kötüleşmesi sonucu yaşadıkları strese bağlı mı hiperglisemi gelişti net olarak açıklanamamaktadır.

Yenidoğan hiperglisemisinin sepsisle ilişkisi birkaç çalışmada gösterildi.^(8,14) Van der Lugt ve arkadaşlarının⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmada sepsis > 1000 gr ağırlığındaki ($p= 0.005$) veya gestasyonel haftası 24-28 hafta olan hiperglisemik bebeklerde ($p= 0.009$) normoglisemik gruba göre daha fazla görüldü. Akmal DM ve arkadaşlarının⁽⁴⁸⁾ yaptığı çalışmada erken sepsis açısından hiperglisemik ve normoglisemik grup arasında fark gözlenmedi ($p= 0.085$). Benzer sonuçlar Blanco ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ 2006'da yaptığı çalışmada da ($p= 0.77$) gözlendi. Bizim çalışmamızda sepsis hiperglisemik grupta daha yüksek oranda gözlendi.

Özellikle erken sepsis hiperglisemi grubunda belirgin olarak daha fazla görüldü ($p < 0.0001$). Kültür üreme sonuçları açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p = 0.611$). Bunun nedeni erken dönem sepsiste çoğu zaman kültür sonuçlarının negatif olması, yani etkeni kültürde üretememek olabilir. Hiperglisemi ve geç sepsis arasındaki ilişkiye baktığımızda Van der Lugt ve arkadaşları 2010 yılında ($p = 0.002$), Ramel ve arkadaşları 2013 yılında ($p = 0.001$), De Carolis ve arkadaşları 2015 yılında ($p < 0.001$) yaptıkları çalışmalarda hipergliseminin geç sepsisle ilişkili olduğunu gösterdiler.^(14,55-56) Sepsis stres yanıtını arttırarak, insülin yapımını azaltıp periferik glukoz tüketiminde azalmaya neden olur. Bunun sonucunda da hiperglisemi gözlenebilir.⁽³⁶⁾

Yenidoğan döneminde hipergliseminin erken ve geç dönem hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir.^(8,12) Sabzehei ve arkadaşlarının⁽⁴⁷⁾ yaptığı çalışmada hipergliseminin RDS ve ona bağlı gelişen komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterildi [OR (%95 CI)= 3.56(2.55-6.93) ($p < 0.001$)]. Hatta RDS'nin hiperglisemi gelişiminde en sık alta yatan hastalıklardan biri olduğunu çalışmasında gösterdi. Benzer şekilde 2010 yılında yapılan başka bir çalışmada da RDS hiperglisemiyle ilişkili bulundu.⁽¹⁴⁾ Kao ve arkadaşlarının⁽⁸⁾ 2006'da çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar üzerinde yaptıkları araştırmada hipergliseminin ventilatörde kalma süresine etkisinin olmadığını gösterdiler. Bizim çalışmamızda RDS hiperglisemi grubunda anlamlı olarak daha fazla gözlenirken ($p = 0.008$); ventilatör destek tedavisi ihtiyacı açısından gruplar arasında fark gözlenmedi ($p = 0.081$) (Tablo 3).

Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve erken doğmuş bebekler germinal matrikste olgunlaşmamış damarlar ve beynin düzenleme sistemlerinde yetersizlik olması nedeniyle hayatın ilk haftasında hiperglisemi ventrikül içi kanama ve ölüm için oldukça fazla risk taşımaktadır.^(14,17,55) Bunun tersine Ramel ve arkadaşlarıyla Yoo ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada hiperglisemi ile IVH arasında ilişki saptanmadı ($p = 0.53$ ve $p = 0.78$)^(49,56). Bizim çalışmamızda IVH ve periventriküler lökomalazi hiperglisemi grubunda anlamlı olarak daha fazla gözlendi ($p < 0.0001$) (Tablo-3).

İncelenen birçok hiperglisemi çalışmasında hiperglisemi ile PDA ilişkisine yer verilmezken, bizim çalışmamızda PDA'nın hiperglisemi grubunda anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptandı [OR(%95 CI)= 1.85 (1.1-2.9) ($p = 0.010$)]. İlaçla tedavi edilen PDA hiperglisemi grubunda anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p = 0.036$) (Tablo 3).

Çalışmamızda NEC açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p= 0.057$). Benzer şekilde iki çalışmada daha NEC ile hiperglisemi birbiriyle ilişkisiz bulundu.^(47,49) Fakat Soghier ve arkadaşları⁽⁵⁷⁾ ile Kao ve arkadaşlarının⁽⁸⁾ yaptıkları çalışma hiperglisemi ile NEC oluşumu arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdi (sırasıyla $p= 0.040$ ve $p= 0.032$).

ROP daha çok prematürelere etkileyen ve çocuklarda görme kaybının önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilen retinanın proliferatif vasküler bir hastalığıdır.⁽⁵⁸⁾ Garg ve arkadaşları⁽⁵⁹⁾ ilk defa 2003 yılında hiperglisemi ve ROP arasındaki ilişkiyi tanımladı. Yine bunu destekleyen fare retinal müller ve mesengial hücreleri üzerinde yapılan çalışmada yüksek kan glukoz düzeyinde VEGF protein ekspresyonunun arttığı gösterildi.⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾ Bu çalışmalara dayanarak hiperglisemi ve ROP ilişkisini gösteren daha fazla çalışma yapıldı ve hiperglisemi gözlenen hastalarda ROP gelişiminin daha fazla olduğu gösterildi.^(12,15,59) Mohamed ve arkadaşlarının⁽⁶²⁾ 2013 yılında yaptıkları çalışmada hiperglisemi süresinin ROP gelişiminde belirleyici bir risk faktörü olduğu ve hipergliseminin görüldüğü her gün insülin tedavisi almayan çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda bu riskin % 7 oranında arttırdığını gösterdi. Sunny ve arkadaşlarının⁽⁶³⁾ 2014'te yaptıkları meta-analiz çalışmasında, 1939 yenidoğanı içeren 9 çalışmadaki ROP gelişen 509 hastanın sonuçları incelendi. Analiz sonuçlarına göre hiperglisemi anlamlı olarak ROP ile ilişkili bulundu (OR= 4.16, $p< 0.0001$). Kontrol grubuyla kıyaslandığında ROP gelişen hastalarda hiperglisemi süresi anlamlı olarak daha uzun ($p< 0.0001$); ortalama glukoz düzeyleri daha yüksek saptandı ($p= 0.0004$). Bizim çalışmamızda da ROP hiperglisemi grubunda anlamlı olarak daha fazla görüldü [OR (%95 CI)= 1.8(0.8-4)] ($p= 0.001$) (Tablo 3).

BPD ve hiperglisemi ilişkisini açıklayan çok fazla çalışmaya rastlanmadı. Blanco ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ 2006'da çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerle yaptığı çalışma hipergliseminin BPD üzerine etkisi olmadığını gösterdi. Bizim çalışmamızda hiperglisemi grubunda BPD görülme oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi [OR (%95 CI)= 2.3 (1.4-3.7), ($p< 0.0001$)] (Tablo 3). BPD ve hiperglisemi ilişkisini göstermek için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda yapılan bazı çalışmalar hipergliseminin hastanede uzun süre yatış üzerine etkisi olmadığını gösterdi.^(8,12) Hays ve arkadaşlarının⁽¹⁷⁾ yaptığı çalışmada hipergliseminin ventrikül içi kanama gözlenenlerde mortaliteyi arttırdığı;

gözlenmeyenlerde de hastanede kalış süresini uzattığı gözlemlendi. Yine başka bir çalışmada hiperglisemi grubunda 28 günden uzun süren hastane yatışının normoglisemik gruba göre daha yüksek olduğu [OR(%95 CI) = 3.56(2.02-6.25) (p< 0.001)] saptandı.⁽⁴⁷⁾ Bizim çalışmamızda 90 günden uzun süre hastane yatışı hiperglisemi grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı [OR(%95 CI)=2.3 (0.9-5.7) (p= 0.046)] (Tablo 3).

Mortalite oranlarına bakıldığında yapılan birkaç çalışmada hipergliseminin mortaliteyi arttırdığı^(17,47,64) ve bunun da hiperglisemin süresiyle ilişkili olabileceği belirtildi.⁽⁶⁴⁾ Van der Lugt ve arkadaşları⁽¹⁴⁾ yaptıkları çalışmada hiperglisemi grubunda % 41, hiperglisemi gözlenmeyen grupta %8 mortalite oranıyla, mortalitenin hiperglisemik grupta daha yüksek olduğunu kanıtlamıştır (p= 0.005). Bununla beraber 3. ve 4. günlerde gözlenen ortalama ve en yüksek kan şekeri değerlerinin mortaliteyle ilişkili olabileceğini; bu nedenle mortalitenin başka yapılan çalışmaların aksine hiperglisemi süresiyle değil hipergliseminin kötü kontrolüyle ilişkili olabileceğini savunmaktadır. Bu çalışmaların aksine Yoo ve arkadaşları⁽⁴⁹⁾ ile Blanco ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ yaptığı çalışmalarda hiperglisemi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p= 0.89 ve p= 0.39). Bizim çalışmamızda hiperglisemik grupta ilk 24 saatte görülen mortalite ve toplam mortalite kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır [sırasıyla (p= 0.010) (p=0.006)] (Tablo 3).

Hipergliseminin kısa dönem etkilerinin yanında uzun dönem etkilerine bakıldığında; muhtemelen hiperglisemi tedavisinin neden olduğu beslenme eksikliğine bağlı olarak 2 yıla kadar boy, tartı ve baş çevresi büyümesinde kalıcı etkiler yapabilmektedir.⁽⁵⁶⁾ Ayrıca Alexandrou ve arkadaşlarının⁽³⁸⁾ yaptığı bir çalışmada ilk 24 saatte düşük doğum ağırlıklı yenidoğanda görülen hipergliseminin ilerleyen dönemde MR görüntüleme beyinde beyaz cevherde hasar yaptığı gözlemlendi. Bu nedenle hipergliseminin tedavi edilmesi önemlidir. Fakat yenidoğanda kan şekeri düzeylerinin hangi aralıkta tutulması gerektiği net olmamakla birlikte, hangi değerlerde hiperglisemi tedavisi başlanması gerektiği ile ilgili de görüş birliği yoktur.⁽⁴¹⁾ Kaynaklarda glukoz infuzyon hızı azaltılmasına rağmen kan şekeri düzeyi 200-250 mg/dl üzerinde dirençli seyrediyorsa^(23,65) veya > 360 mg/dl üzerinde kan şekeri düzeyi gözlemlendiğinde insülin başlanması önerilmektedir.⁽⁹⁾ Bazı çalışmalarda insülin tedavisinin hiperglisemi gözlenen hastalardaki morbidite ve mortalite üzerinde etkin bir değişiklik yapmadığını gösterdi.^(14,65-67) Bizim çalışmamızda da insülin tedavisi alan hastalarla almayanlar karşılaştırıldığında tedavi alanlarda RDS, PDA, BPD ve ROP anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (Tablo 6). NEC açısından iki grup arasında

anlamli farklilik gözlenmemiştir ($p=0.121$). Bunun insülin tedavisinin mi yoksa hipergliseminin mi etkisi olduğu tartışmalıdır.



6- SONUÇLAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan 32 hafta ve altında gestasyonel haftaya sahip olan prematüre bebeklerden kayıtlarına ulaşabildiğimiz hastalar incelendiğinde;

1- Hiperglisemi gözlenen grupta doğum tartısı ve gestasyonel hafta daha düşük saptandı ($p < 0.0001$).

2- Cinsiyet, gebeliğin oluşum şekli (spontan, IVF, mikroenjeksiyon yöntemi), doğum şekli (sezeryan, NSVY), annenin antenatal sorunları GDM, DM veya bazı kronik hastalıklar hiperglisemiyle ilişkisiz bulundu ($p = 0.055$, $p = 0.500$, $p = 0.653$, $p = 0.532$).

3- 1. ve 5. Dakika APGAR skorları hiperglisemi grubunda daha düşük saptandı ($p = 0.007$ ve $p = 0.009$).

4- İlk 7 gün mayi miktarları (sırayla $p = 0.001$, $p = 0.013$ (3,4,5,6,7) günler $p < 0.0001$) ve 1, 3, 5, 6, 7. gün glukoz infuzyon hızları ($p = 0.012$, $p = 0.045$, $p = 0.049$, $p = 0.030$, $p = 0.001$) hiperglisemi grubunda daha yüksek bulundu. Glukoz infuzyon hızları 2. ve 4. günlerde hiperglisemiyle ilişkisiz bulundu ($p = 0.284$, $p = 0.185$).

5- Anneye uygulanan steroid tedavisinin hiperglisemi üzerine etkisi bulunmazken ($p = 0.203$); postnatal steroid tedavisi hiperglisemi ile ilişkili bulundu ($p = 0.027$).

6- Sepsis, özellikle erken sepsis hiperglisemi grubunda fazla görüldü ($p < 0.0001$). Kültür üremeleri ve CRP pozitifliği hiperglisemiyle ilişkisiz bulundu ($p = 0.611$ ve $p = 0.242$).

7- İnotrop tedavi uygulanan hasta sayısı hiperglisemi grubunda daha yüksekti ($p < 0.0001$). İnotrop tedavi süresi hiperglisemi grubunda belirgin olarak daha uzundu ($p = 0.001$).

8- Hiperglisemi gözlenen grupta RDS ($p = 0.008$), IVH ($p < 0.0001$), BPD ($p < 0.0001$), ROP ($p = 0.001$) fazla görüldü. Ventilatör destek tedavisi ve NEC hiperglisemiyle ilişkisiz bulundu ($p = 0.081$ ve $p = 0.057$).

9- PDA hiperglisemi grubunda fazla görüldü [OR(%95 CI) = 1.85(1.1-2.9)] ($p = 0.001$). Özellikle ilaçla tedavi edilen PDA hiperglisemi grubunda belirgin olarak yüksekti ($p = 0.036$).

10- 90 günden uzun süre hastane yatışı hiperglisemi grubunda daha yüksek saptandı [OR(%95 CI) = 2.3(0.9-5.7)] (p= 0.046).

11- Hiperglisemi grubunda ilk 24 saatteki mortalite ve toplam mortalite daha yüksek saptandı (p= 0.010 ve p= 0.006).

12- İnsulin tedavisi alan hiperglisemi grubunda RDS [OR(%95 CI) = 2.8(1.1-7)] (p= 0.022), PDA [OR(%95 CI) = 3.54(1.6-7.6)] (p= 0.001), ilaçla tedavi gerektiren PDA [OR(%95 CI) = 3.84(1.7-8.3)] (p< 0.0001), ROP [OR(%95 CI) = 0.17(0.06-0.45)] (p< 0.0001), BPD [OR(%95 CI) = 4.2(1.9-9.3)] (p< 0.0001) daha fazla gözlemlendi.



7- ÖZET

Amaç: Yenidoğan hiperglisemisi morbidite ve mortalite için önemli risk oluşturur. Bu çalışmada, yenidoğan hiperglisemisinin altta yatan nedenleri, hipergliseminin morbidite ve mortalite üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 32 gestasyonel hafta ve altındaki 96 hiperglisemi, 314 kontrol bebeğin bilgilerine retrospektif dosya taraması yöntemi kullanılarak ulaşıldı.

Bulgular: Hiperglisemi grubunda gebelik haftası ve doğum tartısı (28.7 ± 2.2 ve 1093 ± 358); kontrol grubuna göre (29.7 ± 2.1 ve 1355 ± 417) anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0.0001$). Cinsiyet, prenatal steroid tedavisi, doğum şekli veya EMR açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. 1.ve 5. dakika APGAR skorlaması hiperglisemi grubunda (5.9 ± 1.9 ve 8 ± 1.3), kontrol grubuna (6.5 ± 1.7 ve 8.4 ± 1.1) göre düşük saptandı (sırasıyla $p = 0.007$, $p = 0.009$). İlk 7 gün aldıkları mayi miktarları (sırayla $p = 0.001$, $p = 0.013$ diğer (3,4,5,6,7) günler $p < 0.0001$) ve 1, 3, 5, 6, 7. gün glukoz infuzyon hızları hiperglisemi grubunda daha yüksek bulundu ($p = 0.012$, $p = 0.045$, $p = 0.049$, $p = 0.030$, $p = 0.001$). Glukoz infuzyon hızları açısından 2. ve 4. günlerde gruplar arasında fark saptanmadı. Postnatal steroid tedavisi ($p = 0.027$), inotrop tedavi uygulaması ($p < 0.0001$), sepsis ($p < 0.0001$), RDS ($p = 0.008$), PDA ($p = 0.010$), IVH ($p < 0.0001$), BPD ($p < 0.0001$) ve ROP ($p = 0.001$) hiperglisemi grubunda daha fazla görüldü. NEC açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Hastane yatış süresi hiperglisemi grubunda daha uzundu ($p = 0.046$). İlk 24 saatteki mortalite ve total mortalite hiperglisemi grubunda daha yüksek saptandı (sırasıyla $p = 0.010$, $p = 0.006$).

Sonuç: Hiperglisemisi gelişiminde en önemli risk faktörü olarak doğum ağırlığı belirlendi. Hiperglisemi RDS, PDA, IVH, BPD, ROP ve mortalite artışına yol açtığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, hiperglisemi, prematüre sorunları

8- İNGİLİZCE ÖZET

Introduction and aim: Newborn hyperglycaemia is a major risk for morbidity and mortality. In this study, it was aimed to investigate the effects of the underlying causes of newborn hyperglycaemia and its effect on morbidity and mortality.

Materials and methods: Data from premature newborns under 32 gestational weeks treated in neonatal intensive care unit were studied retrospectively. 96 of the newborns had hyperglycemia and 314 newborns were in the control group.

Results: Gestational age and birth body weight were significantly lower in hyperglycemia group (28.7 ± 2.2 weeks, 1093 ± 358 grams) compared with the control group (29.7 ± 2.1 weeks, 1355 ± 417 grams) ($p < 0.0001$). There was no difference between the groups in terms of gender, steroid treatment applied to the mother, type of delivery or EMR observed in the mother. APGAR scores at first and fifth minutes was lower in the hyperglycemia group (5.9 ± 1.9 and 8 ± 1.37) than in the control group (6.5 ± 1.7 and 8.43 ± 1.1) ($p = 0.007$, $p = 0.009$ respectively). The amount of fluid intake they received in the first 7 days and glucose infusion rates in 1, 3, 5, 6, 7 days were higher in hyperglycemia group. There was no difference between the groups on the 2nd and 4th days in terms of glucose infusion rates ($p = 0.284$, $p = 0.185$). Postprandial steroid treatment ($p = 0.027$), inotropic treatment ($p < 0.0001$), sepsis ($p < 0.0001$), PDA ($p = 0.010$), IVH ($p < 0.0001$), BPD ($p < 0.0001$) were more common in the groups of hyperglycemia. There was no significant difference between the groups in terms of NEC ($p = 0.057$). The hospital stay was longer in the hyperglycemia group ($p = 0.046$). Mortality and total mortality in the first 24 hours were significantly higher in the hyperglycemia group than in the control group ($p = 0.010$, $p = 0.006$, respectively).

Conclusion: Birth weight was determined as the most important risk factor in the development of hyperglycemia. Hyperglycaemia was found to lead to increased RDS, PDA, IVH, BPD, ROP and mortality.

Keywords: Newborn, hyperglycaemia, premature problems

9- KAYNAKLAR

1. Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res* 2007; 68(6) : 265-271
2. Cowett R.M, Loughhead J.L. Neonatal glucose metabolism: diferential diagnoses, evaluation and treatment of hypoglycemia. *Neonatal Network* 2010; 21: 9-19
3. Şimşek DG. Neonatal hiperglisemi. *Turkiye Klinikleri j Pediatr Sci* 2008; 4: 130-136.
4. McGowan JE, Perlman JM. Glucose management during and after intensive delivery room resuscitation. *Clin Perinatol* 2006; 33: 183-196.
5. Kalhan SC, Devaskar SU. Disorders of carbohydrate metabolism. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, ed. *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 9th ed, St. Louis: Elsevier Mosby. 2011. Vol 2, p.1497.
6. Dweck HS, Cassady G: Glucose intolerance in infants of very low birth weight. Incidence of hyperglycemia in infants of birth weights 1,100 grams or less. *Pediatrics* 1974, 53: 189-195.
7. Binder ND, Raschko PK, Benda GI, Reynolds JW: Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with hyperglycemia. *J Pediatr* 1989, 114: 273-280.
8. Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity in mortality in extremely low birth weight infants. *J of Perinatol* 2006; 26: 730-736.
9. Kairamkonda VR, Khashu M. Controversies in the management of hyperglycemia in the ELBW infant. *Indian Pediatr* 2008; 45: 29-38.
10. Pati NK, Maheshwari R, Pati NK, Salhan RN. Transient neonatal hyperglycemia. *Indian Pediatr* 2001; 38: 898-901

11. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR ve ark. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.*2004; 5: 329-336
12. Blanco CL, Baillargeon JG, Marrison RL ve ark. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol* 2006; 26: 737-741
13. Stonestreet BS, Rubin L, Pollak A ve ark. Renal functions of low birth weight infants with hyperglycemia and glucosuria produced by glucose infusions. *Pediatrics* 1980; 66: 561-566
14. Van Der Lugt NM, Smiths Wintjens VE, Van Zwieten PH ve ark. Short and long term outcomes of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow up study. *BMC Pediatr* 2010; 10: 52-58
15. Ertl T, Gyarmati J, Gaal V ve ark. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate* 2006; 89: 56-59
16. Rozance PJ, Hay WW Jr . Neonatal hyperglycemia *Neoreviews* 2010; 11: 632-639
17. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low body weight infants. *Pediatrics* 2006; 118: 1811-1818
18. DiGiacomo JE, William W, Hary JR. Abnormal glucose homeostasis. In: Sinclair JC, Bracken MB 'eds' *Effective care of newborn infant*. First ed. New York. Oxford University Press, 1992; 591-600
19. Tyralla EE, Chen X, Boden G. Glucose metabolism in the infant less than 1100 grams. *J Pediatr* 1994;125: 283-287

20. Louik J, Mitchell AA, Ebsstein MF ve ark. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with %10 dextroz infusion. *Am J Dis Child* 1985;139: 783-786
21. Beardsall K, Vanhaesebrauck S, Ogilvy-Stuart AL ve ark. Prevelans and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: Cohort analyses of the NIRTURE Study. *J Pediatr* 2010.4.032 (doi:10.1016)
22. Şen Y, Kurt N, Doğan Y ve ark. Yenidoğanlarda hiperglisemi sıklığı ve nedenleri. *Türk Ped Arş* 2008; 43: 55-58
23. Meetze W, Bowsher R, Compton J ve ark. Hyperglycemia in extremely- low-birth-weight infants. *Biol Neonate* 1998; 74: 214.
24. Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F ve ark. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2004; 113: 537.
25. Sunehag A, Gustafsson J, Ewald U. Very immature infants (≤ 30 Wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. *Pediatr Res* 1994; 36: 550.
26. Yeung MY. Glucose intolerance and insulin resistance in extremely premature newborns and implications for nutritional management. *Acta Pediatr* 2006; 95: 1540-1547
27. Lilien LD, Rosenfield RL, Baccaro MM ve ark. Hyperglycemia in stressed small premature neonates. *J Pediatr* 1979; 94: 454.
28. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 1992; 67: 357-365
29. Ghirri P, Balsamo A, Massimiliano C. Endocrine diseases of newborn. Giuseppe B, Bracci R, Weindling M (ed) *Neonatology, Italia*, 2016; 979: 967-986

30. Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 1-22
31. Ogilvy Stuart AL, Beardsall K. Management of hyperglycemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F126-131
32. Kalhan SC, Parimi PS. Disorders of carbohydrate metabolism. Faranoff AA, Martin RJ 'ed'. *Neonatal perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant*. Seventh ed. St. Louis: Mosby 2002; 1351-1375
33. Pildes RS, Lilien LD. Metabolic and endocrine disorders. Fanaroff AA, Martin RJ 'ed'. *Neonatal perinatal medicine*. Fifth edth. Chicago: Mosby,1992; 1152-1179
34. Al Rubeaan K, Ryan EA. Phenytoin induced insülin sensitivity. *Diabetes Med*1991;10: 968-970
35. White RH, Frayn KN, Little RA ve ark. Hormonal and metabolic responses to glucose infusion in sepsis studied by the hyperglycemic glucose clamp technique. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 345.
36. Manzoni P, Castagnola E, Mostert M ve ark. Hyperglycaemia as a possible marker of invasive fungal infection in preterm neonates. *Acta Paediatr* 2006; 95: 486.
- 37.Şen Y. Yenidoğan döneminde hiperglisemi. Akçakuş M, Akçurim S, Akıncı A ve ark. Kurtoğlu S 'ed'. *Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları*. Nobel matbaacılık, İstanbul, 2011; 19: 179-183
38. Alexandrou G, Skiöld B, Karlén J ve ark. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125: 584.
39. Stensvold HJ, Strommen K, Lang AM ve ark. Early Enhanced Parenteral Nutrition, Hyperglycemia, and Death Among Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169:1003.

40. Auerbach A, Eventov-Friedman S, Arad I ve ark. Long duration of hyperglycemia in the first 96 hours of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr* 2013; 163: 388.
41. Alsweiler JM, Kuschel CA, Bloomfield FH. Survey of the management of neonatal hyperglycemia in Australia. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 632-635
42. Jain V, Chen M, Menon R.K. Disorders of carbohydrate metabolism. Geason C.A, Devaskar S.U 'ed'. *Avery's Diseases of the Newborn*, 9.basım. Philadelphia: Saunders Elsevier.2012: 1320-1329
43. Hawdon J, Cheetham T, Schenk D.J ve ark. Metabolic and endocrine disorders. Rennie J.M, ed. *Rennie & Robertson's Neonatology*, 5.basım. London: Churchill Livingstone Elsevier. 2012: 849-926
44. Sie LT, Van der Knaap MS, Van Wezwl-Meijler ve ark. Early MR features of hypoxic ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *Am J Neuradiol* 2000; 21: 852-61
45. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD007615
46. Aydın M, Zencirođlu A, Aycan Z ve ark. Yenidoğanda hiperglisemi: Hastalarımızın Demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*.2010; 4(3): 158-164
47. Sabzehei MK, Afjeh SA, Shakiba M ve ark. Hyperglycemia in VLBW infants; incidence, risk factors and outcome. *Arch Iran Med*. 2014; 17(6): 429-434
48. Akmal D.M, Razek A.R, Noha M ve ark. Incidence, risk factors and complications of hyperglycemia in very low birth weight infants. *Egypt Peditr Assoc Gazette*. 2017
49. Yoo HS, Ahn SY, Lee MS ve ark. Permissive hyperglycemia in extremely low birth weight infants. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 450-460

50. Feng-Shun C, Mei-Yung C, Chung-Bin H ve ark. Hyperglycemia in very low birth weight premature infants. *Clin Neonatology*. 2001; 46: 15-21
51. Yoon JY, Chung HR, Choi CW ve ark. Blood glucose levels within 7 days after birth in preterm infants according to gestasyonel age. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Dec; 20(4): 213-219
52. Marquez-Gonzalez H, Munoz-Ramirez MC, Garcia MA ve ark. Hyperglycemia as a risk factor for mortality in critically ill neonates. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014; 52 (Suppl 2): S104-S109.
53. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev* 2003; (1): CD001146.
54. Diderholm B, Ewald U, Gustafsson J. Effects of theophylline on glucose production and lipolysis in preterm infants (≤ 32 weeks). *Pediatr Res* 1999; 45: 674-9
55. De Carolis MP, Rubortone SA, Cocca C ve ark. Hypoglycemia and hyperglycemia in extremely low birth weight infants. *Ital J Pesiater*. 2015; 41(Suppl 1): A7
56. Ramel SE, Long JD, Gray H ve ark. Neonatal hyperglycemia and diminished long-term growth in very low birth weight preterm infants. *J Perinatol* 2013; 33: 882-886
57. Soghier LM, Brion LP. Multivariate analysis of hyperglycemia in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006; 26: 723-725
58. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C ve ark. Childhood blindness: *J AAPOS* 1999; 3(1): 26-32
59. Garg R, Agthe AG, Donohue PK ve ark. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2003; 23(3): 186-194
60. Brooks SE, Gu X, Kaufmann PM ve ark. Modulation of VEGF production by pH and glucose in retinal Muller cells. *Curr Eye Res*. 1998; 17: 875-882

61. Kim NH, Jung HH, Cha DR ve ark. Expression of vasculer endoteliel growth factor in response to high glucose in rat mesengial cells. *J Endocrinol.* 2000; 165:617-624
62. Mohamed S, Murray J.C, Dagle J.M ve ark. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC Pediatr* 2013; 13: 78
63. Sunny C.L, Shu-Min T, Shi-Song R ve ark. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 9091
64. Heimann K, Peschgens T, Kwiecien R ve ark. Are recurrent hyperglycemic episodes and median blood glucose level a prognostic factor for increased morbidity and mortality in premature infants ≤ 1500 g. *J Perinat Med* 2007; 35: 245-248
65. Collins JW Jr, Hoppe M, Brown K ve ark. A controlled trial of insülin infusion and parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with glucose intolerance. *J Pediatr* 1991; 118: 921-7.
66. Bottino M, Cowett RM, Sinclair SC ve ark. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants (Review) Copyright 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley& Sons Ltd.
67. Decaro MH, Vain NE. Hyperglycemia in preterm neonate: What to know, what to do. *Early Hum Dev.* 2011; 19-22. Doi:10.16/J. Earl.Hum.dev; 2011.01.005

