T.C.

ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE DİRENÇLİ VE UZAMIŞ HİPOGLİSEMİ: RİSK FAKTÖRLERİ, İZLEM VE PROGNOZ

Dr. ALPER BAYRAKTAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2019

T.C.

ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE DİRENÇLİ VE UZAMIŞ HİPOGLİSEMİ: RİSK FAKTÖRLERİ, İZLEM VE PROGNOZ

Dr. Alper BAYRAKTAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. H. Canan AYGÜN

SAMSUN-2019

TEŞEKKÜR

Tezimin ve asistanlık sürecimin her döneminde, beraber çalışmakla şanslı olduğum, her fırsatta bana destek olan ve kıymetli yardımlarını esirgemeyen, klinik ve bilimsel açıdan eşsiz katkıları olan, çalışkanlığıyla her daim örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Canan AYGÜN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini özveriyle aktaran başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Kromozom analizi yapılan hastaların sonuçlarına ulaşmamda büyük yardımları olan Uzm. Dr. Ayşegül YILMAZ'a,

Yeri geldiğinde hoca, yeri geldiğinde arkadaş olan; bilgi ve destekleriyle yanımda olan yan dal asistanı abla ve abilerime,

Asistanlık hayatım boyunca, iyi ve zor zamanlarımda hep varlığını ve desteğini hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Koşulsuz destekleriyle ve sevgileriyle her daim yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime,

Hayatımı anlamlandıran biricik eşime ve kızıma

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Alper BAYRAKTAR

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Alper BAYRAKTAR

Doğum Tarihi ve Yeri: 19.11.1988 Samsun

Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans

Derece	**Okul**	**Yıl**
İlk/Orta	Samsun 23 Nisan İlk Öğretim Okulu	1995-2003
Lise	Samsun Anadolu Lisesi	2003-2007
Lisans-Yüksek Lisans	Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	2007-2014

Görevler:

Görev Ünvanı	**Görev Yeri**	**Yıl**
Araştırma Görevlisi	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı	2015-

Projelerde Yaptığı Görevler: Yok.

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler: Yok.

Yayınlar: Yok.

BEYAN

“Yenidoğan Döneminde Dirençli ve Uzamış Hipoglisemi: Risk Faktörleri, İzlem ve Prognoz’’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Alper BAYRAKTAR

20.11.2019

ÖZET

Amaç: Yenidoğan döneminde hipoglisemi en sık saptanan metabolik bozukluk olup; müdahale edilip normal düzeye çıkarılmaz ya da uzun süre düşük seyrederse, kalıcı nörolojik defisit, koma ve ölüm dahil hayati riskleri barındırır. Amacımız yenidoğanda dirençli ve uzamış hipogliseminin nedenlerini, risk faktörlerini ve tedavi stratejilerini belirleyerek kalıcı nörolojik sekele neden olabilecek bu durum hakkında farkındalığı arttırmak ve komplikasyonları önleyebilmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1.1.2011 – 4.9.2019 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) uzamış ve/veya dirençli hipoglisemi tanısıyla izlenip tedavi edilen bebekler alındı. Doğum sonrası takiplerinde hipoglisemi gelişen, iv glukoz infüzyon ihtiyacı 8 mg/kg/dk'nın üstünde olan, iv glukoz desteğine ek olarak medikal veya cerrahi tedavi gerektiren dirençli hipoglisemili olgular ile, 48 saatten uzun süren uzamış hipoglisemili toplam 75 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Bu olguların YYBÜ'deki ve taburculuk sonrası izlemleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 40'ı (%53) kız, 35'i (%47) erkek, gestasyonel yaşları 36,6 ± 2,5 (28-41) hafta, doğum ağırlıkları 2574,6 ± 959,1 (810-4650) gram idi. Hastanemize başvuru yaşı 3,4 ± 6,5 (0-34) gün, hastanede yatış süresi 25,7 ± 15,9 (7-89) gün, taburculuk yaşı 28,8 ± 17,1 (9-89) gündü. Hastaların başvuru anındaki ortalama biyokimya glukoz değeri 31,3 ± 16,1 (0-59) mg/dl, ilk hipoglisemi saptanma zamanı 1,1 ± 4,1 (0-34) gündü. Servis izleminde ölçülen en düşük biyokimya glukoz değeri 23,9 ± 14,2 (0-52) mg/dl, uygulanan en yüksek glukoz infüzyon hızı ortalama 11,6 ± 2,3 (9-20) mg/kg/dk idi. Hastalarda hipoglisemi 12,3 ± 11,5 (3-57) gün devam etti. Hipoglisemi anında eş zamanlı ölçülen serum insülin düzeyleri kullanılarak glukoz/insülin oranı hesaplandığında 46 (%61,3) hastada bu oran <4 idi ve hiperinsülinizm lehine değerlendirildi; uzamış ve dirençli hipogliseminin en sık nedeni olarak belirlendi. Olguların tamamına diazoksit tedavisi verilirken, ikisine (%2,7) totale yakın pankreatektomi yapılması gerekti. Yirmialtı hastaya (%34,7) kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. On (%38,5) olguda kranial MRG normal bulunurken, 16 (%61,5) hastada patolojikti. En sık izlenen patolojik MRG bulguları: Yedi olguda (%43,8) serebral atrofi, dört olguda

(%25) akut hipoglisemik ensefalopati ile uyumlu yaygın akut difüzyon kısıtlamaları ve sinyal değişiklikleri ile dört (%25) olguda izlenen ensefalomalazik değişikliklerdi. Bunlar dışında kortikal nekroz, sitotoksik ödem bulguları belirgin hipoglisemik enfarkt alanları, periventriküler lökomalazi gibi bulgular da izlendi. Yetmişbeş hastanın 19'una (%25,3) başvuru anında ya da servis izlemlerinde konvülziyon saptanması nedeniyle EEG çekildi: Sekizinde EEG (%42) epileptikti, üç (%16) olguda zemin aktivitesinde bozukluk saptandı. Anormal EEG bulgusu olan onbir (15%) olguya servis izlemleri sırasında anti-epileptik tedavi başlandı.

Sonuç: Yenidoğanda hipogliseminin erken dönemde saptanması, hipoglisemiye bağlı ortaya çıkabilecek geri dönüşümsüz merkezi sinir sistemi hasarını önlemede çok önemlidir. Çalışmamızda beyin gelişiminin çok hızlı olduğu yenidoğan döneminde, beyinde hipoglisemiye bağlı lezyonların görülebileceğini, ancak dirençli ve uzamış hipoglisemilerde dahi, zamanında ve etkili medikal ve cerrahi müdahalelerle kalıcı nörolojik sekellerin önlenebileceğini vurgulamak isteriz.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, uzamış-dirençli hipoglisemi, risk faktörleri, hiperinsülinizm, nörolojik izlem, manyetik rezonans görüntüleme, EEG

ABSTRACT

Objective: Hypoglycemia is the most common metabolic disorder in the neonatal period and it might lead to permanent neurological deficits, coma and death when is not normalized and persists for a long time. Our aim is to determine the causes, risk factors and treatment strategies of resistant and/or prolonged hypoglycemia in the newborn and to raise awareness about this condition which may cause permanent neurological sequelae and to prevent complications early.

Material and Method: Babies who had been admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Ondokuz Mayıs Universitey Faculty of Medicine between 1.1.2011- 4.9.2019 and treated with the diagnosis of prolonged and / or resistant hypoglycemia were included in the study. The study group consisted of 75 patients with prolonged hypoglycemia (lasting longer than 48 hours), or patients with resistant hypoglycemia; either requiring medical or surgical treatment in addition to iv glucose infusion or with the need for iv glucose infusion above 8 mg/kg/ min to maintain normoglycemia.

Results: Forty (53%) patients were girls, 35 (47%) were boys. The average gestational age was 36.6 ± 2.5 (28-41) weeks and average birth weight was 2574.6 ± 959.1 (810-4650) grams. The age of admission to NICU was 3.4 ± 6.5 (0-34) days, hospitalization period was 25.7 ± 15.9 (7-89) days, and the age of discharge was 28.8 ± 17.1 (9-89) days. The mean biochemical glucose level on admission was 31.3 ± 16.1 (0-59) mg/ dl, and hypoglycemia was first detected on 1.1 ± 4.1 (0-34) days. The lowest biochemistry glucose value in NICU stay was 23.9 ± 14.2 (0-52) mg/dl and the highest glucose infusion rate to maintain normoglycemia was 11.6 ± 2.3 (9-20) mg/kg/min. Hypoglycemia continued an average of 12.3 ± 11.5 (3-57) days. When the glucose / insulin ratio was calculated using simultaneously obtained blood insulin levels during hypoglycemia, the glucose / insulin ratio was <4 in 46 (61%); which was in favor of hyperinsulinism and hyperinsulinism was the most common etiological factor for persistant/ resistant hypoglycemia in our series. All patients were treated with diazoxide. In two cases (%2,7) subtotal pancreatectomy was also required. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 26 (34.7%) patients. It was normal in 10 (38.5%) and pathological in 16 (61.5%) patients. The

most common pathological cranial MRI results were: Cerebral atrophy in seven (43.8%) patients, diffuse acute diffusion restrictions and signal changes consistent with acute hypoglycemic encephalopathy in four (25%) and encephalomalasic changes in another four (25%). Other common pathological MRI results were: Cortical necrosis, hypoglycemic infarct areas with significant signs of cytotoxic edema and periventricular leukomalacia. EEG was performed in 19 (25.3%) due to convulsions either at the time of admission or in the follow-up. EEG was epileptic in eight (42%) and three (16%) patients had impaired ground activity. Eleven (15%) patients with abnormal EEG results received anti-epileptic treatment in the ward.

Conclusion: Early detection of babies with prolonged and/or resistant hypoglycemia is very important in preventing CNS damage, which may be irreparable. However, even in severe and prolonged hypoglycemia, permanent neurological sequela can be prevented with timely and effective medical and surgical interventions.

Keywords: Newborn, prolonged-resistant hypoglycemia, risk factors, hyperinsulinism, neurological monitoring, magnetic resonance imaging, EEG

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **İ**
ÖZGEÇMİŞ ..... **İİ**
BEYAN ..... **İİİ**
ÖZET ..... **İV**
İÇİNDEKİLER ..... **Vİİİ**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **İX**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **Xİ**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **Xİİİ**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Hipoglisemi 3
2.1.1. Hipogliseminin tanımı 3
2.1.2. Glukoz ölçüm yöntemleri ve glukoz ölçümünü etkileyen faktörler 4
2.1.3. Hipoglisemi için risk faktörü olan durumlar 5
2.1.4. Hipoglisemi taraması yapılması gereken bebekler 8
2.2. Glukoz Dengesinin Substrat, Enzim ve Hormonlarla Düzenlenmesi 9
2.3. Hipogliseminin Sınıflaması 10
2.3.1. Geçici hipoglisemi 13
2.3.2. Dirençli ve uzamış hipoglisemiler 14
2.4. Klinik Bulgular 26
2.5. Uzamış ve Dirençli Hipoglisemide Görülebilecek Olası Sekeller 27
2.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı 28
2.7. Tedavi 30
2.8. Prognoz 33
3. GEREÇ VE YÖNTEM **35**
4. BULGULAR **38**
5. TARTIŞMA **57**
6. SONUÇLAR **73**
7. KAYNAKLAR **79**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAP : American Academy of Pediatrics (Amerikan Pediatri Akademisi)

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

ADH : Anti Diüretik Hormon

ADP : Adenozin difosfat

AGA : Appropiate for gestational age (Gebelik haftasına göre normal doğum ağırlıklı)

ANP : Atriyal Natriüretik Peptid

ATP : Adenozin trifosfat

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BNP : Beyin Natriüretik Peptid

BUN : Kan üre nitrojen (Blood Urinary Nitrogen)

DAB : Diabetik anne bebeği

GİH : Glukoz İnfüzyon Hızı

Cl^- : Klor (Chloride)

GH : Growth Hormon (Büyüme Hormonu)

HİE : Hipoksik İskemik Ensefalopati

GLUT : Glukoz Transporter (Taşıyıcısı)

IGFBP-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1

IUGG : İntrauterin Gelişme Geriliği

IV : İntravenöz

JTK : Jeneralize Tonik-Klonik

K^+ : Potasyum

KAH : Konjenital Adrenal Hiperplazi

LCAD : Uzun Zincirli Acyl-CoA Dehidrojenaz

LGA	: Gestasyon Yaşına Göre >90 Persantil Doğum Ağırlığı Olan
MCAD	: Orta Zincirli Acyl-CoA Dehidrojenaz
MODY	: Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diabet
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntülemesi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Na^+	: Sodyum
$NADH^+$	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NH	: Neonatal Hipoglisemi
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
PES	: Pediatrik Endokrin Topluluğu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PO	: Peroral
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SGA	: Small for gestational age (Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı)
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
TFUSG	: Transfontanel ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
UVK	: Umblikal Ven Kateteri
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Yenidoğanda hipogliseminin nedenleri

Tablo 2: Hiperinsülinizm tanı kriterleri

Tablo 3: Açlık durumunda kanda artan substrat süzeylerine göre hipogliseminin olası tanılarının özet tablosu

Tablo 4: Hastaların genel özellikleri

Tablo 5: Hastaların başvuru anındaki yakınmaları

Tablo 6: Dirençli ve uzamış neonatal hipoglisemili olguların klinik izlemleri

Tablo 7: Antanatal sorunlar

Tablo 8: Annelerin vücut kitle indeksi değerleri

Tablo 9: Dirençli ve uzamış hipoglisemili hastalarda etyoloji

Tablo 10: Hipoglisemik olgularda ek endokrinolojik tetkikler

Tablo 11: Dirençli ve uzamış hipoglisemili olgularda uygulanan tedaviler

Tablo 12: Tanı, ek hastalık ve komplikasyonlara yönelik yapılan tetkikler

Tablo 13: Patolojik MRG'si olan hastalar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hipoglisemiye yanıt olarak insülin sekresyonunun azalması ve anti-insüliner hormonların sekresyonunun artması

Şekil 2: Glikoliz, glukoneogenez, glikojen, fruktoz ve galaktoz metabolizması

Şekil 3: Beckwith-Wiedeman sendromu

Şekil 4: Pankreas hücresi ve insülin salınımında metabolik basamaklar

Şekil 5: Konjenital hiperinsülinizm

Şekil 6: Kromozom analizi yapılan hastalar

Şekil 7: Taburculuğunda pediatrik nöroloji poliklinik kontrolü önerilen hastaların servisten taburculuğu sırasında reçete edilen anti epileptik ilaçlar

Şekil 8: Pediatrik nöroloji izlemindeki hastaların aldığı güncel tedaviler

Şekil 9: Pediatrik endokrinoloji polikliniğine kontrollere gelen hastalara, YYBÜ'den taburcu edilirken hipoglisemiye yönelik reçete edilen ilaçlar

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Merkezi sinir sistemimizin (MSS) enerji metabolizmasının temel yapıtaşı glukozdur. Yenidoğanların anne karnından dış ortama adaptasyon süreçlerinde glukoz metabolizmasında önemli değişiklikler olur. Bu nedenle hipoglisemi yenidoğan döneminde en sık izlenen metabolik bozukluk olup, semptomatik hipoglisemi sıklığı 1-3/1000 canlı doğum olarak bildirilmektedir (1). Yenidoğanlarda hipoglisemiyi tanımlayan eşik kan glukoz değeri için uzlaşı olmamakla birlikte, bu değer genellikle 47 mg/dl olarak kabul edilir (2).

Yenidoğanların enerji gereksinimleri fazladır, ancak bu dönemde substrat miktarlarındaki azlık ve kan şekerinin düzenlenmesinde görevli enzimlerin immatüritesi nedeniyle hipoglisemiye yatkınlık vardır. Özellikle prematüre, small for gestational age (gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı - SGA), LGA, İUGG doğan bebekler; perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu, sepsis gibi durumu olan bebekler hipoglisemi açısından risk altındadır. Enzimlerin matürasyonu, hormonal dengenin sağlanması gibi adaptasyon mekanizmaları gelişinceye kadar, özellikle de doğum sonrası ilk saatlerde, fizyolojik hipoglisemi izlenebilir. Bu durumu yenidoğan endojen substrat kaynaklarını kullanılarak veya dışarıdan beslenme ile kompanse edebilir. İntrauterin dönemde fetüsün glukoz kaynağı plasenta aracılığıyla annesidir. Doğum sonrası bu glukoz desteği ani bir şekilde kesilir ve kan düzeyi yüksek olan insülin hemen baskılanamaz. Bu nedenle yaşamın ilk saatlerinde beliren hipogliseminin normale gelmesi iki gün sürebilir. Bu durum "yenidoğanın geçici hipoglisemisi" olarak adlandırılır. Uzamış hipoglisemi, doğum sonrası 48 saatten uzun süren hipoglisemileri tanımlar. Uzamış hipoglisemiler geçici veya kalıcı olabilir. Geçici uzamış hipoglisemide (örn: SGA bebekler) intravenöz (iv) glukoz desteğine ve ek tedavilere ihtiyaç duyulabilir ancak kendiliğinden tamamen düzelir. Kalıcı uzamış hipoglisemilerde, kan glukoz düzeyi uzun süre düşük seyreder ve kendiliğinden düzelmez, iv glukoz desteğine ek olarak medikal veya cerrahi tedavi gerektirir. Bu durum en sık konjenital hiperinsülinizm vakalarında görülür. Dirençli hipoglisemi kan glukoz düzeyini normal sınırda tutabilmek için gereken yüksek glukoz infüzyonu ihtiyacını (>8 mg/kg/dk) tanımlamak için kullanılır (1,2).

Eğer yenidoğan fizyolojik adaptasyonda gecikme veya beslenememe gibi nedenlerle kan şekerini normal düzeyde devam ettiremezse, gelişen hipoglisemi serebral hasara yol açabilir. Kısa süren geçici veya asemptomatik hipogliseminin bile ağır sekellere yol açtığı bilinmektedir. Dirençli ve uzamış hipogliseminin en önemli sekeli mental retardasyon ve tekrarlayan nöbetlerdir (1). Sonuç olarak, hipoglisemiyi erken saptamak ve doğru bir şekilde yönetip eğer varsa altta yatan nedeni bulabilmek ve uygun tedavi edebilmek, yenidoğanlar için hayati önem arzetmektedir.

Yenidoğanın doğum sonrasında glukoz homeostazının dengede olması annenin glukoz homeostazıyla da bağlantılıdır. Ülkemizde obezite ve diabet oranları son on yılda önemli şekilde artmıştır. Bu durum doğurganlık çağındaki kadınları da etkilemektedir. Ayrıca gestasyonel diabeti saptamaya ve tedaviye yönelik oral glukoz tolerans testi uygulamaları sosyal medya tarafından olumsuz eleştirilere uğramakta ve birçok gebede (dolayısıyla da fetusta) düzensiz ve kontrolsüz kan glukoz düzeyleri izlenmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi YYBÜ'de yatan dirençli ve uzamış hipoglisemili hastaların sıklığını, risk faktörlerini, uygulanan tedavi yöntemlerini, prognozunu belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipoglisemi

2.1.1. Hipogliseminin tanımı

Günümüzde neonatal hipoglisemiyi tanımlayan kesin bir sınır yoktur. Bunun en önemli nedeni yenidoğan döneminde kandaki glukoz düzeyi ile kan şekeri düşüklüğüne bağlı olası semptomların meydana gelmesi arasında paralellik olmamamasıdır. Kan şekeri düzeyi ne kadar düşük olursa veya ne kadar süre düşük seyrederse konvülziyon gibi nörolojik semptomların ortaya çıkacağı hakkında kesin bir bilgi yoktur. Ayrıca bazı yenidoğanlar hipoglisemik olmalarına rağmen asemptomatik olabilirler.

Neonatal hipogliseminin sınırları konusunda Koh ve ark. (3) tarafından 178 pediatrist ile yaptıkları bir anket çalışmasında, term yenidoğanlarda 18-70 mg/dl arasında değerlerin tanımlamada kullanıldığını görmüşlerdir. Bu konuda yazılmış temel kitaplarda ise hipoglisemi tanımlamalarının 18-45 mg/dl aralığında değiştiğini saptamışlardır.

Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics, APA)'ne göre kan glukoz düzeyinin <45 mg/dl olması hipoglisemi olarak kabul edilir.

Pediatrik Endokrin Topluluğu (Pediatric Endocrine Society, PES)'na göre ilk 48 saat içerisinde kan şekerini 50 mg/dl'nin üzerinde tutmaya adapte olamayan bebekler dirençli hipoglisemi adayı kabul edilir. İlk 48 saatten sonra ise kan glukoz düzeyinin >60 mg/dl olmalıdır. 6-8 saatlik açlık sonrası kan şekerini >60 mg/dl'de tutamayan bebekler PES'e göre dirençli hipoglisemi açısından risk altındadır. PES, ilk 48 saat içerisinde yalnızca kan şekeri seviyesinin korunmasını, gerekirse nedenlerin araştırılmasının daha sonra yapılmasını önermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, DSÖ), hipoglisemiyi, kan glukoz düzeyinin 45 mg/dl'nin altında olması olarak tanımlar.

Asemptomatik term yenidoğanlarda kan glukoz düzeyi inatçı olarak 36 mg/dl'nin altında seyretmedikçe veya kısa süreli de olsa 20-25 mg/dl'nin altında seyretmedikçe

kan şekeri düzeyinin yükseltilmesini gerek görmeyen görüşlere ilaveten, her yaşta 50 mg/dl' den düşük kan şekeri düzeyini hipoglisemi olarak değerlendirmek gerektiğini savunan görüşler de vardır. Yaşamın sonraki günlerinde muhtemel nörolojik, fizyolojik ya da entelektüel sekeller göz ardı edildiğinde, çoğu araştırmacı <50 mg/dl kan şekeri düzeyinin şüpheli ve dikkatli bir şekilde tedavi edilmesini önermektedir (1).

Bu bilgilerden yola çıkarak, neonatal hipoglisemide "Hedef Değerler" doğum sonrası ilk 48 saatte beslenme öncesi >50 mg/dl, 48 saat sonrası riskli bebeklerde >60 mg/dl, dirençli ve uzamış kalıcı hipoglisemili olgularda ise >70 mg/dl olarak kabul edilebilir (2).

2.1.2. Glukoz ölçüm yöntemleri ve glukoz ölçümünü etkileyen faktörler

Kan glukoz düzeyi, örneğin alındığı yere göre aynı bireyde değişkenlik gösterebilir. Arteriyel örneklerdeki glukoz düzeyi, venöz ve kapiller örneklerden daha yüksektir. Tam kandan ölçülen glukoz, plazmadan ölçülen glukoza göre göre %10 - %15 daha düşük sonuç verir. Hipoglisemi tanı ve tedavi kararı için plazma glukoz düzeyi kullanılmalıdır. Ayrıca alınmasından tahlil edilmesine kadar geçen süre uzadıkça, glukoz düzeyi eritrositlerin glukozu metabolize etmesine bağlı olarak düşmeye devam eder. Düşüş hızı yaklaşık 5-6 mg/dL/saat olarak kabul edilir, 20 mg/dL/saate kadar çıkabilir (4,5). Bu nedenle hipoglisemi açısından araştırılan hastadan alınan kan en kısa sürede laboratuvara ulaşmalı ve bekletilmeden çalışılmalıdır. Tetkikin hemen yapılamayacağı durumlarda sodyum florid gibi glikoliz inhibitörü içeren tüplere kan alınarak daha sonra çalışılması mümkün olabilir. Polistemik hastalarda da kullanıma bağlı olarak örneklerdeki glukoz düzeyleri düşebilir.

Glukometre ile hasta başı ölçülen kan şekerleri yol göstericidir ancak düşük glukoz değerleri mutlaka laboratuvarda biyokimyasal olarak doğrulanmalıdır. Hasta başlarında kullanılan glukometreler hipoglisemik değerlerde güvenilir değildir. Sürekli cilt altı glukoz takibi için kullanılan cihazların, defalarca kan alınmasını önlemesi nedeniyle prematürelerde kullanılması avantajdır ancak düşük kan glukoz düzeylerinde bu cihazlar güvenilir değildir ve günde en az 4 kez kalibre edilme gereksinimi dezavantaj oluşturmaktadır.

2.1.3. Hipoglisemi için risk faktörü olan durumlar

i. Anneye Ait Nedenler:

a) Gebelik öncesi diabet veya gestasyonel diabet

b) Preeklampsi, eklampsi ve gebelikle ilişkili hipertansiyon

c) İlaç tedavisi (β-blokörler, β-agonist tokolitikler, oral hipoglisemik ajanlar, geç antepartum veya intrapartum dekstroz)

ii. Bebeğe Ait Nedenler:

a)Prematüre doğum

b)LGA ve SGA olmak

c)İUGG

d)Perinatal stres

- Asfiktik doğum, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS)
- Eritroblastozis fetalis
- Polistemi

e) Yoğun bakımda yatan yenidoğanlar (enfeksiyon, sepsis vb)

f) Hipoglisemi açısından bilinen ailesel genetik defekt olması ve/veya hipoglisemili kardeş öyküsü

g) Hipoglisemi ile seyreden sendromlar: Beckwith-Wiedemann Sendromu, Sotos Sendromu, Laron Sendromu, Timothy Sendromu, Kabuki make-up Sendromu, Ondine Sendromu

h) Konjenital kalp hastalıkları

i)Konjenital adrenal hiperplazi, glikojen depo hastalığı, izole büyüme hormonu eksikliği gibi endokrin bozukluklar

j) Glukoz-6-fosfataz enzim eksikliği, glikojen depo hastalıkları, yağ asidi oksidasyon defektleri gibi metabolik bozukluklar

iii. Fizik İnceleme Bulguları

a) Makrozomi, hemihipertrofi, makroglossi ve omfalosel varlığı (Beckwith-Wiedemann Sendromu)

b) Kuşkulu genital yapı, hiponatremi ve hiperpotasemi birlikteliği (Konjenital Adrenal Hiperplazi)

c) Hepatomegali varlığı (Glikojen Depo Hastalığı)

d) Orta hat defekti ve mikropenis varlığı (İzole Büyüme Hormonu Eksikliği) (2).

Tablo 1. Yenidoğanda hipogliseminin nedenleri (6)

	FİZYOLOJİK MEKANİZMA	ANORMALLİK
Geçici Hipoglisemiler	Yetersiz glikojen deposu ve/veya glukoneogenez için yetersiz substrat miktarı	• Prematürite • SGA • IUGG • Perinatal stres (sepsis, asfiksi) • Polistemi
Dirençli ve uzamış Hipoglisemiler	Hiperinsülinizm	• Diabetik anne bebeği • Beckwith-Wiedemann Sendromu • Sotos Sendromu • Konjenital Hiperinsülinizm
	Büyüme Hormonu Eksikliği	• Mozaik Turner Sendromu • Costello Sendromu • Hipopitüitarizm
	Kortizol Eksikliği	• Costello Sendromu • Hipopitüitarizm • Konjenital Adrenal Hiperplazi
	Konjenital Metabolik Bozukluklar	
	• Amino asit metabolizması bozuklukları	• MSUD
	• Glikojen metabolizması bozuklukları	• Karaciğer glikojen depolarının yetersizliği
	• Glukoz metabolziması bozuklukları	• Herediter fruktoz intoleransı • Galaktozemi
	• Yağ asidi metabolizması bozuklukları	• Orta zincirli Açil-CoA Dehidrojenaz Enzim Eksikliği • Kısa zincirli Açil-CoA Dehidrojenaz Enzim Eksikliği • Karnitin Palmitoil Transferaz Enzim Eksikliği (Tip I ve II) • Uzun zincirli β-Hidroksi ve çok uzun zincirli Açil CoA Dehidrojenaz Enzim Eksikliği

2.1.4. Hipoglisemi taraması yapılması gereken bebekler

Sorunsuz bir gebelik ve eylem sorasında doğan, asemptomatik sağlıklı yenidoğanlarda kan şekeri taraması önerilmemektedir. Kan şekeri ölçümü, hipoglisemi için risk faktörü mevcutsa veya bebekte hipoglisemik semptom ve bulgular varsa yapılmalıdır.

SGA (Small for gestational age, gestasyon yaşına göre <10 persantil doğum ağırlığı olan), gebelik haftasına göre doğum ağırlığı <10 persantilde olan bebekleri, LGA (Large for gestational age, gestasyon yaşına göre >90 persantil doğum ağırlığı olan) gebelik hasftasına göre doğum ağırlığı >90 persantilde olan bebekleri, AGA (Appropiate for gestational age, gestasyon yaşına göre 10-90 persantil doğum ağırlığı olan) gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10-90 persantil aralığında olan bebekleri tanımlamak için kullanılır. En iyi prognoz, AGA olan bebeklerdedir (7).

Term bebekler, 38-42. Gebelik haftası aralığında doğan, erken term, 37-38. Gebelik haftasında doğan bebekleri tanımlar. Preterm veya prematüre, <37 gebelik haftasında, postterm ya da postmatür terimleri ise >42 gebelik haftasında doğan bebekler için kullanılır (7).

Tarama zamanını ve süresini risk faktörleri belirler. Diabetik anne bebekleri erken dönemde hipoglisemiye yatkın oldukları için ilk bir saat içinde beslendikten sonra kan şekeri takibine başlanmalıdır. Bu bebeklerde hipoglisemi daha çok ilk 8 saat içinde görülür. Ancak SGA ve/veya prematüre doğan bebeklerde hipoglisemi ilk 36 saatte sık görülür. Diabetik anne bebekleri ve LGA doğan bebeklere doğum sonrası en az 12 saat, SGA ve prematüre doğan bebeklere ise doğum sonrası ilk 24 saat glukoz takibi yapılmalıdır. Risk faktörü olan bebekler, ilk bir saatte beslenmeli, beslendikten bir saat sonra kan şekeri düzeyleri ölçülmeli ve sık kan şekeri takibi yapılmalıdır. Eğer bebek semptomatikse kan şekeri derhal ölçülmelidir.

2.2. Glukoz Dengesinin Substrat, Enzim ve Hormonlarla Düzenlenmesi

Fetal dönemde glukoz ihtiyacı anneden sağlanır. Doğum sonrası dönemde plasental glukoz desteği ani bir şekilde kesilir, hayatın ilk 2-3 saatinde serum glukoz düzeyi dip yapar, yenidoğan acil olarak endojen glukozu mobilize eder. Bu değişimi yenidoğan 3 yolla sağlar: 1) Hormonların değişimi, 2) Hormonların hedef reseptörlerindeki değişim 3) Enzimlerin aktivitesindeki değişimler. Böylelikle yenidoğanda hormonal ve enzimatik adaptasyon gerçekleşir ve düzenli beslenmeyle beraber kan şekeri düzeyi normal seyreder. Eğer bu hormonların salınımında bozukluk olursa veya enzimlerin aktivitesinde yetersizlik görülürse, karaciğerde glikojen ya da yağ depoları yetersizse yenidoğan döneminde hipoglisemi gelişebilir.

İnsülin ve glukagon kan glukoz dengesinin sağlanmasında görevli en önemli hormonlardır. Kandaki insülin seviyesi beslenme sonrası 50-100 µU/ml seviyelerine yükselir ve yükselen kan glukozunu düşürür. Glukoneogenez yoluyla glukozun üretimi engellenir, fazla glukoz karaciğer ve yağ dokusunda glikojen olarak depolanır. Karaciğer ve kas hücreleri glikojene doyduktan sonra lipoliz ve ketogenez inhibe edilir ve lipogenez uyarılarak fazla glukoz yağ olarak depolanır.

Benzer şekilde, açlık durumunda kan insülin seviyesi <5-10 µU/ml olur. Buna bağlı olarak glukoneogenez, lipogenez ve ketogenez uyarılır, böylece hipoglisemi engellenir. Yenidoğanda hayatın ilk birkaç saatinde alanin'den glukoneogenez yoluyla glukoz sentezlenebilir. Glikojenoliz aktive olur, glikojen sentezi engellenir ve karaciğerden kana glukoz geçişi sağlanır. Kandaki serbest yağ asitleri asetoasetat, β-hidroksibütirat gibi keton cisimlerine parçalanır ve beyin dahil vücuttaki bir çok doku tarafından kullanılan alternatif enerji kaynakları üretilmiş olur.

Hayatın ilk saati içerisinde yenidoğanda glukagon salınımında 3-5 kat artış meydana gelir, insülin bazal düzeye iner. Bu hızlı insülin ve glukagon yanıtlarına ek olarak, hipoglisemi devam ederse, hipotalamus sempatik sinir sistemini aktive eder ve adrenal bezlerden epinefrin salınarak karaciğerden kana glukoz geçişi sağlanır. Hipoglisemi devam ederse büyüme hormonu (BH) ve kortizol salınımı da artırılarak vücudun glukoz tüketimi minimuma indirilmeye çalışılır. Adrenalin alfa adrenerjik sistemi uyararır, BH sekresyonu artar ve yenidoğanda düzeyi yüksek bulunur.

Adrenalin lipolizi uyararak kandaki serbest yağ asitlerinin düzeyini artırır ve keton cisimlerinin üretiminde artış görülür

Kan şekeri düştüğü zaman normalde kanda insülin düzeyi düşer. İnsülin karşıtı (anti-insüliner) hormonlar olan glukagon, BH, kortizol ve adrenalinin düzeyi ise yükselir. Bu insülin karşıtı hormonlar, kan glukoz düzeyini çeşitli mekanizmalarla artırmaya çalışırlar:

1) Adrenalin, glukagon: Glikojenoliz meydana gelir.

2) Glukagon, kortizol: Glukoneogenez meydana gelir.

3) Büyüme Hormonu, kortizol, adrenalin: Kas hücrelerine glukoz girişi engellenir.

4) Kortizol: Kas hücrelerinden aminoasiler salınarak glukoneogenez sağlanır.

5) Büyüme hormonu, glukagon, kortizol, epinefrin: Lipoliz uyarılır, yağ asitleri kullanılarak ketogenez oluşturulur.

6) Büyüme hormonu, glukagon, kortizol, epinefrin: Gliserol kullanılarak glukoneogenez sağlanır.

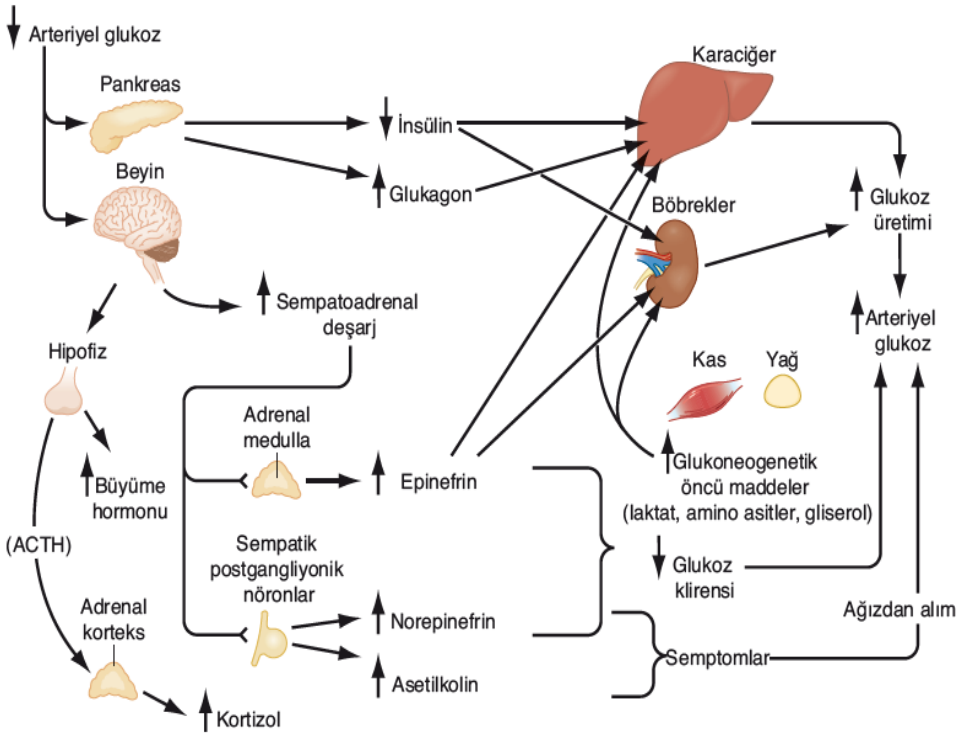
7) İnsülin salınımı inhibe edilir.

Hipopitüitarizme bağlı birden fazla hormonun salgılanım defektinde, izole hormon eksikliğine göre daha ağır hipoglisemi görülebilir.

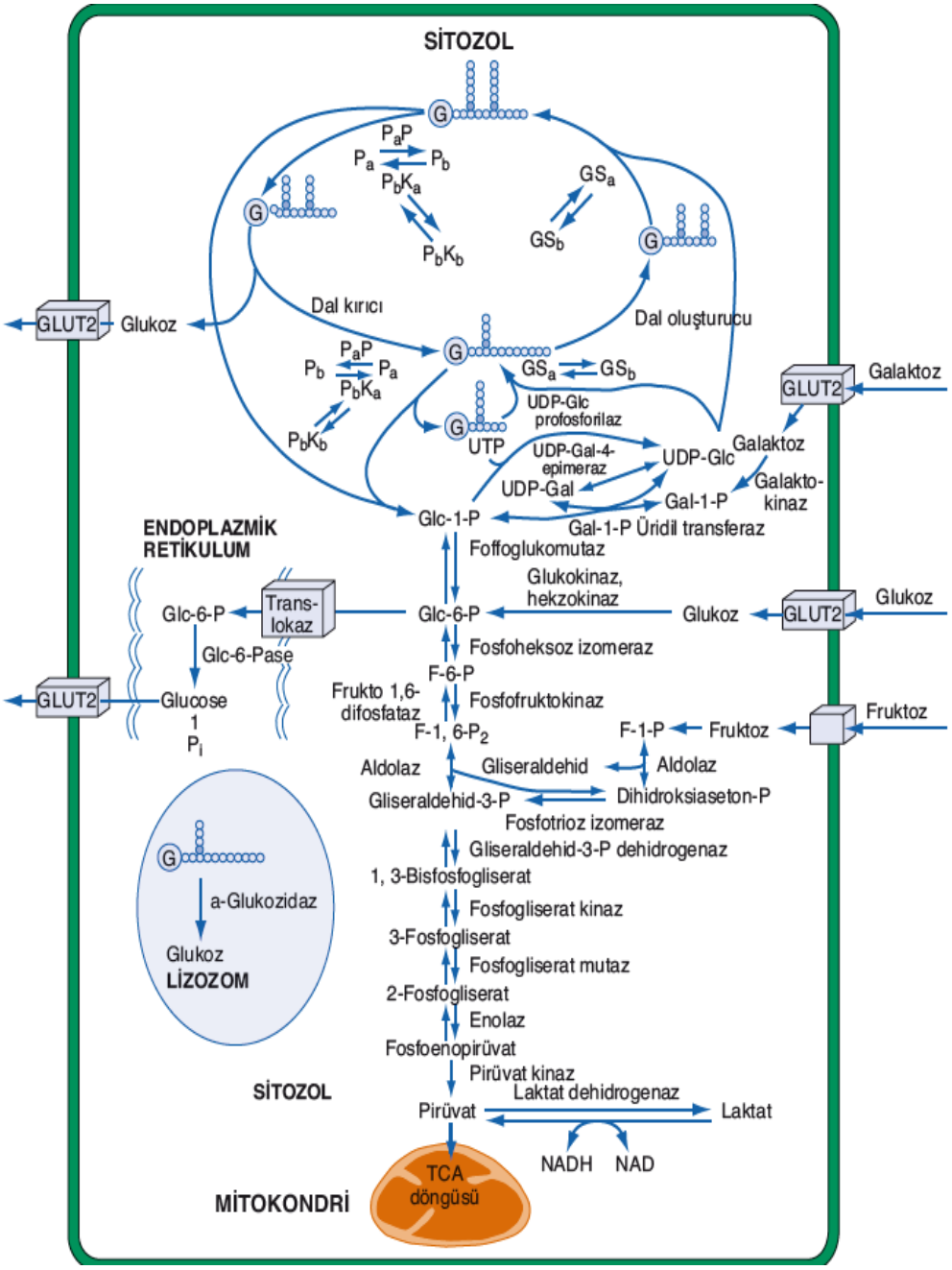
Doğum sonrası dönemde meydana gelen hormonların salınımında ve hormon reseptörlerinde değişim olarak görülen hormonal adaptasyonların yanı sıra, enzimatik değişikliklerle de endojen glukoz üretimi artırılmaya çalışılır. Örneğin doğum sonrası dönemde glikojen sentaz aktivitesi azalır, fosforilaz aktivitesi ise artar. Doğum sonrası hızlı bir şekilde, glukagon düzeyinin artışı ve insülin düzeyinin azalması ile birlikte glukoneogenezde sınırlayıcı bir enzim olan fosfoenolpiruvat karboksikinaz düzeyi yükselir. Anahtar enzimler glukoz homeostazını sağlamada önemli rol oynar.

2.3. Hipogliseminin Sınıflaması

Neonatal hipoglisemi, temel olarak hipogliseminin süresine göre, geçici ve uzamış hipoglisemi olmak üzere ikiye ayrılır. Geçici hipoglisemiler çoğunlukla doğum sonrası ilk 48 saatte düzelir. Doğum sonrası 48 saatten daha uzun süren hipoglisemiler uzamış hipoglisemi olarak adlandırılır. Uzamış hipoglisemiler geçici veya kalıcı olabilirler. Geçici olan uzamış hipoglisemide (örn: SGA bebekler), kan glukoz düzeyi uzun süre düşük seyredebilir, iv glukoz desteğine ve ek tedavilere ihtiyaç duyulabilir ancak daha sonra kendiliğinden tamamen düzelir. Kalıcı olan uzamış hipoglisemilerde, kan glukoz düzeyi uzun süre düşük seyreder ve kendiliğinden düzelmez, iv glukoz desteğine ek olarak medikal veya cerrahi tedavi gerektirir. Bu durum en sık konjenital hiperinsülinizm vakalarında görülür. Dirençli hipoglisemi ise kan glukozunu normal seviyede tutabilmek için gereken yüksek glukoz infüzyonu ihtiyacını tanımlamak için kullanılır (>8 mg/kg/dk). Eğer yenidoğan fizyolojik adaptasyonda gecikme veya beslenememe gibi nedenlerle kan şekerini normal düzeyde devam ettiremezse, hipoglisemi serebral hasara yol açabilir (2).



Şekil 1. Hipoglisemiye yanıt olarak insülin sekresyonunun azalması ve anti-insüliner hormonların sekresyonunun artması (8)



Şekil 2. Glikoliz, glukoneogenez, glikojen, fruktoz ve galaktoz metabolizması

Kısaltmalar; GSa; aktive glikojen sentaz, GSb; inaktive glikojen sentaz, Pa; aktif fosforilaz, Pb; inaktif fosforilaz, PaP; fosforalize a fosfotaz, PbKa; aktif fosforilaz b kinaz, PbKb; inaktif fosforilaz b kinaz, G; glikojenin (glikojen sentezinde primer protein) (9)

2.3.1. Geçici hipoglisemi

2.3.1.1. SGA ve prematüre bebeklerde görülen hipoglisemi

Geçici hipoglisemi normal, sağlıklı yenidoğan bebeklerde görülebilir. Ancak geçici yenidoğan hipoglisemisi çoğunlukla prematüre, SGA, İUGG doğan bebeklerde, doğum asfiksisi yaşayanlarda, diabetik anne bebeklerinde ve diskordan ikizlerde görülür ve selim seyreder.

Prematüre ve SGA doğan bebekler term ve AGA bebeklere göre hipoglisemiye birkaç kat daha fazla yatkındır. Karaciğer glikojeni ve kas proteinlerinin azlığı, lipit depolarının düşüklüğü nedeniyle glukoneogenetik substratlar olan asetoasetat, β-hidroksibütirat gibi substratların yetersiz olması mevcut enerji ihtiyacına cevap veremez ve semptomlar aşikar hale gelir. İntrauterin hayatta plasental beslenme bozukluğu nedeniyle SGA doğabilirler. Enzim immatürasyonu nedeniyle glukoneogenez yetersiz olur, glukoneogenez aktive olunca kandaki alanin, piruvat ve laktat gibi glukoneogenetik substratlar artsa da bunların enzimatik olarak kullanım hızı düşüktür. Alanin glukagon sekresyonunu artırır fakat bu şekilde de kan glukoz seviyesi normal düzeye yükselemez.

Yenidoğanlarda geçici hipogliseminin görüldüğü diğer durumlar perinatal asfiksi, gebelik toksemisi gibi perinatal strese yol açan etmenlerdir. Bu tabloların varlığında hasta ağır hipoglisemik semptomlarla seyredebilir. 6-8 ay ya da daha uzun sürebilse de çoğunlukla bu geçici hipoglisemi tablosu hızlı bir şekilde normale döner.

2.3.1.2. Diabetik anne bebeklerinde hipoglisemi

Gestasyonel diabet gebelerin yaklaşık %2 sinde görülür. Diabetik anne bebekleri (DAB) doğumda iri ve pletoriktirler. Glikojen, lipit ve protein depoları doludur. Diabetik anne bebeği olmak en sık geçici hiperinsülinemik hipoglisemi nedenidir.

Çoğunlukla hiperinsülinizm, bazen de glukagon eksikliği, DAB'de hipoglisemi sebebidir. Bu bebeklerde anneden plasenta aracılığıyla alınan fazla glukoza yanıt olarak normalin üstünde bir insülin cevabı görülür, normal bebeklerde bu atipik yanıt yoktur. Bu durum pankreastaki adacık hücrelerinin hipertrofisi veya hiperplazisine

bağlıdır. Normalde düşük insülin, yüksek glukagon ve epinefrin düzeylerinin olması beklenirken, DAB'de tam tersi olarak kan insülin düzeyi yükselir, karşıt düzenleyiciler olan glukagon ve epinefrin düzeyi düşer ve hipoglisemi riski artar.

Eğer diabetik anneler gebelik boyunca kan şekerlerini regüle edebilirlerse, komplikasyonsuz normal bir bebek dünyaya getirebilirler. Bebeklerin doğum kiloları da normale yakın olur. Dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta ise, bebeklerde hipoglisemi gelişirse, hastaya fazla miktarda glukoz verilmesi durumunda, insülin salgılanmasını daha da artırarak rebound hipoglisemi gelişimine neden olabilir. Bu bebeklerde gereksiz glukoz boluslarından kaçınılmalı, glukoz infüzyon hızı 4-8 mg/kg/dk olacak şekilde, her hastaya uygun glukoz infüzyon hızı belirlenerek normoglisemi sağlanmaya çalışılmalıdır.

Eritroblastozis fetalisli yenidoğanlarda da hiperinsülinemi görülebilir ancak bunun sebebi henüz net olarak bilinmemektedir. Bu hastalar da DAB'leri gibi iri olabilirler.

2.3.2. Dirençli ve uzamış hipoglisemiler

Dirençli hipoglisemi, kan glukoz düzeyini, belirlenmiş hedef kan glukoz düzeyinin üzerinde tutabilmek için yüksek miktarda glukoz infüzyonu yapılması gereken hipoglisemidir. Bu tablonun görüldüğü hastalarda normoglisemiyi sağlamak için glukoz infüzyonu 8 mg/kg/dk'nın üzerine çıkılması gerekir. Altta yatan nedeni saptamak için hipoglisemi anında insülin düzeyinin ölçülmesi ve diğer olası endokrin ve metabolik hastalıkların araştırılması gerekir.

Uzamış hipoglisemi, hipogliseminin 48 saatten uzun sürdüğü durumları tanımlar. Uzamış hipoglisemiler geçici veya kalıcı olabilirler. Geçici uzamış hipoglisemilerde hipoglisemi aylarca sürse bile, kendiliğinden tamamen düzelir. Sıklıkla glukoz infüzyonu yeterlidir ancak bazen ek tedavi verilmesi gerekebilir (örneğin: SGA bebekler). Kalıcı uzamış hipoglisemiler uzun süre devam eden, kendiğinden düzelmeyen hipoglisemilerdir. Yüksek miktarda iv glukoz desteği ve ek medikal veya cerrahi tedavi ihtiyacı vardır (örneğin: konjenital hiperinsülinizm).

2.3.2.1. Hiperinsülinizm

Yenidoğanlarda ve çocuklarda en sık dirençli ve uzamış hipoglisemi nedeni hiperinsülinizm olup, sıklık 1/50.000 canlı doğum olup, yakın akrabalık durumunda oran 1/2500 e kadar yükselebilmektedir (10).

Yenidoğan bebeklerde hipoglisemi anında alınan kan insülin düzeyinin >5 µU/ml olması hiperinsülinizm olarak adlandırılır. Ancak, bazı yazarlar insülin değerinin 2 U/ml'nin üzerinde olmasını, bazı yazarlar ise hipoglisemi anında alınan kanda ölçülebilen herhangi bir insülin düzeyinin olmasını dahi hiperinsülinizm olarak kabul etmektedir. İnsülin düzeyi, µU/ml cinsinden birimle, glukoz düzeyi ise mg/dl cinsinden birimle belirtilir. Hiperinsülinemide, glukoz ve insülinin birbirine oranı genellikle <0,4 tür (1).

Diabetik anne bebeklerinde olduğu gibi yenidoğan döneminde geçici hiperinsülinemik hipoglisemiler görülebilir, ancak hiperinsülinizm sıklıkla dirençli hipoglisemi ile ilişkilidir. Bu hastalarda, normoglisemiyi sağlamak için iv glukoz infüzyonunun 10-15 mg/kg/dk'nın üzerine çıkılması gerekir. Yenidoğan döneminde en sık dirençli hipoglisemi nedeni hiperinsülinizmdir. İntrauterin dönemde salgılanan aşırı insülin, vücutta anabolik etkiler oluşturarak makrozomiye neden olur. Hiperinsülinizme bağlı bulgular yenidoğan döneminden hasta 18 aylık olana kadar olan herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir, sonraki dönemlerde ise daha nadir görülür.

Hiperinülinemik hipoglisemi durumlarında, bebeğin iştahı artar ve normalden fazla beslenme ihtiyacı duyabilir çünkü hipoglisemi için gerekli açlık süresi hiperinsülinizmli hastalarda kısalmıştır. Hipoglisemiye bağlı irkilmeler, belli belirsiz nöbetler sık görülür.

Glukoz, pankreasın β hücrelerine GLUT-2 aracılığıyla taşınır. GLUT-2 insülinden bağımsız olarak çalışır. Glukoz pankreasın β hücresine girdikten sonra glukokinaz enzimi aracılığıyla fosforile edilerek glukoz-6-fosfat meydana gelir. Bu şekilde glukoz ATP üretebilecek hale gelir. Nihai olarak gerçekleşen ATP artışı, pankreasın β hücrelerindeki ATP-duyarlı potasyum (KATP) kanallarını kapatır. KATP kanalı iki

alt üniteden oluşur. Bunlar Kir 6.2 kanalı ve sülfonilüre reseptörü (SUR) olarak bilinen iki alt komponentleridir. Kir 6.2 kanalı bir potasyum kanalıdır ve potasyumun hücre içine girişini sağlar. Sülfonilüre reseptörü ise düzenleyici olarak rol oynayan bir komponenttir. KATP normalde açık halde bulunur, ATP üretimi arttıkça KATP kapanır. Kanalın kapanması durumunda hücre içi potasyum düzeyi artar ve hücre zarı depolarize olur. Bu durum voltaj bağımlı kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarının açılarak hücreye Ca^{2+} geçişine neden olur ve insülin hücre içinden hücre dışına egzositoz yoluyla salınır.

Normal, sağlıklı bir yenidoğanda hipoglisemi varlığında kan insülin düzeyi <5 µU/ml'dir. Hipoglisemiye uygun olarak insülin düzeyi baskılanır. Hiperinsülinizmde ise kan insülin düzeyi hipoglisemi esnasında uygunsuz şekilde yükselir, 5 µU/ml'nin üzerine çıkar. Hipoglisemi sırasında görülen hiperinsülinemi kan glukoz düzeyini düşürse de, glukagon salınımının artması sonucu mevcut glukoz değerinin 40 mg/dl'nin üstünde artışı, glikojenolitik yolakların düzgün çalıştığını gösterir.

Hiperinsülinemi durumunda insülin insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1'in (IGFBP-1) salınımını inhibe etttiğinden kanda IGFBP-1 düzeyi düşüktür. Normal bir bebekte açlık hipoglisemisinde insülin düzeyi düşük olacağından IGFBP-1 düzeyi yüksektir. Dolayısıyla IGFBP-1 kan düzeyi, hiperinsülinizmin tanısında yardımcı kriter olarak kullanılabilir. Ayrıca, kanda keton düzeyleri ve serbest yağ asitlerinin de düzeyleri düşüktür, ketoasidoz görülmez. Kanda proinsülin ve C-peptid seviyeleri artmıştır. Munchausen by proxy olarak adlandırılan, ailelerin dışarıdan bebeklere insülin uyguladığı istismar durumlarında C-peptit düşük bulunur ve endojen hiperinsülinemi ile ayrımda kullanılır. Seyrek olarak insülinomimetik etki gösteren insülin otoantikorları veya insülin reseptör otoantikorları da hipoglisemiye neden olabilir. Tümöral hücrelerin bazıları IGF salgılayarak kan şekeri düşüklüğüne neden olabilirler.

Tablo 2. Hiperinsülinizm tanı kriterleri (hipoglisemisi esnasında alınan kanda glukoz seviyesi: <50 mg/dl) (2)

1. Hiperinsülinemi (hipoglisemi anında plazma insülin düzeyi >5 µU/ml)
2. 0,5 – 1 mg im ya da iv glukagona 15-45 dk içerisinde >30 mg/dl glukoz artışı yanıtı
3. Normoglisemiyi sağlamak için >8 mg/kg/dk hızında iv glukoz verilmesi

Destekleyici bulgular:

- Kan β-hidroksibütirat düzeyi <2mmol/L
- Kan serbest yağ asitleri <1,5 mmol/L (1,5 mEq/L)

Kanda serbest yağ asitleri yüksek ve β-hidroksibütirat düzeyleri düşükse, yağ asidi oksidasyon defektleri ve karnitin metabolizmasındaki defektler açısından tetkik edilmelidir. Doğum sonrası ilk 48 saatte fizyolojik hiperinsülinizm nedeniyle kan serbest yağ asitleri ve β-hidroksibütirat düzeylerinin değerlendirmek güçtür. Araştırma, hipoglisemi devam ediyorsa doğum sonrası 48. Saatten sonra yapılmalıdır (11).

Hiperinsülinemi, difüz β-hücre hiperplazisine ya da fokal β-hücreli mikroadenoma bağlı olarak gelişebilir. Yenidoğan döneminde ya da ileri dönemlerde görülen hiperinsülinizm olgularının %50 oranında nedeni fokal mikroadenomlardır. Bu tablo sporadik olarak görülebileceği gibi, otozomal resesif olarak kalıtılabilir. Pankreatik artere, insülin sekresyonuna yol açan maddelerin infüzyon yoluyla verilmesi sonrası gelişen cevabın şekli ile difüz β-hücre hiperplazisi ile fokal β-hücreli mikroadenoma ayrımı yapılabilir. Fakat bu gibi invaziv uygulamalar günümüzde kullanılmamaktadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile 18-floro-L-dopa kullanılarak pankreasta difüz ya da fokal floresan tutulumu ile daha yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayrım yapılabilir. Altın standart olarak kullanılan yöntem ise operasyon sonrası yapılan histolojik sınıflamadır. Difüz hiperplazide hücre çekirdeği büyük görülür, fokal adenomatöz lezyonların çekirdeği ise daha küçüktür. Fokal

formda mikroadenomalar lokal eksizyonla çıkarılır ve sonrasında nüks nadiren görülür. Difüz adacık hücre hiperplazisinde ise pankreasın %90'ının alınması önerilir. Bu tama yakın pankreatektomi sonrası genellikle hastalarda insülin bağımlı diabet gelişir. Eğer totale yakın pankreatektomi sonrası hala hipoglisemi devam ediyorsa ve diazoksit, glukagon veya somatostatin gibi medikal tedavilerle yine cevap alınamıyorsa, bırakılan pankreas parçası da geri alınır.

Difüz β-hücre hiperplazisi veya fokal β-hücreli mikroadenom, genetik defektler sonucu gelişebilir. Konjenital hiperinsülinizm ile ilişkili 9 farklı gende mutasyon belirlenmiştir. Bunlar: ABCC8 (SUR1 geni), KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF4A, HNF1A ve UCP2 genleridir. KATP kanallarının subunitleri olan SUR ve Kir6.2 genleri, 11. kromozomun kısa kolunda birbirine yakın yerde kodlanmıştır. Bu genlerdeki defektler, potasyum kanallarında soruna neden olarak, hipoglisemi anında anormal insülin salgılanmasına neden olur. Enzimatik düzeyde ise glukokinaz ve glutamat dehidrogenazda mutasyonlar gelişebilir. Bu durumlarda da potasyum kanalları kapanarak aşırı düzeyde insülin sekresyonu meydana gelir.

İnsülin transkripsiyon faktör HNF4 alfa, yağ asidi metabolizmasında rol oynayan bir proteindir. İnsülin transkripsiyon faktör HNF4 alfa ve mitokondriyal gen kompleksinin UCP-2 proteininde meydana gelen genetik mutasyonlar da hiperinsülinemiye neden olur ve hipoglisemi gelişir. Pankreatik β hücresindeki piruvat kanal SLC16A1'de meydana gelen mutasyonlar nedeniyle, piruvat üretiminin arttığı egzersiz gibi durumlarda insülin salınımı artar ve egzersizle indüklenen hipoglisemi meydana gelir. Pankreatik β hücrelerinin içine MCT1R adlı transporter aracılığıyla piruvat girmektedir. Bu transporter, SLC16A1 geni tarafından kodlanır.

Hidroksi açil CoA dehidrogenaz (HADH) enzimindeki mutasyonlar henüz anlaşılamamış etkilerle hiperinsülinemiye neden olur.

İnfantil dönemde görülen hiperinsülinemik hipoglisemiler genellikle sporadiktir ancak otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım paternleri de gösterilmiştir. Otozomal dominant (OD) kalıtım paterninde klinik bulgular daha hafif görülür. Bu formda hastalık çoğunlukla erken infantil dönemde görülürken, 1 yaş civarında anne sütü alımının bırakıldığı dönemde de sık olarak görülmektedir. Hastalık açlıkla

provake edilmedikçe uzun bir süre ortaya çıkmayabilir, 30 yaş gibi ileriki yıllarda da ortaya çıkabilir. Otozomal resesif form Kir6.2 ve SUR da genetik defektlerin varlığında sıkça ortaya çıkarken, otozomal dominant formun altta yatan genetik paterni tam olarak bilinmemektedir, nadiren Kir6.2 ve SUR'da genetik defektlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Dolayısıyla bu hastalarda benzer aile öyküsü çok önemlidir.

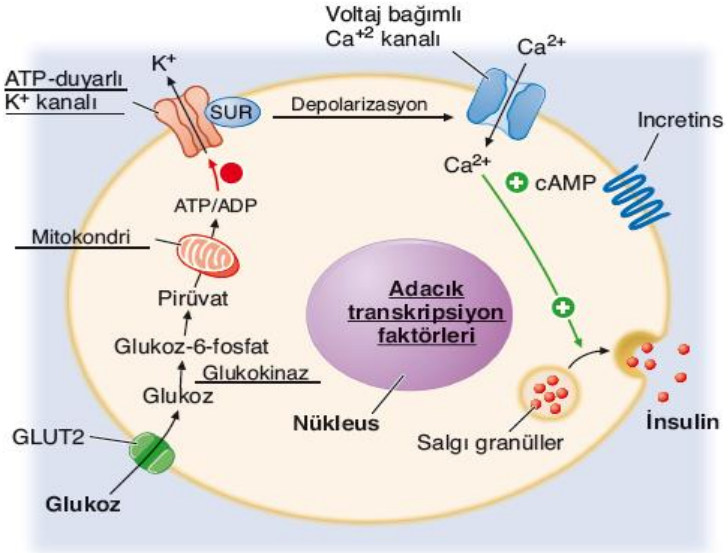
Glutamat dehidrogenez enziminde meydana gelen mutasyon sonucunda da hiperinsülinzim ve hiperamonyeminin birlikte görüldüğü hastalık tablosu oluşabilir. Bu form çoğunlukla sporadik olarak görülür ancak OD kalıtım da gösterilmiştir. Glutamat'ın oksidasyonu sonucu oluşan ATP'ler KATP kanallarını kapatır ve insülin salınımı artar. Glutamat, β-ketoglutarata dönüşürken amonyak açığa çıkar. Amonyak, üre döngüsü kullanılarak uzaklaştırılabilir. Hiperamonyemi genellikle asemptomatik seyreder. Kandaki amonyak düzeyi, MSS'de semptom oluşturacak kadar problemlere yol açmaz.

Beckwith-Wiedemann Sendromlu hastaların yarısına yakınında hiperinsülinemik hipoglisemi mevcuttur. Pankreastaki adacık hücreleri hiperplaziye uğramıştır. Bu sendromda hastaların çoğunda hemihipertrofi, makroglossi, jigantizm ve viseromegali görülür. Hastalar mikrosefalik olabilirler, omfalosel de izlenebilir. Bu hastalardaki mikrosefali ve mental retardasyon hipoglisemiden bağımsızdır. Bu sendrom Wilms tümörü, rabdomyosarkoma, adrenal karsinom ve hepatoblastom gibi bazı tümörlerle birliktelik gösterebilir. Büyüme bozuklukları ile giden bu sendromda 11. kromozomun 11p15.5 bölgesinde mutasyonlar vardır. SUR, Kir6.2 ve IGF-2 gibi insülin ile ilişkili komponentlerin genleri de bu kromozomal bölgeye yakındırlar. Hipoglisemi medikal tedaviyle birkaç ay sonra normale dönebilir. Ancak bazı dirençli hipoglisemi vakalarında pankreatektomi gerekebilir.

Yenidoğanlarda görülen hiperinsülinemik hipoglisemi ayrıca bir grup nörolojik bozukluklarla seyreden ve protein kaybettiren enteropati, kronik ishal ve karaciğerde büyüme ile karakterize hastalıklara neden olan protein glikozilasyon bozukluklarına bağlı olabilir. Bu hipoglisemik tabloyu hasta ilerleyen dönemlerde genellikle atlatır.

Yenidoğanlarda görülen hiperinsülinemik hipoglisemiye ayrıca fosfomannoz izomeraz eksikliği de neden olabilir. Tedavide oral yoldan mannoz 0,17 gr/kg'dan günde 6 kez verilir. Bu tedaviyle hastadaki klinik semptomlar ilerleyen dönemlerde normale döner.

Şekil 3. Beckwith-Wiedeman sendromu. Makroglossi, rölatif mikrognati, hipertelörizm, basık orta yüz BWS için karakteristik kabul edilmektedir. Fasiyal hemanjiyomlar, makroglossi ve fasiyal hemihiperplazi görülebilir (12).



Şekil 4. Pankreas hücresi ve insülin salınımında metabolik basamaklar (15) **(**SUR: sülfonilüre reseptörü; ATP: adenozin trifosfat; ADP: adenozin difosfat)

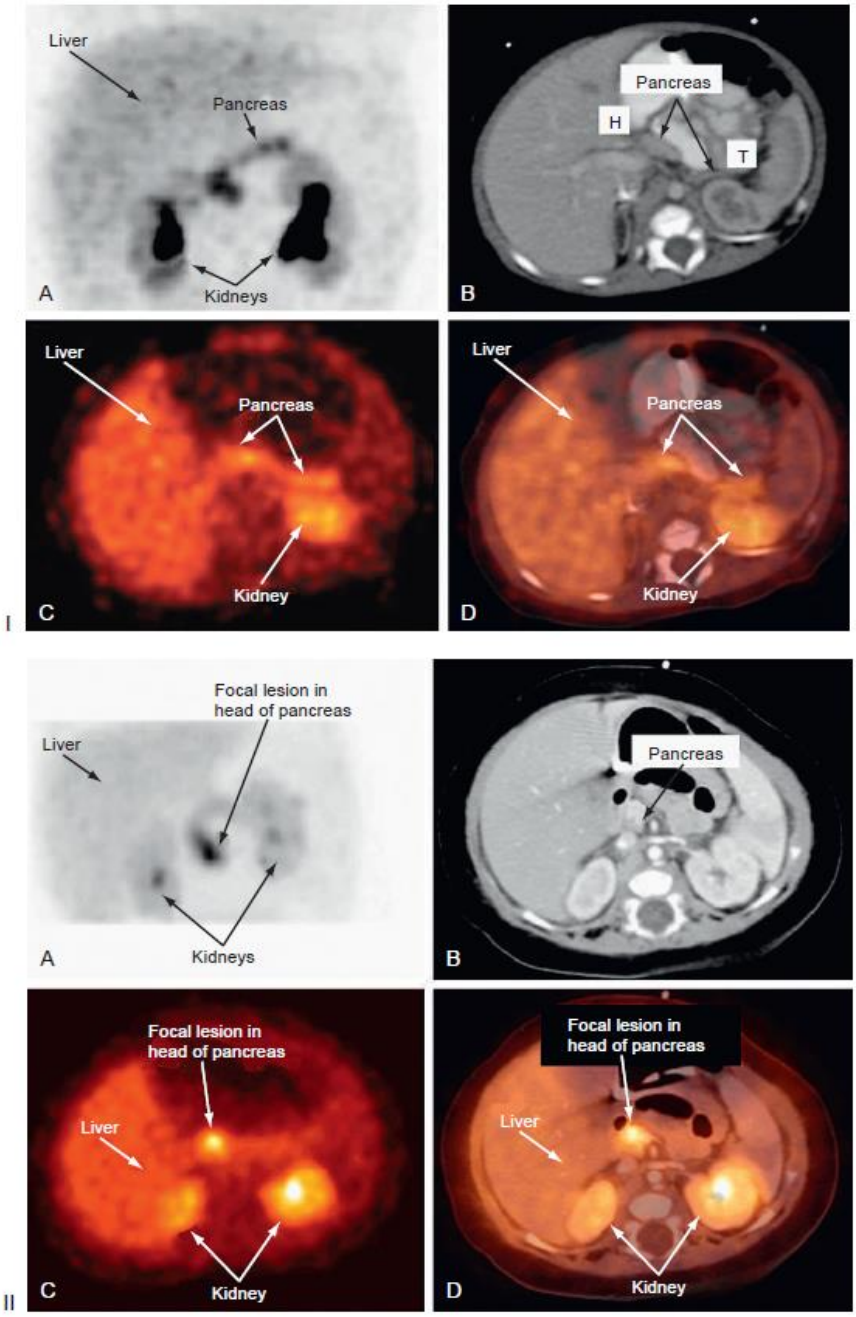
2.3.2.2. Endokrin patolojiler

Yenidoğan dönemi ve sonrasında görülen dirençli ve uzamış hipoglisemilerden panhipopitüitarizm, ACTH veya BH eksikliği sorumlu olabilir. Yenidoğanlarda hipopitüitarizmin ilk bulgusu genellikle hipoglisemidir. Erkeklerde mikropenis varlığında gonad uyarıcı hormonların eksikliği olabilir. Hipofiz yetmezliği olan yenidoğanlarda, sıklıkla septo-optik displazi sendromuna bağlı olarak gelişen, hipoglisemi ve kolestatik sarılık ile karakterize bir hepatit tablosu görülebilir. Bu bebeklerde sarılık ve hipoglisemi yerine koyma tedavisi ile BH, TSH ve gerekirse kortizol verilerek düzelir.

Hastalarda hipogliseminin yanı sıra, hiponatremi ve hiperpotasemi gibi elektrolit bozuklukları, kuşkulu genitalya varlığında adrenal yetmezlik düşünülmelidir. KAH'de adrenal bezlerin kortizol sentezinde problem vardır. Adrenal glandın konjenital agenezisi, adrenal glandlarda hemoraji olması da aynı tablolara neden olur. Addison hastalığı olarak adlandırılan durumda ise ACTH kan düzeyi adrenal bezlerin reseptörlerindeki yanıtsızlık nedeniyle artar. ACTH artışı hiperpigmentasyona neden olur, eğer yenidoğanda hiperpigmente görünüm varsa ayırıcı tanıda mutlaka adrenal yetmezlik düşünülmelidir.

Orta hat defekti ve mikropenis varlığında, izole BH eksikliği akla gelmelidir.

Adrenalinin eksikliği veya adrenaline cevabın azlığı kan şekerinde düşmeye yol açar. Hiperinsülinemik hipoglisemili hastalar, üriner yolla epinefrin atılımı azaltılarak kandaki adrenalin düzeyininin düşmesini önlerler ve kan şekerlerini normal düzeyde tutmaya çalışırlar.



Şekil 5. Konjenital hiperinsülinizm (12). I) Diffüz Formlar: Konjenital hiperinsülinizmin difüz formunun görüldüğü hastaların [18F]-DOPA pozitron emisyon tomografisi. A, Pankreasın [18F]-DOPA ile difüz tutulumu görülmektedir. (B) Abdominal BT'de normal pankreatik doku görülmektedir; (C) Pankreasın [18F]-DOPA ile difüz tutulumu görülmektedir (D) Pankreasın [18F]-DOPA ile difüz tutulumunun doğrulanması. H, pankreasın baş kısmı T, pankreasın kuyruk kısmı. II) Fokal formlar: Konjenital hiperinsülinizmin fokal formlarının görüldüğü hastaların [18F]-DOPA pozitron emisyon tomografisi. A, Pankreas başında [18F]-DOPA alımındaki farklı alan görülmektedir. Bu alanda görülen yoğunluk, komşu pankreatik dokulardan ve karaciğerden daha fazladır. (B) Abdomen BT de normal pankreatik doku görülmektedir. (C) Pankreasın başında fokal [18F]-DOPA tutulumu görülmektedir (D) Pankreas başında [18F]-DOPA tutulumunun doğrulanması

2.3.2.3. Metabolik bozukluklar

- Dallı zincirli ketonüri hastalığı (akçaağaç şurubu idrar hastalığı)
- Glikojen depo hastalığı
- Glukoz-6-fosfataz eksikliği (tip 1 glikojen depo hastalığı)

Bu enzim eksikliği olan hastalar, kan şekeri 20 mg/dl civarında seyretse dahi klasik hipoglisemi kliniği sergilemezler, bu durum SSS'nin ketonları glukoz eksikliğinde yedek yakıt olarak kullanma adaptasyonuna bağlıdır.

- Amilo-1,6-glukozidaz enzim eksikliği ile seyreden tip-3 glikojen depo hastalığı (debrancher enzim eksikliği)
- Karaciğer fosforilaz eksikliği (Tip-6 glikojen depo hastalığı)

Hepatik fosforilaz enzim eksikliğinde karaciğerde glikojen birikir ve hepatomegali görülür. Bu hastalarda nadir de olsa semptomatik hipoglisemi izlenebilir. İlerleyen dönemlerde büyüme ve gelişme geriliğine neden olabilir. Protein ağırlıklı, karbonhidrat kısıtlı bir diyetle hipoglisemi önlenebilir.

- Glikojen sentetaz enzim eksikliği

Glikojen sentetaz enzim eksikliği ender görülür. Azalan glikojen depoları sebebiyle açlık halinde kan şekeri düşüklüğüne ve keton artışına neden olabilir. Ayrıca öğün alımı sonrası glukoz glikojen olarak depolanamayacağı için kan şekeri yüksek seyreder ve glukozüri aşikar hale gelir. Bu enzim eksikliğinde kan şekeri düşüklüğüne bağlı insülin düzeyi düşük, anti-insüliner glukagon, epinefrin, kortizol gibi hormonlar ise yüksek bulunur. Hepatomegali saptanmaz. Tedavide proteinden zengin, sık beslenme önerilir.

- Glukoneogenez metabolizmasındaki defektler

- Fruktoz-1,6-difosfataz enzim eksikliği

Fruktoz-1,6-difosfataz enzim eksikliğinde, bu enzime kadar olan tüm substratların kan düzeyi yükselir ve bu glukoneogenetik maddelerin verilmesi kan şekerinin yükselmesine yol açmaz. Kan laktat düzeyi artarak asidoza neden olabilir. Genetik olarak diğer kardeşlerde de aynı enzim defekti olabileceğinden, yenidoğan döneminde metabolik asidoz nedeniyle ex kardeş öyküsü olabilir. Glikojenolitik yolaklar normal bir şekilde çalışmaya devam ettiği için, vücutta yeterli glikojen deposu varsa hipoglisemi görülmez.

- Yağ asidi oksidasyon defektlerine bağlı glukoneogenez bozuklukları

Yağ asidi oksidasyon defektleri, bir takım konjenital enzim defektlerine ya da ilaçlara bağlı olarak meydana gelebilir. Orta ve uzun zincirli (MCAD ve LCAD) yağ asidi koenzim-A dehidrojenaz enzimlerinin eksikliğinde sıklıkla hipoglisemi görülür ve klinik ağır seyreder, hastalar tekrarlayan ağır hipoglisemik koma ataklarına girebilirler. Kanda karnitin seviyeleri azalmıştır ve idrarla dikarboksilik asit atılımı artmıştır ancak ketonüri görülmez. Çoklu açil-CoA dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda kan şekeri düşüklüğü olmadan ve kanda keton düzeyi artmadan metabolik asidoz görülür. Bu hastalarda genellikle hipotoni, epileptik bozukluklar gibi nörolojik defektler, kardiyomyopati gibi kardiyojenik defektler olabilir ve ani bebek ölümüne yol açan kardiyorespiratuvar arrest tabloları gelişebilir ve hepatomegali saptanabilir. Hatalığın prognozu enzim eksikliğinin hafif ya da ağır olmasına göre değişiklik gösterir. Tanıda karaciğer biyopsisiyle enzim aktivitelerine bakılabilir. Bazı konjenital defektler de ardışık kütle spektrometre yöntemi kullanılarak belirlenebilir. Öncelikli olarak bu hastalarda açlığın önüne geçilmelidir. Karnitin desteği verilmesi bu çocuklarda klinik bulguların iyileşmesine yol açabilir.

- Fetal alkol intoksikasyonu

Glukoneogenez için gerekli olan NADH ve NAD'lar arasında düzgün çalışma için gerekli bir oran bulunur. Alkol metabolize edilirken açığa çıkan bazı maddeler indirgeyici özellik göstererek NAD ve NADH arasındaki bu oranı bozar ve hipoglisemi meydana gelir. Büyük çocuklarda düşük doz alkol alımı dahi bu tabloya neden olabilir.

- Salisilik asit intoksikasyonu

Salisilatlar, özellikle bu duruma daha duyarlı olduğumuz bebeklik döneminde insülinin salınımını uyararak ve glukoneogenezi de inhibe ederek ketonemi ile birlikte kan şekeri düşüklüğüne neden olabilir. Kan şekeri düşüklüğü saptandığı an acil olarak iv glukoz replasmanı puşe olarak yapılmalıdır. Sonrasında uygun dozlarda iv glukoz infüzyonuna devam edilmelidir. Hastalara yakın kan şekeri takibi yapılmalıdır. Ancak salisilat intoksikasyonunun hipoglisemiye neden olabileceği gibi hiperglisemi de yapabileceği unutulmamalıdır.

- Fosfoenol piruvat (PEP) karboksikinaz enzim eksikliği

Fosfoenol piruvat karboksikinaz, eksikliğinde ağır hipoglisemi izlenen ve neonatal dönemde ilk günde dahi eksikliğinde klinik semptomlar görülebilen bir hız kısıtlayıcı enzimdir. Ağır hipogliseminin yanında laktik asit yüksekliğinin olmadığı hafif bir metabolik asidoz tablosu vardır. Asetil CoA miktarının artması neticesinde yağ asidi üretimi artarak kalp, böbrek, karaciğer ve beyin gibi organlarda birikir. Kortikal beyin atrofisi gelişebilir. Tanı karaciğer biyopsisi ile enzim aktivitesi çalışılarak koyulur. Bu hastalarda glikojen sentezi ve glikojenoliz sağlam olarak çalışır dolayısıyla yoğun şeker içerikli beslenmek glikojen depolarını artıracağı için hasta fayda görebilir. Açlıktan mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir.

- Piruvat karboksilaz eksikliği
- Galaktozemi (galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliği)
- Fruktoz intoleransı (fruktoz-1-fosfat aldolaz eksikliği)

2.3.2 4. Glukoz taşıyıcılarında görülen bozukluklar

- GLUT-1 eksikliği

GLUT-1, eritrosit ve kan beyin bariyerinde bulunur ve bazal glukoz transportundan sorumludur. Bu taşıyıcıdaki patolojilerde BOS'ta glukoz düzeyi azalır. Kan glukoz seviyesi normal olmasına rağmen BOS glukoz seviyesinin düşük olması hastada nöbetlere neden olur. BOS'un bakteriyel enfeksiyonunda BOS'ta glukoz azalır, laktik asit seviyesi ise yükselir. Halbuki GLUT-1 eksikliğinde, glikoliz daha az

olduğu için hipoglisemi ile birlikte laktik asit seviyesi düşer. Tedavide ketojenik diyet denenebilir. Beyin ketojenik diyet ile alternatif enerji kaynaklarını kullanarak glukoz transportuna gereksinim kalmadığından nöbet şikayeti azalabilir.

- GLUT-2 eksikliği

Karaciğerde, böbrek tübüllerinde, pankreatik β hücrelerinde bulunan GLUT-2'nin eksikliğinde hipoglisemi görülür. Karaciğerden glukoz mobilizasyon defekti görülür ve hepatomegali saptanabilir. Böbrek tübül hücrelerinden glukoz emiliminin bozulması ile glikozüri ve hipoglisemi meydana gelir.

2.4. Klinik Bulgular

Hipoglisemiye bağlı semptomlar nörojenik (adrenerjik) ve nöroglikopenik olarak kategorize edilebilir. Nörojenik semptom ve bulgular hipoglisemiye cevaben otonom sinir sisteminin aktive olmasına bağlı meydana gelirken; nörolojik bulgular ve semptomlar MSS'nin glukoz düşüklüğüne bağlı cevabı olarak gelişir. Semptomların nonspesifik olması hipoglisemi ile ilişkilendirilmesini zorlaştırabilir. Semptomların hipoglisemi ile ilişkili olmasının değerlendirilmesinde, kan glukozu düzeltildiğinde semptomların kaybolması yardımcı olur ve **whipple triadı** olarak adlandırılır ve:

1) Kan şekerinin < 60 mg/dl olması

2) Hipoglisemi semptomlarının gözlenmesi

3) Tedavi ile kan şekerinin normale dönüp semptomların kaybolması şeklinde

Tanımlanır (1).

Adrenerjik semptom ve bulgular, daha erken ve kan şekeri nöroglikopenik bulgular verecek düzeye inmeden ortaya çıkar. Hastalarda açlık hissi vardır. Terleme, solukluk, vücut ısısı regülasyonunda bozulma, irritabilite, bulantı, kusma, taşikardi, jitteriness ve titreme olabilir. Terleme atakları, vücutta yaygın kızarma görülebilir. Nöroglikopenik semptomlar olarak emmeme, beslenmede yetersizlik, apne, apati, siyanoz, hipotoni, nöbet, anormal göz hareketleri, letarji, deserebre postür, koma görülebilir hatta glukoz verilememesi durumunda ölüme kadar gidebilir.

Nöroglikopenik semptomlar gösteren hastalarda beslenme güçlüğü mevcuttur, zayıf ve tiz sesli ağlarlar (18,19).

Bebeklerde hipoglisemiye bağlı semptomlar daha büyük çocuklara kıyasla silik olabilir. Bebek hipotonikleşir, letarjik olabilir. Hipoglisemik konvulziyonlar gelişebilir. Hipoglisemiye rağmen bebekler asemptomatik olabilir ya da semptomlar hafif seyredebilir. Bu durum hipogliseminin erken fark edilmesini önleyerek hipoglisemiyi derinleştirebilir.

Hiperinsülinemili yenidoğanların doğum ağırlığı hiperinsülinemik olmayan yenidoğanlara göre daha fazladır. Daha büyük bebekler hiperinsülinemiye bağlı olarak gelişen hipoglisemiden dolayı fazla yiyerek aşırı kilolu olabilirler.

Yenidoğanlarda semptomatik hipogliseminin sıklığını belirlemek güçtür, çünkü yenidoğanlarda hipoglisemi sırasında görülen birçok semptom başka tablolarda da görülebilir. Bu tabloyla karışan durumlardan başlıcaları enfeksiyonlar, sepsis ve menenjittir. Ayrıca MSS anomalileri, intrakraniyal kanama, kafa içi ödem, asfiksi gibi diğer MSS'ni ilgilendiren durumlar da olabilir. Metabolik olarak hipokalemi ve hipomagnezemi benzer tablolara yol açabilir. Prematüre apnesi, konjenital kalp hastalığı ve polistemi diğer nedenler olarak sayılabilir (24).

2.5. Uzamış ve Dirençli Hipoglisemide Görülebilecek Olası Sekeller

MSS'nin gelişiminin en hızlı olduğu hayatın ilk yılında beyin enerji kaynağı olarak başlıca glukozu kullanır. Uzayan açlık durumlarında yeterli glukoz olmadığı zaman beyin alternatif yakıt olarak ketonları ve laktatı da kullanabilir. Yenidoğanlarda ve ilerleyen aylarda devam eden ya da tekrarlayan hipoglisemi, beynin gelişimini bozabilir. Kısa süren geçici veya asemptomatik hipoglisemi de ağır sekellere yol açabilir. Glukoz, MSS'de proteinlerin ve membran lipidlerinin bir kaynağıdır. Yapısal protein sentezi ve myelinizasyonu sağlayarak beynin gelişimde önemli rol oynar. Uzamış ve dirençli hipoglisemide, substratların enerji üretilebilen laktat, piruvat ve aminoasitler gibi ara maddelere, ketoasitlere parçalanması gerekebilir. Ketoasitler, beyin gelişimi esnasında beynin metabolizmasını destekleyerek önemli rol oynar. Ketonları oksitleme kapasitesi yenidoğanlarda erişkin beynine göre 5 kat

daha fazladır. Diğer taraftan, karaciğerin keton cismi meydana getirmesi ve oksitleme yeteneği, hiperinsülinizm gibi karaciğere glukoz alımını, lipolizi ve ketogenezi inhibe eden durumlarda sınırlı olabilir. Beynin hipoglisemi esnasında temel enerji kaynaklarını kullanamaması ve hiperinsülinemi esnasında alternatif yolların ve substrat kaynaklarının sınırlı kullanımı sebebiyle beynin metabolizması ve gelişiminde olumsuz etkiler meydana gelir; beynin mevcut oksijeni kullanımı azalır, membranlardaki yapı bütünlüğü kaybolur ve yapısal komponentler yıkıma uğrar.

Dirençli ve uzamış hipogliseminin en önemli sekeli mental retardasyon ve tekrarlayan nöbetlerdir. Kalıcı nörolojik defektler ağır ve tekrarlayan hipoglisemisi olan 6 aylıktan küçük hastaların %25-50'sinde saptanır. Bu defektler serebral giruslarda ve kortekste atrofi, beyaz cevher miyelinizasyonunda azalma olarak karşımıza çıkabilir. Hiperinsülinizm durumlarında olduğu gibi mevcut alternatif yakıt kaynakları kısıtlıysa, hipoglisemi dirençli olur ya da uzun sürerse, bunu yanı sıra tabloya hipoksi de eşlik ederse, bu sekellerin meydana gelmesi daha olasıdır.

2.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Çocuklarda hipoglisemiye neden olabilecek defektler ve bunların kliniğe yansıması çeşitli şekillerde olabilir. Anamneze dikkat edilmeli ve tanıya götüren en önemli yol olduğu unutulmamalıdır. Anamnez alırken özellikle klinik belirtilerin başlama zamanı, şikayetlerin açlık ve toklukla olan ilişkisi, kardeşlerde hipoglisemi öyküsü veya bebeklik döneminde nedeni bilinmeyen kardeş ölümü sorgulanmalıdır.

Asfiksi gibi perinatal stres varlığı sorgulanmalıdır. Doğum sonrası geçici neonatal hipoglisemi sıklıkla diabetik anne bebeklerinde, İUGG, SGA olan ya da prematüre doğan bebeklerde görülür. Annede gebelik boyunca diabet olmamasına rağmen bebeğin iri ve pletorik olması halinde ve takiplerinde kan şekeri düşüklüğü olması durumunda KATP kanal bozukluğu kaynaklı hiperinsülinemik hipoglisemi olabileceği düşünülmelidir.

C-peptit, endojen insülin yüksekliğinde yükselir, ekzojen insülin uygulamalarında yüksek saptanmaz ve bu sonuç olası "munchausen by proxy sendromu"nu akla

getirmelidir. Kan glukoz düzeyi 60 mg/dl altında iken kan insülin düzeyinin >5 µU/ml olması patolojiktir ve hiperinsülinemik bir durumu gösterir. Açlık durumunda veya kan şekerinin düşük olduğu durumlarda insülinin salgılanması baskılanmalıdır.

Hiperinsülinemik hipoglisemilerin genetik olarak kalıtılan türleri ailede benzer öykü varsa tanıda yol göstericidir. Hiperinsülinemik hipoglisemilerde IGFBP-1 düzeyi düşükken diğer hipoglisemi formlarında yüksektir. Hiperinsülinemi ve yağ asidi oksidasyonunda defekt varlığında kanda ve idrarda keton yüksekliği görülmez. Hiperinsülinemi, yağ asidi oksidasyon defektleri, galaktozemi ve fruktoz intoleransı dışındaki hipoglisemi yapan durumlarda idrarda ve kanda keton düzeyi yüksektir.

Ciltte hiperpigmentasyon varlığı, primer adrenal yetmezlik nedeniyle ACTH'nın fazla sekresyonuna bağlı olabilir. Hipoglisemi anında bakılan kortizol düzeyi düşük saptanır. Panhipopitüitarizm'li hastalarda ACTH eksikliğine bağlı adrenal yetmezlik görülebilir ve mikrogenitalya şeklinde bulgu verebilir. Tanıda arjinin-insülin stimülasyon testi gibi hipofiz-adrenal bez fonksiyonunu kontrol eden testler kullanılabilir. Yenidoğan ve prematüre bebeklerde hipoglisemiye sekonder normal kortizol değeri alt sınırı 13 mcg/dl olarak kabul edilmiştir (25).

- ✓ Hipoglisemiye sekonder olarak uyarılmış maksimum büyüme hormonu yanıtı >= 10 ng/ml: Normal büyüme hormonu yanıtı,
- ✓ Uyarılmış maksimum büyüme hormonu yanıtı 5,1 - 10 ng/ml: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği,
- ✓ Uyarılmış maksimum büyüme hormonu yanıtı <= 5 ng/ml: Komplet büyüme hormonu eksikliği,
- ✓ Uyarılmış maksimum büyüme hormonu yanıtı <= 3 ng/ml: Ağır büyüme hormonu eksikliğini gösterir (26).

Hastada glukozüri olmadığı halde idrarında redüktan madde pozitif ise galaktozemi düşünülmelidir. Hipoglisemi alınan önlemlere rağmen devam ediyorsa ön metabolik tetkikler, gerekirse ileri metabolik tetkikler ve incelemeler yapılmalıdır. Kanda asidoz tablosunun olup olmadığı, laktik asit, amonyak, hidroksibütirat gibi keton cisimleri, gerekirse kan aminoasit profili, serbest yağ sitleri, karnitin profili ve üriner ketonlar ve üriner organik asit atılımı incelenmelidir. Yağ asidi oksidasyon

defektlerinde tanıda moleküler yöntemler ve kütle spektrometri kullanılır. Glikojen depo hastalıklarının tanısında altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir.

Enzim eksikliği ya da fonksiyon bozukluklarında, glikojen ve glukoneogenez bozukluklarında ise hepatomegali gelişebileceğinden, tanıda yol gösterici olabilir.

Ailesel hiperinsülinemik hipoglisemilerin tanısında, genetik analiz yapılarak ABCC8 (SUR1 geni), KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF4A, HNF1A ve UCP2 genlerinden birinde mutasyon gösterilebilir.

Tablo 3. Açlık Durumunda Kanda Artan Substrat Düzeylerine Göre Hipogliseminin Olası Tanılarının Özet Tablosu (2)

AÇLIĞA BAĞLI HİPOGLİSEMİ			
ASİDOZ İLE SEYREDEN HİPOGLİSEMİ		**ASİDOZ İLE SEYRETMEYEN HİPOGLİSEMİ**	
LAKTİK ASİDOZ	KETOASİDOZ	KANDA FAZLA SERBEST YAĞ ASİDİ + DÜŞÜK KETON	KANDA DÜŞÜK SERBEST YAĞ ASİDİ + DÜŞÜK KETON
• Glıkoneogenez defektlerinde meydana gelir: (Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, Fruktoz 1,6-Difosfataz, Piruvat Karboksilaz Enzim Eksikliği gibi)	• Büyüme Hormonu Eksikliği • Kortizol Eksikliği • Glikojen Depo Hastalığı	• Yağ asidi oksdasyon defektleri	• SGA doğum gibi geçici hipoglisemi yapan nedenler • Doğumda asfiksi gibi perinatal strese maruziyet • Hiperinsülinizm • Panhipopitüitarizm

2.7. Tedavi

Yenidoğan döneminde hipoglisemi ve buna bağlı nörolojik sekellerinin engellenmesi son derece önemlidir. Bu nedenle hipoglisemi anında tedaviye hızlı bir şekilde başlanılmalıdır.

Hipoglisemi açısından risk altındaki yenidoğanlar doğum sonrası ilk bir saat içerisinde kan glukoz düzeyi ölçülmeden beslenmelidir. Annenin emzirmesine müsaade edilmelidir. Anne sütü ile beslenenen bebekler kolostrumun yağ asidi içeriği yüksek olduğu için formula ile beslenen bebeklere göre daha fazla keton cisimciği üretir. Böylelikle hipoglisemiye rağmen beyin için alternatif yakıt elde edilerek beyin hasarı önlenebilir. Ayrıca özellikle anne sütü, gastrointestinal peptit ve hormon salınımını artırır ve bağırsakların gelişmesini, mukozal olgunlaşmasını, motor aktivitesinin artmasını sağlayarak, sindirim ve emilimde gelişmeye yol açar, bu da doğum sonrası hayata adaptasyonu artırarak hipoglisemiyi önlemede rol oynar. Hipoglisemi açısından riskli yenidoğanlara ilk 24, gerekirse 48 saat boyunca kan şekeri takibi düzenli olarak yapılmalıdır. Eğer beslenme ile glukoz normal aralıkta seyretmiyorsa iv glukoz verilerek hipoglisemi önlenmelidir.

Hipoglisemik yenidoğanlara ağız içi %40 dekstroz jel uygulamanın anne ve bebeğin ayrılmasını önlediği ve taburculuk sonrası anne sütü ile beslenme oranını artırdığı bildirilmektedir. Dekstroz jelin infant döneminde ve 2. yaşta yapılan çalışmalarda yan etkisi görülmemiştir ve hipoglisemiyi ve YYBÜ'ne yatışı önlediği görülmüştür. Hipogliseminin birinci basamak tedavisinde kullanılabilir ancak henüz Türkiye'de bulunmamaktadır (29).

Hipoglisemik yenidoğanda asemptomatikse 2 ml/kg %10 dekstroz (200 mg/kg) iv puşe, semptomatikse 4 ml/kg %10 dekstroz (400 mg/kg) iv puşe hızlıca yapılmalıdır. Sonrasında yakın kan şekeri takibine devam edilir. Kan şekerini normal seviyelere getirmek için hastalara 6-8 mg/kg/dk olacak şekilde glukoz infüzyonu başlanır. İnatçı, düzelmeyen hipoglisemi durumlarında glukoz infüzyon hızı 30 dk da bir 2 mg/kg/dk şeklinde aşama aşama artırılarak 15 mg/kg/dk'ya ve gerekirse daha da yüksek hızlara çıkılabilir. 30 -60 dakikada bir kan glukoz düzeyi ölçülerek >50 mg/dl'nin üzerine çıkıp çıkmadığı takip edilmelidir. Glukozun normal düzeylere çıktığı iki ardarda değer görüldükten sonra 4-6 saatte bir kan şekeri bakılmaya devam edilmelidir. Periferik damar yolundan verilen glukozun derişimi en fazla %12,5 olmalıdır. %15-20 lik dekstroz ancak santral bir venden veya umblikal venden kateter takılarak verilebilir. Eğer hastanın kan şekeri normal aralıkta seyreder ve hastada herhangi bir semptom olmazsa, glukoz infüzyon hızı 2 mg/kg/dk kadar

düzenli olarak 4-6 saatte bir azaltılarak kesilir ve diğer taraftan bebeğin tam olarak beslenmesi sağlanır. Hedef glukoz Değerleri: postnatal ilk 48 saatte beslenme öncesi >50 mg/dl, 48 saat sonrası riskli bebeklerde >60 mg/dl, dirençli ve uzamış kalıcı hipoglisemili olgularda ise >70 mg/dl olarak kabul edilir (2).

Hiperinsülinemik yenidoğanlarda uzayan hipoglisemi varlığında ilk denenecek yöntem iv glukoz infüzyonu ile birlikte diazoksittir, oral yoldan 5 mg/kg/gün olarak başlanır, 20 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. KATP kanalının SUR1 komponentine bağlanarak kanalı açık tutar ve insülin salgılanmasını baskılar. Çoğu zaman diazoksit tedavisi hipoglisemiyi düzeltir ancak yan etkileri olabilir. En sık yan etkileri bulantı, kusma, generalize ödem, elektrolit bozukluğu, serum ürik asik asit seviyesinde artış ve nadiren uzamış tedavilerde hipotansiyondur. Hipertrikozise, nadiren lökopeni ve eozinofiliye, serum immünoglobülin G seviyesinde düşüklüğe neden olabilir. Kemik yaşı beklenenden daha ileri olabilir. Generalize ödemin eşlik ettiği durumlarda tiazid, aldakton gibi diüretikler tercih edilebilir. Diazoksitin yanıtsız olduğu durumlarda mutlaka altta yatan bir genetik defekt olabileceği düşünülmelidir. Çünkü KATP kanallarına bağlanarak etki eden diazoksitin, bu kanalın genetik mutasyonu nedeniyle gelişen defektinde düzgün bir şekilde bağlanabileceği intakt bir kanal olmayacağı için yeteri kadar etki gösteremez.

Oktreotid bir somatostatin derivesidir. Yenidoğanlar dahil küçük çocuklara subkutan veya iv olarak 6- 8 saat arayla 5-25 µg/kg/gün olarak uygulanır. Oktreotid somatostatin reseptörlerine bağlanarak pankreasın β hücrelerinde hiperpolarizasyona neden olur ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını direk inhibe ederek insülin sekresyonunu baskılar. Yapılan yerde ağrıya neden olabilir. Oktreotidin yan etkileri bulantı, kusma, diyare ve kolelitiyazis, hepatit gibi karaciğer ve safra yolu bozukluklarıdır. Nadiren BH sekresyonunu azaltarak boy kısalığına neden olabilir. Lanreotid asetat, uzun etkili bir somatostatin analoğu olup ayda bir kez uygulanması oktreotide iyi bir alternatif olmasını sağlar.

Glukagon: 1-20 µg/kg/saat dozunda iv veya subkutan yolla yapılabilir. Maksimum uygulanabilecek dozu 1 mg'dır. Glukoneogenezi ve glikojenolizi artırır. Bu nedenle yeterli depoları olmayan SGA olan bebeklerde tercih edilmez. Bulantı ve kusmaya

yol açabilir. Yüksek dozda uygulandığında paradoksal olarak insülin sekresyonunu artırabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Nifedipin bir kalsiyum kanal blokörüdür ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe ederek insülin salınımını baskılar. 0,25-2,5 mg/kg/g; 3 doza bölünerek kullanılır. Dikkat edilmesi gereken en önemli yan etkisi hipotansiyondur.

Dirençli hipoglisemilerde glukokortikoidler denenebilir. Deksametazon ve hidrokortizon karaciğerde glukoneogenezi artırır ve insülinin duyarlılığını azaltır. Ancak yenidoğan hipoglisemisinde hidrokortizon tedavisi daha çok adrenal yetmezlik ve ona bağlı hipoglisemi tedavisinde kullanılır. Hipertansiyon, büyümede yavaşlama gibi yan etkiler yapabilir.

Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (m TOR) inhibitörü olan sirolimusun diazoksit ve oktrotide dirençli, difüz hiperinsülinemik hipoglisemide kullanımıyla ilgili olumlu sonuç alınan çalışmalar devam etmektedir.

Medikal tedaviye yanıt vermeyen dirençli hipoglisemilerde uzun dönem sekeller de göz önüne alındığında cerrahi tedavi yapılması gerekir. Pankreasın fokal lezyonlarında lokal rezeksiyon yapılırken, pankreasın difüz tutulumunda totale yakın pankreatektomi yapılarak pankreasın %90'ı çıkarılır. Pankreasın başı geride bırakılır. Totale yakın pankreatektomi sonrasında da dirençli hipoglisemileri devam eden hastaların geride bırakılan pankreas dokusu da alınır. Total pankreatektomi hastalar için optimal bir tedavi yöntemi değildir çünkü hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği ve diabet gelişir, kalıcı hale gelir.

2.8. Prognoz

Geçici hipogliseminin görüldüğü asemptomatik hastalarda prognoz iyidir ve herhangi kalıcı nörolojik bir defisit gelişmesi beklenmez. Hastaların yaklaşık %10'unda hipoglisemi düzeldikten sonra nüksedebilir. Hipogliseminin tekrarlamasında, iv glukoz infüzyonundan full beslenmeye geçişin iyi ayarlanamaması rol oynayabilir.

Dirençli ve uzamış hipoglisemili hastalarda, özellikle prematüre, İUGG ya da takipsiz diabetik anne bebeklerinde prognoz kötüdür ve MSS etkilenerek nörolojik defisitler gelişebilir. Mental ve motor gelişme geriliği görülebilir. Serebral palsi, görme ve işitme kaybı riski artar. Uzun dönemde görülen nörolojik bozuklukların ağırlığını hipogliseminin şiddeti ve süresi belirler. Hipoglisemiye bağlı beyin hasarı MR görüntüleme ile gösterilebilir (1,2).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi YYBÜ'de 01/01/2011 - 01/09/2019 tarihleri arasında yatan, uzamış ve/veya dirençli hipoglisemi tanısıyla takip ve tedavi edilen bebekler alındı. Doğum sonrası takiplerinde hipoglisemi gelişen, iv glukoz infüzyon ihtiyacı 8 mg/kg/dk'nın üstünde olan, iv glukoz desteğine ek olarak medikal veya cerrahi tedavi gerektiren dirençli hipoglisemili olgular ile, 48 saatten uzun süren uzamış hipoglisemili toplam 75 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Uzamış ve dirençli hipoglisemiyi tanımlamada Türk Neonataloji Derneği'nin yenidoğan endokrinoloji rehberi (2019) kılavuz olarak kullanıldı. Bu rehbere göre, kan glukoz düzeyini normal sınırda tutabilmek için gereken glukoz infüzyon ihtiyacı >8 mg/kg/dk olan, iv glukoz desteğine ek olarak medikal veya cerrahi tedavi gerektiren hipoglisemiler dirençli, 48 saatten uzun süren hipoglisemiler uzamış hipoglisemi olarak kabul edildi.

Çalışma grubunun demografik verilerine ve laboratuvar sonuçlarına hasta dosyaları, hastane kayıt sistemi ve YYBÜ veri tabanı taranarak ulaşıldı. Taburcu olan 70 hastanın izlemleri de değerlendirildi. Hastalardan gerekli bilgilere, ilerleyen zamanlarda hastaların pediatrik nöroloji ve pediatrik endokrinoloji bölümlerine geldiklerinde veya başka bir şikayetle bunların dışında bir bölüme geldiklerinde, o bölümün doktorlarınca alınan notlara, hastaların dosyaları taranarak ve hastane kayıt sistemi incelenerek ulaşıldı. Her olgu için şu parametreler değerlendirildi: Gestasyonel yaş (hafta), doğum ağırlığı (gram), cinsiyet, annelerin antenatal sorunları, anne VKİ ve HbA1c (%) değerleri, hastaların başvuru esnasındaki yakınmaları, hastanemize başvuru zamanı (gün), hastanede kalış süresi (gün), taburculuk zamanı (gün), nihai sonuç (ölüm ya da taburcu), başvuru anındaki biyokimya glukoz değeri (mg/dl), takiplerinde saptanan minimum biyokimya glukoz değeri (mg/dl), ilk hipogliseminin görüldüğü zaman (gün), hipoglisemik seyrettiği süre (gün), hastalara uygulanan maksimum glukoz infüzyon hızları (mg/kg/dk), hipoglisemi anındaki glukoz/insülin oranları, santral katater kullanımları, hipoglisemi anında ayırıcı tanı için yapılan ek endokrinolojik tetkikler, uygulanan medikal ve

cerrahi tedaviler, medikal tedavilerin uygulanma süresi (gün), kromozom analizi sonuçları, EEG ve kranial MR bulguları kaydedildi.

Hastaların gestasyonel yaşı annenin son adet tarihine ve Ballard skorlamasına göre belirlendi. Hipoglisemik seyrettiği süre (gün), hastanın biyokimyasal olarak ilk hipoglisemisinin saptandığı günden, son biyokimyasal hipogliseminin görüldüğü güne kadar olan geçen süre olarak belirlendi. Hipoglisemi anında eş zamanlı olarak çalışılan insülin değerleri kullanılarak Glukoz/insülin değerleri hesaplandı. Kaybedilen olguların ölüm yaşları (gün) ve ölüm sebepleri kaydedildi.

Her hasta için hipoglisemi tedavisinde diazoksit, glukagon, nifedipin, somatostatin, sirolimus, hidrokortizon kullanıp kullanılmadığı, uygulanan tedavilerin süresi (gün) kaydedildi. Diazoksit kullanılan hastalarda yan etki olarak gelişebilen ödem için diüretik kullanılan hastalar belirlendi. Uygulanan medikal tedavilere yanıtsız hastalara ayırıcı tanı için hipofizer yetmezlik değerlendirilmesi açısından, hipoglisemi anında kanda büyüme hormonu ve kortizol değeri bakılan hastalar kaydedildi. Multipl anomalileri olan, dismorfik bulguları olan ve antenatal dönemde genetik anomali açısından risk faktörü yüksek olan hastalardan istenen kromozom analizi sonuçları kaydedildi. Konvülziyon geçiren hastaların epileptik bozukluk açısından değerlendirilmesi için istenmiş EEG sonuçları kaydedildi. Multipl konjenital anomalili, konvülziyon geçiren hastalarda mevcut patolojinin değerlendirilmesi, medikal ve cerrahi tedaviye dirençli hastalarda hipoglisemi nedeniyle gelişebilecek olası sekellerin değerlendirilmesi açısından yapılan kranial MR görüntüleme sonuçları kaydedildi

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 versiyonu paket programına aktarıldı. Niceliksel parametreler ortalama±standart sapma, niteliksel parametreler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmada niceliksel veriler için Mann-Whitney U testi; niteliksel veriler için Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu'nun onayı alındı: 18.09.2019 tarihli B.30.2.ODM.0.20.08/618-702 sayılı karar.

4. BULGULAR

01.01.2011 – 01.09.2019 tarihleri arasında YYBÜ'ne 7.993 hasta yatışı oldu. İzlemde hipoglisemi saptanan ya da hipoglisemi nedeniyle dış merkezden YYBÜ' ne kabul edilen hastalardan, iv glukoz desteğine ek olarak medikal veya cerrahi tedavi gerektiren, hipoglisemisi 48 saatten uzun süren uzamış hipoglisemili vakalar ile iv glukoz infüzyon gereksinimi 8 mg/kg/dk'nın üstünde olan dirençli hipoglisemili vakalar belirlenerek 75 hasta çalışmaya alındı. Dirençli ya da uzamış hipoglisemiye bağlı yatışların, tüm yatışların %1,07'sini oluşturduğu izlendi. 2011-2016 yılları arasındaki sıklık yılda ortalama %0,5 iken; 2017-2018 yıllarında yıllık ortalama sıklık %1,2, 2019 yılındaki sıklık ise %2,4 olarak hesaplandı.

Hastaların 40'ı (%53) kız, 35'i (%47) erkek, gestasyonel yaşları 36,6 ± 2,5 (28-41) hafta, doğum ağırlıkları 2574,6 ± 959,1 (810-4650) gram idi. Hastanemize başvuru yaşı 3,4 ± 6,5 (0-34) gün, hastanede yatış süresi 25,7 ± 15,9 (7-89) gün, taburculuk yaşı 28,8 ± 17,1 (9-89) gündü.

75 hastadan 29'u (%38,7) preterm, 46'sı (%61,3) termdi. 75 hastadan 30'u (%40) SGA, 10'u (%13,3) LGA, 35'i (%46,7) AGA olarak doğmuştu. 12 hasta (%16) prematüre SGA, 5 hasta (%6.7) ise prematüre LGA idi. SGA, LGA ve preterm olan hastaların toplamı 52 (%69,3) idi.

Üç (%4) hasta hipoksik doğmuştu. Bunlardan birine HİE tanısıyla hipotermi tedavisi uygulandı.

75 hastanın 70'i (%93) taburcu oldu, beşi (%7) servis izlemleri sırasında kaybedildi. Ölen olgularda ölüm yaşı 48,4 ± 28,7 (22-96) gün idi (Tablo 4).

Ölüm nedenleri incelendiğinde: Beş hastadan üçü (%60) sepsis, biri hipotiroidiye bağlı miksödem sonrası kardiyomegali, perikardiyal efüzyon, akciğerlerde ödem sonrası gelişen solunum yetmezliği, bir hasta da pnömoni nedeniyle ex oldu.

75 hastadan 72'sinde (%96) santral kateter kullanıldı: 63'üne (%84) UVK, 38'ine (%51) PIC kateter takıldı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış sonrası ilk olarak UVK takılan hasta sayısı 63 (%84), ilk olarak PIC kateter takılan hasta sayısı

ise 9 (%12)'du. Umblikal ven kateteri çekildikten sonra 29 (%39) hastaya santral kateter gereksinimi nedeniyle PIC kateter takıldı.

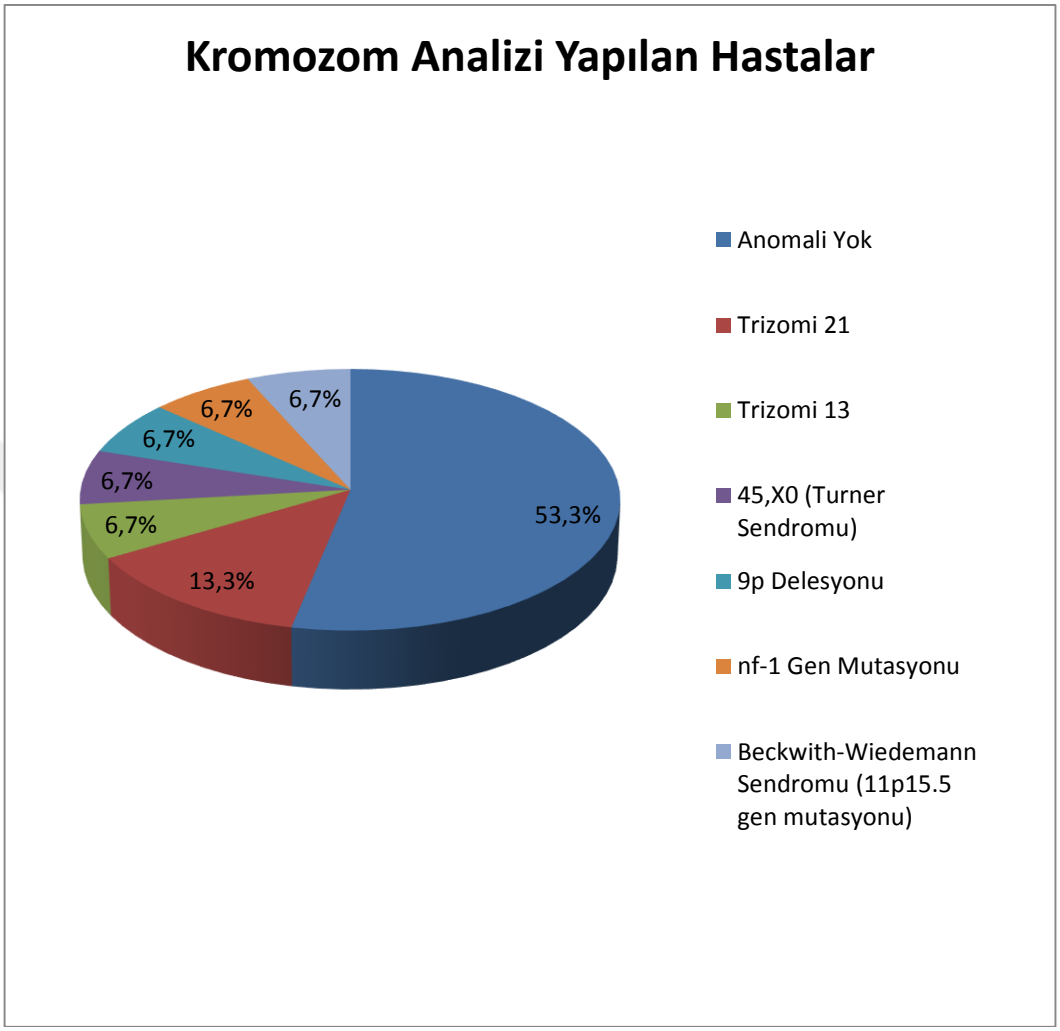
Tablo 4. Çalışma grubunun genel özellikleri

	(n=75) n (%)
Cinsiyet **Kız** **Erkek**	 40 (53) 35 (47)
Gestasyonel yaş (hafta)	36,6 ±,2,5 (28-41)
Doğum ağırlığı (gram)	2574,6 ± 959,1 (810-4650)
Başvuru yaşı (gün)	3,4 ± 6,5 (0-34)
Taburculuk yaşı (gün)	28,8 ± 17,1 (9-89)
Hastanede yatış süresi (gün)	25,7 ± 16,3 (5-89)
Hastaların son durumu **Taburcu** **Exitus**	 70 (93) 5 (7)
Ölüm yaşı (gün)	48,4 ± 28,7 (22-96)
Santral kateter kullanımı **Umblikal ven kateteri** **PIC kateter** **Toplam**	 63 (84) 38 (51) 72 (96)

PIC: Periferik Yerleşimli Santral

75 hastanın 15'ine (%20) dismorfik bulgular nedeniyle kromozom analizi yapıldı ve yedisinde (%46,7) kromozom anomalisi saptandı: İki olguda (%13,3) trizomi 21, bir (%6,7) olguda trizomi 13, bir (%6,7) olguda Turner sendromu, bir olguda (%6,7) 9p delesyonu, nörofibromatozis tanısı alan bir olguda (%6,7) nf-1 gen mutasyonu, Beckwith-Wiedemann Sendromu tanısı alan bir (%6,7) olguda 11p15.5 geninde

mutasyon saptandı. Kromozom analizi yapılan sekiz (%53,3) hastada kromozom anomalisi saptanmadı (Şekil 6).



Şekil 6. Kromozom Analizi Yapılan Hastalar ve Sonuçları

Hastaların YYBÜ'ne yatış öncesi ve sonrası hipoglisemiye bağlı olabilecek bulguları incelendiğinde: 75 hastadan yakınması olan hasta sayısı 19 (%25)'du. Dokuz (%12) hastada solunum sıkıntısı, altı (%8) hastada konvülziyon, beş (%6,6) hastada morarma, üç (%4) hastada beslenememe, bir (%1,3) hastada apne, 1 (%1,3) hastada safralı kusma, 1 (%1,3) hastada batın distansiyonu mevcuttu. Altı (%8) hastada başvuru anında birden çok yakınma vardı. (Tablo 5). Kalan hastalarda (%75) belirti yoktu ve hipoglisemi riskli bebek olduklarından, glukoz taraması sırasında saptandı.

Tablo 5. Hastaların başvuru anındaki yakınmaları

	(n=75) n (%)
Solunum sıkıntısı	9 (12)
Morarma	5 (6,6)
Apne	1 (1,3)
Konvülziyon	6 (8)
Safralı kusma	1 (1,3)
Batın distansiyonu	1 (1,3)
Beslenememe	3 (4)
Birden çok yakınması olan	6 (8)
Toplam	19 (25)

Tablo 6. Dirençli ve uzamış neonatal hipoglisemili olguların klinik izlemleri

	(n=75) n (%)
Başvuru anında biyokimya glukoz değeri (mg/dl)	31,3 ± 16,1 (0-59)
İzlemde saptanan en düşük biyokimya glukoz değeri (mg/dl)	23,9 ± 14,2 (0-52)
İlk hipoglisemi saptanma zamanı (gün)	1,1 ± 4,1 (0-34)
Hipoglisemik gün sayısı (gün)	12,3 ± 11,5 (3-57)
Glukoz/insülin oranı*	
<4	46 (61)
>4	29 (39)
En yüksek glukoz infüzyon hızı (mg/kg/dk)	11,6 ± 2,3 (9-20)

* Glukoz/ insülin oranı <4 hiperinsülinizmi destekler

Hastaların başvuru anındaki ortalama biyokimya glukoz değeri 31,3 ± 16,1 (0-59) mg/dl, ilk hipoglisemi saptanma zamanı 1,1 ± 4,1 (0-34) gündü. Hastaların serviste yatarken belirlenen en düşük biyokimya glukoz değeri ortalama 23,9 ± 14,2 (0-52) mg/dl idi. Hipoglisemi ortalama 12,3 ± 11,5 (3-57) gün sürdü. Hipoglisemi anında eş zamanlı alınan kan insülin düzeyleri kullanılarak glukoz/insülin oranı hesaplandığında 46 (%61) hastanın glukoz/insülin oranı <4 idi ve hiperinsülinizm lehine değerlendirildi. Hastalara uygulanan en yüksek glukoz infüzyon hızı ortalama 11,6 ± 2,3 (9-20) mg/kg/dk idi (Tablo 6).

Tablo 7. Antenatal sorunlar

	(n=75) n (%)
Sorun yok	40 (53,3)
Oligo/Anhidramnios	6 (8)
Polihidramnios	2 (2,6)
Diabetes mellitus	5 (6,6)
Gestasyonel diabet	4 (5,3)
Hipertansiyon	4 (5,3)
Plasenta dekolmanı	1 (1,3)
Erken membran rüptürü	2 (2,6)
Preeklampsi	9 (12)
İdrar yolu enfeksiyonu	1 (1,3)
Birden çok sorunu olan	12 (16)
Toplam	35 (46,7)

Antenatal sorunlar incelendiğinde, 75 anneden antenatal sorunu olmayanların sayısı 40 (%53,3) idi. Antenatal sorunu olan 35 (%46,7) anneden: Dokuzunda preeklampsi (%12), altısında (%8) oligo/anhidramnios, beşinde diabetes mellitus, dördünde (%5,3) gestasyonel diabet, dördünde (%5,3) hipertansiyon, ikisinde (%2,6) erken membran rüptürü, ikisinde (%2,6) polihidramnios, birinde (%1,3) plasenta dekolmanı ve birinde (%1,3) idrar yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. On iki (%16) annede ise birden çok sorun mevcuttu (Tablo 7).

Annesinde diabetes mellitus veya gestasyonel diabetes mellitus olan 9 hasta, annesinde diabet öyküsü olmayan 66 hasta ile karşılaştırıldı. Annesinde diabet öyküsü olan hastalara uygulanan maksimum GİH 11,0 ± 2,0 (9-15) mg/kg/dk, hastaların hipoglisemik seyrettiği süre 12,1 ± 11,4 (3-34) gündü. Annesinde diabet öyküsü olmayan hastalara uygulanan maksimum GİH 11,7 ± 2,3 (9-20) mg/kg/dk, hastaların hipoglisemik seyrettiği süre 12,3 ± 11,6 (3-57) gündü. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında, hipoglisemik seyrettiği süre açısından (p=0,36) ve hastalara uygulanan maksimum GİH açısından (p=0,71) fark gösterilemedi.

Tablo 8. Annelerin vücut kitle indeksi değerleri

	(n=44) n (%)
Zayıf (VKİ< 18,5 kg/m^2)	3 (6,8)
Normal kilolu (VKİ 18,5 – 24,9 kg/m^2)	10 (22,7)
Fazla kilolu (VKİ 25-29,9 kg/m^2)	13 (29,5)
1.derece obez (VKİ 30-34,9 kg/m^2)	11 (25)
2. derece obez (VKİ 35-39,9 kg/m^2)	6 (13,6)
3.derece obez (VKİ> 40 kg/m^2)	1 (2,2)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

75 anneden 44'ünün (%59) antropometrik verilerine ulaşıldı. Bu annelerden 18'i (%41) obezdi. 19 annede (%43) gebelikte HbA1c değeri ölçülmüştü ve sekizinde (%42) HbA1c %6,5'in üzerindeydi. Bunlardan altısı hem obezdi (%32) hem de HbA1c değerleri %6,5'in üzerinde idi (Tablo 8).

Verilerine ulaşılabilen 44 anne yıllara göre incelendiğinde, 2019 yılındaki annelerin obezite sıklığı %25, 2017-2018 yılları arasındaki annelerin obezite sıklığı %36, 2011-2016 yılları arasındaki annelerin obezite sıklığı %52 idi. Hastalarımız arasında obez annelerin sıklığında artış gözlenmedi.

75 hastanın 73'ünde (%97), hipoglisemi anında idrarda keton değerlendirildi ve tamamında idrar ketonu negatif bulundu. Çalışma grubunda yedi (%9) olguda hipoglisemi anında BH değeri ölçüldü ve tamamında uyarılmış BH yanıtı $\geq$10 ng/ml (Normal) bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Dirençli ve uzamış hipoglisemili hastalarda etyoloji

	(n=75) n (%)
Hiperinsülinizm	46 (61,3)
Prematürite	29 (38,7)
SGA	30 (40)
LGA	10 (13,3)
Ağır hipoksik doğum (Bir hasta HİE tedavisi aldı)	3 (4)
Beckwith - Wiedemann Sendromu (hasta LGA doğmuş ancak biyokimyasal olarak hiperinsülinizm gösterilememiş)	1 (1,3)
Geçici Hipokortizolemi (Bir hasta pm, bir hasta hem pm hem LGA idi, iki hastada da hiperinsülinizm gösterilemedi)	2 (2,6)
Konjenital Glikozilasyon defekti tip 1b (51 günlükken ex olan hasta, prematürite ve hiperinsülinizm de mevcuttu)	1 (1,3)
Toplam	65 (86,7)
Neden saptanamayanlar	10 (13,3)

Sadece hiperinsülinizm saptananlar	15 (20)
Hiperinsülinemik ve prematüre olanlar	7 (9,3)
Hiperinsülinemik, pm olan ve ağır hipoksik doğum	1 (1,3)
Hiperinsülinemik, LGA ve ağır hipoksik doğum	1 (1,3)
Hiperinsülinemik ve SGA olanlar	10 (13,3)
Hiperinsülinemik ve LGA olanlar	3 (4)
Hiperinsülinemik, SGA ve pm olanlar	5 (6,7)
Hiperinsülinemik, LGA ve pm olanlar	3 (4)
Sadece prematürite	2 (2,6)
Sadece SGA	5 (6,7)
Prematüre ve SGA olanlar	7 (9,3)
Prematüre ve LGA olanlar	2 (2,6)

Tablo 10. Hipoglisemik olgularda yapılan ek endokrinolojik tetkikler

	(n=75) n (%)
Büyüme hormonu düzeyi ölçümü	7 (9,3)
Kortizol düzeyi ölçümü	6 (8)
Büyüme hormonu ve kortizol düzeyi ölçümü	1 (1,3)

75 hastadan altısında (%8) hipoglisemi anında kan kortizol düzeyi bakıldı. Bunlardan dördünde (%67) kan kortizol düzeyi >13 mcg/dl ile normal bulunurken, iki (%33) hastanın kan kortizol düzeyi <13 mcg/dl (düşük) idi. Hipoglisemi anında yeterli kortizol yanıtı olmayan bu iki hastada hidrokortizon (Genkort®) ortalama 14,5 ± 7,8 (9-20) gün kullanıldı. Pediatrik endokrinoloji bölümünce "geçici hipokortizolemi" düşünülen iki hastada da hidrokortizon tedavisi YYBÜ'de yatarken kesildi ve takiplerinde hipoglisemi tekrarlamadı.

Hastaların tamamına medikal tedavi uygulandı. İki olguya (%2,7) medikal yanıt alınamadığından, totale yakın pankreatektomi yapıldı ve öglisemi sağlandı.

Hastaların tamamında diazoksit kullanıldı. Diazoksit kullanım süresi 14,4 ± 12,7 (3-77) gündü. Mesai saatleri dışında insülin düzeyi ölçülemediğinden, hastalara GİH 10 mg/kg/dk'nın üzerine çıkıldğında eş zamanlı serum glukoz ve insülin örneği ayrılarak diazoksit tedavisi ampririk olarak başlandı. Hiperinsülinizmi desteklemeyen olgularda tedavi kesildi. 47 (%63) hastada diazoksit kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek ödemi engellemek için diüretik kullanıldı: 41 (%55) hastada spironolakton, 5 (%7) hastada furosemid, 1 (%1) hastada hidroklorotiazid. 28 (%37) hastada diüretik gereksinimi olmadı.

Diazoksit ile normoglisemi sağlanamayan hastalara ek medikal tedaviler uygulandı: Glukagon 12 (%16) hastaya uygulanırken, ortalama kullanım süresi 6,7 ± 11,6 (1-41) gündü. Sekiz (%11) hasta Somatostatin (Octreotid®) infüzyonu aldı. Somatostatin kullanım süresi 29,2 ± 17,5 (11-62) gündü. Nifedipin üç (%4) hastada kullanıldı,

kullanım süresi 4 ± 1 (3-5) gün idi. Bir (%1,3) hastada ise Sirolimus 30 gün boyunca kullanıldı; hepatotoksisite nedeniyle tedavi kesildi (Tablo 10).

Tablo 11. Dirençli ve Uzamış Hipoglisemili Olgularda Uygulanan Tedaviler

	(n=75) n (%)
Tedavi alan hastalar **Medikal tedavi** **Cerrahi tedavi**	 75 (100) 2 (2,7)
Diazoksit	75 (100)
Diazoksit kullanılan gün	14,4 ± 12,7 (3-77)
Diazoksit ile beraber kullanılan diüretikler **Spironolakton** **Furosemid** **Hidroklorotiazid** **Diüretik kullanılmayan**	 41 (54,7) 5 (6,7) 1 (1,3) 28 (37,3)
Glukagon	12 (16)
Glukagon kullanılan gün	6,7 ± 11,6 (1-41)
Somatostatin (Octreotid®)	8 (10,7)
Somatostatin (Octreotid®) kullanılan gün	29,2 ± 17,5 (11-62)
Nifedipin	3 (4)
Nifedipin kullanılan gün	4 ± 1 (3-5)
Sirolimus	1 (1,3)
Sirolimus kullanılan gün	30
Hidrokortizon (Genkort®)	2 (2,7)
Hidrokortizon (Genkort®) kullanılan gün	14,5 ± 7,8 (9-20)
Totale yakın pakreatektomi	2 (2,7)

Tablo 12. Nörolojik tetkikler

	(n=75) n (%)
EEG	19 (25,3)
Kranial MRG	26 (34,7)
EEG ve MRG	18 (24)

MR: Manyetik rezonans görüntüleme, EEG: Elektroensefalografi

75 hastanın 19'una (%25,3) başvuru anında ya da servis izlemlerinde konvülziyon saptanması nedeniyle EEG çekildi: Sekizinde (%42) EEG normal, sekizinde (%42) epileptikti. Üç (%16) olguda zemin aktivitesinde bozukluk saptandı. EEG sonucu anormal olan onbir (%15) olguya serviste anti-epileptik tedavi başlandı.

12 hastaya CFM uygulandı. Sekiz (%66,7) hastanın CFM bulguları EEG ile korele idi. EEG çekilmeyen 4 (%33,3) hastanın CFM bulguları incelendiğinde: Üç (%75) hastada anormal bulgulara rastlandı, bir (%25) hastanın CFM sonucunun normal olarak değerlendirildiği görüldü. Anormal bulguları olan üç hastanın birinde yüksek dar bant izlenmişti, birinde uyku uyanıklık paterni yoktu, birinde hem uyku uyanıklık paterni yoktu hem de yüksek dar bant mevcuttu.

EEG ve/veya CFM yapılan 23 hastadan 14'ünde (%60,9) anormal bulgulara rastlandı.

75 hastanın 26'sına (%34,7) kranial MRG yapıldı. On (%38,5) olguda kranial MRG normal bulunurken, 16 (%61,5) hastada kranial MRG patolojikti (Tablo 11).

Patolojik kranial MR görüntülemesi olan 16 hastaya uygulanan en yüksek glukoz infüzyon hızı 13,1 ± 2,9 (9-20) mg/kg/dk, tüm hastalara uygulanan en yüksek glukoz infüzyon hızıysa 11,6 ± 2,3 (9-20) mg/kg/dk idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,036). Kranial MR görüntülemesi normal olan 10 hastaya uygulanan en yüksek glukoz infüzyon hızı 11,5 ± 2,4 (9-16) idi. MRG'de patolojik bulgu saptanan ve saptanmayan hastalar kıyaslandığında, en yüksek glukoz infüzyon hızı açısından fark bulundu ancak istatistiksel fark gösterilemedi (p= 0,17).

Kranial MR görüntülemesi patolojik olan hastaların hipoglisemik gün sayısı 15,1 ± 12,0 (3-42), normal olan hastaların hipoglisemik gün sayısı ise 17,6 ± 15,1 (3-40) gündü, arada fark bulundu ancak istatistiksel fark gösterilemedi (p= 0,87).

Tablo 13. Hipoglisemik hastalarda saptanan MRG sonuçları

	(n=16) n (%)
Serebral atrofi	7 (43,8)
Akut hipoglisemik ensefalopati	4 (25)
Ensefalomalazik değişiklikler	4 (25)
Kortikal nekroz	1 (6,3)
Hipoglisemik enfarkt alanı	1 (6,3)
Sekel hipoglisemik değişiklik	1 (6,3)
Kernikterus sekeli	1 (6,3)
Periventriküler lökomalazi	1 (6,3)
Serebellar atrofi + corpus callosum hipoplazisi	1 (6,3)
Subdural kanama	1 (6,3)
İntraventriküler kanama	5 (31,3)
İntraparankimal kanama	1 (6,3)
Subependimal kanama	1 (6,3)
Birden çok MRG bulgusu saptanan	9 (56,3)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Patolojik MRG bulguları olan 16 hastadan dördünde (%25) akut hipoglisemik ensefalopati ile uyumlu yaygın akut difüzyon kısıtlamaları ve sinyal değişiklikleri mevcuttu. Dört (%25) hastada ensefalomalazik değişiklikler, bir (%6,3) hastada hipoglisemiye sekonder kortikal nekroz, bir (%6,3) hastada sitotoksik ödem bulguları belirgin olan hipoglisemik enfarkt alanları saptandı. Bir (%6,3) hastada periventriküler lökomalazi raporlandı. 2. aydan sonra kranial MRG yapılabilen,

kronik hipoglisemik sekel düşündüren, kontrastsız serilerde serebral sinyal artışı alanları olan ancak kontrastlı serilerde akut difüzyon kısıtlaması görülmeyen bir (%6,3) hasta mevcuttu. Yedi (%43,8) hastada serebral atrofi, bir (%6,3) hastada serebellar atrofi + corpus callosum hipoplazisi mevcuttu. Beş (%31,3) hastada intraventriküler, bir (%6,3) hastada intraparankimal, bir (%6,3) hastada subepandimal, bir (%6,3) hastada subdural kanama saptandı (Tablo 12).

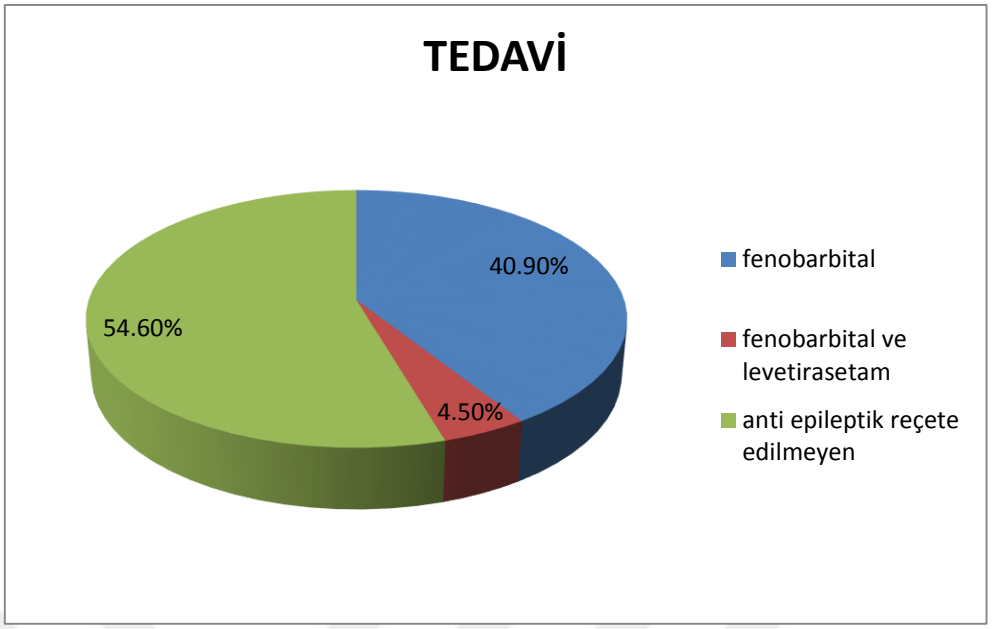
Bir (%6,3) hastanın 19 günlükken yapılan kranial MRG'si kernikterus ile uyumluydu. ABO uygunsuzluğuna bağlı olarak altı günlükken 30 mg/dl bilirubin değeri ile servise kabul edilen olguya kan değişimi yapılmıştı. Bu olgu şu anda 7,5 yaşında olup, hafif mental retardasyon tanısıyla pediatrik nöroloji bölümünde izlenmektedir. Epileptik değildir, konuşma akışı yavaş ve anlaşılabilmektedir. Yürüyebilen hastada spastisite ve rijidite yoktur.

Neonatal dirençli hipoglisemi tanısıyla izlenen bir diğer olguya iki yaşında nörofibromatozis ön tanısıyla ilk defa kranial MRG yapılmış, intrakranial hamartomlar görülmüş; hipoglisemik sekel izlenmemiştir.

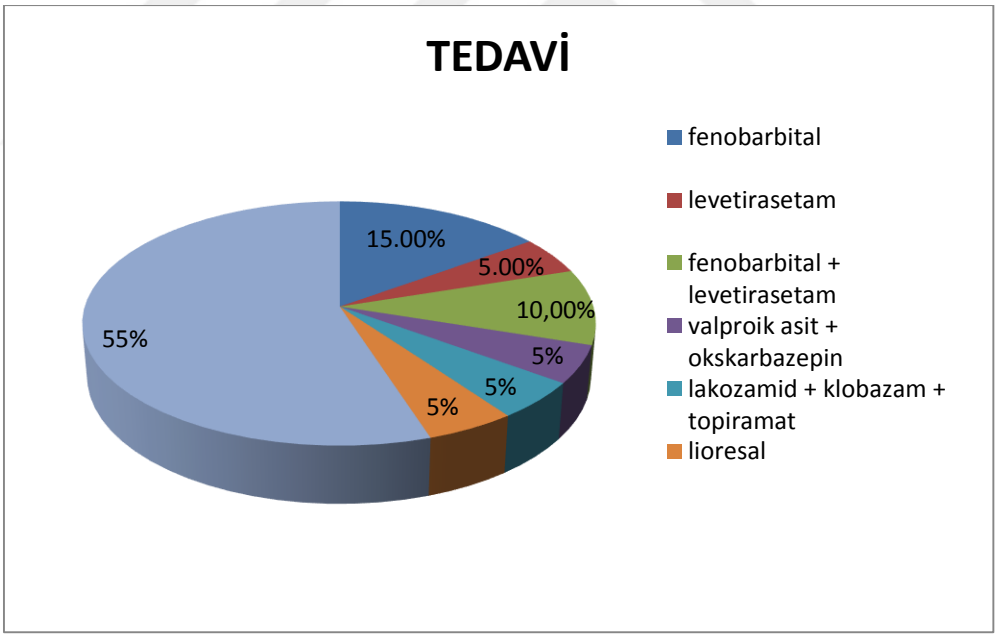
Ex olan 5 hastadan ikisine kranial MRG yapılmıştı. Birinde hipoglisemik ensefalopati, serebellum ve corpus callosum hipoplazisi ve subdural hemoraji bulguları saptandı, diğer hastadaysa yalnızca serebral atrofi bulguları görüldü, hipoglisemik tutulum belirlenmedi.

Taburcu edilen 70 hastadan 22'sine (%31,4) pediatrik nöroloji kontrolü önerilmişti. Yirmi (%90,9) hastanın kayıtları değerlendirildiğinde, hastanemizde veya dış merkezlerde pediatrik nöroloji bölümlerinde takibe devam ettikleri anlaşıldı. İki (%9,1) hastanın ise önerilmesine rağmen tekrar hastanemize gelmediği belirlendi, dış merkezde takipte olup olmadığı bilgisine ulaşılamadı.

Taburculukta pediatrik nöroloji izlemi önerilen 22 hastadan 9'u (%40,9) fenobarbital, biri (%4,5) fenobarbital ve levetiresetam ile taburcu edilmişti, 12 (%54,6) hastaya ise anti-epileptik önerilmemişti.



Şekil 7. Taburculukta önerilen anti epileptik ilaçlar



Şekil 8. Pediatrik nöroloji izlemindeki hastaların kullandığı güncel tedaviler

Taburculuk sonrası pediatrik nöroloji bölümlerine kontrole giden 20 hastanın mevcut şikayetleri ve tetkik sonuçları doğrultusunda; YYBÜ'den taburcu edilirken anti epileptik ilaç önerilmeyen 9 (%45) hastanın ilaçsız izlendiği, 3 (%15) hastanın (şu anki yaşları: 4 ay, 9 ay, 2 yıl) fenobarbital tedavisi, 1 (%5) hastanın (şu an 5 yaşında)

fenobarbital ve levetirestam şeklinde ikili tedavisinin devam ettiği öğrenildi. Fenobarbital ile taburcu edilen bir (%5) hastanın izlemlerinde nöbetlerinin devam etmesi üzerine levetirasetam başlandığı; şu an 2,5 yaşında olan hastanın halen fenobarbital + levetiresetam kullandığı ve nöbet kontrolü sağlandığı öğrenildi. İki (%10) hastanın fenobarbital tedavisi, biri 9 aylıkken biri 3 yaşındayken, pediatrik nöroloji kontrollerinde, nöbetlerinin tekrarlamaması, EEG sonuçlarının normal olması üzerine kesildiği ve hastaların takipten çıkarıldığı belirlendi.

YYBÜ'de yatarken nöbet geçirmeyen ve antiepileptik başlanmayan iki hastaya ise pediatrik nöroloji takiplerinde nöbet geçirmeleri ve EEG'lerinin epileptik olması nedeniyle antiepileptik tedavi başlandı. Bu hastalardan biri 6 yaşında nöbet geçirmeye başlamış ve levetiresatam kullanıyor. Diğer hastanın taburculuk sonrası 6 aylıkken ilk jeneralize nöbetini geçirdiği, West sendromu düşünüldüğü, önce fenobarbital, fenitoin ve ACTH başlandığı, sonraki takiplerinde bu antiepileptikler kesilerek, depakin ve trileptal kullandığı ve dış merkezde izlendiği öğrenildi.

YYBÜ'de yatarken bir hastaya konvülziyonları olması ve EEG'sinin epileptik saptanması nedeniyle fenobarbital başlanmıştı. Dirençli nöbetleri olan hastaya 4 aylıkken levetirasetam ve karbamazepin de verilmiş. Hasta dış merkezde pediatrik nöroloji bölümünde takipli ve lakozamid (benvida®), topiramat, clozabam kullanıyor. Fizik tedavi desteği alan bu hasta 26. ayda yürümeye başlamış. Şu an 5 yaşında, yürüyebiliyor ancak sık sık düşmesi oluyormuş. Tek kelimeleri söyleyebiliyor, hala cümle kuramıyor.

Şu an iki yaşında olan bir başka hasta, 4 aylıkken objelere bakmama, göz teması kurmama şikayeti ile gittiği pediatrik nöroloji bölümünde takibe alınmış, sekiz aylıkken desteksiz oturabilmiştir. Ekstremitelerinde spastisite izlenen hastaya 15 aylıkken lioresal (Baklofen®) başlanmıştır ve halen kullanmaya devam etmektedir. Konvülsiyon geçirmeyen hasta antiepileptik kullanmamaktadır.

Sonuç olarak pediatrik nöroloji kontrollerine giden 20 hastadan: Üçü (%15) fenobarbital, biri (%5) levetirasetam, ikisi (%10) fenobarbital ve levetirasetam, biri (%5) lioresal, biri (%5) valproik asit + trileptal, biri (%5) lakozamid + klobazam + topiramat kullanmaya devam etmektedir.

Yarık damak ve dudak nedeniyle 2 yaşında opere olan bir (%5) hasta, şu an 8 yaşında olup, 2 yaşındayken yürümeye başlamış. 4 yaşında tekli kelimeler ile konuşabilen ve büyüme gelişme geriliği olan hasta konuşma terapisi almaktadır.

Şu an 3,5 yaşında olan bir hasta nörofibromatozis tanısıyla pediatrik onkoloji ve nöroloji bölümlerinde izlenmektedir. Yenidoğan döneminde asimetrik SGA, batın, sırt ve her iki üst extremitede > 1 cm cafe-au lait lekelerinin varlığı, sendromik yüz görünümü, bilateral simian çizgisinin olması ve düşük kulakları nedeniyle araştırılmış ve nörofibromatozis tanısı almıştır. İkinci ayda başını tutan, 6 aylıkken destekli oturabilen, mental motor gelişimi iyi olan hastanın nöbeti olmamaktadır.

Bir hasta 9 aylıkken kraniosinostoz nedeniyle opere olmuştur. Şu an 3,5 yaşında, mikrosefalik (baş çevesi <3p), mental motor retarde olan hasta, yürüyememekte, desteksiz oturabilmekte, destekli ayakta durup adım atabilmekte; anne, hayır gibi kelimeleri söyleyebilmekte, ancak cümle kuramamaktadır.

Bir hasta şuan 5 aylık, olup, 20 günlükken yapılan TFUSG'de sol lateral ventrikül içine 12x5 mm kanama alanı saptanmış ve pediatrik nöroloji izlemine alınmıştır. Nöbet geçirmeyen hastanın nörolojik gelişimi ayı ile uyumludur.

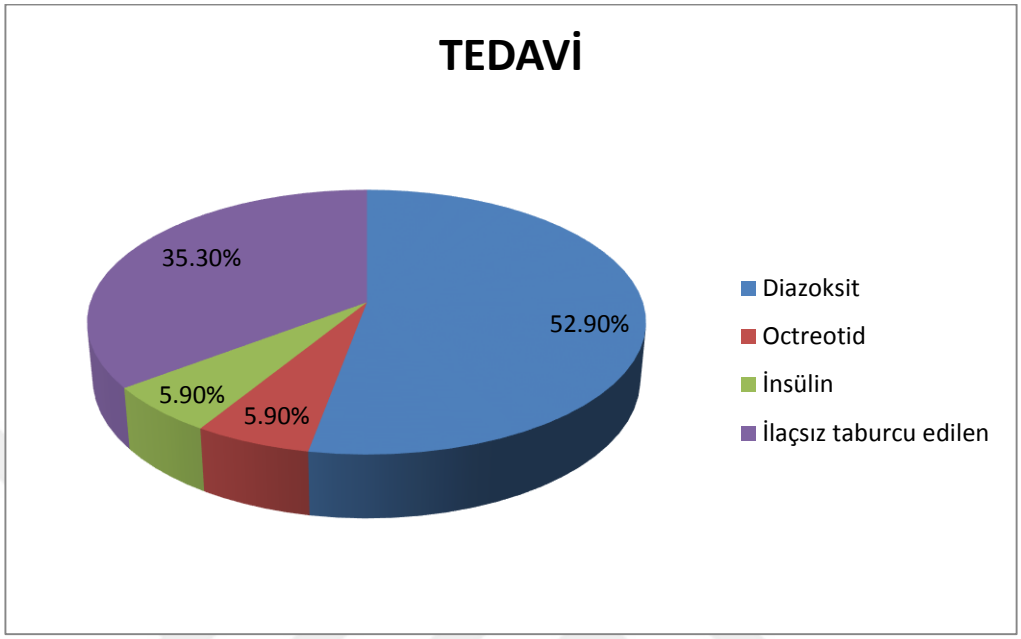
Taburcu edilen 70 hastanın tamamına pediatrik endokrinoloji poliklinik kontrolleri önerilmiş, ancak bunlardan 17's'i (%24,3) hastanemiz pediatrik endokrinoloji polikliniğine kontrollere gelmiştir. Bunlardan yedisi (%41,2) ilaçsız taburcu edilmişti ve kontrolleri sonrası ilaçsız izleme devam edildi. Kontrole gelen hastalardan yedisi ise (%41,2) diazoksit ile taburcu edilmişti ve 4'ünün (%57,1) kontrollerde diazoksit tedavisi kesilerek izlemden çıkarıldı (diazoksit kesilme zamanı: 8 ay, 1 yaş, 15 ay, 8 ay). Üç (42,9%) hastanın ise hiperinsülinizm tanısıyla pediatrik endokrinoloji bölümünde dizoksit ile izlemi devam etmektedir. Bu hastalardan biri 3 yaş 4 aylık, biri 3 yaş 8 aylık, diğeri ise 5 yaşındadır. Octreotid ile taburcu edilen iki (%11,8) hasta, pediatrik endokrinoloji kontrollerinde kan şekerlerinin regüle seyretmesi üzerine tedavileri kesilmiş ve hipoglisemi sorunu izlemlerde tekrarlamamıştır (Hastalardan biri 54 günlükken octreotid ile taburcu edilmiş, 3. ayda octreotid tedavisi kesilmiş, şuan 6 yaş 8 aylık. Diğeri 43 günlükken octreotid ile taburcu edilmiş, 9 aylıkken octerotid tedavisi kesilmiş, hasta şu an 7 yaşında). Totale yakın

pankreatektomi sonrası insülin ile taburcu edilen bir diğer hastanın 10 aylıkken kan şekerleri regüle seyrettiğinden, insülin dozu kademeli olarak azaltılarak tamamen kesilmiştir.

İki olguya totale yakın pankreatektomi yapıldı. Birinci hastanın patoloji raporu: ‘Genel yapısını korumuş pankreas dokusunda, büyük ve küçük çok sayıda endokrin ada izlendi. Lobüllerde tek tek dağılan ve bir kısmı duktus içinde de yer alan endokrin hücreleri izlendi. Bulgular nesidioblastozisi desteklemektedir’’şeklinde raporlandı. İkinci hastaya, 12 günlükken vücutta yaygın ödem olması ve kreatinin değerlerinin yükselmesi nedeniyle yapılan renal USG görüntülemesinde, sağ böbrek alt pol komşuluğunda kitlesel lezyon? ve sağ sürrenal bezde kistik lezyon? saptanması nedeniyle abdominal MRG yapıldı. Abdominal MRG’de, sağ sürrenal lojda ve sağ böbrek alt pol komşuluğunda periferinde difüzyon kısıtlayan lezyonlar görüldü. Hemoraji? olarak raporlandı. Tanıyı kesinleştirmek için hastaya 38 günlükken PET çekildi ve pankreasta difüz artmış (octreotid tedavisine rağmen) somatostatin reseptör pozitifliğini destekleyen akümülasyon saptandı. Bulgular **difüz nesidioblastozisi** desteklemekteydi. Bu hastanın patoloji raporunda ’Makroskobik olarak pankreas başında en büyüğü 2,2 x 2,1 x 2 cm, en küçüğü 1,5 x 1 x 0,5 cm boyutlarında 3 adet nodüler solid doku izlendi. Pankreas gövde ve kuyruk kesiminde 5 x 2,3 x 1,8 cm boyutlarında düzensiz görünümlü solid materyal izlendi. Bu solid dokular mikroskobik olarak incelendiğinde, yaygın gross kitle etkisi oluşturmuş belirgin endokrin hücre hiperplazisi ve hipertrofisi izlenmiştir. **Bulgular diffüz adenomatöz endokrin hücre hiperplazisi/hipertrofisi ile uyumludur**’’ olarak yorumlandı, mevcut mikroskobik bulgularla insülinoma düşünülmedi.

Totale yakın pankreatektomi yapılan iki hastadan, ilkine diazoksite yanıt alanamadığından, bir haftalıkken octreotid, 12 günlükken nifedipin ve hidro kloro tiyazid, 13 günlükken glukagon tedavileri eklendi. Glukoz infüzyon hızı 15 mg/kg/dk ya kadar çıkıldı. Medikal tedaviye yanıt alınamayan ve Glukoz/insülin oranı 0,7 olan hastaya 18 günlükken subtotal pankreatektomi yapıldı. Operasyon sonrası kan şekeri değerleri > 200 mg/dl seyretti ve glukagon nifedipin octreotid ve diazoksit tedavileri kesildi ve GİH 9 mg/k/dakikaya düşüldü. İzlemde tekrar hipoglisemi gelişmesi

üzerine GİH 15 mg/kg/dk'ya kadar çıkıldı; 23 günlükken (okreotid temin edilemediğinden) diazoksit tekrar başlandı.



Şekil 9. YYBÜ'den taburculukta hipoglisemiye yönelik reçete edilen ilaçlar

Total pankeatektomi ile geri kalan pankreas dokusunun da cerrahi eksizyonu planlanırken kan şekerlerinin regüle seyretmesi nedeniyle operasyon yapılmadı. 30 günlükken octreotid temin edildi ve diazoksit tedavisi kesilerek, octreotid başlandı. Normoglisemi sağlandığından, 45 günlükken octreotid tedavisi azaltılarak kesildi, iv glukoz desteği kademeli olarak azaltıldı, yeterli oral alımı sağlandıktan sonra 49 günlükken taburcu edildi. Hasta pediatrik endokrinoloji kontrollerine düzenli olarak gelmekte, normoglisemik olan hasta herhangi bir ilaç kullanmamaktadır. Bu olguya 5. günde beyin MRG çekildi, bilateral oksipital lob medial korteksinde sinyal artışı ve akut difüzyon kısıtlaması görüldü, bulgular akut hipoglisemik tutulum olarak değerlendirildi. Hastaya sekel açısından ilerleyen zamanlarda beyin MRG yapılmadığı görüldü. 1,5 ve 5 yaşında iki kez febril konvülziyon öyküsü olan olgunun beş yaş 9 aylıkken çekilen EEG'si normaldi. Şu an 7 yaşında olan olgunun mental ve motor gelişi yaşına uygun olup hiç anti-epileptik tedavi almamıştır.

Totale yakın pankreatektomi yapılan, ikinci hasta Samsun'da özel bir hastanede doğmuştu. Mekonyum boyalı doğan, iyi emememe şikayeti olan hastaya dirençli

hipoglisemi nedeniyle iv glukoz infüzyonuna ek olarak glukagon tedavisi başlanmış. Abdominal USG'de sağ böbrek üstü bezinde kitle? kanama? görülmesi ve dirençli hipoglisemi nedeniyle 12 günlükken hastanemize sevk edildi. Hastanın GİH'i 20 mg/kg/dk'ya kadar çıkıldı. 13 günlükken diazoksit, 17 günlükken octreotid, 19 günlükken glukagon, 24 günlükken nifedipin başlandı. Glukoz/insülin oranı 0,08 olan ve medikal tedaviyle normoglisemi sağlanamayan hastaya 27 günlükken totale yakın pankreatektomi ve pankreas dalak vasküler yapılarından ayrılamamadığından, total splenektomi yapıldı. Postoperatif glukoz düzeyi >200 mg/dl seyreden hastanın 27 günlükken diazoksit, octreotid, glukagon ve nifedipin tedavileri kesildi. Glukoz infüzyonu kademeli olarak 4-6 mg/kg/dk'ya kadar düşüldü. Hiperglisemi nedeniyle 27. günde iv insülin tedavisi başlandı, 37 günlükken subkutan insüline geçildi. 39 günlükken YYBÜ'den aile eğitimi için çocuk genel servisine devredildi ve 53 günlükken insülin ile taburcu edildi. Şu an iki yaşında olan hastanın insülin tedavisi 8 aylıkken kesildi. Pediatrik endokrinoloji bölümünce izlenmekte; evde glukometre ile kan şekeri takip edilmektedir. Pediatrik nöroloji bölümünce de izlenen olgu 3,5 aylıkken başını tutmuş, 8. ayda desteksiz oturmuş, 1,5 yaşında yürümüştür; iki kelimelik cümle kurabilmektedir. Spastisitesi olmayan ve kas gücü normal olan olguda hemihipertrofi mevcuttur. Hiç nöbet geçirmeyen olgunun 3,5 aylıkken çekilen EEG'sinde epileptik bozukluk saptanmamış; 10. aydaki kranial MRG'sinde hafif serebral atrofi dışında hipoglisemik sekele rastlanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Hipoglisemi yenidoğan döneminde en sık izlenen metabolik bozukluk olup, semptomatik NH sıklığı 1-3/1000 canlı doğum olarak bildirilmektedir Günümüzde halen NH için kesin bir eşik değer yoktur. Bunun en önemli nedeni yenidoğan döneminde kandaki glukoz düzeyi ile hipoglisemiye bağlı olası semptomların belirmesi arasında paralellik olmamamasıdır (1).

Dünya Sağlık Örgütü ve APA hipoglisemiyi, kan glukoz düzeyinin 45 mg/dl'nin altında olması olarak tanımlar. Yaşamın ileri dönemlerindeki olası nörolojik, fizyolojik ya da entelektüel sekeller göz önüne alındığında, çoğu araştırmacı <50 mg/dl kan şekeri düzeyinin şüpheli ve dikkatli bir şekilde tedavi edilmesini önerir (1). Literatürdeki mevcut bilgilerden, bunların klinik sonuçlarından yola çıkarak ve Türk Neonataloji Derneğinin ''Yenidoğanda Hipoglisemi'' konusunda uzlaşı raporunu referans olarak kullanarak, çalışmamızda NH için **hedef değerler:** Doğum sonrası ilk 48 saatte beslenme öncesi >50 mg/dl, 48 saat sonrası riskli bebeklerde >60 mg/dl, dirençli ve uzamış kalıcı hipoglisemili olgularda ise >70 mg/dl olarak kabul edildi (2).

Enzimlerin matürasyonu, hormonal dengenin sağlanması gibi adaptasyon mekanizmaları gelişinceye kadar, özellikle de doğum sonrası ilk saatlerde, fizyolojik hipoglisemi izlenir. Dirençli ve uzamış hipoglisemi ise, 48 saatten uzun süren, hipoglisemiyi düzeltmek için 8 mg/kg/dk'nın üzerinde iv glukoz gereksinimi olan ve ek medikal veya cerrahi tedavi gerektiren hipoglisemileri tanımlar (2). Yenidoğanlarda ve çocuklarda en sık dirençli ve uzamış hipoglisemi nedeni hiperinsülinizm olup, sıklık 1/50.000 canlı doğumdur; yakın akrabalık durumunda oran 1/2500'e kadar yükselebilir (10).

Çalışmamızda, YYBÜ'nde son 9 yılda izlenen 7.993 hastanın 75'inde (%1,07) dirençli ve uzamış hipoglisemi izlendi. Literatürdeki 'neonatal hipoglisemi' ile ilgili çalışmalar, sıklıkla geçici hipoglisemili vakaları da içeren hipoglisemik yenidoğanlar ve dirençli ve uzamış hipogliseminin en sık nedeni olan hiperinsülinizm üzerinedir. Yenidoğan Yoğun Bakımdaki dirençli ve uzamış hipoglisemiler konusunda sıklık bildiren çalışma literatürde bulunamamıştır.

Üniteizde izlenen olgularda dirençli ve uzamış NH sıklığı 2011-2016 yılları arasında %0,5 iken; 2017-2018 yıllarında %1,2'ye, 2019 yılında ise %2,4'e çıkmıştır. Son yıllarda hastanemiz YYBÜ'nde dirençli ve uzamış hipoglisemi tanısıyla izlenen hastalardaki artış dikkat çekmektedir. Bu artış, neonatal hipoglisemi konusunda farkındalığın artmasına bağlı olabilir.

Gu ve arkadaşları (33) hastaneye başvuru yaşı 1 - 22 gün arasında olan 66 NH'li hastayı retrospektif olarak incelemişler, 34'ünde (%51,5) uzamış ve dirençli hipoglisemi saptamışlardır. Hastaların ortalama gebelik yaşları 38.52 ± 1.71 hafta, ortalama doğum ağırlıkları 3155.70 ± 847.70 gram olup, izlemde saptanan en düşük glukoz değeri 32 ± 7,6 (16 – 46) mg/dl'dir. Hipoglisemi 3-18 gün sürmüştür.

Herrera ve arkadaşları (10) 2003-2014 yıllarında yatarak tedavi alan 295 konjenital hiperinsülizmli hastayı incelemiştir. Hastaların gestasyonel yaşları ortalama 38 (35,7-39) hafta, doğum ağırlıkları ortalama 3,2 (2,3-3,7) kilo olarak hesaplanmıştır.

Martinez ve arkadaşları (38) Ocak 2005 - Eylül 2013 arasında yatarak tedavi edilmiş hiperinsülinemik hipoglisemisi olan 50 hastayı retrospektif incelemiş ve hastaları başvuru yaşlarına göre üç gruba ayırmıştır: Birinci gruba 0-1 aylık 26 (%52) hasta, ikinci gruba yaşları 1 ay- 2 yaş olan 21 (%42) hasta, üçüncü gruba >2 yaş üç (%6) hasta alınmıştır. Hastaların başvuru anındaki kan glukoz değeri 29 ± 12 mg/dl'dir. Birinci ve ikinci grubun en düşük biyokimya glukoz düzeylerini karşılaştırdıklarında, neonatal olgularda bu değeri 22,2 ± 10, ikinci grupta 36,3 ± 8,9 mg/dl olarak hesaplamış ve aradaki farklı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır.

Skovrlj ve arkadaşları (44) Kasım 2011- Ekim 2016 arasında dirençli hipoglisemisi olan 58 yenidoğanı retrospektif olarak incelemiştir. Hastaların %50'si IUGR, %75'i erkek olup, hastaneye yatış zamanları ortalama 8,3 gündür. 58 hastadan 52'sinde (%89,6) hiperinsülizm saptanarak, en sık dirençli ve uzamış hipoglisemi nedeni olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda TND önerilerine göre, riskli bebeklerde başvuru anında hipoglisemi eşik değeri 60 mg/dL, uzamış ve dirençli hipoglisemi durumunda ise 70 mg/dl olarak kabul edildi. Çalışma grubunda başvuru anındaki ortalama kan glukoz düzeyi 31,3 ± 16,1 (0-59) mg/dl, izlemde saptanan en düşük glukoz değeri ise 23,9 ± 14,2 (0-52)

mg/dl idi. Bu bulgular Martinez ve ark ile benzerdi. Çalışmamzıda hastalarda ilk hipoglisemi saptanma zamanı 1,1 ± 4,1 (0-34) gün, hipoglisemik gün sayısı 12,3 ± 11,5 (3-57) idi. Bu bulgular Gu ve ark. çalışmasıyla uyumluydu.

Çalışmamızda olguların doğum ağırlıkları 2574,6 ± 959,1 (810-4650) gram, gestasyonel yaşları 36,6 ± 2,5 (28-41) hafta idi ve literatürle uyumluydu. Hastanemize başvuru yaşı 3,4 ± 6,5 (0-34) gün, hastanede yatış süresi 25,7 ± 15,9 (7-89) gün, taburculuk yaşı 28,8 ± 17,1 (9-89) gündü. Hastalara izlemleri sırasında uygulanan en yüksek iv glukoz infüzyonu hızı 11,6 ± 2,3 (9-20) mg/kg/dk idi.

Neonatal hipoglisemiye neden olabilecek maternal faktörler arasında; gebelik öncesi diabet veya gestasyonel diabet, preeklampsi, eklampsi ve gebelikle ilişkili hipertansiyon, ilaç tedavisi (β-blokörler, β-agonist tokolitikler, oral hipoglisemik ajanlar, geç antepartum veya intrapartum dekstroz) sayılabilir (2,6).

Thevarajah ve arkadaşları (47) 1 Ocak 2013 - 31 aralık 2015 arasında gestasyonel diyabetli 747 annenin 767 bebeğini retrospektif olarak incelemişler ve 73 (%9,5) bebekte NH izlendiğini belirtmişlerdir. Gestasyonel diabetin görüldüğü gebelik haftasına bağlı olarak, her bir gebelik haftasındaki artışta, doğum sonrası NH riski 1,8 kat artmıştır. 749 anneden %13,7'si 1. derece obez, %10,7'si 2. derece obez, %7,3'ü 3. derece obez olarak belirlenmiş, obez ve gestasyonel diyabetli annelerin bebeklerinde NH riskinin 6,2 kat arttığı görülmüştür.

Turner ve arkadaşları (50) 4602 anneyi retrospektif olarak incelemişler, 3. derece obez annelerin bebeklerinde NH'nin daha sık olduğu ve bu bebeklerin daha yüksek GİH'ye ihtiyaç duydukları belirtmişlerdir. Obez anne bebeği olup C/S ile doğan bebeklerde kontrollere göre hipoglisemi daha erken ve daha sıktır. Annelerde obezitenin ve C/S ile doğumun NH için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda annelerin antenatal dönemdeki sorunları incelendiğinde, %12'sinde DM veya gestasyonel diabet saptandı. Annesinde DM veya gestasyonel diabetes olan dokuz hasta, annesinde diabet öyküsü olmayan 66 hasta ile karşılaştırıldı. Annesinde diabet öyküsü olan hastalara verilen en yüksek GİH 11,0 ± 2,0 (9-15) mg/kg/dk, hipoglisemi süresi 12,1 ± 11,4 (3-34) gündü. Annesinde diabet öyküsü olmayan hastalara verilen en yüksek GİH 11,7 ± 2,3 (9-20) mg/kg/dk, hastaların hipoglisemi

süresi 12,3 ± 11,6 (3-57) gündü. Hipoglisemi süresi ve verilen en yüksek GİH açısından istatistiksel farklılık gösterilemedi (p= 0,36 ve 0,71).

Antropometrik verilerine ulaşılan 44 anneden %41'i obezdi. Bunların %43'ünde gebelikte HbA1c değeri ölçülmüştü ve %42'sinde HbA1c değeri %6,5'un üzerindeydi. VKİ ve HbA1c verilerine ulaşılan 19 anneden hem HbA1c değeri yüksek hem de obez olanların oranı %32 idi. Çalışmamızda da uzamış ve dirençli hipoglisemili hastaların annelerinde yüksek oranda obezite sorunu dikkat çekmektedir, bulgular literatür ile benzerdir (47,50).

Yenidoğanda hipoglisemi bebeğe ait çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişebilir. Yenidoğanların çoğunda hipoglisemi asemptomatik olduğundan, hipoglisemi riski yüksek asemptomatik bebeklerde de kan glukozu doğumdan sonraki ilk bir kaç saatte, yeterli beslenme sağlanıncaya kadar yakından takip edilmelidir. Yenidoğanların enerji gereksinimleri fazladır, ancak bu dönemde substrat miktarlarındaki azlık ve kan şekerinin düzenlenmesinde görevli enzimlerin immatüritesi nedeniyle hipoglisemiye yatkınlık vardır. Özellikle prematüre, SGA, LGA, İUGG doğan bebekler; perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu, sepsis gibi durumu olan bebekler NH açısından risk altındadır.

Çalışmamızda, 75 hastadan %40'ı SGA, %13,3'ü LGA, %46,7'si AGA olarak doğmuştu. Toplamda hastaların %53,3'ü gebelik haftasına göre doğum ağırlığı açısından risk grubunda idi. Prematürelik de dahil edildiğinde, olguların %69,3 NH açısından risk altındaydı.

Substrat eksikliğinden en sık etkilenen grupların başında prematüreler ve SGA bebekler gelir. Çalışmamızda da olguların %38,7'si prematüre, %40'ı SGA idi. Gu ve arkadaşları (33) 66 yenidoğanı değerlendirmiş ve NH nedeni olarak %24,2 hastada SGA doğum, %12,1 hastada prematürite saptanmıştır.

Çalışmamızda olguların %61,3'ünde hiperinsülizm saptandı ve literatürle benzer olarak en sık dirençli ve uzamış NH nedeni olarak belirlendi. Hoe ve arkadaşları (54) hiperinsülinizm tanılı 26 NH'li hastayı retrospektif olarak incelemişler, 21 (%80,7) hastada SGA, C/S ile doğum gibi risk faktörleri olduğunu belirlemişlerdir. Yalnızca beş (%19,3) hastada bir risk faktörü saptanmamıştır. Sezaryenle doğum %62, LGA

olmak %8, maternal hipertansiyon ise %12 olguda vardır. Çalışmamıza benzer şekilde, olguların %27'si SGA, %23'ü prematüredir.

Neonatal hipoglisemi etiyolojisi araştırılırken, ayrıntılı fizik inceleme yapılmalı, hipoglisemi ile beraber makrozomi, hemihipertrofi, makroglossi ve omfalosel gibi bulgularun varlığında ''Beckwith-Wiedemann Sendromu''; kuşkulu genital yapı, hiponatremi ve hiperpotasemi birlikteliğinde ''Konjenital Adrenal Hiperplazi'', hepatomegali varlığında ''Glikojen Depo Hastalığı'', orta hat defekti ve mikropenis varlığında ''İzole Büyüme Hormonu Eksikliği'' akla gelmelidir.

Toda ve arkadaşlarının (59) Japonya'da ülke genelinde yaptıkları çok merkezli bir anket çalışmasında, 31 hastaneden 113 Beckwith-Wiedemann sendromu, 88 Sotos sendromu, 51 Kabuki sendromu tanılı yenidoğan bildirilmiş ve bu yenidoğanlar arasında konjenital hiperinsülinemik hipoglisemisi olan 16 (%14,1) Beckwith – Wiedemann sendromu, 9 (%10,2) Sotos sendromu, 3 (%5,9) Kabuki sendromu tanılı hasta saptanmıştır. Çalışmamızda bir hasta Beckwith-Wiedemann Sendromu tanısı aldı. Bu hastada rölatif mikrognati, basık orta yüz, makroglossi, hepatomegali, bilateral hidronefroz bulguları mevcuttu; genetik tetkik sonrası 11p15.5 geninde mutasyon saptanarak tanı doğrulandı. Hasta 96 günlükken, hipotiroidiye bağlı miksödem, kardiyomegali, perikardiyal efüzyon, pulmoner ödem nedeniyle ex oldu.

Raisingani ve arkadaşları (60) altı yılda, biyokimya glukoz seviyesi <50 mg/dl olan 20 yenidoğanı retrospektif olarak incelemiş, bunların 17'sinde (%85) hiperinsülinizm saptanmış ve hepsinde hipoglisemi anında BH ve kortizol düzeyi ölçülmüştür. Hastaların tamamında uyarılmış BH yanıtı (ortalama 18,8 ng/ml) ve hipoglisemi anında bakılan kan kortizol düzeyi normal bulunmuştur (ortalama 15,5 mcg/dl).

Çalışmamızda da 75 hastadan 7'sinde (%9) hipoglisemi anında BH değeri ölçüldü ve tamamında BH yanıtı normal bulundu. 75 hastadan altısında (%8) hipoglisemi anında kan kortizol düzeyi bakıldı; dördünde (%67) kortizol düzeyi normal bulunurken, iki (%33) hastada kortizol düzeyi düşüktü (<13 mcg/dl) Hipoglisemi anında yeterli kortizol yanıtı olmayan bu iki hastada hidrokortizon (Genkort®) ortalama 14,5 ± 7,8 (9-20) gün kullanıldı. "Geçici hipokortizolemi" düşünülen iki hastanın hidrokortizon

tedavisi YYBÜ'de yatarken kesildi ve takiplerinde hipoglisemi tekrarlamadı. Bulgular literatür ile benzerdi.

Yenidoğan hipoglisemilerinde hipogliseminin klasik klinik bulguları ile kan glukoz konsantrasyonu arasında belirgin bir ilişki yoktur (19,24,64). Yenidoğan hipoglisemilerinde, irritabilite, jitteriness, beslenme güçlüğü, letarji, siyanoz, takipne ve hipotermi gibi daha az spesifik semptomlar görülebilmektedir (18,19). Hipoglisemide ilk klinik bulgular, otonom sinir sistemi aktivasyonuyla epinefrin salgılanmasına bağlı olarak ortaya çıkan tremor, solukluk, terleme, taşikardi, çarpıntı, halsizlik, anksiyete, sinirlilik, açlık hissi, bulantı, kusma ve karın ağrısıdır. Hipoglisemideki nöroglikopeni semptomları ise, apne, siyanoz, hipotoni, baş ağrısı, mental konfüzyon, yorgunluk, görme bozukluğu (diplopi), konuşma, düşünme ve konsantre olmada güçlük, dizartri, ataksi, aşırı hareketlilik, irritabilite, şuur değişikliği (letarji, uykuya meyil, apati, somnolans, stupor ve koma), hipotermi, titreme, konvülsiyon, anormal motor ve duyusal bulgulardır (1).

Çalışmamızda hastaların başvuru şikayetleri: %12 solunum sıkıntısı, %8 konvülziyon, %6,6 morarma, %4 beslenememe, %1,3 apne, %1,3 safralı kusma, %1,3 batın distansiyonu idi. Altı (%8) hastada başvuru anında birden çok yakınma mevcuttu. 75 hastadan yakınması olan hasta sayısı %25'ti. Bu bulgular literatürde bildirilen semptomlarla uyumlu idi.

Neonatal hipoglisemide en önemli konulardan biri de uzun süreli sekellerdir. Pryds ve arkadaşları (70) kan glukoz düzeyi 30 mg/dl'nin altında olan 10 bebekle normoglisemik bebeklerin serebral kan akımını karşılaştırmışlardır. Serebral kan akım hızının hipoglisemik bebeklerde belirgin olarak arttığı, tedavi sonrasında ise serebral kan akımında hızlı bir azalma olduğu bildirilmiştir. On hipoglisemik bebeğin dokuzu serebral fonksiyonlar açısından monitorize edilmiş; vakaların hepsinde, hipoglisemik epizotlar sırasında EEG aktivitesinde azalma olmadığı, bu nedenle komplike olmayan hipoglisemi sırasında serebral kan akımının kompansatuvar artışının serebral metabolizmayı destekleyeceği bildirilmiştir.

Gu ve arkadaşlarının (33) 66 olguluk (1- 22 günlük) serilerinde 12 olguda (%18,2) konvülziyon izlenmiştir. Bu oran çalışmamızdaki %25.3 oranıyla benzerdir. 12

hastanın onunda (%83,3) intraprankimal hasar, bazal ganglion tutulumu gibi patolojik MRG bulguları saptanmış, iki (%16,7) hastada MRG normal bulunmuştur. Nöbet geçiren 12 hasta ile nöbet geçirmeyen 54 hasta karşılaştırıldığında, en düşük biyokimya glukoz değeri nöbet geçirenlerde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktür (nöbet geçirenlerde 24,4 ± 4,4 mg/dl, nöbet geçirmeyenlerde 33,6 ± 7,2 mg/dl) ($p<0,001$).

Çalışmamızda 75 hastanın 19'una (%25,3) başvuru anında ya da servis izlemlerinde konvülziyon saptanması nedeniyle EEG çekildi. Bunlardan sekizinde (%42) EEG normal, sekizinde (%42) epileptikti; üç (%16) olguda ise zemin aktivitesinde bozukluk saptandı. EEG sonucu anormal olan onbir (%15) hastaya serviste yatarken anti-epileptik tedavi başlandı. 75 hastadan 12'sine (%16) CFM uygulandı. Sekiz (%66,7) hastanın CFM bulguları EEG ile benzerdi. EEG yapılmayan 4 (%33,3) hastanın CFM bulguları incelendiğinde: Üç (%75) hastada anormal bulgulara rastlandı. Sonuç olarak, EEG ve/veya CFM yapılan 23 hastadan 14'ünde (%60,9) anormal bulgulara rastlandı. Komplike hipoglisemi vakalarında nörofizyolojik bozukluk görülme riski arttığı sonucuna varıldı (71).

Çalışmamızda, hastalarda normoglisemiyi sağlamak için yüksek glukoz infüzyon hızı ihtiyacı olması nedeniyle, %12,5'un üzerinde glukoz konsantrasyonu gereken 72 (%96) hastaya santral kateter takıldı: 63'üne (%84) UVK, 38'ine (%51) PIC kateter. İlk olarak UVK takılan hasta sayısı 63 (%84), ilk olarak PIC kateter takılan hasta sayısı ise 9 (%12)'du. Umblikal ven kateteri çekildikten sonra 29 (%39) hastaya santral kateter ihtiyacı nedeniyle PIC kateter takıldı.

Dirençli ve uzamış hipoglisemi varlığında ilk denenecek medikal yöntem iv glukoz infüzyonu ile birlikte diazoksittir. Diazoksit KATP kanalının SUR1 komponentine bağlanarak kanalı açık tutar ve insülin salgılanmasını baskılar. Çoğu zaman diazoksit tedavisi hipoglisemiyi düzeltir ancak bulantı, kusma, jeneralize ödem, elektrolit bozukluğu, serum ürik asik asit seviyesinde artış ve uzamış tedavilerde hipotansiyon gibi yan etkileri olabilir. Çalışmamızda hastaların tamamında 14,4 ± 12,7 (3-77) gün süreyle diazoksit kullanıldı.

Çalışmamıza benzer şekilde Skovrlj ve arkadaşları (44) Kasım 2011- Ekim 2016 arasında dirençli hipoglisemili 58 yenidoğanı retrospektif incelemişler, 52'sinde (%89,6) hiperinsülizm saptanarak en sık dirençli ve uzamış NH nedeni olarak belirlenmiş, %56 hastaya ortalama 91 gün diazoksit verilmiştir.

Raisingani ve arkadaşları (60) 6 yıllık sürede, biyokimya glukoz seviyesi <50 mg/dl olan 20 yenidoğanı retrospektif incelenmiş, hipogliseminin saptanma zamanını 14,3 ± 22,4 gün olarak bulmuşlardır. 20 hastanın 17'sinde (%85) hiperinsülinizm saptanmış ve tamamına diazoksit tedavisi 44,9 ± 27,9 gün boyunca verilmiştir.

Herrera ve arkadaşları (10) 2003-2014 yılları arasında yatarak tedavi alan 295 konjenital hiperinsülinemik hipoglisemili hastayı değerlendirmiş ve hepsinde diazoksit kullanmışlardır. Diazoksit başlama yaşı ortalama 29 gündür (10 - 142 gün). Kan şekerleri regüle seyreden ve diazoksit tedavisi kesilebilen 137 (%46,4) hastanın diazoksit tedavi süresi ise ortalama 48 gündür (14 -207 gün).

Martinez ve arkadaşları (38) Ocak 2005- Eylül 2013 arasında hastanede yatarak tedavi edilmiş hiperinsülinemik hipoglisemili 50 hastayı üç guba ayırarak retrospektif değerlendirmişlerdir. İlk grupta 0-1 aylık olan 26 hasta, ikinci grupta 1 ay-2 yaş olan 21 hasta, üçüncü grupta >2 yaş 3 hasta olup, 47 (%94) hastada diazoksit kullanılmış, otuzu (%64) fayda görmüş ve ek medikal tedavi ihtiyacı olmamış, tedavi ortalama 15 ± 5,2 (7-20) gün sürmüştür. 1. ve 2. gruptaki bebekler karşılaştırıldığında, diazoksit tedavisine yanıt yenidoğan olgularda daha düşük bulunmuştur (%44 vs %80) ($p<0,05$).

Hoe ve arkadaşlarının (54) incelediği konjenital hiperinsülinemisi olan 26 NH'li hastadan 21'ine (%80,7) diazoksit tedavisi uygulanmış, iki hastada vücutta yaygın ödem gelişmiştir. Literatür ile serimizdeki diazoksik kullanım oranları uyumludur.

Çalışmamızda, 75 hastanın hastanın tamamına medikal tedavi uygulandı. Medikal tedaviye dirençli iki (%2,7) hastaya totale yakın pankreatektomi yapıldı ve total pankreatektomiye gerek kalmadan norglisemi sağlandı.

Oktreotid bir somatostatin derivesidir ve somatostatin reseptörlerine bağlanarak pankreasın β hücrelerinde hiperpolarizasyona neden olur, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını direk inhibe ederek insülin sekresyonunu baskılar.

Pan ve arkadaşları (72) Çin'de diazoksitin hiperinsülinemili hastalarda kullanımının henüz onayı olmaması nedeniyle, hiperinsülinemik dirençli ve uzamış hipoglisemi tedavisinde octreotidin etkinliğini araştırmışlardır. Bu çalışmaya Ocak 2013- Aralık 2014 arasında yaşları 1-4 gün arası değişen 7 SGA bebek alınmış, hastalar iv glukoz ve hidrokortizon almalarına rağmen hipoglisemi devam ettiğinden octreotid başlanmış ve tüm hastalarda, normoglisemi sağlanmıştır. Octreotid kullanım süresi ortalama 18 ± 12,8 (9-45) gün olup, tedavi süresince herhangi bir yan etki görülmemiş. Diazoksite yanıtsız ya da diazoksitin olmadığı durumlarda dirençli ve uzamış hipoglisemilerde Somatostatin'in iyi bir seçenek olduğu gösterilmiş. Çalışmamızda sekiz (%11) hastaya 29,2 ± 17,5 (11-62) gün boyunca Somatostatin (Octreotid®) infüzyonu verildi, pankreatektomi yapılan 2 hasta dışında uygulanan hastalarda olumlu yanıt alındı. Alınan bu başarılı sonuç literatür ile benzerdi.

Glukagon glukoneogenezi ve glikojenolizi artırırarak etki ettiğinden, yeterli depoları olmayan SGA bebeklerde ilk tercih olarak kullanılmaz. Diazoksit'e rağmen normoglisemi sağlanamayan hastalarda ek tedavi olarak glukagon 12 (%16) hastaya verildi. Kullanım süresi 6,7 ± 11,6 (1-41) gündü. İlaçların kullanımında tercih sırası ve kullanım süresi ve alınan sonuçlar literatür ile benzerdi.

Nifedipin bir kalsiyum kanal blokörüdür, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe ederek insülin salınımını baskılar. Bazı araştırmacılar diazoksit, octreotid, glukagon tedavilerinin başarısız olduğu hastalarda, tedavide denenebilecek bir seçenek olarak kullanabileceğini belirtmektedir, ancak güvenilirliği ve etkinliği tartışmalıdır. Serum kalsiyumun düzeyi, her yaş grubunda olduğu gibi bebeklerde de kalbin kasılabilirliğinin devamı için yeterli düzeylerde olmalıdır. Kalsiyum kanal blokörlerinin ani kardiyak ölüm gibi hayati riskleri olduğu için NH'de uzun süreli kullanımı ve etkisi tartışmalıdır ve rutin olarak önerilmemektedir (81).

Güemes ve arkadaşları (77) ABCC8 genlerinde mutasyon gösterilmiş, konjenital hiperinsülinemili, yaşları ortalama 160 günlük (51 gün – 3,8 yaş) olan 11 diazoksite

yanıtsız hastayı incelemişlerdir. 11 hastaya 18F-DOPA PET/CT taraması yapılmış ve iki hastada pankreasta fokal lezyon, dokuz hastanın pankreasında difüz tutulumun varlığı gösterilmiştir. Bir hastada sadece nifedipin kullanılmış, diğer hastalarda diazoksit, octreotid ve glukagon ile beraber nifedipin kullanılmış. Nifedipinin ortalama kullanım süresi 6,5 (3-23) günmüş. En yüksek 2,5 mg/kg/gün dozunda kullanımına rağmen, hastaların hiçbirinde olumlu sonuç alınamamış ve hipoglisemi devam etmiştir. Bu çalışmayla nifedipin kullanımının uzamış ve dirençli hipoglisemilerde etkili sonuç vermediği gösterilmiştir. Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde nifedipin üç (%4) hastada ortalama 4 ± 1 (3-5) gün süreyle kullanıldı. Olumlu sonuç alınamadığından kesildi.

Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) inhibitörü olan sirolimusun, diazoksit ve oktrotide dirençli difüz hiperinsülinemik hipoglisemide kullanımıyla ilgili ümit veren çalışmalar vardır. Senniappan ve arkadaşları (14) diazoksit ve octreotid tedavisine yanıtsız dört konjenital hiperinsülinemik hipoglisemili hastada sirolimus kullanmış ve normoglisemi sağlamışlardır. İV glukoz infüzyonu, diazoksit ve octreotid tedavileri kesilerek sirolimus ile tedaviye devam edilmiş, tam oral alım 4 hastada da sağlanabilmiş, sirolimus tedavisi ile taburcu edilmişlerdir. Bir yıllık gözlem sonucunda bir hastada 7. ayda sirolimus kesilmiş, diğer 3 hastada sirolimusa devam edilmiştir. Hastalarda ilaca bağlı bir yan etki görülmemiştir.

Haliloğlu ve arkadaşlarının (78) çalışmasında, diazoksit ve octreotid'e yanıtsız iki hiperinsülinemik NH olgusuna sirolimus başlanmış ve hastalarda normoglisemi sağlabilmiştir. Ancak sirolimus tedavisininden 1-2 ay sonra, karaciğer enzimlerinin yükseldiği görülmüştür. İlk vakada sirolimus sonrası AST:298 U/L, ALT:302 U/L'ye kadar yükselmiş, ilacın kesilmesi sonrası üç gün içinde karaciğer enzimleri normale dönmüştür. Tekrar düşük dozda sirolimus başlanan hastada enzim değerleri tekrar yükselince sirolimus'a devam edilmemiş. İkinci vakada sirolimus tedavisi sonrası AST:261 U/L, ALT:275 U/L'ye yükselmiş, bu nedenle sirolimusun dozu azaltılmış ve 10 gün içinde enzim düzeyleri normale dönmüş, ancak dozun tekrar artırılması sonrası karaciğer enzim değerleri yükselince tedaviye devam edilmemiştir. Konjenital hiperinsülinemili hastalarda sirolimus kullanıldığında hepatotoksisiteye dikkat edilmesi önerilmiştir.

Çalışmamızda, yalnızca bir (%1,3) hastada sirolimus, diazoksit, octreotid ve glukagona direnç nedeniyle 14 günlükken başlanmış ve literatürle benzer şekilde normoglisemi sağlanmıştır. Ancak Sirolimus kullanımının 27. gününde ALT ve AST değerleri yükselmiş, doz azaltımına rağmen AST:400 U/L, ALT: 250 U/L'ye yükseldiğinden tedavinin 30. gününde ilaç hepatotoksisite nedeniyle kesilmiştir.

Medikal tedaviye yanıt vermeyen dirençli ve uzamış hipoglisemilerde, uzun dönem sekeller de göz önüne alındığında cerrahi gerekir. Pankreasın fokal lezyonlarında lokal rezeksiyon yapılırken, difüz tutulumda totale yakın pankreatektomiyle pankreasın %90'ı çıkarılır. Totale yakın pankreatektomi sonrasında dirençli hipoglisemi devam ediyorsa geride bırakılan pankreas dokusu da alınabilir. Ancak ekzokrin pankreas yetmezliği ve diabet gelişebileceğinden total pankreatektomi hastalar için optimal bir tedavi yöntemi değildir.

Literatürde, medikal tedaviye yanıtsız dirençli hipoglisemi nedeniyle yapılan pankreatektomi vakası oldukça azdır. Zhang ve arkadaşlarının (79) Haziran 2011 - Şubat 2015 arasında hiperinsülinemiye bağlı dirençli ve uzamış hipoglisemisi olan, medikal tedaviye yanıtsız üç hastaya pankreatektomi yapıldığını bildirmişlerdir. Operasyon öncesi tüm hastalara (18)F-DOPA PET/CT yapılmış, hepsinde pankreasta difüz adenomatöz hiperplazi saptanmış, hastalara totale yakın pankreatektomi yapılmış, 46 ay boyunca izlenen hastaların kontrollerde kan glukoz ve insülin seviyeleri normal bulunmuş, hipoglisemi tekrarlamamış; diabet gelişmemiştir.

Li ve arkadaşları (80) hiperinsülinizme bağlı dirençli ve uzamış hipoglisemisi olan ve medikal tedaviye yanıtsızlık nedeniyle cerrahi yapılan 19 hastayı incelemişlerdir. Bir (%5,2) vaka fokal, on yedi (%89,6) vaka difüz, bir (%5,2) vaka atipik tip olarak tanımlanmıştır. Fokal tipte pankreastaki nodül çıkarılmış, difüz ve atipik tiplerde totale yakın pankreatektomi yapılmıştır. Bir ay sonraki kontrollerde, hastaların glukoz seviyeleri 60-220 arasında seyretmiş, postoperatif ve preoperatif kan biyokimya glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ($p<0,05$). 19 hasta 38 ay boyunca izlenmiş, 13 (%68,4) hasta herhangi bir komplikasyon olmadan tamamen iyileşmiş, 6 (%31,6) hastaya cerrahi sonrası hiperglisemi ve aşikar diabet gelişmesi üzerine insülin tedavisi başlanmıştır. Bir diğer çalışmada pankreatektomi yapılan hastalarda diabet sıklığı %27, birden fazla pankreas cerrahisi

yapılan hastalarda %71 olarak raporlanmıştır (81). Çalışmamızda medikal tedaviye dirençli iki (%2,7) hastaya totale yakın pankreatektomi yapılmıştı ve patoloji raporları difüz adenomatöz hiperplaziyle uyumluydu. Cerrahiden fayda gören hastaların şu an insülin ihtiyaçları yoktur ve hipoglisemi tekrarlamamıştır. Diabet gelişimi açısından izlenmektedirler.

Taburculuk sonrası çocuk endokrinoloji bölümünce izlenen 17 hastadan yedisi (%41,2) ilaçsız taburcu edilmişti ve ilaçsız izleme devam edilmekteydi. Yedi hasta diazoksit ile taburcu edilmişti ve dördünün (%57,1) diazoksit tedavisi kesilerek izlemden çıkarıldı. Üç (%42,9) hasta hiperinsülinizm tanısıyla dizoksit kullanmaya devam etmektedir. Octreotid ile taburcu edilen iki (%11,8) hastanın kontrollerde ilacı kesildi ve hipoglisemi tekrarlamadı. Hastalarımıza uygulanan medikal ve cerrahi tedaviler ve ileriki dönemlerde alınan sonuçlar literatürle benzerdi.

Çalışmamızda, 75 hastanın 70'i (%93) taburcu oldu, beşi (%7) servis izlemi sırasında kaybedildi. Bu olgularda ölüm yaşı 48,4 ± 28,7 (22-96) gündü. Ölüm nedenleri: Birinde septik şok sonrası hipotansiyon ve çoklu organ yetmezliği, birinde hipotiroidiye bağlı miksödem sonrası kardiyomegali, perikardiyal efüzyon, akciğer ödemi, iki hastada sepsis, bir hasta da pnömoni idi. Herrera ve arkadaşlarının (10) 295 konjenital hiperinsülizm olgusundan altısı (%2) kaybedilmiş, beş hastada neden açıklanmıştır: Konjenital glikozilasyon defekti olan iki (%33,3) hasta perikardiyal efüzyon ve kalp yetmezliği, bir (%16,7) hasta NEK, bir (%16,7) hasta beyin ödemi, bir (%16,7) hasta da çoklu organ yetmezliğine bağlı kaybedilmiştir.

Çalışmamızda ölümler direkt hipoglisemi ile ilişkili olmayıp, sıklıkla araya giren enfeksiyonlar ve buna bağlı pnömoni, sepsis nedeniyle olmuştur. Uzun süren hastanede yatış, santral kateter kullanımı gibi faktörler de sepsis riskini artırmaktadır.

Hipoglisemik beyinde; gri cevherde atrofi, beyaz cevherde azalmış miyelinizasyon görülür. Hipoksi ve iskemi tabloya karışmadıysa infarkt görülmez. Sadece hipoglisemi varsa, serebellum etkilenmez, beyin sapı ve posterior fossa yapıları en son etkilenir (1). Neonatal hipoglisemisi olan hastaların görüntüleme çalışmaları, diffüz beyin hasarının patolojik bulgularını yansıtır. Akut dönemde, serebral korteks ve altındaki beyaz cevherde ödem, subakut dönemde kortekste peteşial kanamalar

görülür. Kronik dönemde, periventriküler derin beyaz cevherde miyelinizasyon anormalliği, miyelinizasyonda gecikme, korteks ve altındaki beyaz cevherde küçülme ve atrofi olur (64).

Kinnala ve arkadaşları (84) 18 semptomatik hipoglisemili (glukoz konsantrasyonu <45 mg/dl) term bebeğin klinik ve beyin MRG bulgularını değerlendirmişlerdir. Klinik bulgular arasında tremor, irritabilite, bulantı, kusma, takipne, emmeme, hipotoni vardır. Altı (%33) bebekte beyin MRG anormaldir. Hipoglisemik bebekler 11 ay süreyle izlenmiş; %94'ünün gelişimi normal bulunmuş, bir (%6) hastada sağ hemipleji saptanmıştır.

Gu ve arkadaşları (33) 66 NH'li hastanın MRG sonuçlarını retrospektif olarak incelemişler ve 36 (%54,5) hastada patolojik bulgulara rastlanmıştır. Hastalara MRG yapılma yaşı ortalama 9 gündür (1–28 gün). MRG'de çoğunlukla parietal ve oksipital lobda patolojik bulgular izlenmiş, patolojik MRG bulguları arasında: intraparankimal kanama alanları, periventriküler lezyonlar, kortikal enfarkt ve kanamaya bağlı anormal sinyal artışı, bazal ganglion ve internal kapsülde değişiklikler küçük serebellar vermis gibi serebellar anomaliler belirtilmiştir. Patolojik MRG'si olan hastalarda hipoglisemi süresi ve uzamış hipoglisemi sıklığı normal MRG'si olan hastalardan daha uzundur (Her ikisi için de p<0,001). MRG'si patolojik ve normal olanlar arasında hipoglisemi seviyesi açısından fark gösterilememiş (p>0,05), ancak nöbet geçirenlerde çok düşük glukoz değerleri saptanmıştır (p<0,01). Sonuç olarak hipogliseminin süresi anormal MRG'si olan hastalarda daha uzun bulunmuş, hipogliseminin seviyesi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda, 75 hastanın 26'sına (%34,7) kranial MRG yapıldı. On (%38,5) hastada kranial MRG normal, 16 (%61,5) hastada patolojikti. Patolojik kranial MR görüntülemesi olan 16 hastaya uygulanan en yüksek GİH, tüm hastalara uygulanan en yüksek GİH'ten daha yüksekti (13,1 ± 2,9 (9-20) vs 11,6 ± 2,3 (9-20) mg/kg/dk) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,036). Kranial MRG'si normal olan 10 hastaya uygulanan en yüksek GİH ise 11,5 ± 2,4 (9-16) idi. MRG'de patolojik bulgu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında, en yüksek GİH açısından istatistiksel anlamlı fark gösterilemedi (p= 0,17)

Çalışmamızda, patolojik MRG bulguları olan 16 hasta incelendiğinde; dört (%25) hastada akut hipoglisemik ensefalopati ile uyumlu yaygın akut difüzyon kısıtlamaları ve sinyal değişiklikleri, dört (%25) hastada ensefalomalazik değişiklikler, bir (%6,3) hastada hipoglisemiye sekonder kortikal nekroz, bir (%6,3) hastada sitotoksik ödem bulguları belirgin olan hipoglisemik enfarkt alanları, bir (%6,3) hastada periventriküler lökomalazi saptandı. 2 aylıktan daha sonra kranial MRG yapılabilen, MR bulgularıyla kronik hipoglisemik sekel düşündüren, (kontrastsız serilerde serebral sinyal artışı alanları olan ancak kontrastlı serilerde akut difüzyon kısıtlaması görülmeyen) bir (%6,3) hasta mevcuttu. Yedi (%43,8) hastada serebral atrofi, bir (%6,3) hastada serebellar atrofi + corpus callosum hipoplazisi mevcuttu. Beş (%31,3) hastada intraventriküler, bir (%6,3) hastada intraparankimal, bir (%6,3) hastada subepandimal, bir (%6,3) hastada subdural hemoraji saptandı. Patolojik MR bulguları olan 16 hastadan dokuzunda (%56,3) birden çok bulgu mevcuttu. Literatür ile benzer olarak dirençli ve uzamış hipoglisemili hastalarda yüksek oranda hipoglisemiyle uyumlu patolojik MRG sonuçları bulundu. Olguların bazılarında HİE gibi ek eşlik eden patolojiler de olduğundan, NH'nin hasarı arttırabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda, kranial MRG'si patolojik olan hastaların hipoglisemik seyrettiği süre 15,1 ± 12,0 (3-42) gün, MRG'si normal olan hastaların hipoglisemik seyrettiği süre ise 17,6 ± 15,1 (3-40) gündü ancak istatistiksel fark gösterilemedi (p= 0,87). Literatürde çalışmamızdan farklı olarak hipogliseminin süresi ile patolojik MRG arasında ilişki olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (Gu ve ark). Bu farklılık, çalışmamızda MRG çekilen hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

Pankreatektomi yapılan iki olgudan birine, 5 günlükken beyin MRG çekildi, bilateral oksipital lob medial korteksinde sinyal artışı ve akut difüzyon kısıtlaması görüldü; bulgular akut hipoglisemik tutulum olarak değerlendirildi. Hastaya sekel açısından ilerleyen zamanlarda beyin MRG yapılmadığı görüldü. 1,5 yaşında ve 5 yaşında iki kez febril konvülziyon öyküsü olan olgunun beş yaş 9 aylıkken çekilen EEG'si normal ve hiç anti-epileptik tedavi almamış. Hasta şu an 7 yaşında, mental ve motor gelişi yaşına uygun. Diğer hastada ise, 10 aylıkken çekilen MRG'de hafif serebral atrofi bulguları dışında hipoglisemik sekel bulgusuna rastlanmadı. Düzenli olarak pediatrik nöroloji bölümünce de izlenen olgunun hemihipertrofisi mevcut. 3,5

aylıkken başını tutabilmiş, 8 aylıkken desteksiz oturabilmiş, 1,5 yaşında yürümeye başlamış. Şu an 1 yaş 11 aylık olan hasta iki kelimelik cümle kurabiliyor. Spastisite yok, tonus ve kas gücü normal. Hiç nöbet geçirmeyen hastanın 3,5 aylıkken çekilen EEG'sinde epileptik bozukluk saptanmadı.

Hipoglisemi serebral hasara yol açabileceğinden, hızlı ve etkili bir şekilde düzeltilmelidir. SSS'nin gelişiminin en hızlı olduğu hayatın ilk yılında beyin enerji kaynağı olarak başlıca glukozu kullanır. Beynin hipoglisemi esnasında temel enerji kaynaklarını kullanamaması ve hiperinsülinemi durumunda alternatif yolların ve substrat kaynaklarının sınırlı olması sebebiyle beyin metabolizması ve gelişiminde olumsuz etkiler meydana gelir. Beynin mevcut oksijeni kullanımı azalır, membran yapı bütünlüğü kaybolur ve yapısal komponentler yıkıma uğrar. Bu nedenle NH, kısa süreli ve geçici olsa dahi ağır sekellere yol açabilir. Dirençli ve uzamış hipogliseminin en önemli sekeli mental retardasyon, mikrosefali ve tekrarlayan nöbetlerdir (1,24).

Lucas ve arkadaşları (85) doğum ağırlığı <1850 gram olan 661 prematürede plazma glukoz konsantrasyonuyla nörogelişimsel sonuçların ilişkisinde (Bayley motor-mental gelişim skoru), cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, ventilasyon uygulaması ve diğer tespit edilebilir perinatal ve sosyal risk faktörlerini incelemişlerdir. Gelişimsel bozukluğun, sık aralıklarla orta derecede hipoglisemisi olanlarda [kan glukozu <47 mg/dl], ağır hipoglisemisi olanlardan daha fazla olduğu bulunmuştur. Kan glukozu normal bebekler ile plazma glukozu beş veya daha fazla gün <47 mg/dL olanlar arasında nörogelişimsel açıdan büyük farklılıklar olduğu görülmüştür (24,92,93,94).

Medikal olarak tedavi edilen konjenital hiperinsülinizm vakalarının %30'unda, pankreatektomi geçiren hastaların %44'ünde ilerleyen yıllarda nörolojik -gerilik saptanmıştır (81). Biz de uzamış ve dirençli hipoglisemisi olan hastalarda nörogelişimsel sonuçları hasta kayıt sistemi üzerinden değerlendirdik:

Taburculukta pediatrik nöroloji kontrolü önerilen 22 hastadan dokuzu (%40,9) fenobarbital, biri (%4,5) fenobarbital ve levetiresetam ile taburcu edilmiş, 12 (%54,6) hastaya antiepileptik önerilmemişti. Taburculuk sonrası pediatrik nöroloji

bölümlerine kontrole giden 20 hastanın son durumu şu şekildedir: 11 (%55) hasta antiepleptik kullanmadan izlenmekte, 3 (%15) hasta fenobarbital, bir (%5) hasta levetirasetam, iki (%10) hasta fenobarbital + levetirestam, bir (%5) hasta valproik asit + okskarbazepin, bir (%5) hasta lakozamid + klobazam + topiramat, bir (%5) hasta lioresal kullanmaktadır.

Fong CY ve arkadaşları (97) 1996-2012 arasında NH tanısıyla yatan, ilerleyen yıllarda nöbet geçiren 11 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastaların YYBÜ'de saptanan en düşük serum glukoz değeri 14,8 ± 13,4 (0-34) mg/dl'dir. Üç hastada tanı uzamış ve dirençli hipoglisemi, sekiz hastada geçici hipoglisemidir. Sekizi YYBÜ'de nöbet geçirmiş ancak hipoglisemiye sekonder nöbet oldukları için o dönemde anti-epileptik başlanmamıştır. İlerleyen yıllarda, yaşları 4 ay – 5 yaş arasında değişen dönemlerde tekrar nöbet geçirme nedeniyle takibe giren hastaları, araştırmacılar ortalama 10 yaş 5 ayda (4 ay - 18 yaş) incelemişlerdir. Sekiz hastada fokal nöbet, 3 hastada infantil spazm saptanmıştır; tüm olgularda EEG sonuçları epileptiktir. Ortalama 4 yaş 7 ayda (5 ay – 16 yaş) yapılan kranial MRG'lerde, tüm olgularda oksiptal lobta gliozis gösterilmiştir. Yedi olguda parietal lobda gliozis, dokuzunda serebral atrofi izlenmiştir. Onbir hastadan üçünde (%27,3) şiddetli, üçünde (%27,3) orta derecede, ikisinde (%18,2) hafif derecede mental retardasyon saptanmış, üç (%27,3) hastada zeka gelişimi normal olarak değerlendirilmiştir. İki (%18,2) hasta otistiktir. Beş (%45,5) çocukta diplejik veya quadriplejik serebral palsi, üç (%27,3) çocukta kortikal görme defekti vardır.

Sonuç olarak uzamış ve dirençli hipoglisemili çocukların erken dönemde saptanmaya çalışılmasının amacı, hipoglisemiye bağlı ortaya çıkabilecek, telafisi olanaksız SSS hasarını önlemeye çalışmaktır. Çalışmamızda beyin gelişiminin çok hızlı olduğu yenidoğan döneminde, hipoglisemi atağı geçiren çocuklarda SSS'de hipoglisemiye sekonder lezyonların görülebileceğini ve serebellar tutulum olabileceğini, ancak şiddetli ve uzamış hipoglisemilerde dahi, zamanında ve etkili bir şekilde yapılacak medikal ve cerrahi müdahalelerle hastalarda gelişebilecek kalıcı nörolojik sekellerin önlenebileceğini vurgulamak isteriz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dirençli ve uzamış hipoglisemisi olan 75 yenidoğan alındı. Hastaların 40'ı (%53) kız, 35'i (%47) erkekti, kız/erkek oranı 1.14 idi. Hastaların başvuru yaşları 3,4 ± 6,5 (0-34) gün, hastanede yatış süresi 25,7 ± 15,9 (7-89) gün, taburculuk yaşı 28,8 ± 17,1 (9-89) gündü.

2. Medikal veya cerrahi tedavi gerektiren dirençli ve uzamış hipoglisemi sıklığı %1,07 idi. 2011-2016 yılları arasındaki sıklık yılda ortalama %0,5 iken; 2017-2018 yıllarında yıllık insidans %1,2, 2019 yılında ise %2,4 olarak hesaplandı. Son yıllarda dirençli ve uzamış hipoglisemili hastalarda artış olduğu dikkat çekti.

3. Hastaların gestasyonel yaşları ortalama 36,6 ± 2,5 (28-41) hafta, doğum ağırlıkları ortalama 2574,6 ± 959,1 (810-4650) gram idi.

4. Hastaların başvuru anındaki ortalama kan glukoz değeri 31,3 ± 16,1 (0-59) mg/dl, izlemde saptanan en düşük glukoz değeri 23,9 ± 14,2 (0-52) mg/dl, ilk hipoglisemi saptanma zamanı 1,1 ± 4,1 (0-34) gündü. Hipoglisemi 12,3 ± 11,5 (3-57) gün sürdü.

5. 75 hastanın 29'u (%38,7) preterm, 46's'ı (%61,3) termdi. Hastaların 30'u (%40) SGA, 10'u (%13,3) LGA, 35'i (%46,7) AGA olarak doğmuştu. 12 hasta SGA prematüre, 5 hasta ise LGA prematüreydi. SGA, LGA ve preterm olan hastaların toplamı 52 (%69,3) idi.

6. Hastalara uygulanan en yüksek GİH ortalama 11,6 ± 2,3 (9-20) mg/kg/dk idi.

7. 75 hastadan yakınması olan hasta sayısı 19 (%25)'du: Dokuz (%12) hastada solunum sıkıntısı, altı (%8) hastada konvülziyon, beş (%6,6) hastada morarma, üç (%4) hastada beslenememe, bir (%1,3) hastada apne, 1 (%1,3) hastada safralı kusma, 1 (%1,3) hastada batın distansiyonu mevcuttu. Altı (%8) hastada başvuru anında birden çok yakınma vardı. Diğer olgularda hipoglisemi riskli bebekler olduklarından, neonatal glukoz taraması sırasında saptanmıştı.

8. 75 anneden 35'inde (%46,7) antenatal sorun mevcuttu: Preeklampsi dokuz (%12), oligo/anhidramnios 6 (%8), diabetes mellitus beş (%6,6), gestasyonel diabet dört (%5,3), hipertansiyon dört (%5,3), erken membran rüptürü iki (%2,6),

polihidramnios iki (%2,6), plasenta dekolmanı bir (%1,3), idrar yolu enfeksiyonu bir (%1,3) annede vardı. On iki (%16) annede birden çok sorun mevcuttu.

9. Annesinde diabetes mellitus veya gestasyonel diabetes mellitus olan 9 hasta, annesinde diabet öyküsü olmayan 66 hasta ile karşılaştırıldı. Annesinde diabet öyküsü olan hastalara uygulanan maksimum GİH 11,0 ± 2,0 (9-15) mg/kg/dk, hastaların hipoglisemik seyrettiği süre 12,1 ± 11,4 (3-34) gündü. Annesinde diabet öyküsü olmayan hastalara uygulanan maksimum GİH 11,7 ± 2,3 (9-20) mg/kg/dk, hastaların hipoglisemik seyrettiği süre 12,3 ± 11,6 (3-57) gündü. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında, hipoglisemik seyrettiği süre açısından (p=0,36) ve hastalara uygulanan maksimum GİH açısından (p=0,71) farklılık gösterilemedi.

10. Antropometrik verilerine ulaşılabilen 44 (%59) anneden 18'i (%41) obezdi, 19'unda (%43) gebelikte HbA1c değeri ölçülmüştü ve sekizinin (%42) HbA1c değeri %6,5'in üzerindeydi. VKİ ve HbA1c verilerine ulaşılan 19 anneden hem HbA1c değeri %6,5'un üzerinde hem de obez olanların sayısı altı (%32) idi.

11. Antropometrik verilerine ulaşılabilen 44 annenin yıllara göre dağılımı incelendiğinde, 2019 yılında uzamış hipoglisemili olguların annelerdeki obezite sıklığı %25, 2017-2018 yılları arasında izlenenlerin annelerindeki obezite sıklığı %36, 2011-2016 yılları arasında izlenen bebeklerin annelerindeki obezite sıklığı %52 idi. 2017- 2019 yıllarında YYBÜ'de izlenen uzmaış ve dirençli hipoglisemili olgulardaki artışın annelerdeki obeziteden kaynaklanmadığı düşünüldü.

12. 75 hastanın 73'ünde (%97) hipoglisemi anında idrarda keton varlığı değerlendirildi ve tamamında idrar ketonu negatif bulundu.

13. 75 hastadan yedisinde (%9) hipoglisemi anında BH değeri ölçüldü ve tamamında uyarılmış BH yanıtı >= 10 ng/ml (Normal) bulundu.

14. 75 hastadan altısında (%8) hipoglisemi anında kan kortizol düzeyi bakıldı ve dördünde (%67) kan kortizol düzeyi >13 mcg/dl ile normal bulunurken, iki (%33) hastanın kan kortizol düzeyi <13 mcg/dl (düşük) ölçüldü. Hipoglisemi anında yeterli kortizol yanıtı olmayan, "geçici hipokortizolemi" düşünülen bu iki hastada hidrokortizon (Genkort®) ortalama 14,5 ± 7,8 (9-20) gün kullanıldı.

15. Dirençli ve uzamış hipoglisemisi olan 75 hastada bu durumun nedeni 65 (%86,7) hastada açıklanabildi: 46 (%61,3) hastada hiperinsülinizm, 29 (%38,7) hastada prematürite, 30 (%40) hastada SGA olmak, 10 (%13,3) hastada LGA olmak, üç (%4) hastada HİE, bir (%1,3) hastada Beckwith-Wiedemann Sendromu, iki (%2,6) hastada geçici hipokortizolemi, bir (%1,3) hastada konjenital glikozilasyon defekti tip 1b saptandı. On (%13,3) hastada ise araştırmalara rağmen bir neden bulunamadı.

16. 75 hastanın 72'sinde (%96) yüksek GİH ihtiyacı nedeniyle santral kateter kullanıldı: 63 olguya (%84) UVK, 38 olguya (%51) PIC kateter takıldı (Dokuz (%12) hastaya servise ilk yatışında, 29 (%39) hastaya ise UVK çekildikten sonra).

17. 75 hastanın tamamına medikal tedavi uygulandı. Medikal tedaviye dirençli iki (%2,7) hastaya totale yakın pankreatektomi yapıldı ve normoglisemi sağlandı.

18. Hastaların tamamında diazoksit kullanıldı; kullanım süresi 14,4 ± 12,7 (3-77) gündü. 47 (%63) hastada diazoksit kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek ödemi engellemek için diüretik kullanıldı: 41 (%55) hastada spironolakton, 5 (%7) hastada furosemid, 1 (%1) hastada hidroklorotiazid. 28 (%37) hastada diüretik kullanılmadı.

19. Glukagon 12 (%16) hastada 6,7 ± 11,6 (1-41) gün süreyle kullanıldı.

20. Sekiz (%11) hastaya somatostatin (Octreotid®) infüzyonu verildi, Somatostatin kullanım süresi 29,2 ± 17,5 (11-62) gündü.

21. Nifedipin 3 (%4) hastada kullanıldı; kullanım süresi 4 ± 1 (3-5) gündü.

22. Sirolimus bir (%1,3) hastada 30 gün boyunca kullanıldı. Azaltılmış doza rağmen gelişen hepatotoksisite nedeniyle tedaviye devam edilmedi.

23. Bir hastaya tanıyı doğrulamak için PET görüntülemesi yapıldı, sonucu difüz adenomatöz hiperplazi olarak raporlanarak tanı kesinleştirildi.

24. Totale yakın pankreatektomi yapılan iki hastanın da patoloji sonucu diffüz adenomatöz hiperplaziyle uyumluydu.

25. Taburculuk sonrası pediatrik endokrinoloji bölümünce izlenen 17 hastadan yedisi (%41,2) ilaçsız taburcu edilmişti ve kontrollerinde ilaçsız izleme devam ediliyor.

Yedi hasta (%41,2) diazoksit ile taburcu edilmişti ve dördünün (%57,1) tedavisi kesilerek izlemden çıkarıldı. Üçünün (%42,9) ise hiperinsülinizm tanısıyla pediatrik endokrinoloji bölümünde dizoksit tedavisi devam etmektedir. Octreotid ile taburcu edilen iki (%11,8) hastanın kontrollerde ilaçları kesildi ve hipoglisemi tekrarlamadı.

26. 75 hastanın 15'ine (%20) dismorfik bulguları nedeniyle kromozom analizi yapıldı ve yedisinde (%46,7) kromozom anomalisi saptandı: İki olguda (%13,3) trizomi 21, bir (%6,7) olguda trizomi 13, bir (%6,7) olguda 45,X0 (Turner) sendromu, bir olguda (%6,7) 9p delesyonu, nörofibromatozis tanısı alan bir olguda (%6,7) nf-1 gen mutasyonu, Beckwith-Wiedemann Sendromu tanısı alan bir (%6,7) olguda 11p15.5 geninde mutasyon saptandı.

27. 75 hastanın 70'i (%93) taburcu oldu, beşi (%7) servis izlemleri sırasında kaybedildi. Bu olgularda ölüm yaşı 48,4 ± 28,7 (22-96) gündü. İki (%40) hasta sepsis, bir (%20) hasta septik şok, bir (%20) hasta pnömoni, bir (%20) hasta miksödem nedeniyle ex oldu.

28. 75 hastanın 19'una (%25,3) başvuru anında ya da servis izlemlerinde konvülziyon saptanması nedeniyle EEG çekildi: Sekizinde (%42) normal, sekizinde (%42) epileptikti, üç (%16) olguda zemin aktivitesinde bozukluk saptandı. EEG sonucu anormal olan onbir (%57,9) hastaya serviste yatarken anti-epileptik başlandı.

29. 75 hastanın 12'sine CFM uygulandı. Sekiz (%66,7) hastanın CFM bulguları EEG ile benzerdi, EEG yapılmayan dört (%33,3) hastanın CFM bulguları incelendiğinde: Üç (%75) hastada anormal bulgulara rastlandı: Bir olguda yüksek dar bant, bir olguda uyku uyanıklık paterni izlenmedi, birinde hem uyku uyanıklık paterni yoktu hem de yüksek dar bant mevcuttu.

30. EEG ve/veya CFM yapılan 23 hastadan 14'ünde (%60,9) anormal bulgulara rastlandı, dokuzunda (%39,1) herhangi bir patolojiye rastlanmadı

31. Taburculukta pediatrik nöroloji kontrolü önerilen 22 hastadan dokuzu (%40,9) fenobarbital, biri (%4,5) fenobarbital ve levetiresetam ile taburcu edilmişti, 12 (%54,6) hastaya taburculukta antiepileptik reçete edilmemişti. Taburculuk sonrası pediatrik nöroloji bölümlerine kontrole giden 20 hastanın mevcut şikayetleri ve

tetkik sonuçları doğrultusunda; 11 (%55) hasta antiepleptik kullanmadan izleniyor. Üç (%15) hasta fenobarbital, bir (%5) hasta levetirasetam, iki (%10) hasta fenobarbital + levetirestam, bir (%5) hasta valproik asit + okskarbazepin, bir (%5) hasta lakozamid + klobazam + topiramat, bir (%5) hasta lioresal tedavisi almakta.

32. Kranial MRG yapılan 26 hastadan 16'sında (%61,5) patolojik sonuç alındı.

33. Patolojik MRG bulguları olan 16 hastadan; yedi (%43,8) hastada serebral atrofi, bir (%6,3) hastada serebellar atrofi + corpus callosum hipoplazisi, dört (%25) hastada akut hipoglisemik ensefalopati ile uyumlu akut tutulum, dört (%25) hastada ensefalomalazik değişiklikler, bir (%6,3) hastada hipoglisemiye sekonder kortikal nekroz, bir (%6,3) hastada sitotoksik ödem bulguları belirgin olan hipoglisemik enfarkt alanları, bir (%6,3) hastada periventriküler lökomalazi, bir (%6,3) hastada kronik hipoglisemik sekel bulguları, beş (%31,3) hastada intraventriküler kanama, bir (%6,3) hastada intraparankimal kanama, bir (%6,3) hastada subepandimal kanama, bir (%6,3) hastada subdural kanama saptandı.

34. Totale yakın pankreatektomi yapılan iki olgudan birinin beyin MRG'sinde akut hipoglisemik tutulum mevcuttu, diğer olguda hafif serebral atrofi dışında hipoglisemik sekel bulgusu görülmedi. Her iki hastanın da mental motor gelişimi yaşına uygun olup, hipoglisemiye bağlı sekel gelişmedi.

35. Totale yakın pankreatektomi yapılan iki olgunun da EEG'sinde epileptik bozukluk saptanmadı, hastalar ilerleyen zamanda da nöbet geçirmedi.

36. Patolojik kranial MR görüntülemesi olan 16 hastaya uygulanan en yüksek GİH 13,1 ± 2,9 (9-20) mg/kg/dk, tüm hastalara uygulanan en yüksek GİH ise 11,6 ± 2,3 (9-20) mg/kg/dk idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,036).

37. Kranial MR görüntülemesi normal olan 10 hastaya uygulanan en yüksek GİH 11,5 ± 2,4 (9-16) idi. MRG'de patolojik bulgu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında uygulanan en yüksek GİH açısından anlamlı fark gösterilemedi (p= 0,17)

38. Kranial MRG'si patolojik olan hastaların hipoglisemik gün sayısı 15,1 ± 12,0 (3-42) gün, kranial MRG'si normal olanların ise 17,6 ± 15,1 (3-40) gündü. Ortalama gün sayısı farklı olmasında rağmen, istatistiksel anlamlı fark gösterilemedi (p= 0,87).

39. Uzamış ve dirençli hipogliseminin gerek yatış gerekse taburculuk sonrasında dikkatle izlenmesi gereken bir durum olduğu kanaatine varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Sperling MA, ‘’hipoglisemi’’, Behrman RE, Kliegman RM, (ed.),Nelson Pediatri, içinde, çev: Ersen A, Önal H, elsevier inc, Türkçe 19. baskı, Philadelphia, 2015, s. 505-525.

2. Aliefendioğlu D. et al, ‘’Yenidoğanda Hipoglisemi’’, Yenidoğan Endokrinolojisi Rehberi, Türk Neonataloji Derneği, Ankara, 2019,s.5-13.

3. Koh TH, Eyre JA, Aynsley-Green A, ’’Neonatal hypoglycaemia’’, the controvery regarding definition, Arch Dis Child, 1988;63:1386-8.

4. Rozance PJ, Pathogenesis,screening and diagnosis of neonatal hypoglycemia, UpToDate 8 eylül,2016.

5. Devaskar SU, Garg M. ‘’Disorders of carbonhydrate metabolism in the neonate’’, Fenaroff and Martin’s neonatal-perinatal medicine: Diseases of the ferus and the infant, Marin JR, Fenaroff AA, Wash MC. (Eds.), 10th edition, Elsevier Saunders, Philedelphia, s.1437.

6. Thompson-Branch A, Havranek T, ‘’Neonatal Hipoglycemia’’, Children’s Hospital at Montefiore,Bronx,NY, <http://pedsinreview.aapublications.org> (ET:17.04.2019)

7. Acunaş B, Baş AY, Uslu S. ‘’Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi’’, Türk Neonatoloji Derneği, Ankara, 2018.

8. Cryer PE, ‘’ hipoglisemi’’ , Harrison’s of Principles Internal Medicine, çev: Akçay T, 17 th ed. New York: McGraw-Hill, Türkçe baskı, 2013, s. 2305.

9. Chen YT, ‘’Glikojen depo hastalıkları ve diğer kalıtımsal karbonhidrat metabolizması bozuklukları’’, Harrison’s of Principles Internal Medicine, çev: Akçay T, 17 th ed. New York McGraw-Hill, Türkçe baskı, 2013, s. 2457.

10. Herrera A, Vajravelu ME, Givler S et. Al, ‘’ Prevelance of adverse events in children with congenital hyperinsulinizm treated with diazoxide’’, J Clin Endocrinol Metab, 2018;103(12):4365-4372.

11. Kallem VR, Pandita A. ve Gupta G, ‘’Hypoglycemia: When to treat?’’, Clinical Medicine Insights: Pediatrics Volume 11:1-9, department of neonatalogy, Sanjay Gandhi Post Graduate İnstitute of Medical Sciences, Lucknow, Hindistan, 2017.

12. Sperling MA, ‘’hypoglycemia’’ in Behrman RE, Kliegman RM. (eds.), Nelson essentials of pediatrics, elsevier inc, ed 20, Philadelphia, 2016, s. 782-783.

13. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, et al: ‘’Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and NHF4A’’, J Clin Endocrinol Metab 97(10):E2026–E2030, 2012.

14. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, et al: ‘’Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia’’, N Engl J Med 370:1131–1137, 2014.

15. Powers AC, ‘’ Diabetes mellitus’’, Harrison’s of Principles Internal Medicine, çev: Akçay T, 17 th ed. New York: McGraw-Hill, Türkçe baskı, 2013, s. 2278.

16. Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, et al: ‘’Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns’’, Am J Perinatol 23(2):116–119, 2006.

17. Alves C, Constanca J, Leon DD, et al: ‘’A novel atypical presentation of insülin autoimmune syndrome (Hirata’s disease) in a child’’, J Pediatr Endocrinol Metab 11:1–4, 2013.

18. Haymond MW. ‘’Hypoglycemia in infants and children’’ Endocrinol Metab Clin North Am 1989; 18: 211-252.

19. Sunehag AL, Haymond MW. ‘’Hypoglycemia in Infants and Children’’ In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, s.391-401.

20. Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, et al: ‘’Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism’’, Diabetes Care 35:198–203, 2012.

21. Boluyt N, van Kempen A, Offringa M, ‘’Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study’’, Pediatrics 117:2231–2243, 2006.

22. Calabria AC, Galagher PR, Simmons R, et al, ‘’Postoperative surveillance and detection of postprandial hypoglycemia after fundoplasty in children’’, J Pediatr 159:597–601, 2011.

23. Dekelbab BH, Sperling MA, ‘’Hypoglycemia in newborns and infants’’, Adv Pediatr 53:5–22, 2006.

24. Darendeliler F, ‘’Hipoglisemi’’ In: Gündüz H, Öcal Gönül, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). Pediatrik Endokrinoloji (1.baskı), Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003, s.457-485.

25. Yiğit Ş, Tarım Ö, ‘’Yenidoğanda Adrenal Yetmezlik Tanı ve Tedavi Rehberi’’, Yenidoğan Endokrinolojisi Rehberi, Türk Neonataloji Derneği, Ankara, 2019,s.8.

26. Parks JS, Felner EI, ‘’hipopitüitarizm’’, Behrman RE, Kliegman RM. (ed.),Nelson Pediatri, içinde, çev: Gülcan R, Kırkgöz T, elsevier inc, Türkçe 19. baskı, Philadelphia, 2015, s. 1879,1880.

27. Dillon PA, ‘’Congenital hyperinsulinism’’, Curr Opin Pediatr 25:357–361, 2013.

28. Filan PM, Inder TE, Cameron FJ, et al, ‘’Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury’’, J Pediatr 148:552–555, 2006.

29. Weston PJ, Harris DL, Battin M, Brown J, Hegarty JE, Harding JE. ‘’Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycemia in newborn infants’’, Cochrane Database Syst Rev. 4 Mayıs,2016;(5):CD011027.

30. Giurgea I, Ulinski T, Touati G, et al, ‘’Factitious hyperinsulinism leading to pancreatectomy: severe forms of Munchausen syndrome by proxy’’, Pediatrics 116:e145–e148, 2005.

31. Inder T: How low can I go?, ‘’The impact of hypoglycemia on the immature brain’’, Pediatrics 122:440–441, 2008.

32. Kapoor RR, James C, Hussain K, ‘’Hyperinsulinism in developmental syndromes’’, Endocr Dev 14:95–113, 2009.

33. Gu MH, Amanda F, Yuan TM. ‘’Brain injury in neonatal hypoglycemia: a hospital-based cohort study’’, Clin Med İnsights Pediatr, 2019;13:1179556519867953.

34. Neal JM, Han W, ‘’Insulin immunoassays in the detection of insulin analogues in factitious hypoglycemia’’, Endocr Pract 14:1006–1010, 2008.

35. Tam EWY, Haeusslein LA, Bonifacio SL, et al, ‘’Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy’’, J Pediatr 161:88–93, 2012.

36. Treglia G, Mirk P, Giordano A, et al, ‘’Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis’’, Pediatr Radiol 42:1372–1379, 2012.

37. Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, et al, ‘’Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia’’, Mol Genet Metab 87:284–288, 2006.

38. Martinez R, Fernandez-Ramos C, Vela A ‘’Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinizm in Spain’’, Eur J Endocrinol,2016;174(6):717-26.

39. Wilcken B: Fatty acid oxidation disorders, ‘’outcome and long-term prognosis’’, J Inherit Metab Dis 33:501–506, 2010.

40. Tsilianidis LA, Fiske LM, Siegel S, et al, ‘’Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX’’, Mol Genet Metab 109(2):179–182, 2013.

41. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, et al, ‘’Diagnosis of reversible causes of coma’’, Lancet 384:2064–2076, 2014.

42. Heather N, Cutfield W, ‘’Traumatic brain injury: is the pituitary out of harm’s way?’’, J Pediatr 159:686–690, 2011.

43. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, et al, ‘’Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children’’, N Engl J Med 358:2447–2456, 2008.

44. Skovrlj R, Marks SD, Rodd C. ‘’Frequency and etiology of persistent neonatal hypoglycemia using the more stringent 2015 pediatric endocrine society hypoglycemia guidelines’’, Paediatr Child Health, 2019;24(4):263-269.

45. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, et al, ‘’Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure a meta-analysis of randomized clinical trials’’, Crit Care Med 39:554–559, 2011.

46. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al, ‘’Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents’’, second edition, Pediatr Crit Care Med 13(Suppl 1):S1–S82, 2012.

47. Thevarajah A, Simmons D. ‘’Research: pregnancy risk factors and outcomes for neonatal hypoglycaemia and neonatal hyperbilirubinaemia in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre retrospective 3-year review’’, Diabetic Medicine, 2019.

48. Liesemer K, Bratton SL, Zebrack CM, et al, ‘’Early post-traumatic seizures in moderate to severe pediatric traumatic brain injury: rates, risk factors, and clinical features’’, J Neurotrauma 28:755–762, 2011.

49. MacDonald CL, Johnson AM, Cooper D, et al, ‘’Detection of blast-related traumatic brain injury in U.S. military personnel’’, N Engl J Med 364:2091–2100, 2011.

50. Turner D, Monthe-Dreze C, CherkerzianS, Gregory K, Sen S. ‘’Maternal obesity and cesarean section delivery: additional risk factors for neonatal hypoglycemia?’’, J Perinatol, 2019:1057-1064.

51. Mellion SA, Bennett KS, Ellsworth GL, et al, ‘’High-dose barbiturates for refractory intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury’’, Pediatr Crit Care Med 14:239–247, 2013.

52. Rabiner JE, Friedman LM, Khine H, et al, ‘’Accuracy of point-of-care ultrasound for diagnosis of skull fractures in children’’, Pediatrics 131:e1757–e1764, 2013.

53. Rhee CJ, Kobler KK, Brady KM, et al, ‘’Detection of neurologic injury using vascular reactivity monitoring and glial fibrillary acidic protein’’, Pediatrics 131:e950–e954, 2013.

54. Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, Steinkrauss L, Simmons RA, Stanley CA. ‘’Clinical features and insülin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinizm’’, J Pediatr, 2006; 148(2):207-12.

55. Ropper AH, ‘’Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure’’, N Engl J Med 367:746–752, 2012.

56. Rosenfeld JV, Maas AI, Bragge P, et al, ‘’Early management of severe traumatic brain injury’’, Lancet 380:1088–1096, 2012.

57. Talving P, Lustenberger T, Inaba K, et al, ‘’Erythropoiesis-stimulating agent administration and survival after severe traumatic brain injury’’, Arch Surg 147:251–255, 2012.

58. Vavilala M, Lee LA, Lam AM, ‘’The lower limit of cerebral autoregulation in children during sevoflurane anesthesia’’, J Neurosurg Anesthesiol 15:307–312, 2003.

59. Toda N, Ihara K, Kojima-Ishii K et al, ‘’Hyperinsulinemic hypoglycemia in beckwith-wiedemann, sotos and kabuki syndromes: a nationwide survey in Japan’’, Am J Med Genet A, 2017;173(2):360-367.

60. Raisingani M, Brar PC, ‘’Characterization of the duration of treatment with diazoxide in infants with prolonged hyperinsulinizm (PHI)’’, J Pediatr Endocrinol Metab, 2019;32(11):1241-1245.

61. Ruff RL, Riechers IIRG, ‘’Effective treatment of traumatic brain injury’’, JAMA 308:2032–2033, 2012.

62. Shein SL, Bell MJ, Kochanek PM, et al, ‘’Risk factors for mortality in children with abusive head trauma’’, J Pediatr 161:716–722, 2012.

63. Smith RL, Lin JC, Adelson PD, et al, ‘’Relationship between hyperglycemia and outcome in children with severe traumatic brain injury’’, Pediatr Crit Care Med 13:85–91, 2012.

64. Barkovich AJ. ‘’Neonatal Hypoglycemia’’, Pediatric Neuroimaging (3. ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, s.208-210.

65. Beitzke D, Simbrunner J, Riccabona M, ‘’MRI in paediatric hypoxic-ischemic disease, metabolic disorders, and malformations—a review’’, Eur J Radiol 68:199–213, 2008.

66. Jan MMS, ‘’Neurological examination of difficult and poorly cooperative children’’, J Child Neurol 22:1209–1213, 2007.

67. Aradhya S, Manning MA, Splendore A, et al, ‘’Whole-genome array-CGH identifies novel contiguous gene deletions and duplications associated with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features’’, Am J Med Genet A 143A:1431–1441, 2007.

68. Qiao Y, Tyson C, Hrynchak M, et al, ‘’Clinical application of 2.7M cytogenetics array for CNV detection in subjects with idiopathic autism and/or intellectual disability’’, Clin Genet 83:145–154, 2013.

69. Stothard J, Tennant PW, Bell R, et al, ‘’Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis’’, JAMA 301:636–650, 2009.

70. Pryds O, Greisen G, Friis-Hansen B. Compensatory increase of CBF in preterm infants during hypoglycaemia. Acta Paediatr Scand 1988; 77: 632-637.

71. Williams AF, ‘’Hypoglycaemia of the newborn: a review’’ Bull WHO 1997; 75: 261-290.

72. Pan S, Zhang M, Li Y. ‘’Experience of octreotide therapy for hyperinsulinemic hypoglycemia in neonates born small for gestational age: a case series’’, Horm Res Paediatr, 2015;84(6):383-7.

73. Abdel Razek AAK, Kandell AY, Elsorogy LG, et al, ‘’Disorders of cortical formation: MR imaging features’’, AJNR Am J Neuroradiol 30:4–11, 2009.

74. Herman-Sucharska I, Bekiesinska-Figatowska M, Urbanik A, ‘’Fetal central nervous system malformations on MR images’’, Brain Dev 31:185–199, 2009.

75. Jaspan T, ‘’New concepts on posterior fossa malformations’’, Pediatr Radiol 38:S409–S414, 2008.

76. Long A, Moran P, Robson S, ‘’ Outcome of fetal cerebral posterior fossa anomalies’’, Prenat Diagn 26:707–710, 2006.

77. Güemes M, Shah P, Silvera S, Morgan K, Gilbert C, Hinchey L, Hussain K. ‘’Assesment of nifedipine therapy in hyperinsulinemic hypoglycemia due to mutations in the ABCC8 gene’’, J Clin Endocrinol Metab, 2017;102(3):822-830.

78. Haliloğlu B, Tüzün H, Flanagan SE, Çelik M, Kaya A, Ellard S, Özbek MN ‘’Sirolimus-induced hepatitis in two patients with hiperinsulinemic hypoglycemia’’, J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2018;10(3):279-283.

79. Zhang JS, Li L, Cheng W. ‘’Single incision laparoscopic 90% pancreatectomy fort he treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy’’, Pediatr Surg Int, 2016;32(10):1003-7.

80. Li J, Ma Y, Lv M, Zhou J, Liu B, Dong K, Xiao X, Chen L. ‘’Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: a clinical and pathological study of 19 cases in a single institution’’, Int J Clin Exp Pathol, 2015;8(11):14417-24.

81. Courtney B.S, Stephanie G, Mark P. ‘’Management strategies for neonatal hypoglycemia’’, J Pediatr pharmacol ther, 2013; 18(3):199-208.

82. Abuelo D, ‘’Microcephaly syndromes’’, Semin Pediatr Neurol 14:118–127, 2007.

83. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson MD, et al, ‘’Classification system for malformations of cortical development’’, Neurology 57:2168–2178, 2001.

84. Kinnala A, Rikalainen H, Lapinleimu H, Parkkola R, Kormano M, Kero P. ‘’Cerebral magnetic resonance imaging and ultrasonography findings after neonatal hypoglycemia’’ Pediatrics 1999; 103 (4 Pt 1): 724-729.

85. Lucas A, Morley R, Cole TJ. ‘’Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia’’ BMJ 1988; 297: 1304-1308.

86. Pisani F, Piccolo B, Cantalupo G, et al, ‘’Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study’’, Pediatr Res 72:186–192, 2011.

87. Sivaswamy L, ‘’Approach to neonatal seizures’’, Clin Pediatr (Phila) 51(5):415–425, 2012.

88. Thibeault-Eybalin MP, Lortie A, Carmant L, ‘’Neonatal seizures: do they damage the brain?’’ Pediatr Neurol 40:175–180, 2009.

89. Chapman KE, Raol YH, Brooks-Kayal A, ‘’Neonatal seizures: controversies and challenges in translating new therapies from the lab to the isolette’’, Eur J Neurosci 35(12):1857–1865, 2012.

90. Gillam-Krakauer M, Carter BS, ‘’Neonatal hypoxia and seizures’’, Pediatr Rev 33(9):387–396, 2012.

91. Lawrence R, Mathur A, Tich SNT, et al, ‘’A pilot study of continuous limitedchannel aEEG in term infants with encephalopathy’’, J Pediatr 154:835–841, 2009.

92. Flykanaka-Gantenbein C. ‘’Hypoglycemia in childhood: long-term effects’’ Pediatr Endocrinol Rev 2004; 1 (Suppl 3): 530-536.

93. Cowett RM, Loughead JL. ‘’Neonatal glucose metabolism: differential diagnoses, evaluation, and treatment of hypoglycemia’’ Neonatal Netw 2002; 21: 9-19.

94. Fugelseth D. ‘’Neonatal hypoglycemia’’ Tidsskr Nor Laegeforen 2001; 121: 1713-1716.

95. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al, ‘’Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus—a randomized clinical trial’’, JAMA 311:1652–1660, 2014.

96. Fernández IS, Abend NS, Arndt DH, et al, ‘’Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults: a retrospective study’’, J Pediatr 164:339–346, 2014.

97. Fong CY, Harvey AS, ‘’Variable outcome for epilepsy after neonatal hypoglycemia’’, Dev Med Child Neurol, 2014;56(11):1093-9.