

YENİDOĞANDA HIPOGLİSEMİ

Prof. Dr. Didem Aliefendiođlu Prof. Dr. Asuman oban Prof. Dr. Nihal Hatipođlu Prof. Dr. AyŖe Ecevit
Prof. Dr. AyŖe Engin Arısoy Doç. Dr. Gül YeŖiltepe Mutlu Prof. Dr. Firdevs BaŖ Prof. Dr. Aysun Bideci Prof. Dr. Eren zek

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ Copyright ©

Türk Neonatoloji Derneği “Yenidoğanda Hipoglisemi” Rehberinin Her Türlü Yayın Hakkı Türk Neonatoloji Derneği’ne Aittir.

Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır.

Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır. Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği’nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, ileri yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve amaç	1
2. Fetal ve postnatal kan glukozunun idamesi	2
2.1. Fetal kan glukozunun idamesi	2
2.2. Postnatal kan glukozunun idamesi	2
2.3. Geçici hipoglisemi (=geçiş hipoglisemisi)	2
3. Hipogliseminin önemi	3
3.1. Serebral zedelenmenin patofizyolojisi	3
3.2. Serebral zedelenmede rol oynayan faktörler	3
3.2.1. Hipogliseminin özellikleri	3
3.2.2. Eşlik eden faktörler	3
3.2.3. Semptomların varlığı	3
3.2.4. Gebelik yaşı, büyüme durumu	3
4. Hipoglisemiden korunma	4
4.1. Erken beslenme	4
4.2. Anne sütü ve ve kolostrumun önemi	4
5. Hipoglisemide risk faktörleri ve semptomlar	5
5.1. Risk faktörleri	5
5.2. Semptomlar	5
6. Riskli bebeklerin taranması	6
6.1. Tarama zamanı ve süresi	6
6.2. Glukoz ölçüm yöntemleri	6
6.3. Glukoz ölçümünü etkileyen faktörler	6
7. Hipoglisemik yenidoğana yaklaşım	7
7.1. Hipoglisemi nedenleri	7
7.2. Hipogliseminin tanımı	7
7.3. Girişimsel (operational) eşik değer ve tedavi ile ulaşılması istenen (hedef) değerler	7
8. Hipoglisemik yenidoğanın yönetimi ve iv tedavi	8
8.1. Korunma	8
8.2. Dekstroz jel kullanımı	8
8.3. Hipoglisemide iv tedavi ve tedavi monitorizasyonu	8
8.4. Hipoglisemik bebeğin taburculuğu	9
9. Hipoglisemide ileri inceleme	10
9.1. Hipoglisemide ileri inceleme gerektiren durumlar	10
9.1.1. Dirençli hipoglisemi	10
9.1.2. Uzamış hipoglisemi	10
9.1.3. Sendromik hipoglisemiler	10
9.2. Ayırıcı tanıya yönelik laboratuvar incelemeleri	10
10. Farmakolojik tedavi	11
Tablolar	12
Şekiller	13
Kaynaklar	15

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipoglisemi yenidoğanın en önemli ve en sık metabolik sorunudur. Enerji gereksinimleri daha fazla olmasına rağmen, üretimde yeralan enzim sistemleri ve substratların yetersiz olması nedeniyle, yenidoğanların hipoglisemiye yatkınlıkları fazladır.

Sağlıklı yenidoğanlarda, yaşamın ilk saatlerinde, sürekli beslenmeden aralıklı beslenmeye geçiş ve adaptasyon mekanizmalarının aktivasyonu sürecinde kan glukozunda düşme gözlenir. Kan glukozundaki bu düşüş fizyolojiktir, sıklıkla postnatal 2. saatte en düşük düzeylerine ulaşır, erken beslenme ve endojen kaynakların devreye girmesiyle kompanse edilebilir. Ancak beslenmenin sağlanamaması, adaptasyonda gecikme, veya kalıcı hipoglisemiye neden olan durumlarda, glukoz düzeyleri daha çok düşebilir, dü-

şüklük daha uzun süre devam edebilir ve uygun yaklaşım sağlanamazsa hipoglisemi serebral zedelenmeye sebep olabilir.

Bu nedenle, yenidoğan izlemi yapılan her ünite, hipoglisemi riski olan ve kalıcı hipoglisemili bebekler için, kanıtlara dayalı bir yaklaşım ve tedavi protokolü olmalıdır.

Bu amaçla oluşturulan bu rehberde, konuya ilişkin kaynakların gözden geçirilmesi ile, hipogliseminin önemi, hipoglisemiden korunma, risk faktörleri ve semptomlar, riskli bebeklerin taranması, hipoglisemik yenidoğana yaklaşım ve yönetim, intravenöz (İV) tedavi ve kalıcı hipoglisemide ileri inceleme başlıkları altında izleme yönelik ortak bir dil oluşturulması hedeflenmiştir.

2. FETAL VE POSTNATAL KAN GLUKOZUNUN İDAMESİ

2.1. Fetal kan glukozunun idamesi

İntrauterin yaşamda kan glukozu maternal kan düzeyi ile sağlanır. Glukoz, plasentadan kolaylaştırılmış difüzyonla geçer ve plazma glukoz konsantrasyonu, annenin venöz plazma glukozunun %70-80'i kadardır. Ortalama glukoz kullanımı, term bebeklerde yaklaşık 4-6 mg/kg/dk iken, erken gebelik haftalarındaki fetüs ve preterm bebeklerde 8-9 mg/kg/dk civarındadır (1). Annede şiddetli açlık gelişmedikçe glukoneogenez ve glikojenoliz inaktiftir.

Fetal insülin ve glukagon plasentayı geçmez. Fetal insülin düzeyleri terme yaklaştıkça artarken, glukagon düzeyi düşük kalır. Fetal yaşamda artmış insülin/glukagon oranı lipolizi baskılayıp, glikojen depolanmasına yol açar ve glikojen depoları 3. trimesterde yeterli hale gelir. İnsülin fetal yaşamda glukoz metabolizmasından ziyade büyümede rol alır.

2.2. Posnatal kan glukozunun idamesi

Doğumla birlikte, fetal dönemde anneden sağlanan glukoz yerine, aralıklı enteral beslenmeye geçiş ve de enerji kaynağında değişiklik olmaktadır. Postnatal kan glukozunun uygun şekilde sürdürülmesinde erken beslenme önemli bir faktördür.

Doğum sonrası glukoz homeostazisin sağlanması için, insülinin baskılanması, glukagon ve epinefrinin artarak gli-

kojenden glukoz salınımı ve glukoneogenez için enzimlerin uyarılması gerekir. Aktifleşen glukoneogenez yolu ile laktat, gliserol ve amino asitlerden glukoz sentezi ile kan glukoz düzeyleri sabit tutulmaya çalışılır.

Erken beslenme sağlanırsa, glikojenoliz ve glukoneogenez ihtiyacı kalmazken, beslenmenin sağlanamaması durumunda glikojenoliz devreye girer, ancak saatler içinde depolar tükenir.

2.3. Geçici hipoglisemi (=geçiş hipoglisemisi)

Yenidoğanda göbek kordonunun klemplenmesiyle glukoz geçişi kesilir ancak, insülinin baskılanamaz. Bu durum, yenidoğanlarda insülin salınımının baskılanması için gereken glukoz düzeylerinin daha düşük olması ile ilişkilidir (2). Salınımı devam eden insülin, yaşamın ilk saatlerinde kan glukozunun da düşüşüne neden olur. Kan glukozu, doğum sonrası ilk 2 saatte en düşük düzeylerine (25-30mg/dl) ulaşırken, normal düzeylere ulaşması 2-3 gün alabilir ve yenidoğanın geçici hipoglisemisi olarak adlandırılır (2-4).

Baskılanmamış insülinin, keton cisimcikleri oluşumunu engellemesi nedeniyle, yenidoğanın geçici hipoglisemisi hipoketotik hipoglisemidir (2,3,5-7). Geçici hipoglisemi, sağlıklı ve beslenen term yenidoğanlarda endojen kaynaklar aracılığı ile kompanse edilebilir ve hipoglisemi taranması gerekmez.

• Sıklıkla ilk 48 saat içinde gözlenen ve inceleme gerektirmeyen yenidoğanın geçici hipoglisemisi ile, daha fazla tetkik ve tedavi gerektiren ve geçici olmayan hipoglisemiyi ayırt etmek zor olabileceğinden, Pediatrik Endokrin Topluluğu, ilk 48 saat içinde sadece kan glukoz düzeyinin korunmasını, etiyolojik araştırmanın daha sonra yapılmasını önermektedir (2).

3. HIPOGLİSEMİNİN ÖNEMİ

Hipoglisemi yenidoğanın en sık metabolik sorunudur ve uzun sürmesi veya sık tekrarlaması durumunda serebral zedelenmeye neden olabileceği için de önemli bir sorundur.

3.1. Serebral zedelenmenin patofizyolojisi

Beyin, metabolik gereksinimlerini karşılamak için primer olarak glukoz kullanır. Bu nedenle glukoz, beyin metabolizması için vazgeçilmez bir yakıttır. Hipogliseminin yol açtığı hücre zedelenmesinde, hücrenin enerji karakteristiklerinde değişiklikler, *NMDA* reseptörlerinin aktivasyonu, artmış serbest radikal üretimi ve apoptoz olmak üzere birçok mekanizma rol oynar ve ciddi hipoglisemi uzun süreli gelişimsel sorunlarla birlikte (8-10).

3.2. Serebral zedelenmede rol oynayan faktörler

3.2.1. Hipogliseminin özellikleri

Uzun vadeli olumsuz etkiler açısından, tekrarlayan hipoglisemiler şiddetli ve tek bir hipoglisemik атаğa göre daha önemlidir. Gebelik yaşı 32 hafta altında 661 prematüre bebekle yapılan çalışmada, katkıda bulunabilecek diğer faktörler düzeltildiğinde, hipoglisemi (<47 mg/dl) süresi ve tekrarlıyor olması, 18. ayda azalmış mental ve motor gelişim skorları ile güçlü bir korelasyon göstermektedir (5). Yenidoğan döneminde tekrarlayıcı hipoglisemisi olan bebekler 3,5 ve 5 yaşlarında, tek ve ciddi hipoglisemik atak geçirenlerle karşılaştırıldığında, gelişim skorları daha düşük bulunmuştur (11).

3.2.2. Eşlik eden faktörler

Hipoglisemik serebral zedelenme, serebral kan akımı ve serebral glukoz kullanımının durumu ile laktat ve keton gibi alternatif substratların varlığı ile ilişkilidir (1,4,8,12,13). Hipoglisemik bebeklerde kordon kan gazında pH düşüklüğü, canlandırma uygulanması, entübasyon, düşük Apgar skoru ve ensefalopati, kötü nörolojik sonuçlar açısından bağımsız değişkenler olarak tanımlanmıştır (14-16).

- Hipoglisemik yenidoğanda asfiksi veya metabolik dengesizliğin eşlik etmesi, hipogliseminin uzun sürmesi veya tekrarlaması serebral zedelenmeyi artırabilir.

3.2.3. Semptomların varlığı (nörolojik irritasyon)

Hipogliseminin başlangıcında, alternatif kaynaklar kullanılabilirse, semptom gözlenmez. Bu evre, uygun metabolik adaptasyon ve biyokimyasal hipoglisemi evresi olarak adlandırılır.

Hipoglisemi devam ederse, alternatif kaynaklar tükenir **letarji ve iritabilite** gibi semptomlar ortaya çıkar. Bu evre, metabolik adaptasyonun bozulduğu evredir ve müdahale edilebilir ise kalıcı zararlanma olmaz.

Ancak, hipogliseminin devam etmesi durumunda **koma veya konvülsiyon** gibi ciddi klinik bulgular gözlenir. Bu durum, metabolik adaptasyonun olmadığını ve nörolojik zedelenme olasılığının yüksek olduğunu gösterir (5,17).

- Hipoglisemide semptom varlığı, kötü nörogelişimsel gidişe işaret edebileceğinden, semptomlu bebeklerde hipogliseminin taranması ve tedavide gecikmemesi, nörolojik zedelenme sürecinin engellenmesi açısından önem taşır.

3.2.4. Gebelik yaşı, büyüme durumu

Hipoglisemide matürasyon ve büyüme durumu nörogelişimsel sonuçları etkileyebilir (5,11,18). *Lolipop* çalışmasında (18), gebelik yaşı 32-36 haftalar arasında olan hipoglisemik prematüre bebeklerin sonuçlarına etkili olan faktörler araştırılmış ve yenidoğan dönemindeki hipogliseminin, 4 yaşında gelişimde gecikme ile birlikte olduğu ve etkili faktörlerin, hipoglisemi ve SGA olduğu gösterilmiştir.

Ancak hipoglisemi düzeyi ve/veya süresi ile zarar riski arasındaki ilişki halen tam olarak netlik kazanmamıştır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada hipoglisemisi olan prematüre yenidoğanlar, bakım koşulları; gebelik yaşı; doğum ağırlığı açısından eşleştirilen ve hipoglisemisi olmayan kontrollerle 2 ve 15 yaşlarında karşılaştırıldığında, gelişimsel veya fiziksel engellilik açısından aralarında hiçbir farklılık saptanmamıştır (19).

4. HIPOGLİSEMİDEN KORUNMA

4.1. Erken beslenme

Doğum sonrası erken beslenme, fetal dönemden neonatal döneme geçişte kan glukozunun uygun şekilde sürdürülmesini sağlar. Tüm yenidoğanlarda doğum sonrası vücut ısısının korunmasına dikkat edilmeli, durumu stabil ise 30 dakika, en geç 1 saat içinde beslenmelidir.

4.2. Anne sütü ve ve kolostrumun önemi

Beslenme özellikle kolostrumla yapılmalıdır. Kolostrumun miktarı ve karbonhidrat içeriği az olmasına rağmen, yağ içeriği yüksektir ve içerdiği yağ asitlerinin parçalanması ile ketonlar oluşmaktadır. Keton cisimcikleri, yenidoğanda alternatif enerji kaynağıdır ve beyin, keton cisimciklerini yakıt olarak kullanabilir. Bu durum, nörolojik fonksiyonların korunması açısından önemlidir.

Preterm bebeklerde, glikojen ve yağ depolarının yetersiz olması yanı sıra, glukoneogenez ve ketogenez yolları da göreceli olarak immatürdür. Term bebekler ile 31 haftalık preterm bebeklerin, yaşamın ilk haftasında metabolik adaptasyon yanıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, keton cisimcikleri konsantrasyonunun pretermelerde term bebeklere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (20). Aynı çalışmada, anne sütü alanlar mama ile beslenen bebeklerle karşılaştırıldığında, anne sütü alanlarda kan glukozunun daha düşük olduğu, ancak keton cisimciklerinin kan glukozu ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Bu ilişki postnatal yaşamın 2. ve 3. günlerinde belirgin olup, hipoglisemi açısından kritik olan bu dönemde anne sütü ile beslenmenin yenidoğanın metabolik adaptasyonu açısından daha uygun olduğunu göstermektedir.

- Hipoglisemi riski olsun olmasın, tüm bebeklerin erken anne sütü ile beslenmesinin sağlanması ve kolostrumu alması için çaba sarf edilmelidir.

5. RİSK FAKTÖRLERİ VE SEMPTOMLAR

Risk faktörü veya semptomlu tüm yenidoğanların kan glukozları kontrol edilmelidir (4,21-24). Risk faktörlerinin bilinmesi veya semptomların farkedilmesi, uygun girişim ile zararın önlenmesi için gereklidir.

5.1. Risk faktörleri

Anneye ait nedenler

- Pregestasyonel veya gestasyonel diyabet
- Preeklampsi / eklampsi, gebelikle ilişkili hipertansiyon
- İlaç tedavisi (β -blokerler, oral hipoglisemik ajanlar, β -agonist tokolitikler, geç antepartum ve intrapartum dekstroz)

Bebeğe ait nedenler

- Prematürite
- Gebelik yaşına göre büyük olma (LGA) veya gebelik yaşına göre küçük olma (SGA)
- Postmatürite
- İntrauterin büyüme kısıtlılığı
- Perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS)
- Enfeksiyon
- Polisitemi
- Hipotermi
- İlaç kullanımı (IV indometazin)
- İmmün hemolitik hastalık (Rh uyumsuzluğu)
- Konjenital kalp hastalıkları
- Endokrin bozukluklar
- Hipoglisemili kardeş öyküsü
- İyi beslenememe

Fizik inceleme bulguları

- Makrozomi, hemihipertrofi, makroglossi ve omfalosel varlığı (Beckwith-Wiedemann Sendromu)
- Kuşkulu genital yapı, hiponatremi ve hiperpotasemi birlikteliği (Konjenital adrenal hiperplazi)
- Hepatomegali varlığı (Glikojen depo hastalığı)
- Orta hat defekti ve mikropenis varlığı (İzole büyüme hormon eksikliği)

5.2. Semptomlar

Hipoglisemik yenidoğanlar sıklıkla semptomsuzdur. Çoğu yenidoğan, çok düşük kan glukoz düzeyleri ile asemptomatik kalabilirken, bazıları, asemptomatik bebeklerdeki ne benzer veya daha yüksek glukoz düzeyi ile semptomatik olabilir. Ayrıca, semptomların nonspesifik olması, hipoglisemi ile ilişki kurulmasını güçleştirir.

Semptomların çoğu otonom sistemle ilişkili iken, irritabilite; letarji; hipotoni; ensefalopati ve konvülsiyonlar nöroglikopeni ile ilişkilidir ve daha önce belirtildiği gibi bu semptomlar metabolik adaptasyonun olmadığını zedelenme olasılığının yüksek olduğunu gösterir.

Whipple triadı: Semptomların hipoglisemi ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesinde, kan glukozu düzeltilindiğinde semptomların kaybolması yardımcı olabilir ki, *Whipple triadı* olarak adlandırılmaktadır (25).

Hipoglisemi semptomları

- Letarji
- İrritabilite
- "Jitteriness"
- Ensefalopati, konvülsiyon, hipotoni
- Zayıf emme
- Takipne
- Apne
- Bradikardi
- Siyanoz
- Solukluk
- Hipotermi
- Tiz sesle ağlama
- Anormal göz hareketleri

6. RİSKLİ BEBEKLERİN TARANMASI

6.1. Tarama zamanı ve süresi

Riskli bebeklerde doğum sonrası ilk 1 saat içinde beslenen bebekte, ilk kan glukozu ölçümü 30 dakika sonra yapılmalıdır. Sadece beslenme ile normoglisemik değerler elde edilmesi durumunda, ölçüm 2-3 saat aralıklarla ve beslenme öncesi olacak şekilde tekrarlanmalıdır.

Riskli bebeklerde hipoglisemilerin %80'i ilk 24 saatte, %19'u ise 24-48 saatte gözlenmiştir (26,27). Bu nedenle riskli bebeklerde taramanın ilk 48 saatte yapılması %99'unun taranmasını sağlar. Ancak ilk ölçümler normal olmasına rağmen, sonrasında hipoglisemi atağı saptanabilmektedir (27). Erken glukoz düzeylerinin LGA bebeklerde, daha sonra gelişebilecek hipoglisemiye öngörmede daha değerli olduğu, SGA bebeklerde ise, daha az güvenilir olduğu bildirilmektedir (28). Bu nedenle SGA bebeklerde taramaya daha uzun süre devam edilir.

• LGA bebeklerde 12 saatlik tarama süresince elde edilen değerler, SGA bebeklerde ise 24 saatteki değerler normale tarama sonlandırılabilir (4).

6.2. Glukoz ölçüm yöntemleri

Riskli bebeklerde hipoglisemi taraması için yatak başı glukoz ölçümü (peroksidaz yöntemi) kullanılır. Bu yöntem ucuz ve pratiktir, ancak özellikle düşük glukoz konsantrasyonlarında, gerçek kan glukoz düzeylerinden belirgin farklılık gösterir ve güvenilir değildir (29). Bu nedenle, sınıra yakın değer elde edildiğinde tanı laboratuvar ölçümü ile kesinleştirilmelidir. Ancak hipoglisemi tedavi düzeyinde ise, kan örneği laboratuvara gönderildikten sonra sonuç beklenmemeli ve tedavi hemen başlanmalıdır.

Hipogliseminin tanımlanmasında, hegzokinaz yöntemi altın standarttır ve kapiller kanla yapılan ölçümün doğrulanması için kullanılmaktadır. İşlem süresinin uzun olması nedeniyle, tarama yöntemi olarak uygulanabilir değildir.

Kan gazı cihazı ile yapılan (oksidaz yöntemi) ölçüm daha hızlı sonuç verebilir, ancak bebekte oksijenlenme ile ilgili sorun olmamalıdır.

6.3. Glukoz ölçümünü etkileyen faktörler

Tam kan glukoz düzeyleri plazma glukoz düzeylerine göre, %10-15 oranında düşüktür. Hipoglisemi tanı ve tedavi kararı için plazma glukoz düzeyi kullanılmalıdır.

Kanda hematokrit artışı, bilirubin ve trigliserid yüksekliği yanısıra, kapiller staz ve cilde uygulanan alkolün varlığı da sonucu etkiler. Kan alma işlemi öncesinde topuğun ısıtılması, staz nedeniyle venöz glukoz konsantrasyonunun daha düşük bulunma ihtimalini ortadan kaldırırken, kan alma işlemini de kolaylaştırır.

Tam kanın oda ısısında beklemesi halinde, örnekteki eritrositlerin glukozu metabolize etmesine bağlı olarak, glukoz düzeyi azalır. Düşüş hızı sıklıkla 5-6 mg/dL/saat olarak kabul edilmekle birlikte, 20 mg/dL/saat'e kadar çıkabileceği bildirilmektedir (30,31). Bu durumu önlemek için, örnekler florid içeren tüplere alınmalı veya hemen çalışılmayacaksa buzdaki saklanmalıdır.

Sürekli cilt altı glukoz izleme sistemleri özellikle yoğun bakım koşullarında, çok küçük pretermelerde kan alma işlemini azaltmak amacıyla kullanılabilir (32,33). Kan glukozundaki değişim eğilimlerini gerçek zamanlı göstererek, daha ayrıntılı bilgi verir. Düşük kan glukoz düzeylerinde güvenilirliğinin az olması ve günde 4 kez kalibre edilmesi gerekliliği dezavantajlarını oluşturur.

• Riskli bebeklerde hipoglisemi taraması için yatak başı glukoz ölçümü kullanılır. Bu yöntem ucuz ve pratiktir, ancak özellikle düşük glukoz konsantrasyonlarında güvenilir değildir.

• Ölçüm değeri hipoglisemi sınırında ise, laboratuvarla plazma glukoz ölçümü ile kesinleştirilmeli ancak kan örneği laboratuvara gönderildikten sonra gerekliyse sonuç beklenmeden tedavi başlanmalıdır.

7. HIPOGLİSEMİK YENİDOĞANA YAKLAŞIM

7.1. Yenidoğan hipoglisemisinde nedenler

Yenidoğanlarda hipoglisemi, glukoz üretiminde azalma veya tüketiminde artış gibi iki ana nedenle ortaya çıkar. Glukoz üretimindeki azalma, glikojen depolarının azlığı ve glukoneogenez yetersizliğine bağlı iken, artmış tüketim, insülin artışı veya anaerobik glikolizise bağlıdır.

Yenidoğanda kalıcı hipoglisemide olduğu gibi, geçici hipoglisemilerin çoğunda neden insülin artışıdır (2). Geçici hipoglisemisi olan SGA bebeklerde hiperinsülinemi sıklığı, %10 ile %94 arasında değişmektedir (34). Kalıcı hipoglisemilerde ki hiperinsülinizm sıklığı ise ülkeden-ülkeye farklılık göstermekte olup 1/2500 ile 1/50000 arasında değişmektedir (35).

Bazı durumlarda birden fazla mekanizma rol oynayabilir. Örneğin intrauterin büyüme kısıtlılığında gözlenen hipoglisemide, glikojen tüketiminde artış yanısıra, düşük glukoneojenik hız, perinatal hipoksi ve de göreceli büyük bir beyine sahip olunması nedeniyle, glukoz gereksiniminde artış rol oynayabilir.

7.2. Hipoglisemi tanımı

Klinik önemi olan hipogliseminin tanımı, en karışık ve tartışmalı konulardan birisidir ve serebral zedelenme ve kalıcı hasara yol açabilecek düzeylerin ne olduğu konusu da açık değildir (36).

Uzlaş olmaksızın birlikte, hipoglisemi açısından kan glukozu için eşik 47 mg/dL olarak kabul edilmesi yaygın bir görüştür. Bu eşik belirlenmesinde, 1988 yılında yayınlanan gebelik yaşı 32 hafta altında ve >3 gün asemptomatik hipoglisemisi (<47 mg/dl) olan prematüre bebeklerde 18. ayda mental ve motor gelişim skorlarında azalmanın bildirildiği çalışma rol oynamıştır. (5). Ancak bu çalışmanın uzun vadeli sonuçlarını yansıtan ikinci çalışmada sonuçların farklı olmadığı gösterilmiştir (37). Prospektif bir kohort çalışmada (CHYLD çalışması) hipoglisemik (kan glukozu <47 mg/dL) term ve geç preterm bebeklerde (n=216) kan

glukoz düzeyinin 47 mg/dl'nin üstünde tutulmasının, 2 yaşında nörogelişimsel sonuçlarda bozukluğa yol açtığı bildirilmektedir (38).

Ancak bu kanıtların kohort ve vaka kontrol çalışmalarına dayanması, kanıt gücünü azaltmaktadır.

Son yıllarda, hipoglisemiyi tanımlamak için kullanılan tek bir kan glukoz düzeyi yerine, klinikte önemi olan, nörolojik zedelenmeye yol açabilecek girişimsel eşik değerler ve de tedavi ile ulaşılması hedeflenen düzeylerin belirlenmesi daha çok önem kazanmıştır.

7.3. Girişimsel (operational) eşik değerler ve tedavi ile ulaşılması istenen (hedef) değerler

Girişimsel (operational) eşik değerler: Girişimsel eşik değer, mevcut kanıtlar ışığında, nörolojik zedelenme olasılığı nedeniyle, müdahale edilmesi gereken tam kan ya da plazma glukoz konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır ve organ hasarına yol açtığı düşünülen düzey ile, ulaşılması hedeflenen değer arasında yer alır (22).

Amerikan Pediatri Akademisinin protokolüne göre, ilk 24 saatteki girişimsel eşik değer, bebeğin semptomatik olması durumunda 40 mg/dL iken, asemptomatik olduğunda ilk 4 saatte 25-40 mg/dL, 4-24 saat aralığında ise 35-45 mg/dL olarak kabul edilmektedir (Tablo 1).

Pediyatrik Endokrin topluluğu ise, çocuk ve erişkinlerle yapılmış çalışmalarda, nöroglikopenik eşik değerinin (beyin fonksiyonunda bozulmaya yol açan değer) yaklaşık 50 mg/dL olduğunu ve yenidoğanlarda da durumun benzer olabileceği için, postnatal yaşa bakılmaksızın aynı eşik düzeyin kullanılmasını önermektedir. Bu öneriler ışığında, hipoglisemi riski taşıyan veya kalıcı hipoglisemili bebeklerde yukarıda belirtilen girişimsel eşik değerler kullanılabilir.

Hedef değerler: Postnatal ilk 48 saatte beslenme öncesi >50 mg/dL, 48 saat sonrası riskli bebeklerde >60 mg/dL, kalıcı hipoglisemili olgularda ise >70 mg/dL olarak kabul edilebilir.

8. HIPOGLİSEMİK YENİDOĞANIN YÖNETİMİ

8.1. Korunma

Hipoglisemi riski taşıyan bebekler doğum sonrası hipogliseminin zararlı etkilerinden korunmaya çalışılırken, gerekli olmayan araştırma ve tedaviden de korunmalıdır. Gereksiz değerlendirme ile bebek anneden ayrılmak zorunda kalabilir ve bu durum anne sütü ile sağlanabilecek adaptasyonun bozulmasına, mama ile beslenmeye geçiş, damar yolu açılmasına ve bebeğin gereksiz yere hastanede yatışına sebep olabilir.

- Hipoglisemi riski olan bebeklerde, ilk 48 saatteki yaklaşım, özellikle anne sütü ile erken beslenmenin sağlanması ve hipoglisemi semptomları açısından yakın izlem şeklinde olmalıdır.

8.2. Dekstroz jel kullanımı

Hipoglisemik yenidoğanlarda, %40 dekstroz jel kullanımının, anne ile bebeğin ayrılmasını önlediği ve plasebo jel ile karşılaştırıldığında, taburculuk sonrası anne sütü ile beslenme oranını artırdığı bildirilmektedir (39). Dekstroz jelin yenidoğan dönemi veya düzeltilmiş ikinci yaşta, yan etkisine dair bir kanıt bulunmamıştır ve hipogliseminin birinci basamak tedavisinde önerilebileceği bildirilmektedir (40). Ancak bu preparat henüz Türkiye’de bulunmamaktadır. Dekstroz jel riskli bebeklerde doğum sonrası ilk saatte kullanıldığında (0.5 ml/kg veya 200 mg/kg) neonatal hipoglisemi ve yoğun bakıma yatışları önlediği gösterilmiştir (41,42).

8.3. Hipoglisemide İV tedavi ve izlem

Yenidoğanda hipoglisemi riski olan bir bebekte yaklaşım şeması Şekil 1’de özetlenmiştir. Kan glukozu eşik değerinin altında olan ve beslenme ile düzeltilemeyen durumlarda veya hipoglisemi ile ilişkilendirilen semptomların varlığında İV tedavi başlanmalıdır. İntravenöz tedavi başlanırsa bile, beslenme klinik uygun olduğunda sürdürülmeli, enteral beslenme ile kan glukozu stabilizasyonunun daha kolay sağlandığı unutulmamalıdır.

Tedavi başlanması veya değişiklik sonrasındaki kontroller, hasta başı ölçüm yöntemi (tam kan glukozu) ile yapılabilirse de, tedavi kararı veya tedavi değişikliği gerektiren durumlarda ki ölçümler, plazma glukozunun laboratuvar ölçümü ile teyit edilmelidir. Ölçüm için alınan kan örneği bekletilmemeli ve sonuçları yorumlarken hangi yöntemin kullanıldığı göz önüne alınmalıdır.

Nöroglikopenik semptomların varlığında, İV glukoz tedavisi 6-8 mg/kg/dakika hızında infüzyon ile birlikte, 2 mL/kg %10 dekstroz (200 mg/kg) minibolus verilmesi şeklinde uygulanır. Semptom eşlik etmiyor ancak beslenme ile kan glukozu hedef değerlere ulaşmıyorsa, sadece 6-8 mg/kg/dakika hızında İV infüzyon başlanır.

Kan glukoz düzeyinin kontrolü, intravenöz tedavi başladıktan 30 dakika sonra yapılmalı ve hedef düzeye ulaşıp ulaşılamadığı kontrol edilmelidir. Semptomların devam etmesi durumunda mini-bolus tekrarlanır.

Glukoz infüzyonu almakta olan bir bebekte, semptom eş-

lik etmiyor ancak hedef düzeye ulaşamamış ise, hedef düzeye ulaşılana kadar glukoz infüzyon hızı her seferinde 2 mg/kg/dk olacak şekilde artırılmalı ve her değişiklikten 30 dakika sonrasında ölçüm tekrarlanmalıdır. Hedef düzeye ulaşıldığı zaman, sonraki kan glukozunun ölçümü 4-6 saat sonra (2 saat aralıklarla besleniyorsa 4 saat sonra, 3 saat aralıklarla besleniyorsa 6 saat sonra) ve beslenme öncesinde tekrarlanmalıdır.

Hedef düzeye ulaşılması durumunda 12-24 saat süreyle infüzyon hızı değiştirilmez, ancak kan glukozu ölçümüne aynı şekilde devam edilir. Ölçümlerde kan glukozu hedef düzeyde devam ederse, bu sürenin sonunda beslenebilen bebekte infüzyon hızı 2 mg/kg/dk olarak azaltılmaya başlanır. İnfüzyon hızı azaltılmışsa 30 dakika sonra kontrol edilmeli, düzey hedef değerde ise, ölçüm beslenme durumuna göre 4 veya 6 saat sonrası tekrarlanmalıdır. İkinci ölçüm de hedef düzeyde bulunursa, infüzyon hızının azaltılması (2 mg/kg/dk) sürdürülür. Beslenebilen kan

glukoz düzeyleri hedef değerlerde ise infüzyon sonlandırılabilir.

- İnfüzyon hızı değişiklikleri, her seferinde 2 mg/kg/dk'lık artış veya azaltma şeklinde kademeli olarak yapılmalı, hızlı azaltma veya kesilme uygulanmamalıdır.
- Glukoz infüzyon hızında değişiklik yapılmışsa ölçüm 30 dakika sonra, değişiklik yapılmamışsa ikinci beslenme öncesinde tekrarlanmalıdır

8.4. Hipoglisemik bebeğin taburculuğu

İnfüzyon kesildikten sonra, riskli gruptaki hipoglisemik bebeklerin plazma glukoz düzeylerinin 4-6 saat ara ile ve beslenme öncesinde arka arkaya bakılan 2 ölçümün de hedef düzeylerde saptanması durumunda, dirençli veya uzamış hipoglisemisi olan bebeklerin 6 saatlik açlık sonrası kan glukoz düzeylerinin > 60-70 mg/dL saptanması durumunda bebekler taburcu edilebilirler (2).

9. HIPOGLİSEMİDE İLERİ İNCELEME

Pediyatrik Endokrinoloji bölümü ile işbirliği halinde ve ekte yer alan akış şemasına (Şekil 2) göre yapılır. Aşağıdaki durumların varlığında kalıcı hipoglisemi açısından tanıya yönelik inceleme gerekir. Ancak araştırmaya yönelik inceleme 48 saatten sonra yapılmalıdır.

9.1. Hipoglisemide ileri inceleme gerektiren durumlar

9.1.1. Dirençli hipoglisemi

Kan glukozunun hedef değerlerin üstünde sürdürülebilmesi için yüksek glukoz infüzyonu gerektiren hipoglisemidir. Glukoz gereksinimi 8 mg/kg/dk'nın üstünde ise insülin düzeyi bakılması, 10 mg/kg/dk'nın üstünde ise ayırıcı tanı açısından diğer incelemelerin yapılması önerilmektedir (22,43).

9.1.2. Uzamış hipoglisemi

Hipogliseminin 48 saatten sonra da devam etmesidir (2). Uzamış hipoglisemi geçici veya kalıcı olabilir.

Geçici olan tipinde hipoglisemi uzun süre devam edebilir ancak sonrasında tamamen düzelir. Örneğin, SGA bebeklerde gözlenen hipoglisemi aylarca sürebilir ve glukoz infüzyonu dışında ek tedavi gereksinimi olabilir, ancak geçicidir (7,44).

Uzun süre devam eden, kendiliğinden düzelmeyen, İV glukoz infüzyonu ve ek tedavi gerektiren hipoglisemi kalıcı hipoglisemi olarak adlandırılır (örneğin konjenital hiperinsülinizm vakaları). Bu durumlarda hipogliseminin ayırıcı tanısı, ek tedavi kararı ve bebeğin izlemi Pediyatrik

Endokrinoloji bölümü ile birlikte planlanmalıdır. Ek tedavi gerektiren durumlarda kullanılacak ilaçların listesi aşağıdaki Tablo 2'de yer almaktadır.

9.1.3. Sendromik Hipoglisemiler

Hipoglisemiye dismorfik bulgular eşlik ediyorsa sendromik hipoglisemiler akla gelmelidir.

- Beckwith Wiedemann Sendromu,
- Costello Sendromu,
- Timothy Sendromu,
- Kabuki make-up Sendromu,
- Ondine Sendromu bunlardan bazılarıdır.

9.2. Ayırıcı tanıya yönelik laboratuvar incelemeleri

Ayırıcı tanıya yönelik laboratuvar incelemeleri için kan örnekleri, hipoglisemi sırasında alınmalıdır. Kan örnekleri enteral beslenen veya parenteral glukoz infüzyonu alanlarda, plazma glukoz düzeyinin 50 mg/dL'nin altında bulunduğu herhangi bir zamanda yapılabilir. Glukoz düzeyi 50 mg/dL altında değilse beslenebilen bebekte inceleme 6 saatlik beslenmeme sonrası yapılır.

Ayırıcı tanı için kan glukozu yanında, insülin, kan gazı, laktat ve pirüvat düzeyleri, beta hidroksibütirat ve/veya asetoasetat düzeyleri, amonyak, plazma serbest yağ asitleri, kan/idrar amino asitleri, açıl karnitin düzeyleri, kortizol, C peptid ve idrar organik asit düzeylerine bakılmalıdır.

Pediyatrik Endokrin Topluluğunun önerdiği tanısal yaklaşım için akış şeması şekil 2'de görülmektedir (3). Kalıcı ve sendromik hipoglisemilerde ek olarak genetik inceleme gerekebilir.

10. FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Hipoglisemik yenidoğanlarda kan glukozunun yükseltilmesinde glukoz infüzyonuna ek olarak farmakolojik tedavi kullanılabilir. Yenidoğan hipoglisemisinde farmakolojik tedavi, hipogliseminin yüksek glukoz infüzyon hızı gerektirmesi veya uzaması halinde gereklidir. Bu durumlarda etyolojik neden araştırılmalı ve tedavi kararı Pediyatrik Endokrinoloji bölümü ile işbirliği halinde alınmalıdır. Hipoglisemi tedavisinde kullanılan ilaçların, etki mekanizmaları, dozları ve yan etkileri Tablo 2’de yer almaktadır.

- Glukokortikoidler karaciğerde glukoneogenezi artırır ve insülin duyarlılığını azaltır (45). Ancak, yenidoğan hipoglisemisinde hidrokortizon tedavisi, adrenal yetmezlik ve ona bağlı hipoglisemi ile sınırlıdır.
- Glukagon karaciğerde depo glikojeni glukozla çevirir (46). Hiperinsülinizimli olgularda kan glukozunu kısa sürede (10-15 dk) ve kısa süreli (1 saat) olarak yükseltir. Glukagon verilmesi sonrası kan glukoz düzeyinin 30

mg/dl’den daha fazla artış göstermesi glisemik yanıtı gösterir ve bu durum hiperinsülinizm tanısını desteklemekte de kullanılır.

- Yenidoğan hipoglisemisinde hipogliseminin en sık nedeni hiperinsülinizmdir ve dirençli veya uzamış hipoglisemide, öncelikle hiperinsülinizm varlığı araştırılmalı ve eşlik ediyorsa hiperinsülinizme yönelik tedavi başlanmalıdır. Diazoksit ve uzun etkili somatostatin analogu olan oktreotid, pankreatik insülin sekresyonunu azaltır ve hiperinsülinemik hipoglisemi tedavisinde tercih edilen ilaçlardır (7,43,44,47,48,49). Diazoksit ilk basamak tedavide tercih edilirken oktreotid ikinci basamak tedavide önerilmektedir (43,50).

Kullanılacak ilaçların seçiminde olduğu gibi dozları, devam süresi ve kesilme zamanı da Pediyatrik Endokrinoloji bölümü ile işbirliği halinde yapılmalıdır.

Tablo 1. Amerikan Pediyatri Akademisinin (AAP) hipoglisemi riski olan (geç preterm, term SGA, diyabetik anne bebeği, 34 hafta üzeri LGA yenidoğanlarda ilk 24 saatteki yaklaşım protokolü (4).

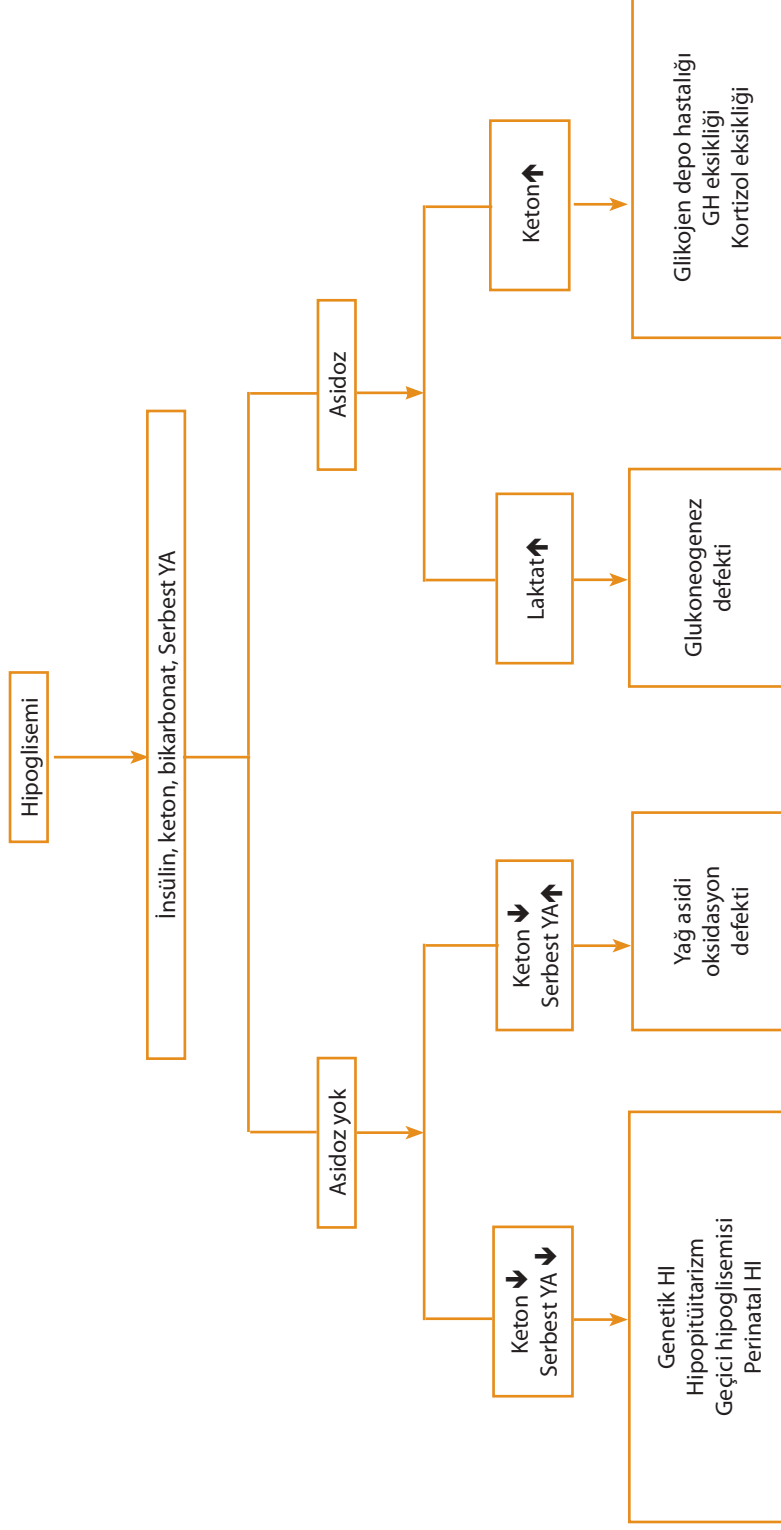
Geç Preterm, Term SGA, Diyabetik Anne Bebeği ve LGA Yenidoğanlarda Postnatal Glukoz Homeostazının Tarama ve Tedavisi

Geç preterm (34-36^{6/7}) ve SGA yenidoğanlar (tarama 0-24 saat)
Diyabetik anne bebekleri ve 34 hafta üzeri LGA yenidoğanlar (tarama 0-12 saat)

Semptomatik ve < 40 mg/dL → İV glukoz			
ASEMPTOMATİK			
0-4 saat		4-24 saat	
İLK BİR SAAT İÇİNDE BESLE İlk beslenmeden 30 dakika sonra kan şekere bak		2-3 saat aralıklarla beslemeye devam et Her beslenmeden önce kan şekere bak	
Başlangıç kan şekeri < 25 mg/dL		Kan şekeri < 35 mg/dL	
Besle ve bir saat içinde kontrol et		Besle ve bir saat içinde kontrol et	
< 25 mg/dL ↓ IV glukoz*	25-40 mg/dL ↓ Tekrar besle/ gerekirse IV glukoz	< 35 mg/dL ↓ IV glukoz*	35-45 mg/dL ↓ Tekrar besle/ gerekirse IV glukoz
Rutin beslenme öncesi hedef kan şekeri ≥ 45 mg/dL			
*Glukoz dozu= 200 mg/kg (2mL/kg %10 dekstroz) ve/veya infüzyon hızı 5-8 mg/kg/dk (80-100 mL/kg/gün). Kan şekeri 40-50 mg/dL seviyesine ulaş			
Semptomlar: İrritabilite, tremor, jitteriness, abartılı Moro refleksi, tiz sesle ağlama, konvülsiyon, hipotoni, letarji, siyanoz, apne, beslenme güçlüğü			

Tablo 2. Dirençli veya uzamış hipoglisemide ek tedavide kullanılan ilaçlar

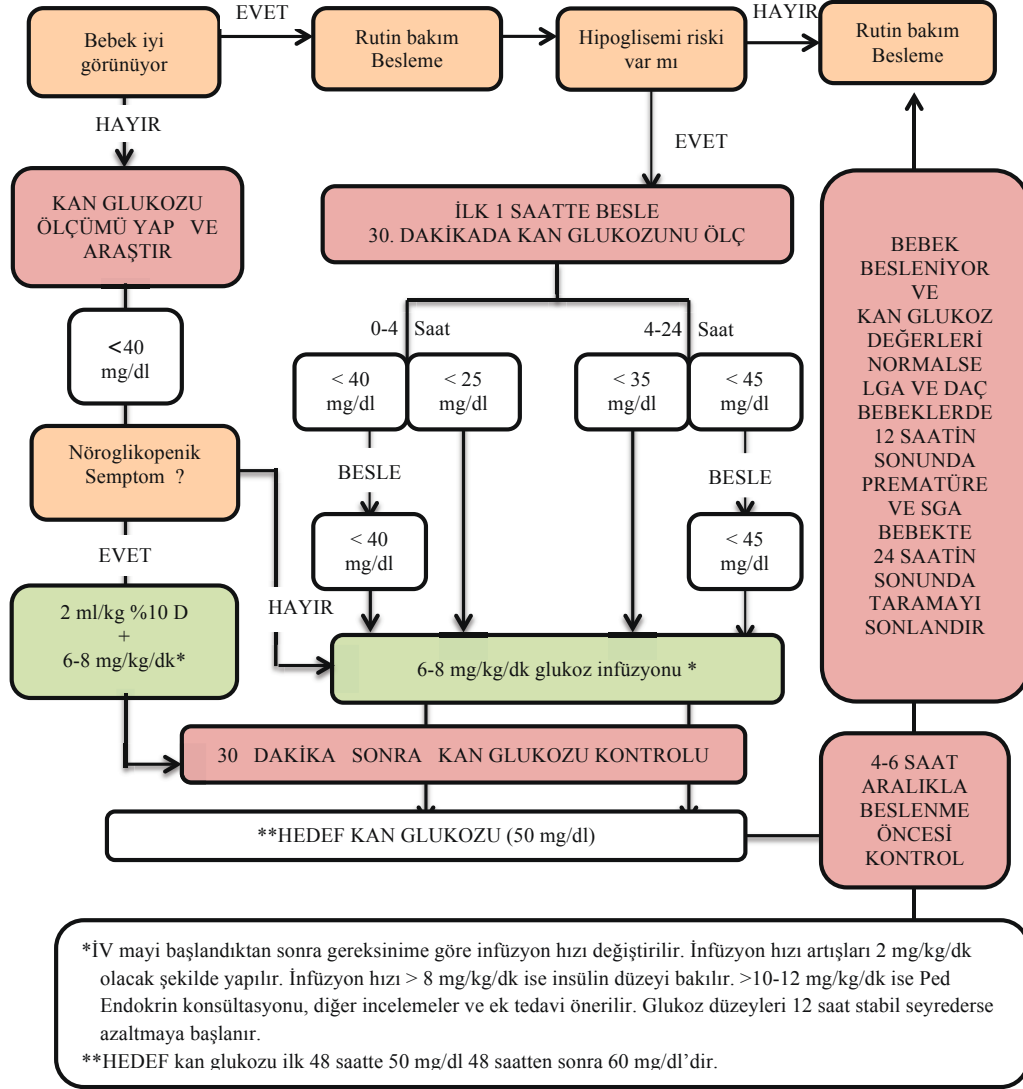
İlaç adı	Etkisi	Doz	Tercih	Yan etki
Glukagon (mcg/kg)	Glikojenoliz	200	Hiperinsülinemi tanısı	Hiponatremi Trombosit ↓
Diazoksid (mg/kg)	İnsülin	5-20	Hiperinsülinizm tedavisinde ilk basamak	Sıvı yükü ↑ Hirsutizm Bulantı, kusma
Oktreotid (mcg/kg)	İnsülin	5-10	Hiperinsülinizm Tedavisi	Büyüme Geriliği
Hidrokortizon (mg/kg)	Periferik glukoz Glukoneogenez	5-15	Adrenal yetmezlik Sınırlı (1-2 gün) kullanım	Hipertansiyon Büyümede yavaşlama



Şekil 1. Geçici olmayan hipoglisemide tanısal yaklaşım.

HI: hiperinsülinizm; YA: yağ asitleri.

- Kalıcı ve sendromik hipoglisemilerde ek olarak genetik inceleme gerekebilir.



Şekil 2. Hipoglisemi riski olan yenidoğanlarda ilk 24 saatte tarama ve yönetim.

KAYNAKLAR

1. Rozance PJ, Hay WW Jr. Describing hypoglycemia—definition or operational threshold? *Early Hum Dev.* 2010;86(5):275–80.
2. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015;166:1520-5.
3. Thornton PS, Stanley CA, DeLeon DD, Harris D, Haymond MW, Husain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr* 2015;167:238e45.
4. Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127:575-9.
5. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. *BMJ.* 1988;297(6659):1304-8.
6. Adamkin DH. Metabolic screening and postnatal glucose homeostasis in the newborn. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:385–409.
7. Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, Steinkrauss L, Simmons RA, Stanley CA. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr* 2006;148:207e12.
8. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics.* 2008;122(1):65-74.
9. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis* 2004;19:169-75.
10. Kaiser JD, Bai S, Gibson N, Holland G, Lin TM, Swearingen CJ, Mehl JK, ElHassan NO. Association Between Transient Newborn Hypoglycemia and Fourth-Grade Achievement Test Proficiency A Population-Based Study. *JAMA Pediatr.* 2015;169(10):913-21.
11. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Longterm effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr.* 1999;134(4):492-8.
12. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate.* 2006;90(2):74–86.
13. Adamkin DH. Late preterm infants: severe hyperbilirubinemia and postnatal glucose homeostasis. *J Perinatol.* 2009;29(suppl 2):S12–S17.
14. Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics.* 2004;114(2):361-6.
15. Tam EWY, Haeusslein LA, Bonifacio SL, Glass HC, Rogers EE, Jeremy RJ, Barkovich J, Ferriero DM. Hypoglycemia is Associated with Increased Risk for Brain Injury and Adverse Neurodevelopmental Outcome in Neonates at Risk for Encephalopathy. *J Pediatr* 2012;161:88-93.
16. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr* 2011;11:10.
17. Hawdon JM. Neonatal Hypoglycemia: Are Evidence-based Clinical Guidelines Achievable? *NeoReviews* 2014;15(3):e91-8.
18. Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm born children. *Pediatrics.* 2012;130(2):e265-72.
19. Tin W, Brunskilllucas G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent “hypoglycemia” in preterm infants. *Pediatrics.* 2012;130(6):e1497-503.
20. Hawdon, JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation in term and preterm infants in the first postnatal week. *Arch Dis Child.* 1992;67:357–65.
21. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, Kalhan SC. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics.* 2000;105(5):1141–5.
22. Deshpande S, Platt MW. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2005;10(4):351-61.
23. Williams AF. Neonatal hypoglycaemia: clinical and legal aspects. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2005; 10(4):363-8.
24. Canadian Pediatric Society. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health.* 2004;9(10):723-40.
25. Whipple AO, Fratz DK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg.* 1935;101:1299–1310.
26. Brand PLP, Molenaar NLD, Kaaijk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns. *Arch Dis Child* 2005;90:78–81.
27. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr.* 2012;161(5):787-91.
28. Croke J, Sullivan M, Ryan-Drover A, Randell E, Andrews W, Aziz K. Two hour blood glucose levels in at-risk babies: An audit of Canadian guidelines. *Paediatr Child Health.* 2009;14(4):238-44.
29. Devaskar SU, Garg M. Disorders of Carbohydrate Metabolism in the Neonate. *Fanaroff and Martin’s neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant.* Martin JR, Fanaroff AA, Walsh MC. Eds. 10th edition. Elsevier Saunders , Philadelphia p1437.
30. Rozance PJ. Pathogenesis, screening, and diagnosis of neonatal hypoglycemia. *UpToDate* Sep 08, 2016.
31. Devaskar SU, Garg M. Disorders of Carbohydrate Metabolism in the Neonate. *Fanaroff and Martin’s neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant.* Martin JR, Fanaroff AA, Walsh MC. Eds. 10th edition. Elsevier Saunders , Philadelphia p1437.
32. Baumeister FA, et al. Glucose monitoring with long-term subcutaneous microdialysis in neonates. *Pediatrics.* 2001;108:1187-92.
33. Beardsall K, et al. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F307-F310.
34. Kumar J, Singh A. A Brief Review of Hyperinsulinism in Small for Gestational Age Infants. *JMSCR* 2017;5(1):15379-83.
35. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:57-68.
36. McGowan JE. Commentary, Neonatal Hypoglycemia. Fifty years later, the questions remain the same. *Neoreviews* 2004;3(9):E363.
37. Lucas A, Morley R. Outcome of neonatal hypoglycaemia [letter]. *BMJ.* 1999;318(7177):195.
38. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, Harris DL, Jacobs RJ, Jiang Y, Paudel N, Signal M, Thompson B, Woules TA, Yu TY, Harding JE; CHYLD Study Group. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at two years. *NEJM.* 2015;373(16):1507-18.
39. Weston PJ, Harris DL, Battin M, Brown J, Hegarty JE, Harding JE. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 4;(5):CD011027.
40. Harris DL, Gamble GD, Weston PJ, Harding JE. What Happens to Blood Glucose Concentrations After Oral Treatment for Neonatal Hypoglycemia? *J Pediatr.* 2017;190:136-41.

41. Hegarty JE, Harding JE, Gamble GD, Crowther CA, Edlin R, Alsweiler JM. Prophylactic Oral Dextrose Gel for Newborn Babies at Risk of Neonatal Hypoglycaemia: A Randomised Controlled Dose-Finding Trial (the Pre-hPOD Study). *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002155.
42. Harding JE, Hegarty JE, Crowther CA, Edlin R, Gamble G, Alsweiler JM. Randomised trial of neonatal hypoglycaemia prevention with oral dextrose gel (hPOD): study protocol. *BMC Pediatr.* 2015;15:120.
43. Arya VB, Senniappan S, Guemes M, Hussain K. Neonatal hypoglycemia. *Indian J Pediatr.* 2014;81(1)F:58–65.
44. Collins JE, Leonard JV, Teale D, Marks V, Williams DM, Kennedy CR, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycemia in small for dates babies. *Archs Dis Child.* 1990;65:1118e20.
45. Sann L, Ruitton A, Mathieu M, Lasne Y. Effect of intravenous hydrocortisone administration on glucose homeostasis in small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand.* 1979;(1):113–8.
46. Miralles RE, Lodha A, Perlman M, Moore AM. Experience with intravenous glucagon infusions as a treatment for resistant neonatal hypoglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(10):999–1004.
47. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr.* 1993;123(4):637–43.
48. Drash A, Kenny F, Field J, Blizzard R, Langs H, Wolff F. The therapeutic application of diazoxide in pediatric hypoglycemic states. *Ann NY Acad Sci.* 1968;150(2):337–55.
49. Hu S, Xu Z, Yan J, et al. The treatment effect of diazoxide on 44 patients with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(11-12):1119–22.
50. Palladine A, Bennet MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in Infancy and Childhood: When an Insulin Level Is Not Always Enough. *Clinical Chemistry* 2008;54(2):256-263.

