

YENİDOĞANDA ADRENAL YETMEZLİK TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Prof. Dr. Şule Yiğit Prof. Dr. Ömer Tarım

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ Copyright ©

Türk Neonatoloji Derneği “Yenidoğanda Adrenal Yetmezlik Tanı ve Tedavi” 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, ilerki yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve amaç	1
2. Adrenal bezlerin gelişimi	2
3. Prematürede adrenal yetmezlik	4
4. Primer adrenal yetmezlik	5
4.1 Konjenital adrenal hipoplazi	5
4.2 Konjenital adrenal hiperplazi	5
4.3 Adrenal hemoraji	6
4.4 İyatrojenik adrenal yetmezlik	6
4.5 Adrenalleri etkileyen dejeneratif metabolik veya immün hastalıklar	6
5. Uzlaşi Önerileri	7
5.1 Yenidoğanda primer adrenal yetmezlik tanımı	7
5.2 Serum kortizol düzeyi hangi yöntemle ölçülmelidir?	7
5.3 ACTH uyarı testi yapılmalı mı?	7
5.4 ACTH uyarı testi yapılacaksa hangi doz kullanılmalıdır?	8
5.5 ACTH uyarı testine normal yanıt nasıl olmalıdır?	8
5.6 Yenidoğanda hipotansiyon ve bulguları nelerdir?	8
5.7 Antenatal steroid tedavisi alan hastalara replasman tedavisi verilmeli mi?	8
5.8 Yenidoğanda glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisi	8
5.9 Adrenal kriz tedavisi	9
5.10 Glukokortikoid doz eşdeğer tablosu	9
5.11 Profilaksi	9
6. Kaynaklar	10

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal bezlerin korteks ve medullasından yaşam için gerekli hormonlar salgılanır. Adrenal hormonlarda eksiklik olması şok, hipoglisemik koma ve ölümlü sonuçlanan elektrolit ve karbonhidrat metabolizma bozukluklarına neden olur.

Yenidoğanda adrenal yetmezlik tanısı klinik bulguların özgül olmaması ve normal serum kortizolunun büyük çocuk ve erişkinlere göre çok düşük olması gibi nedenlerle güçtür. Bununla birlikte dehidratasyon, hiperpigmentas-

yon, hipoglisemi, hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz adrenal yetmezlik tanısını düşündürmelidir. Vazopressorlara yanıt vermeyen hipotansiyon özellikle uyarıcı olmalıdır. Serum kortizol düzeyi normal olsa bile, hasta ağır stres altındaysa, klinik bulgularla relatif adrenal yetmezlik tanısı konabilir. Bu rehberde yenidoğan döneminde adrenal yetmezlik tanı kriterleri, ve tedavi önerileri yer almaktadır.

Kanıt ve Öneri Düzeyleri

⊕∞: çok düşük

⊕⊕∞: düşük

⊕⊕⊕∞: orta

⊕⊕⊕⊕∞: yüksek

2. ADRENAL BEZLERİN GELİŞİMİ

Fetusda adrenal bezlerin gelişiminde bazı transkripsiyon faktörleri önemlidir. Steroidogenic faktör (SF1) adrenal ve gonadal gelişim için, SRY testiküler embriyogenez için gereklidir. DAX1 adrenal gelişimi için önemlidir. Steroidojenik akut regülatör protein (StAR) adrenal steroidogenezis için hız kısıtlayıcı faktör olarak etki eder (1).

Fetal adrenalde dokuzuncu haftadan itibaren fetal zon ve geç fetal döneme kadar aktif olmayan definitive zon vardır. İçteki fetal adrenal zon gebelik süresince steroid yapımından sorumludur. Gebeliğin 24. haftasından itibaren bu iki zon arasında gebeliğin geç dönemine kadar steroid yapımından sorumlu olan geçici bir zon gelişir. Doğumdan sonra fetal zon kaybolur ve 6 ay civarında zona glomeruloza (ZG) ve fasikülata (ZF) oluşur (1,2).

Steroidler intrauterin dönemde fetal adrenal ve fetoplantal üniteye yapılırlar. Gebeliğin sekizinci haftasından itibaren fetal adrenal bezde ACTH kontrolü altında kortizol üretilir (2,3). Dihidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfat formu (DHEAS) 12. haftadan itibaren fetal adrenalde sentezlenir. Plasentada östrojenlere çevrilir. Östrojen fetal adrenalde DHEA sekresyonunu düzenleyen hormondur. Erken dönemde plasental hCG adrenal gelişimi düzenlerse de, fetal adrenal sekresyon için en önemli stimulus pitüiter ACTH'dir. Fetusda CRH konsantrasyonu yüksektir. Bunun büyük kısmı ekstra hipotalamik ve plasental üniteye bağlıdır. Plasentada üretilen CRH biyoaktiftir, CRH düzeyleri anne kortizol düzeyi ile koreledir. Plasental CRH aynı zamanda maternal kortikotropik hormon salınımını düzenler (2). Bu döneme özgü önemli bir özellik de plasental kortikotropin-releasing faktör (CRH) yapımının hipotalamik CRH aksine kortizol tarafından uyarılmasıdır. Bu

nedenle doğuma yakın artar ve fetal adrenal steroid sentezini uyarır. Doğuma yakın fetal adrenalde hızla hipertrofi olur(2). Gebeliğin sonuna doğru fetal kortizol üretiminin 2/3 ü adrenal, 1/3 plasental kaynaklıdır. Glukokortikoid reseptörleri (GRs) gebeliğin ortasından itibaren saptanır. GRs olmamasının büyük, yapısal olarak bozuk adrenal korteks, adrenal medüller atrofi, akciğer hipoplazisi ve defektif glukoneogenez ile birlikte gittiği gösterilmiştir (3). Fetal kortizol 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip II (11 β HSD-II) enzimince aktif olmayan kortizona dönüşür. Gebeliğin sonuna doğru fetal karaciğer ve akciğerin dahil olduğu dokularda 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz I aktivitesi artar ve kortizon kortizole dönüşür. Bu kortizol artışı (the cortisol surge) fetusun ekstrauterin hayata alışması için çok önemlidir (1,2). Fetal ACTH sekresyonunda arginin vasopressin ve katekolaminlerin rolü vardır. Fetal adrenal bez terme yakın aldosteron salgıları C/S ile doğanlarda anne düzeyinin iki üç katı aldosteron düzeyi ölçülmüştür (2). Fetal renin anjiyotensin sistemi tuz ve suyun renal atılımı ve oligohidramnios gelişmemesi için önemlidir. Ancak yüksek aldosteron düzeyi olmasına karşın kord kanında renin düzeyi ile aldosteron seviyesi arasında korelasyon bulunamamıştır. Dekametason fetal pitüiter-adrenal aksı terme doğru bloke edebilir, 18 to 20 haftalarda etkisi gösterilememiştir.

Doğumdan hemen sonra, üçüncü trimesterde DHEA ve DHEAS üreten fetal zon küçülmeye başlar. Bu küçülme dolaşımdaki DHEA düzeylerinde ani düşüğe neden olur. DHEA düzeyleri 1 hafta – 1 ay arasında yükselir. Prematüre bebeklerde düzeyler daha düşük bulunur ve 17-OH progesteron daha yüksek olduğu için tarama testlerinde

hatalı yüksek sonuçlar elde edilebilir(4). Yenidoğanda adrenal cevabın azalmış olması mortalite ve morbidite açısından risk yaratır. Çünkü kortizol

- Protein, karbonhidrat, lipit ve nükleik asit metabolizmasını düzenler
- Vazokonstriktörlere vasküler cevabı düzenler
- Akut inflamasyonda artan kapiller geçirgenliği azaltır
- Ekstrasellüler sıvının düzenlenmesi ve inflamatuvar cevabın baskılanmasında rol oynar
- Santral sinir sistemi gelişiminde nörotropik olarak rolü oynar
- Özellikle küçük prematüre bebeklerde, ancak zamanında doğanlarda da adrenokortikal cevap düşük olabilir

3. PREMATÜREDE ADRENAL YETMEZLİK

Prematürede immatür hipotalamik pitüiter aks ve 11 β -hidroksilaz gibi ara enzimlerin eksikliğine bağlı kortizol sentez kapasitesinin azalması nedeniyle geçici adrenokortikal yetmezlik görülebilir (5). Ayrıca stres anında relatif adrenal yetmezliğe bağlı volüm genişletici ve vazopresörlere cevapsız hipotansiyon ortaya çıkabilir. Strese karşı matür adrenal cevap prematürelerin ancak % 27 sinde görülür (4). ACTH stimülasyonuna ilk bir hafta yetersiz kortizol cevabı vardır. Bir çalışmada kardiyovasküler yetmezlik ve hipotansiyon olan prematürelerde bronkopulmoner

displazi sıklığı artmış bulunmuş ise de diğer çalışmalarda aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bebeklerde (500-999 gr) düşük kortizol düzeylerinin kısa dönem morbidite ve mortalitenin göstergesi olmadığı bildirilmiştir (6,7). Bir başka çalışmada ise prematürelerde yüksek bazal kortizol değerlerinin intraventriküler kanama ile, aşırı yüksek düzeylerin ise morbidite ve ölümlle ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (8). Kronik hipoksinin hipotalamopitüiter aksı uyarması neden olarak gösterilmiştir (9).

4. PRİMER ADRENAL YETMEZLİK

4.1. Konjenital Adrenal Hipoplazi

Definitive zon gelişim bozukluğudur, fetal zon kaybolunca adrenal yetmezlik belirgin hale gelir. Adrenal hipoplazi erken dönemde şiddetli tuz kaybeden adrenal yetmezlikle ortaya çıkar, ancak daha hafif seyreden formları da vardır. En sık görülen formu X'e bağlı geçen NR0B1 tarafından kodlanan reseptör DAX1 mutasyonlarıdır. Erkek bebeklerde adrenal yetmezliğe ek olarak hipogonadotropik hipogonadizm beklenir (10,11).

Adrenal ve gonadal gelişim için gerekli olan SF-1'in homozigot veya heterozigot mutasyonlarında adrenal yetmezlik, erkeklerde cinsiyet gelişim bozukluğu beklenir. İzole adrenal yetmezlik veya izole gonadal disgenezi şeklinde de hastalık ortaya çıkabilir. Ayrıca kızlarda ovarian yetmezlik ve infertilite de görülebilir.

Xp21 ardışık gen sendromunda ise Duchenne muscular dystrophy, glycerol kinase ve NR0B1 genlerinin etkilenmesi sonucunda adrenal yetmezliğe ek olarak Duchenne musküler distrofi, gliserol kinaz eksikliği ve daha az sıklıkta birlikte psikomotor retardasyon görülür (3).

4.2 Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazide eksik olan enzime göre değişen derecelerde glukokortikoid veya mineralokortikoid eksikliği ortaya çıkar ve androjenlerin artışına bağlı olarak değişen derecelerde ambigu genitalya görünümü olur(1). Konjenital adrenal hiperplaziye neden olan enzim eksiklikleri şöyle özetlenebilir (1,11,12).

- 21 hidroksilaz eksikliği, vakaların %90-95'inden sorumludur. Basit virilizan ve tuz kaybettirici olmak üzere iki formu vardır. CYP21 gen defekti vardır.
- 11 Hidroksilaz eksikliği, vakaların %5-8'inden sorumludur. CYP11B1gen defekti vardır
- 17 hidroksilaz/17,20 Liyaz eksikliğinde kortizol sentezlenemez Buna karşılık yüksek miktarda kortikosteron vardır. CYP17 geninde 50 den fazla mutasyon tanımlanmıştır.
- 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 eksikliği, bu enzimin iki tipi vardır. Tip 1 plasenta ve deride ekspres edilirdir. Tip 2 ise adrenal bez ve gonadlarda bulunur. Tip 1 ve 2 genleri 1p13.1 lokalizasyonundadır.
- Lipoid konjenital adrenal hiperplazi kolesterolün iç mitokondrial membrana taşınmasındaki bozukluktan kaynaklanır. Adrenokortikal hücrelerin sitoplazmasında lipid depolanır. Vakaların çoğunda steroidogenic acute regulatory proteini (StAR) kodlayan gende otozomal resesif mutasyona bağlıdır. Gen lokusu 8p11.2 dir.
- Sitokrom P450 oksiredüktaz (POR) eksikliği steroidogenezisin nadir görülen otozomal resesif hastalığıdır. Kortizol eksikliğinden daha az şiddetli ancak anomalilere neden olan formları vardır.

Tablo I ve II de eksik olan enzime ve mutasyonlara göre değişen klinik ve laboratuvar bulguları özetlenmiştir. Konjenital adrenal hiperplazi nedeniyle ortaya çıkan mi-

Tablo 1. Adrenal hiperplazide enzim eksikliğine göre ortaya çıkması beklenen klinik bulgular

Enzim eksikliği	Genital Anomali		Semptomlar	
	XX	XY	Tuz kaybı	HT
21 OH	+	-	+	-
21 OH (Basit)	+	-	-	-
11 β OH	+	-	-	+
3 β HSD	±	+	±	-
17 α OH ve 17,20 - lyase	-	+	-	+
P450 scc/StAR	-	+	+	-
POR	±	±	±	±

neralokortikoid eksikliği şiddetli tuz kaybı, hiponatremi, hiperkalemi, hipovolemi ve kilo kaybı ile karşımıza çıkar. Mineralokortikoid eksikliğinin klinik bulgularının ortaya çıkışı aldosteron eksikliği sonucunda veya renal mineralokortikoid reseptörlere 17-hidroksiprogesteron gibi diğer steroidlerin bağlanması sonucu ortaya çıkabilir. İlk haftada azalmış glomerüler filtrasyon hızı sodyum kaybının fazla olmasını engeller ancak sonrasında tuz kaybı şiddetlenir. Glukokortikoid eksikliğine bağlı hipotansiyon, şok ve hipoglisemi ortaya çıkar. ACTH yüksekliği nedeniyle pigmentasyon artışı olur.

4.3 Adrenal Hemoraji

Doğumda adrenal hemoraji çok nadir değildir, ancak fark edilmeden sessiz kalabildiği için sıklığını belirlemek güç olabilir. Sıklığı 1000 otopside 1.7 olarak bildirilmiştir. Abdominal ultrasonografi yapılanlarda ise %3 olarak saptanmıştır. Daha çok sağ adrenal etkilenir. Kanama nedenleri zor doğum, sepsis, koagulopatiler, şok ve iskemi olarak sıralanabilir. Klinik bulgular abdominal kitle, anemi, sarılık, hipoglisemi, hipotansiyon, apne ve şok olabilir. Minimal adrenal hemoraji klinik bulgu vermeden sessiz kalabilir.

4.4 İyatrojenik Adrenal Yetmezlik

Yenidoğan döneminde hipotansiyon, ventilatörden ayıramama, bronkopulmoner displazi, septik şok ve bunun gibi nedenlerle steroid kullanımı oldukça yaygındır. Antenatal verilen tek doz betametazonun bile sağlıklı yenidoğanlarda strese verilen cevabı etkilediği gösterilmiştir. BPD nedeniyle suprafizyolojik düzeylerde uzamış steroid kullanımı ACTH salınımını baskılayarak adrenokortikal atrofi ve adrenal yetmezliğe yol açabilmektedir. Maternal hastalık nedeniyle uzun süreli steroid kullanımında benzer etkiler görülebileceği bilinmektedir(1).

4.5 Adrenalileri etkileyen dejeneratif metabolik veya immün hastalıklar

Tablo III. de adrenal yetmezliğe neden olan diğer hastalıklar özetlenmiştir.

Tablo 2. Adrenal hiperplazide enzim eksikliğine göre beklenen laboratuvar bulguları

Enzim eksikliği	Plazma Steroid Hormon ve Renin Düzeyleri					
	17 - OHP	DHEA	DOC	Aldosteron	Renin	Testosteron
21 OH	Y	Y	D/-	D/-	Y	Y
21 OH (Basit)	Y	Y	N	N	N/Y	Y
11 β OH	Y	Y	Y	D	D/-	Y
3 β HSD	D/-	Y	D/-	D/-	Y	D/-
17 α OH ve 17,20 - lyase	Y/D/-	D/-	Y	Y	D/-	D/-
P450 scc/StAR	-	-	-	-	Y	-
P450 scc/StAR	*	*	*	*	*	*

Y=yüksek, D=düşük, - = ölçülemiyor, *= değişken

Tablo 3. Adrenal yetmezliğe neden olan diğer hastalıklar

Adrenolökodistrofi	ABCD1 mutasyonları	Güçsüzlük, spastisite, adrenomyeloneuropati körlük, kuadroparezi
Triple A sendromu (Allgrove sendromu)	AAAS mutasyonları	Akalazya, alakrima, kognitif/nöromus. Def. hiperkeratoz
Smith-Lemli-Opitz sendromu	DHCR7 mutasyonları	Kraniofasial malformasyonlar, gelişme geriliği, kolesterol eksikliği
Wolman hastalığı	LIPA mutasyonları	Bilateral adrenal kalsifikasyon, hepatosplenomegali
Kearns-Sayre sendromu	Mitokondrial DNA delesyonu	Eksternal oftalmopleji, retinal dejenerasyon, kardiyak iletim defektleri, diğer endokrin hst
Pallister-Hall sendromu	GLI3 mutasyonları	hipotalamik hamartoblastom, hypopituitarizm, imperfore anus, postaksiyal polidaktili
IMAGe sendromu	CDKN1C mutasyonları	Inrauterin büyüme geriliği, metafizyal displazi, genital anomaliler

5. UZLAŞI ÖNERİLERİ

5.1 Yenidoğanda primer adrenal yetmezlik tanımı

- Primer adrenal yetmezlik tanısında en önemli kriter klinik bulgulardır. Hipoglisemi, hiponatremi, hiperkalemi, dehidratasyon, metabolik asidoz, hiperpigmentasyon ve vazopressorlara yanıt vermeyen hipotansiyon uyarıcıdır. Böbrek fonksiyonları normal olan bir hastada Na/K oranının 20nin altında olması adrenal yetersizliği kuvvetle destekler (4). (⊕⊕⊕). Sekonder adrenal yetmezlik ACTH eksikliğine bağlıdır ve hiperpigmentasyon beklenmez.
- Yenidoğan ve özellikle prematürde kortizolun normal serum düzeyi çok düşük olduğu için adrenal yetmezlik tanısı klinik bulgularla desteklenmelidir (13).
- Normal kortizol düzeyi (µg/dl) (13):

Prematür

26-28 hafta 4. gün: 1-11
31-35 hafta 4. gün: 2.5-9.1

Matür

3. gün: 1.7-14
7. gün: 2-11
1-11 ay: 2.8-23

- Düşük serum kortizolu ile eş zamanlı ACTH düzeyi referans aralığının üst sınırının 2 katından yüksekse primer adrenal yetmezlik tanısı kesindir (7). (⊕⊕⊕)
- Mineralokortikoid yetersizliğinin saptanması için renin ve aldosteron düzeyi de ölçülmelidir (⊕⊕⊕).
- Kortizolun diurnal ritmi 6-12 ayda başlar ve 3 yaşına kadar gelişir. Bu nedenle yenidoğanda kan alma saati önemli değildir; ancak tek ölçümün yorumlanması zordur ve birkaç ölçüm yapmak yararlıdır (4).

- Hormon düzeyleri hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir. Çok ağır stres altındaki bir hastada serum kortizol düzeyinin normal sınırlar içinde kalması adrenal yetmezlik tanısını ekarte ettirmez. Normal kortizol, ağır stres için relatif olarak yetersiz olabilir. Bu durum relatif adrenal yetmezlik olarak tanımlanmaktadır. Stresin derecesi hekimin klinik değerlendirmesi ile belirlenebilir (10).

5.2 Serum kortizol düzeyi hangi yöntemle ölçülmelidir?

- İmmunolojik yöntemler genellikle steroid metabolitleri yüksek ölçer; çünkü özgüllüğü düşüktür ve bu yöntemle yapılan ölçümlerle adrenal yetmezlik tanısı atlanabilir.
- High pressure liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry (HPLC, LC-MS/MS) daha özgüldür ve minimal ön hazırlık ve küçük örnek miktarı gibi ek avantajları vardır. 'Steroid profiling' ile ardışık olarak birçok steroid ölçülebilir.
- HPLC sadece kortizola özgül ölçüm yaptığı için, bu yöntemle yapılan düşük ölçümler yanlışlıkla adrenal yetmezlik tanısı koydurabilir.
- HPLC, LC-MS/MS yöntemleri tercih edilmeli ve sonuçlar aynı yöntemin normal aralıklarına göre değerlendirilmelidir (14,15).

5.3 ACTH uyarı testi yapılmalı mı?

- Klinik şüphe varlığında bazal değerlerle adrenal yetmezlik tanısı konabilir. Ancak tekrarlayan hipoglisemilerin kortizol yanıtını küntleştirilebileceği unutulma-

malıdır. Acil durumlarda replasman tedavisi test için ertelenmemelidir. (⊕⊕⊕). Ancak şartlar ve bebeğin klinik durumu uygunsa test yapıp sonuçlar beklenmeden tedavi başlanabilir.

- Kesin tanı konamıyor, hastanın durumu stabil ve ayırıcı tanı için diğer steroid metabolitlerinin ölçümü gerekiyorsa ACTH testi yapılır.
- Daha önce steroid tedavisi alan hastaya steroid tedavisinin son dozundan 48 saat sonra ACTH testi yapılabilir. HPA eksenini genellikle 14. günde yeterli yanıt verme kapasitesine ulaşır (7,10).

5.4 ACTH uyarı testi yapılacaksa hangi doz kullanılmalıdır?

- Standard doz (250 µg) veya düşük doz (1 µg) kullanılabilir. Düşük doz, santral adrenal yetmezlik düşünülen hastalarda ve subklinik (relatif) adrenal yetmezlik tanısında daha duyarlıdır. Steroid tedavisi alan hastalarda HHA aks baskılanmasını değerlendirmek için tercih edilir. (⊕⊕∞).
- Test herhangi bir saatte yapılabilir. Steroid alanların en az 48 saat önce ilacı kesilmelidir (7,10).

5.5 ACTH uyarı testine normal yanıt nasıl olmalıdır?

- Yenidoğanlarda normal yanıt kesin olarak tanımlanamamıştır. Büyük çocuklarda 60. Dakika kortizol yanıtının bazale göre 7 ug/dl (190 nmol/L) artması veya zirve yanıtın >18 ug/dl (500 nmol/L) olması normaldir(⊕⊕∞). Yenidoğan ve prematür bebeklerde alt sınırın 13 ug/dl (360 nmol/L) olarak kabul edilebilir olduğunu bildiren bir çalışma yayınlanmıştır(16).
- Hormon düzeyi yine klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (7,10).

5.6 Yenidoğanda hipotansiyon ve bulguları nelerdir?

- Yenidoğanda hipotansiyon gebelik yaşı ve postnatal yaşa göre belirlenen sistolik, diyastolik ve ortalama KB'nın < %95 güven aralığının altında olması hipotansiyon olarak tanımlanabilir (17-19). Klinik bulgular, doku perfüzyonunun bozulması, soğuk ekstremiteler, kapiller dolum zamanının 3 sn üstünde olması, zayıf nabız, asidoz, laktat yüksekliği (>2,8 mmol/L) ve idrar çıkışının azalması olarak tanımlanabilir. (<1 cc/kg saat)
- Tedavide hipovolemi bulguları varsa 10 cc/kg %0,9 luk SF yükleme yapılması, hipovolemi bulguları olmayanlarda birinci seçenek olarak dopamin 5 µg/kg dakika

başlanıp, cevaba bakılarak 20 µg/kg'a kadar çıkılması önerilir. Miyokard disfonksiyonu olan hastalarda dobutamin eklenebilir. Dopamin ve dobutamine rağmen tansiyonu düzelmeyen hastalarda 1mg/kg/doz hidrokortizon verilir. Hidrokortizon verilmeden önce bazal kortizol için kan alınmalıdır. Cevap alınıyorsa 0,5-1 mg/kg/doz 6-8 saat arayla 2-3 gün önerilir. Dekametazon santral sinir sistemi yan etkileri nedeniyle kullanılmamalıdır. Hipotansiyonu devam eden hastalarda adrenalini 0,05 µg/kg dakika başlanıp 0,3 µg/kg dakikaya çıkılabilir. (20-23).

Preterm ve term kritik hasta bebeklerde vazopressör yanıtı şokta hidrokortizon tedavisi verilmeli mi? Verilmeden önce bazal kortizol bakılmalı mı? Bakılacaksa hangi kortizol düzeyinin altı adrenal yetmezlik kabul edilmeli? ACTH testi kimlere yapılmalı?

- Vazopressöre yanıt vermeyen şokta bazal kortizol için kan alınıp sonuç beklenmeden hidrokortizon verilebilir. Bu durumda hidrokortizon dozu adrenal krizde kullanılan 50-100 mg/m² olmalı ve klinik yanıtı göre devam edilmelidir. (⊕⊕⊕).
- Serum kortizol düzeyi stresin derecesine göre değerlendirilmeli ve klinik yanıt esas alınmalıdır.
- ACTH testi hasta stabil olduktan sonra ve adrenal rezervini değerlendirilmesi amacıyla steroid tedavisine 48 saat ara verilerek yapılabilir (7,10). (⊕⊕⊕).

5.7 Antenatal steroid tedavisi alan hastalara replasman tedavisi verilmeli mi?

- Antenatal steroid uygulanmış hastalarda adrenal yetmezlik kliniği varsa adrenal supresyon olabileceği düşünülmesi, bunun kalıcı bir durum olmadığı bilinerek tedavi başlanmalı ve azaltılarak tedavinin kesilmesi planlanmalıdır (10).

5.8 Yenidoğanda glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisi

- Hidrokortizonun fizyolojik sekresyon hızı 6 mg/m²/gündür, yenidoğanda 15 mg/m²/gündür. Adrenal krizde hidrokortizon 50-100 mg/m² veya eşdeğer glukokortikoid ile başlanır. Klinik bulgulara göre fizyolojik replasman dozu ile devam edilmelidir. Günlük hidrokortizon dozu üç veya dörde bölünmelidir. (⊕⊕∞) İntravenöz hidrokortizon yoksa tercih edilmemekle birlikte eşdeğer prednizolon verilebilir. Ülkemizde intravenöz hidrokortizon olmadığında zorunluluk nedeniyle prednizolon kullanılmaktadır.

- Konjenital adrenal hiperplazide (KAH) ve kolestazlı yenidoğanda daha yüksek dozda başlanmalıdır. Kolestazlı hastada kolestaz çözülmüş doz azaltılır.
- Özellikle deksametazon gibi uzun etkili sentetik steroidlerden kaçınmalıdır. (⊕⊕∞).
- Replasman dozu klinik izlem, büyüme hızı, kilo alımı, kan basıncı izlemi ile ayarlanmalıdır.
- Mineralokortikoid tedavisi için fludrokortizon (0,1 mg tablet) 2X0,5-1 tablet verilir. Yenidoğan döneminde ve aldosteron direnci olan hastalarda daha yüksek doz gerekebilir. Doz artımına elektrolit ve kan basıncı izlemine göre karar verilir (10,12). Eş zamanlı NaCl başlanır.
- Hiponatremi sebat ederse NaCl replasmanı artırılmalıdır. (12):

1 çay kaşığı = 5 gram; 1 gram tuz = 17 meq Na

Normal Na gereksinimi: 2-4 meq/kg/gündür. Gerekirse 8-10 meq/kg/güne kadar artırılabilir.

5.9 Adrenal kriz tedavisi

- Adrenal kriz şüphesinde tedaviye hemen başlanmalıdır. (⊕⊕⊕)
- Öncelikle sıvı tedavisi; 20ml/kg %0,9 serum fizyolojik bir saatte infüzyon, sonrasında sodyum ve sıvı kaybına göre defisit hesaplanmalı ve sabit glukoz infüzyonu da sağlayacak şekilde hesaplanan sıvının yarısı ilk 8 saatte verilmelidir.
- Hidrokortizon 50 mg/m² i.v. hemen verilmeli; 50-100 mg/m²/gün devam edilmelidir. (⊕⊕⊕)
- Hidrokortizon yoksa eşdeğer prednizolon tercih edilmelidir.
- Florinefasetat 0,1-0,2 mg oral 12-24 saatte bir verilmelidir.

- Asidoz, hipoglisemi ve hiperkalemi yönünden dikkatli olunmalı ve destek tedavisi verilmelidir.
- Adrenal kriz tablosu klinik ve biyokimyasal olarak düzeldikten sonra glukokortikoid dozu günde %25-30 azaltılarak fizyolojik replasman dozuna düşürülür.
- Elektrolit dengesizliği varsa, fludrokortizon yukarıda belirtilen dozda başlanmalıdır (17).
- Aşağıdaki tabloda ilaç dozları belirtilmiştir (3).

Glukokortikoid (Hidrokortizon)	
İdame	12-20 mg/m ² /gün bölünmüş 3 dozda
Hemodinamik stabil hastada stres dozu (akut hastalık)	40 mg/m ² /gün PO/İV/İM 3-4 dozda
Şiddetli hastalık, hemodinamik anstabil hasta, major ameliyat	100 mg/m ² İV, sonra 25 mg/m ² / doz 6 saatte bir, 24-48 saat
Genel anestezi	50 mg/m ² İV, İM anesteziye 30-60 dakika önce
Mineralokortikoid (fludrokortizon)	0,05-0,3 mg/gün oral günde 1-2 kez
Tuz	0,5-5 mmol/kg/gün 4-6 dozda

5.10 Glukokortikoid doz eşdeğer tablosu

Steroid	mg eşdeğer
Hidrokortizon	20
Prednizolon	5
Prednizon	4
Deksametazon	0,75

5.11 Profilaksi

- Hastalar tanıtıcı kart taşınmalı; stres dozları kartta yazılmalıdır.
- Minör stres için idame dozunun 3 misli,
- Majör stres için 10 misline çıkılmalıdır (10). (⊕⊕∞).

KAYNAKLAR

1. Fehner Y. Disorders of the adrenal gland. In: Gleason CA, Jull SE. *Avery's Diseases of the newborn*. 2018, Elseiver, pp 1351-1364.
2. Watterberg KL, Muglia LJ. Fetal and Neonatal Adrenokortical Physiology. In: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz BH, Fox WW. *Fetal and Neonatal Physiology 2017*, Elseiver, Philadelphia, pp 1494-1502.
3. Al Remeithi S, Wherrett DK. Disorders of sex development. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine*. 2015:Elseiver, Philadelphia, pp1516-1552.
4. Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(5):1083-1098.
5. Aucott SW, Watterberg KL, Shaffer ML, Donohue PK; PROPHET Study Group. Do cortisol concentrations predict short-term outcomes in extremely low birth weight infants? *Pediatrics*. 2008;122(4):775-81.
6. Fernandez EF, Watterberg KL. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *J Perinatol*. 2009;29 Suppl 2:S44-9.
7. Ng PC. Effect of stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and newborn. *J Pediatr*. 2011;158(2 Suppl):e41-3.
8. Ng PC. Adrenocortical insufficiency and refractory hypotension in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Sep 6. pii: fetalneonatal-2016-311289.
9. Finken MJ, van der Voorn B, Heijboer AC, de Waard M, van Goudoever JB, Rotteveel J. Glucocorticoid Programming in Very Preterm Birth. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(4):221-31.
10. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):364-89.
11. Kempná P, Flück CE. Adrenal gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(1):77-93.
12. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4133-60.
13. Önal H, Adal E, Ercan O. Çocuk endokrinolojisinde normaller ve referanslar. In: Cinaz P et al (ed) *Çocuk Endokrinolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara; 2014: 833-946.
14. Rauh M. Steroid measurement with LC-MS/MS. Application examples in pediatrics. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Aug;121(3-5):520-7.
15. Maas C, Ringwald C, Weber K, Engel C, Poets CF, Binder G, Bassler D. Relationship of salivary and plasma cortisol levels in preterm infants: results of a prospective observational study and systematic review of the literature. *Neonatology*. 2014;105(4):312-8.
16. Karlsson R, Kallio J, Irjala K, Ekblad S, Toppari J, Kero P. Adrenocorticotropin and corticotropin-releasing hormone tests in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4592-5.
17. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *J Perinatol* 1995;15: 470e9.
18. Kent AL, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk MC. Blood pressure in the first year of life in healthy infants born at term. *Pediatr Nephrol*. 2007 Oct;22(10):1743-9.
19. Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J. Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. *Pediatr Nephrol*. 2007 Feb;22(2):249-57.
20. Rios DR, Moffett BS, Kaiser JR. Trends in pharmacotherapy for neonatal hypotension. *J Pediatr*. 2014 Oct;165(4):697-701.
21. Barrington KJ. Hypotension and shock in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008 Feb;13(1):16-23.
22. Watterberg KL. Hydrocortisone Dosing for Hypotension in Newborn Infants: Less Is More. *J Pediatr*. 2016 Jul;174:23-26.e1.
23. Gupta S, Donn SM. Neonatal hypotension: dopamine or dobutamine? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014 Feb;19(1):54-9.

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN BEBEKLERDE TANI VE TEDAVİ

Prof. Dr. Merih etinkaya Prof. Dr. Merih Berberođlu Prof. Dr. Mehmet Satar Prof. Dr. Nazlı Gönç
Prof. Dr. Betül Acunaő Prof. Dr. Ayőehan Akıncı Doç. Dr. Sinan Uslu Doç. Dr. Samim Özen

İÇİNDEKİLER

Tanım, sınıflama ve önemi	1
Doğum sonu ilk değerlendirme ve bilgilendirme	2
Karar verme süreci	3
Cinsiyet gelişim bozukluğu şüphesinde yaklaşım	3
Öykü alma	4
Fizik muayene	4
Tanımlar	5
Öneriler-1	5
Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri	5
Öneriler-2	6
Sonuç	6
Ek.1 Örnek ilk bilgilendirme metni	7
Kaynaklar	8

Kısaltmalar

17-OHP: 17- hidrokspirogesteron
AMH: Anti-Mullerian hormon
CGB: Cinsiyet gelişim bozukluğu
DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat
FISH: Floresan in situ hibridizasyon
FSH: Follikül uyarıcı hormon
KAH: Konjenital adrenal hiperplazi
LC/MS: Sıvı kromatografi/kitle spektroskopisi
LH: Luteinizan hormon
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
SGA: Gebelik yaşına göre küçük olma

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI

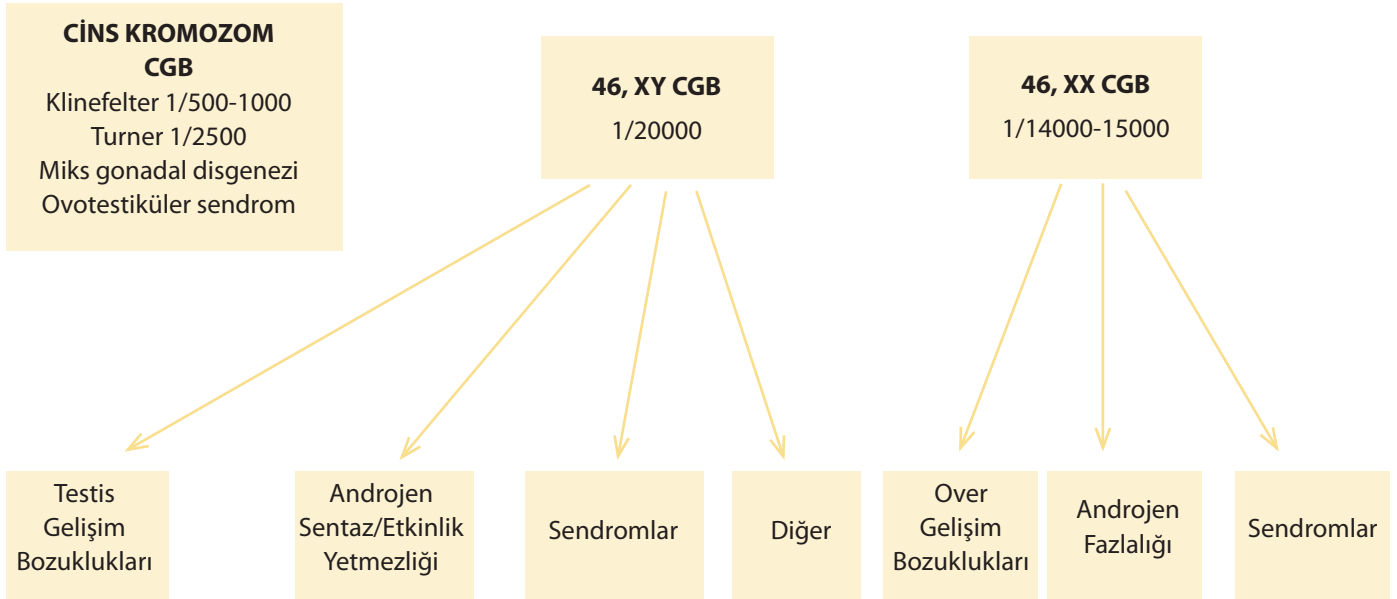
TANIM, SINIFLAMA VE ÖNEMİ

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) özellikle birinci trimesterde cinsiyet gelişim basamaklarından birindeki aksaklık sonucu gelişen, kromozom yapısı, gonadlar veya anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu durumlar olarak tanımlanır. Bu tanımlama sistemi ile CGB'ları; cins kromozomuna ait nedenler, 46, XY CGB ve 46, XX CGB olarak üç ana grupta sınıflandırılmıştır (Şekil 1) (1,2). En az 50 farklı konjenital ürogenital farklılaşma anomalisi ile karakterize olan CGB'lar yaklaşık 4500-5500 doğumda 1 oranında görülmektedir (1-3). Etkilenen CGB hastalar için, cinsel kim-

lik gelişim bozukluğu, hormonal bozukluklar, psikososyal farklılıklar gibi pek çok sorunu içinde barındırdığı için yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tıbbi, sosyal ve adli bir acildir. Bu hastalarda ayrıca uzun dönemde artmış infertilite, kanser ve psikososyal sorunlar gibi ek riskler mevcuttur (4).

Doğuma katılan çocuk ve yenidoğan uzmanlarına doğumdan hemen sonra aileler tarafından sıklıkla bebeğin klinik durumu ve cinsiyeti ile ilgili sorular sorulduğu için CGB şüphesi olan bebeklerin doğum sonrası ilk muayenesi önemlidir. Bazı CGB olguları doğumdan hemen sonra ko-

Chicago Sınıflamasına Göre CGB



İnterseks İnsidans:

1/4500-1/5500

Şekil 1. Chicago Sınıflamasına Göre CGB

laylıkla tanınabilmekte, bazılarında ise tanı çocukluk ya da ergenlik dönemine kadar gecikmektedir. Özellikle 46,XX CGB gösteren bireylerde kuşkulu dış genital yapıdan tamamen erkek görünümüne; 46,XY CGB gösteren bireylerde ise kuşkulu dış genital yapıdan tamamen dişi görünümüne kadar farklı dış genital yapıların gözlenebileceği bilinmeli, bu nedenle ilk muayene mümkünse ailenin yanında çok dikkatli bir şekilde yapılarak aile bilgilendirilmelidir.

İlk muayenede genital sistem dikkatli şekilde değerlendirilmeli ve hangi durumlarda kuşku duyulacağı konusunda bilgi sahibi olunmalıdır. CGB şüphesi olan olgularda erken tanı özellikle hayatı tehdit edebilecek konjenital adrenal hiperplazi (KAH) olasılığı ve cinsel kimlik gelişimi için son derece önemlidir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi yaklaşımları tüm tetkiklerin ve izlemin gerçekleştirilebileceği, özellikle Pediatrik Endokrinoloji ve Çocuk Psikiyatrisi başta olmak üzere Çocuk Üroloji veya Çocuk Cerrahisi bulunan referans bir merkezde ortak değerlendirme ve karar verme süreci sonrası gerçekleştirilmelidir. Bu multidisipliner yaklaşım süresince bahsedilen branşlara mümkünse, Tıbbi Etik, Genetik, Adli Tıp, Çocuk Radyoloji, hastayı izleyen yenidoğan uzmanı, sosyal hizmetler uzmanı dahil edilmeli, gerektiğinde ailenin fikir ve görüşleri alınarak karar verme süreci ve bilgilendirme tamamlanmalıdır (5). Her olgunun bireysel olarak değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi önemli ve gereklidir. Referans merkezlerde multidisipliner yaklaşım ile daha kısa sürede tanı konulabilir, bebeğe iyi bir bakım sağlanırken aileye standart bilgi verilmesi ve ailenin daha fazla güven duyması sağlanır. Ayrıca ailelerin daha önceki aileler ile temasa geçerek önceki deneyimleri ve yaşadıkları süreci öğrenmeleri sağlanırken bu durumun kendileri dışındaki başka anne-babalar tarafından yaşandığı ve uygun tedavi yaklaşımlarının olabildiği fikrini benimsemeleri sağlanır. Tanı ve tedavi sürecine dahil olan tüm branşların CGB ile ilgili eğitim ve olgu tartışmalarına katkıları olacaktır. Bu yaklaşım ile aynı zamanda olguların uzun dönem izlem sonuçları ortaya çıkartılabilecektir (6).

Doğum Sonu İlk Değerlendirme ve Bilgilendirme

Doğum sonu ilk muayenede genital sistem değerlendirmesi önemlidir. Genital sistem değerlendirmesi şüpheli olgularda ayırıcı tanı için uygun tetkikler planlanarak cinsiyet tayininin hızlı ve doğru şekilde yapılması, uzun dönemli tedavi planı ve etyolojinin belirlenmesi için olgunun referans bir merkeze yönlendirilmesi, riskli olgularda KAH gibi yaşamı tehdit eden metabolik durumların erken tanı ve tedavisinin sağlanması, tanı konulma sürecinde, cinsel fonksiyon ve tümör gelişim riski gibi uzun dönem

sorunların değerlendirilmesi en önemli hedef noktalar olarak dikkate alınmalıdır. Burada aileye bilgi verme süreci son derece önemli olup, "cinsiyeti yok" ya da "çift cinsiyetli" gibi ifadelerden kaçınılmalı, ailelere standart bilgi verirken, benzer aileler ile temasa geçmeleri sağlanmalıdır (7). Yenidoğan ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları uzmanları tanısalla değerlendirme ile birlikte koordinasyonun sağlanması, aileye tıbbi durumun doğru biçimde anlatılması, bu görüşme sırasında son kararın ayrıntılı değerlendirme sonrası verileceğinin ifade edilmesi ve aile ile ekipteki diğer hekimler arasındaki iletişimin sağlanmasından sorumludurlar (8,9). Bu ilk bilgilendirme son derece önemli olup, yanlış bir ifade kullanıldığında ailenin durumu kabullenmesi daha zor olmaktadır. İlk bilgilendirme sırasında pozitif, saygılı ve iyimser bir şekilde konuşulmalı, aile ile açık ve net bir iletişim kurulmalıdır. Bu esnada hekim anne ve babaya eş zamanlı bilgi vermeli, mümkünse aile onayı olmadan anne-baba dışında başka aile bireyleri ile iletişimde bulunmamalı ve tanı ya da cinsiyet yönlendirmesinden kaçınılmalıdır. İlk bilgilendirme toplantısında aileye güzel ve sağlıklı bir bebek sahibi olduğu ifade edilmeli, burada "bebeğiniz", "çocuğunuz" gibi tanımlamalar kullanılmalı, mümkünse ilk muayene aile ile birlikte yapılarak bu bebeklerde yetersiz ya da aşırı cinsiyet gelişim kusuru olabileceği ancak kız veya erkek cinsiyette yaşamlarına devam edeceği belirtilmelidir. Günümüzde burada kullanılması önerilen terminoloji Tablo 1'de gösterilmiştir (10,11).

Tablo 1. Ambiguous genitalya olgularında kullanılması önerilen terminoloji

Kız Çocuk	Ambiguous Genitalya	Erkek Çocuk
Kızınız	Bebeğiniz	Oğlunuz
Klitoris	Fallus	Penis
Labia	Kıvrımlar	Skrotum
Overler	Gonadlar	Testis
Vajina, üretra	Ürogenital sinüs	Üretra

Bu süreçte şekil ve fotoğraflar üzerinden cinsiyet gelişim sürecinin basit ve gerçekçi biçimde anlatılması durumun aile tarafından anlaşılmasına yardımcı olur. Bu amaçla Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin aile bilgilendirme kitapçığı kullanılabilir. Bu görüşmede aileye yalnız olmadıkları, bu durumun herhangi bir hatadan kaynaklanmadığı, kendilerine karşı her zaman dürüst olunacağı ve doğruların bildirileceği, karar aşamasında onların da bulunacakları, cinsiyet gelişiminde çocuğun geleceğinin

de düşünüleceği ve tüm bu süreç boyunca bebeklerinin vücuduna saygı gösterileceği de açıkça belirtilmelidir (12,13). Aileler ile iletişimde kullanılacak terminolojiye dikkat edilmeli, aşamalı olarak bilgilendirme sürecine devam edilmeli, Çocuk Endokrinolojisi ve Psikiyatri Bölümlerinin bilgilendirme yapması sağlanmalı ve bunlar yazılı olarak kayıt altına alınmalıdır.

CGB olan bebeklerin pek çoğu diğer açıdan sağlıklı olup, doğum sonrası 2. haftaya kadar adrenal kriz beklenmediği için referans merkezlerde yenidoğan yoğun bakım ünitesi yerine anneleri ile birlikte kalabilecekleri servis odalarında izlenebilirler. Bu yaklaşım anne ile bebek arasındaki bağlanmayı arttırırken, ailelerdeki stres ve travmayı azaltacaktır (7).

Karar Verme Süreci

CGB olan bir bebek ile karşılaşılması ve tanı koyma süreci hem hekimler hem de aile için stres ve zorluklar içerir. CGB'ye neden olan etyoloji, üreme sistemi anatomisi, ailesel ve kültürel faktörler ile en önemlisi uzun dönem sonuçlar gibi pek çok faktör karar verme sürecini etkilediği için, karar olgu bazında bireysel olarak verilmelidir. Cinsiyet tayininde cerrahi seçenekler, uzun süreli hormon tedavisi, fertilitite potansiyeli ile ailenin bakış açısı önem taşımakla birlikte kararda ön planda tutulmaz. Karar verme süreci multidisipliner olacak şekilde Pediatrik Endokrinoloji, Çocuk Ürolojisi/Çocuk Cerrahisi, Çocuk Psikiyatrisi Radyoloji uzmanlarının bulunduğu referans bir merkezde acele edilmeden bazen yıllarca sürebilecek bir izlemin sonucunda karar çocuğun yararına olacak şekilde verilir. Gerekli acil medikal tedaviler mümkün olan en kısa sürede başlanmalı ancak cerrahi tedavi ve cinsiyet seçimi konusunda sabırlı olunmalı ve yenidoğan döneminde acele edilmemelidir. Özellikle geri dönüşümsüz cerrahi kararlar son derece dikkatlice verilmelidir. Genellikle cinsiyet seçiminden sonra cerrahi operasyonlar yapıldığından bu süreç tanıdan çok sonraki bir süreçte tamamlanabilir. Bazı durumlarda çocuğun kendi cinsel kimliğini oluşturuncaya kadar cerrahi müdahalelerden kaçınmak gerekebilir. Tüm bu veriler ışığında cinsiyet seçimi acil değildir. Bu konu CGB açısından hastayı uzun süreli izleyecek cinsiyet tespit komisyonuna bırakılmalıdır. Konjenital adrenal hiperplazili 46,XX ve tam androjen duyarsızlığı olan 46,XY olgularında olduğu gibi cinsiyet kararı yenidoğan döneminde çok hızlı olabilirken, bazı tanılarda yıllar sürebilmektedir. Kuşkulu genital yapı bir bulgudur. Nedeni çok çeşitli olabilir ve her bir nedenin farklı yönetimi söz konusudur. Çocuk Endokrinolojisi uzmanları Cinsiyet Tespit Komisyonunu yönetir ve aile ile

temasta bulunarak koordinatör olarak görev yapar. Çocuk Endokrinolojisi uzmanı ilk değerlendirme sürecinden uzun dönem izlem boyunca tanı ve tedavi sürecinde yer alır. Yenidoğan uzmanı ise sıklıkla bebeğin doğum sonrası durumu ile ilgili aileye bilgi verilmesinden ve ilgili disiplinler ile olan koordinasyondan sorumludur. Çocuk psikiyatrisi uzmanı cinsel kimlik gelişim sürecini baştan sona yöneten kişidir. Etik uzmanı toplantı sırasında klinik etik sorunların çözülmesine yardımcı olacaktır. Çoklu disiplinlerden oluşan bu ekibin amaçları çocuğa en doğru cinsiyet seçiminin yapılmasıdır. Bütüncül bakım sağlanırken aileye gerekli desteğin verilmesi, ekibin eğitiminin sürekli olarak devam etmesi, olguların uzun süreli izlemlerinin ve tüm ekiplerin koordinasyonunun sağlanmasıdır. Sadece dış genital yapıya bakılarak veya tek kişinin düşüncesine göre karar verilmemeli, ayrıntılı tetkik ve değerlendirme süreci sonrası ailenin görüşü de alınarak fizik muayene ve laboratuvar bulgularının sonuçlarına göre görüş birliği ile karar verme süreci tamamlanmalıdır. Bu süreç sonrası tedavi hastaya özgü olacak şekilde bireysel, bütüncül ve kanıtlara dayalı şekilde cinsiyet tespit komisyonu kararlarına göre planlanmalıdır. Bu dönemde aileye bebeklerine iki cinsiyette de kullanılabilen isim koymaları önerilmelidir (12,14-16). Burada ailenin en hassas olduğu konular muayenelerin mümkün olduğunca az, bebeklerine zarar vermeden ve kendi onamları sonrası yapılması olduğu bilinmelidir. Sonuç olarak, ilk görüşme ve bilgilendirme son derece önemli olup, tüm merkezlerde Ek1'de gösterilen ortak ifade kullanımı ile ailelere benzer bir konuşma yapılabilir. Aile bilgilendirilirken her türlü seçenek ve ileride oluşabilecek sorunların da dikkate alınacağı ifade edilmelidir.

Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Şüphesinde Yaklaşım

Belirgin erkek veya dişi dış genital yapısı olmayan bebekler ile kuşkulu genital yapı varlığında CGB tablosundan şüphelenilmelidir. Belirgin olmayan erkek genital yapı; sıklıkla bilateral inmemiş testis varlığında, ciddi hipospadias ve/veya bifid skrotum gözlemlendiğinde veya hipospadiasın eşlik ettiği inmemiş testis olgularını ifade etmektedir. Klitoral hipertrofi, posterior labial füzyon ile inguinal/labial kitle sıklıkla dişi dış genital yapıda kuşkulu durumlardır (7). Mikropenis (<2,5 cm) ve kuşkulu genital görünüm ile prenatal karyotip uyumsuzluğu durumlarında da CGB'den şüphelenilmelidir.

Bu konu ile uğraşan hekimler CGB şüphesi olan bebeklerin değerlendirilmesinde yaşamı tehdit eden durumların saptanması, ayırıcı tanı yapılarak uygun zamanda tanı konulması ve aileye en güvenilir bilginin verilmesi gibi du-

rumlardan sorumludurlar. Tanı süreci ayrıntılı bir öykü ve fizik muayeneyi takiben uygun laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden elde edilecek sonuçlar ile tamamlanacaktır.

a. Öykü Alma

Kuşkulu genitalyası olan bir bebek ile karşılaşıldığında hikâyede ailede benzer bir klinik tablo olup olmadığı ve anne-baba arasındaki akrabalık durumu sorgulanmalıdır. Maternal virilizasyon durumu sorulmalı, gebelik sürecinde hormonal bozukluk durumu ve progesteron ile steroid gibi ilaç kullanımı öğrenilmelidir. Benzer şekilde yardımcı üreme tekniği uygulanma durumu ve varsa antenatal dönemde gerçekleştirilen test sonuçları (karyotip vb.) sorulmalıdır. Anamnezde ailede yenidoğan döneminde açıklanamayan ölüm veya genital anomali varlığı, su-tuz kaybı öyküsü, anormal puberte gelişimi, amenore veya infertilite öyküsü araştırılmalıdır. Bu aşamada sosyal öykü ve ailenin mevcut olayı anlama durumu da değerlendirilmelidir (17).

b. Fizik Muayene

Ambiguous genitelya nedeni ile CGB olan olguların çoğu yenidoğan dönemindeki ilk muayenede tanı almaktadır. CGB şüphesi olan olgularda öncelikle bebek tamamen soyularak muayene edilmelidir. Genel fizik muayenede cilt turgoru, düşük doğum ağırlığı veya intrauterin büyüme geriliği varlığı, prematürite bulguları, gelişim geriliği ve orta hat defektleri, kloaka veya anorektal anomaliler ile olası bir sendroma ait dismorfik bulguların varlığı değerlendirilmelidir. Özellikle XY CGB olan bireylerde SGA ve diğer gelişimsel anomalilerin daha fazla olabileceği bilinmelidir. Genital veya meme başı bölgesindeki hiperpigmentasyon KAH'lı bebeklerin tanısı için uyarıcı olabilir. Ancak, normal ailesel bir varyant olarak da görülebileceği için, hiperpigmentasyonu olan olgularda postnatal 4. günde serum 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyine bakılmalıdır. Bu muayenede vital bulgulardan özellikle kan basıncı ölçülmelidir. Genital sistem muayenesinde gonadlar, labioskrotal katlantılar, fallus ve ürogenital açıklıklar ayrı ayrı incelenmelidir. İlk olarak labioskrotal katlantılar veya skrotumda gonadların varlığı, sonrasında inspeksiyon ve palpasyon ile dış genital yapıların asimetri, maskülinizasyon ve labioskrotal gonad durumları, şişlik varlığı, labioskrotal katlantıların pigmentasyonu, füzyon ve kırışıklık durumu değerlendirilmelidir. Ayrıca, dışı dış genital yapıya sahip bebeklerde palpasyon ile testis ve nadiren de uterus ya da fallop tüplerini içeren bilateral herni

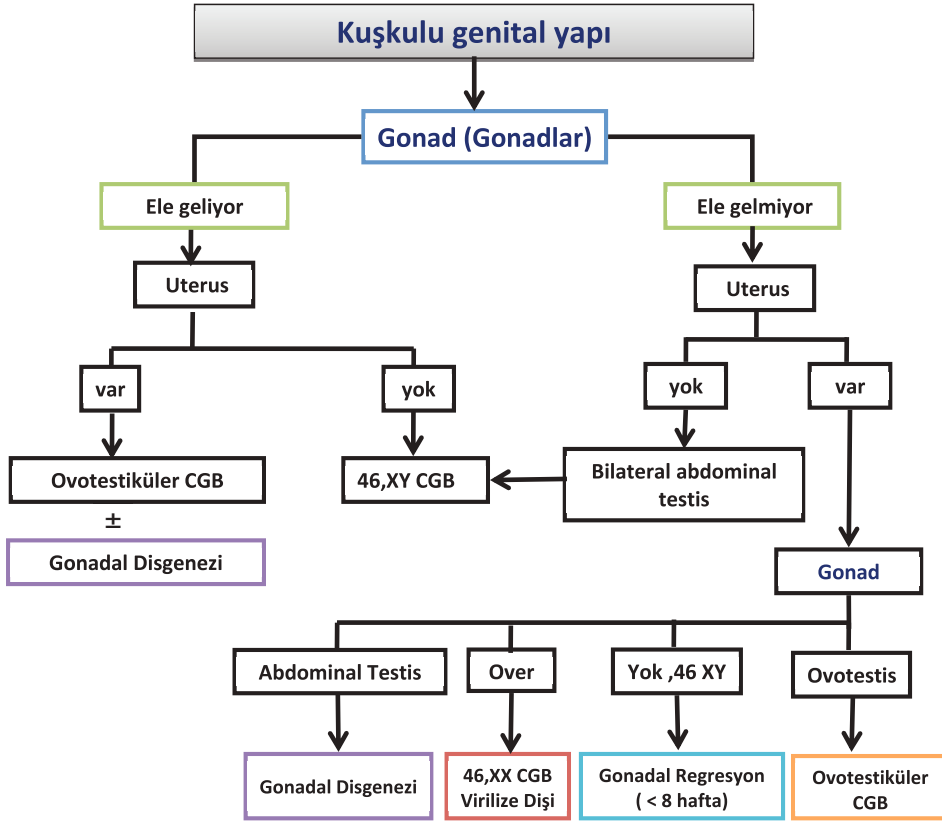
varlığı araştırılmalıdır. Palpe edilen gonad sıklıkla testis olsa da, nadiren ovotestis olabileceği akılda tutulmalıdır. Kızlarda normal fenotip mevcut olsa bile kasık muayenesi son derece önemlidir. Gonad ve uterus varlığına göre tanısal akış şeması Şekil 2'de gösterilmiştir.

Normal, zamanında doğan erkek bebekte ortalama testis hacmi 1,1mL'dir. Özellikle prepubik yağ dokusu gerçek uzunluğun yanlış yorumlanmasına neden olabilir ve penopubik bileşkedeki glans başına kadar gerilerek ölçülen fallus uzunluğu term bebeklerde en az 2-3 cm, genişliği $\geq 0,9$ cm olmalıdır. Term ve prematüre bebeklerde penis boyu farklılık gösterir (Tablo 2)(18).

Tablo 2. Term ve prematüre yenidoğanlarda ortalama gerilmiş penis uzunluğu

	Ortalama (cm)	Ortalama -2,5 SD
Term yenidoğanlar	3,5±0,4	2,5
Prematüre yenidoğanlar (34 GH)	3,0±0,4	2,0
Prematüre yenidoğanlar (30 GH)	2,5±0,4	1,5

Hipospadias ile üretral açıklığın pozisyonuna dikkat edilmelidir. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin artan sıklıkta uygulanması sonucu hipospadias olgularında belirgin artış mevcuttur. Bu bebeklerde fizik muayenede kordi varlığı ya da yokluğu belirlenmelidir. Inguinal kanal gonadlar açısından değerlendirilmeli, fallus uzunluğu ölçülmelidir. Prematüre bebeklerde testislerin 34. haftaya kadar inmeyebileceği, labiumlarda yağ dokusunun azlığı nedeni ile klitoris daha büyük görünebileceği bilinmelidir. Aynı zamanda prematüre bebeklerde fizyolojik olarak yüksek DHEA-S düzeylerinin klitoremegaliye yol açabileceği, postnatal fetal zonun küçülmesiyle azalan DHEA-S ile birlikte postnatal 1. ayda çoğunlukla düzelebileceği akılda tutulmalıdır (19). Ancak, aşırı ve çok düşük doğum ağırlıklı prematüre kız bebeklerde normal klitoris boyutları ile ilgili yeterli veri olmadığı için, ileri derecede prematüre bebeklerde klitromegali dikkatli yorumlanmalıdır. Zamanında doğan bebeklerde klitoris normal genişliği 2-6 mm olup, uzunluğu >9 mm ise anormal kabul edilmektedir. Bilateral inmemiş testisi olan erkek görünen bebeklerde KAH mutlaka ekarte edilmelidir (5). Muayene bulguları sonucu dış genital yapılar Prader evreleme sistemi ve Dış Maskülinizasyon Skoruna göre değerlendirilmelidir (7,12,20,21).



Şekil 2. Kuşkulu genitalyaya olgularında gonad durumuna göre yaklaşım

Tanımlamalar

Mikropenis: Penis gergin boyunun -2,5 standart sapma altında olmasıdır.

Mikrofallus: Mikropenis görüntüsü ile birlikte penil şafta anatomik defektin (hipospadias, urogenital sinüs) eşlik etmesidir.

Klitoromegali: Üretral ve vagen açıklığı ile birlikte klitoris >9 mm olmasıdır.

Öneriler-1

1. Doğum sonu ilk muayenede genital sistem dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.
2. Öykü ve fizik muayene ayırıcı tanı öncesinde gerekli ve yararlıdır.
3. Erken tanı ve tedavi yaklaşımları tüm tetkiklerin ve izlemin gerçekleştirilebileceği, özellikle Pediatrik Endokrinoloji ve Çocuk Psikiyatrisi başta olmak üzere Çocuk Ürolojisi veya Çocuk Cerrahisi bulunan referans bir merkezde ortak değerlendirme ve karar verme süreci sonrası gerçekleştirilmelidir.
4. Aileye bilgi verilirken standart terimler, ortak bilgilendirme metni ve Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin aile bilgilendirme kitapçığı gibi kaynaklar kullanılmalıdır.
5. Karar verme süreci ayrıntılı tetkik ve değerlendirme süreci sonrası ailenin görüşü de alınarak fizik muayene ve laboratuvar bulgularının sonuçlarına göre görüş birliği ile bireysel olacak şekilde tamamlanmalı, cinsiyet kararında acele edilmemelidir.

c. Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

CGB şüphesi olan olgularda bir algoritma eşliğinde aşamalı tanısal değerlendirme yapılmalıdır. Tanı sıklıkla klinik ve morfolojik değerlendirme, endokrinolojik incelemeler ve genetik çalışmalara göre konulur. Birinci basamak değerlendirmede serum 17-OHP, AMH, testosteron, androjen, kortizol, androstenedion ve gonadotropin düzeyleri ile birlikte serum elektrolitleri çalışılmalı, ilişkili renal anomaliler açısından idrar tetkiki yapılmalıdır. Serum 17-OHP ve androjen düzeylerinin fetal zondaki involüsyon nedeni ile yaşamın ilk 36-72 saati içinde güvenilir olmayabileceği, tuz kaybettirici KAH tablosunda yaşamın ilk 4 gününde serum elektrolitlerinin normal olabileceği, ciddi olguların sıklıkla 2. haftada ortaya çıkabileceği ve özellikle adrenal hormonların yaşamın 2. gününden sonra daha doğru sonuç vereceği, bu fizyolojik geçiş dönemindeki yanlış sonuçların yanlış tanıya yol açabileceği bilinmelidir. Özellikle 17-OHP düzeyinin prematüre, hasta veya stres durumundaki bebeklerde artabileceği, özellikle prematüre bebeklerde 2-4 hafta sonra ikinci bir ölçümün daha güvenilir sonuç verebileceği ve düzeyinin doğum ağırlığı yerine gestasyonel haftaya göre değerlendirilmesinin özgüllüğü arttıracığı son kılavuzlarda önerilmiştir (22). Bu nedenle hormonal tetkikler uygun zaman aralıklarında istenildiği takdirde güvenilir sonuç verecektir. Mini puberte göster-

gesi gonadotropinlerdeki yükselme 1-2 haftadan sonra kendini göstermektedir. Serum testosteron düzeyleri erkek bebeklerde yaşamın ilk 7-14 günlerinde düşük olup, 2-3. aya kadar aşamalı olarak artış göstermektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı testosteron düzeyi doğum sonrası 4-10. hafta arasında ölçülmelidir (5). Karın ve özellikle pelvik ultrasonografi ile iç genital organlar ve eşlik eden diğer olası anomaliler değerlendirilmeli, gerekirse daha ileri tetkikler olarak manyetik rezonans görüntüleme, genitogram ve laparoskopi düşünülmelidir. Ultrasonografide anormal adrenal görünüm KAH için belirteç olabilir. Ultrasonografik incelemede uterus ve/veya overlerin görülmemesinin bu organların olmadığı anlamına gelmeyeceği bilinmelidir. Ultrasonografinin bebeğin iyi olmadığı veya mesanenin boş olduğu durumlarda yanlış sonuç verilebileceği ve tanısız başarısının deneyim ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Karyotip tayini tanısız yaklaşımda son derece önemlidir ancak sıklıkla 2 haftadan kısa sürede sonuçlanmamaktadır. Bu nedenle mümkünse 24-48 saat içinde %100'e yakın oranda doğru sonuç veren ve cinsiyet kromozomları ya da SRY geninin varlığını gösteren floresan in situ hibridizasyon (FISH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ya da kantitatif floresan PCR (QFPCR) gibi hızlı sonuçlanabilecek yöntemlerle cinsiyet kromozom analizi yapılmalı, sonrasında bunu tam bir karyotip analizi takip etmelidir. Son yıllarda testosteron düzeyi ve serum AMH ölçümünün birlikte yorumlanmasının daha yararlı olabileceği bildirilmiştir (3,7,12,13,23). Birinci basamak tetkikleri sonucunda ayırıcı tanı ve altta yatan etyolojinin belirlenmesi için ikinci basamak değerlendirme yapılmalıdır. Bu durum özellikle kan alımının sorun olduğu prematüre bebekler için çok daha önemlidir. Tüm bu tetkikler için fazla miktarda kan alınmasına gerek olduğu için pratik yaklaşımda prematüre bebeklerde 4. günden itibaren acil olan adrenal tetkikler istenirken, diğer tetkikler 15. günden sonra istenebilir. Kan miktarının azaltılması ile en doğru tanı için sıvı kromatografi/kitle spektroskopiyeye (LC/MS) dayalı yöntemlerin kullanılması tercih edilmelidir. LC/MS yöntemleri ülkemizde belirli merkezlerde mevcuttur. Plasental ayrılma sonrası plasental hormonların etkisinin ortadan kalkıp hipotalamo-pituiter-gonadal aksın aktive olması sonucu ortaya çıkan hormonal değişiklikler mini-puberte olarak tanımlanmaktadır. Mini-puberte tanısı için benzer bir fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle mini-pubertenin prematüre bebeklerde daha abartılı şekilde overlerin aşırı uyarılma sendromuna yol açarak etkilenen olgularda over-uterus boyut artışı ve over kistleri ile seyredebileceği bilinmelidir (24). Birinci ve ikinci basamak değerlendirme tetkikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Öneriler-2

1. Hormonal tetkikler uygun zaman aralıklarında istenilmelidir.
2. İlk değerlendirmede serum 17-OHP, AMH, testosteron, androjen, kortizol, androstenedion ve gonadotropin düzeyleri, serum elektrolitleri ve idrar tetkiki yapılmalıdır.
3. Serum 17-OHP ve androjen düzeyleri >72 saat, elektrolitler > 4. gün, testosteron düzeyi 4 ile 10. haftalar arasında daha doğru sonuç verir.
4. FISH ya da PCR gibi hızlı sonuçlanabilecek yöntemlerle cinsiyet kromozom analizi yapılmalı, bunu tam bir karyotip analizi takip etmelidir.
5. Birinci basamak tetkiklerin sonucuna göre gerekli görülen ikinci basamak tetkiklere geçilir.

Tablo 3. CGB şüphesi olan bebekte birinci ve ikinci basamak değerlendirme

Birinci Basamak Değerlendirme	İkinci Basamak Değerlendirme
<ul style="list-style-type: none"> •Serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) •Serum 17-OH-progesteron •Testosteron, gonadotropinler (LH, FSH) •Serum elektrolitler •İdrar analizi •Karyotip (FISH/PCR) •Batin/pelvik ultrasonografi •Manyetik rezonans görüntüleme •Genitogram, laparoskopi 	<ul style="list-style-type: none"> •Androstenedion, dihidrotestosteron, 11-deoksikortizol, DHEASO4 •İdrar steroid profili •Human koryonik gonadotropin uyarı testi •ACTH stimülasyon testi •Renin, aldosteron •Moleküler genetik için DNA izolasyonu

Sonuç

Sonuç olarak, CGB tanısı ayrıntılı klinik değerlendirmeyi takiben hormonal, genetik, moleküler tetkikler ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması sonucunda konulmaktadır. Cinsiyet tayini tek bir hekimin yorumuna göre değil, en başta belirlenen cinsel kimlik, tanısız incelemeler, ailenin sosyokültürel durumu göz önüne alınarak ekip üyelerinin ortak kararı ile olgu bazında gerçekleştirilmelidir. Bu dönemde aileler uygun ve açık bir şekilde bilgilendirilmeli, ailelerin endişe ve düşüncelerine saygı gösterilmelidir. Özellikle cinsiyet tespit komisyonunca değerlendirilmemiş olgularda geriye dönüşsüz cerrahi operasyon ve gonadektomiden uzak durulması tedavi yönetimindeki en önemli hedefdir. (25). Bu amaçla ülkemizde CGB olan bebeklerin ve çocukların tanı ve tedavi süreçlerinin kolay, sağlıklı ve güvenilir bir biçimde yürütülmesinin sağlanması için bölgesel referans hastanelerin/merkezlerin belirlenmesi, Çocuk Endokrinolojisi, Çocuk Psikiyatrisi başta olmak üzere Çocuk Cerrahisi veya Çocuk Ürolojisi, Genetik, Erişkin Endokrinoloji, Deontoloji ve Adli Tıp Uzmanlarından oluşan Cinsiyet Tespit Komisyonunun oluşturulması sağlanmalıdır. Bu kurullar olguların muayene, tanı ve

tedavi sürecinden, aileler ile iletişimden, cinsiyet tayini ve sonrasındaki tedavi seçeneklerinin belirlenmesinden sorumlu olarak görevlerini yerine getirmelidirler.

Ek1. Örnek ilk bilgilendirme metni

Şu anda bebeğinizin cinsiyetini ifade etmek ve size doğruları anlatmak istesek de, bunu yapamıyoruz. Bazı testler yaptıktan sonra daha fazla bilgi sahibi olacağız. Bu test sonuçlarının beklenmesi sizler için zordur, bu nedenle sizi günlük olarak bilgilendireceğiz, siz de Dr. 'u arayabilirsiniz. Bebeğinizin sizin daha önceden duymamış olabileceğiniz bir durumu olmuş olsa da, bu çok nadir olmayan bir durum. Bu durumla daha önce karşılaştık ve bu karışık durumda size yardımcı olacağız. Testler sonuçlanır sonuçlanmaz, sizinle çocuğunuzun cinsiyeti hakkında konuşma olanağımız olacak. Bu durumla ilgili bilgilerimiz olup, her geçen gün de öğrenmeye devam ettiğimiz için size daha fazla bilgi vereceğiz. Sizi ve bebeğinizi bu bilinmezlik döneminde desteklemenin ana hedefimiz olduğuna bilmenizi isteriz.

Bu rehberde CGB tanım, sınıflandırması, tanıya giden süreç, referans merkez özellikleri ve tedavi yaklaşımlarından bahsedilmiştir. Ana amaç ambigus genitalyalı bebeklere doğru yaklaşılmasını sağlamaktır. Tanısal açıdan ve cinsi-

yet seçimi için CGB olan olgulara yaklaşımlarda kesin tanı uzun soluklu olabilmekte ve belirli merkezlerce gerçekleştirilebilmektedir. Ülkemiz koşullarında bu bebeklere ve ailelere tanı ve tedavi sürecinde en kaliteli, doğru ve destekleyici yaklaşımın sunulacağı referans merkezlerin sayısının arttırılması ve buralara ulaşmalarını sağlamak bir diğer hedeftir. Buradan elde edilecek ve kullanılacak bilgilerin hastalar, aileler ve hekimler için yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Aynı zamanda bu duruma ailelerin daha kolay adapte olabilmeleri ve kabullenebilmelerini kolaylaştırabilme amacı ile derneklerin ve internete dayalı organizasyonların kurulması yararlı olacaktır. Hastalık ile ilgili bilgilerin ailelere bu yollar aracılığı ile iletilmesi ve aileler arası iletişimin kurulması konu ile ilgili sosyal sorunların azalmasını sağlayacaktır. Oluşturulan bu rehberin CGB hastalarının sıklıkla ilk başvurduğu sağlık kurumu olan Aile Sağlığı Merkezlerinde çalışan hekimlere ulaştırılması ve hastalara yaklaşımın standardize edilmesi açısından Halk Sağlığı Kurumu ile işbirliğinde bulunulması ve gerektiğinde bu hekimlerin eğitilmesi önem taşımaktadır. CGB tanılı olguların izlemi çocukluk, adölesan ve erişkin döneminde de devam edecek şekilde uzun süreli olarak planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 2006;118:E488–E500.
2. Warne GL, Raza J. Disorders of sex development (DSDs), their presentation and management in different cultures. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 227-236.
3. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 158-180.
4. Adam MP, Vilain E. Emerging issues in disorders/differences of sex-development (DSD). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175: 249-252.
5. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşılı Yayınları-V. Cinsiyet Gelişme Bozukluğu Çalışma Grubu. 2014; s75-98.
6. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wünsch L, Werner R, Schröder T, Döhnert U, Holterhus PM. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 520-529.
7. Wherrett DK. Approach to the infant with a suspected disorder of sex development. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 983-999.
8. Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. The role of pediatrician in the management of children with genital ambiguities. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: S184-S191.
9. OliveiraMde S, de Paiva-e-Silva R, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. Parents' experiences of having a baby with ambiguous genitalia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 833-838.
10. Hatipoğlu N. Kuşku genitelya gösteren yenidoğanın değerlendirilmesi. *Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları* (Ed. Selim Kurtoğlu) Nobel Tıp Kitapevi 2011; s. 363-385
11. McCauley E. Challenges in educating patients and parents about differences in sex development. *Am J MedGenet* 2017; 9999: 1-7.
12. Committee on Genetics, Section on Endocrinology and Section on Urology. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000; 106: 138.
13. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 197-218.
14. Mieszczak J, Houk CP, Lee PA. Assignment of the sex of rearing in the neonate with the disorder of sex development. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 541-547.
15. Wilson JD, Rivarola MA, Mendonca BB, Warne GL, Jossso N, Drop SL, et al. Advice on the management of ambiguous genitalia to a young endocrinologist from experienced clinicians. *Semin Reprod Med* 2012; 30:339-350.
16. Axelrad ME, Berg JS, Coker LA, Dietrich J, Adcock L, French SL, et al. The gender medicine team: "it takes a village". *Adv Pediatr* 2009; 56:145-164.
17. Romao RL, Salle JL, Wherrett DK. Update on the management of disorders of sex development. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 853-869.
18. Custer J, Rau R. The Harriet Lane handbook. In: S. Balle P. McIntosh, editor. *Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2009. pp. 269-300.
19. Hatipoğlu N. Yenidoğan Bebeklerde Klitoris Problemleri. *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları* (Ed. Selim Kurtoğlu) Nobel Tıp Kitabevi; 2011.s. 411-417.
20. El-Sherbiny M. Disorders of sexual differentiation: II. Diagnosis and treatment. *Arab J Urol* 2013; 11: 19-26.
21. Paris F, Gaspari L, Philibert P, Maimoun L, Kalfa N, Sultan C. Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management. *Endocr Dev* 2012; 22: 84-100.
22. Speiser PW, Arit W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad BH, Oberfield SE, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (11): 4043-4088.
23. Jossso N, Rey RA, Picard JY. Anti- müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 674105.
24. Kurtoğlu S, Bastug O. Mini puberte ve yorumlanması. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 186-191.
25. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91: 554-563.

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE HİPERGLİSEMİYE TANISAL YAKLAŞIM VE TEDAVİ

Prof. Dr. Damla Gökşen Şimşek Prof. Dr. Ayşe Ecevit Prof. Dr. Nihal Hatipoğlu Prof. Dr. Asuman Çoban
Prof. Dr. Ayşe Engin Arısoy Prof. Dr. Firdevs Baş Doç. Dr. Gül Yeşiltepe Mutlu
Prof. Dr. Aysun Bideci Prof. Dr. Eren Özek

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1
2. Yenidoğan dönemi glukoz dengesi	2
3. Hiperglisemi tanımı ve izlemi	3
4. Hiperglisemi Nedenleri	4
4.1. İyatrojenik hiperglisemi	4
4.2. Glukozun metabolize olmasında yetersizlik	4
4.3. Glukoz homeostaz bozukluğu	4
4.4. Hiperosmolar mama kullanımı	4
4.5. Konvülziyonlar	4
4.6. 46,XXDq 13. kromozom delesyonu	4
4.7. Lipid infüzyonu	4
4.8. Erken dönem protein alımı	4
4.9. Sepsis	4
4.10. Stres	4
4.11. İlaçlar	4
4.12. Neonatal Diabetes Mellitus	4
5. Tanısal yaklaşım	5
5.1. Fizik muayene ve laboratuvar değerlendirilmesi	5
6. Tedavi	5
7. Kaynaklar	7

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetus ve yenidoğanda glukoz metabolizmasındaki değişiklikler ve hiperglisemi bebek sağlığı ve merkezi sinir sisteminin gelişimi açısından önem taşımaktadır. Yenidoğan döneminde özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşamda kalmaya başlamaları ile birlikte; hiperglisemi morbidite ve mortalite için önemli bir risk faktörü olmuştur. Yenidoğan döneminde özellikle preterm bebeklerde

hiperglisemi; iyatrojenik nedenler, hepatik glukoz üretiminin baskılanamaması, insülin direnci veya glukoz intoleransı gibi mekanizmalar sonucu gelişmektedir. Elinizdeki kılavuz çocuk hekimleri, yenidoğan ve çocuk endokrinolojisi uzmanlarına gebelik ve yenidoğan döneminde hipergliseminin değerlendirilmesi, tanısı ve yönetimi konusunda yol göstermek amacıyla kaleme alınmıştır.

2. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE GLUKOZ DENGESİ

Erken yenidoğan döneminde santral sinir sistemi için ana enerji kaynağı olan glukozun doğumda kaynağının kesilmesi ile; glukojenoliz ve glukoneogenez ile glukoz dengesini sağlanmaya çalışır. ADDA (aşırı düşük doğum ağırlıklı) bebek ve prematürelde; rezervin kısıtlı olması; yenidoğanın artmış enerji ihtiyacı ile birleştiğinde denge

bozulmaktadır. Bu dönemde hipoglisemi sıklığı artmıştır ancak hiperglisemi de nadir değildir. Yenidoğanın parenteral glukoz infüzyonuna rağmen endojen glukoz yapımını azaltmaması veya periferik glukoz kullanımını arttırmaması sonucunda hiperglisemi gelişir (1,2).

3. TANIM VE İZLEM

Yenidoğan döneminde; güvenli glukoz konsantrasyonu ile ilgili fikir birliği olmamakla birlikte plazma glukozunun 70-150 mg/dl arasında olması hedeflenmektedir (3). Yenidoğan bebeklerde; kan şekerinin 150 mg/dl üstünde olması tanım olarak hiperglisemidir (3). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin izleminde hiperglisemi; intrakraniyal kanama, evre 2/3 NEK, sepsis riskinin artışı, ROP, stres yükünün arttığı durumlar, cerrahi girişimler, ventilatör tedavisi, gelişme geriliği ve mortalite artışı ile beraberdir. Erken dönemde ADDA bebeklerde saptanan ciddi hiperglisemi, mortalite artışında bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Tüm yenidoğan bebeklerde hiperglisemi önlenmeye çalışılmalıdır. Ancak; bu sonuçların gelişmesi için belirlenmiş bir eşik kan şekeri değeri yoktur; 150 -154 -180 - 220 mg/dl gibi değerler çeşitli çalışmalarda belirtilmiş olmakla beraber uzun süreli yüksek kan şekere-

ri değerlerinde ciddi sonuçlar gelişeceği belirtilmektedir (4). İnfüzyon hızı değişmeksizin ani gelişen ve uzun süreli inatçı hiperglisemi yenidoğan döneminde; sıklıkla sepsis ve endokrin sorunları nedeniyle oluşur (4).

Prematür ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kan glukozunun > 180-200 mg/dl olması bir sorunun varlığını gösterirken; klinik olarak önemli olan; ozmotik diürez ve glukozüri gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Tek başına KŞ izlemektense ozmotik diürezin gelişimi ile birlikte izlenmesinin daha önemli olduğu bildirilmektedir. Klinik pratikte > %1 glukozüri (1000 mg/dl) ozmolar değişiklik olduğunun göstergesidir ve yakın glukoz izlemini gerektiren değer olarak tanımlanır (2).

4 saat ara ile bakılan kan şekerinin > 180-200 mg/dl olması ve + 2 glukozüri olması tedaviyi gerektirmektedir (2).

4. HİPERGLİSEMI NEDENLERİ

“Yenidoğan döneminde hiperglisemi nedenleri aşağıdaki başlıklarda toplanabilir (1-16).”

4.1. İyatrojenik hiperglisemi:

İV sıvıların yanlış hesaplanması da hiperglisemiye neden olabilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde(YYBÜ) hasta preterm ve term yenidoğanlarda enteral beslenmenin gecikmesi nedeniyle de sıklıkla parenteral glukoz tedavisi uygulanmaktadır. Bu durum genel olarak neonatal hiperglisemi için risk yaratabilir ve iatrojenik hiperglisemi yapabilir. Özellikle küçük preterm bebeklerde glukoz infüzyon hızının bebeğe göre ayarlanması zaman alabilir. Preterm veya hasta tüm YD’da 1. gün glukoz infüzyon hızını 4-6 mg/kg/dk olarak başlamak genel olarak bebekleri hipoglisemiden ve olası hiperglisemiden korur.

4.2. Glukozun metabolize olmasında yetersizlik:

Prematürelliğe bağlı olabilir. Sıklıkla total parenteral beslenme alan çok küçük bebeklerde glukoz intoleransından dolayı veya sepsis ve strese sekonder gelişebilir.

4.3. Glukoz homeostazının bozuk olması:

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1000g) böbrek fonksiyonlarının tam gelişmemiş olması ve insensibile sıvı kaybının çok olması nedeniyle sıvı ihtiyaçları fazladır. Bu nedenle bu bebeklere yüksek volümlü sıvı ile birlikte glukozun çok fazla verilmesi hiperglisemiye yol açabilir. Bu bebeklerde ayrıca insülin direnci, insülin yanıtının gelişmesinde gecikme olmaktadır. Glukoz infüzyon hızı yüksek olmasa da insülin salgısının yetersiz olması, hepatik glukoz üretiminin baskılanamaması nedeni ile hiperglisemi görülebilmektedir. Ayrıca glukoz homeostazının bozuk olması SGA’lı bebeklerde geçici hiperglisemi nedeni olabilir.

4.4 Hiperosmolar mama verilmesi:

Mamanın gerektiğinden az suyla hazırlanmasına bağlı hiperosmolarite gelişebilir. Bu durum bebekte geçici yenidoğan glukoz intoleransına neden olabilir. Gastroenterite bağlı ağır dehidratasyon, hipernatremi ve hiperglisemiye yol açabilir.

4.5. Konvülziyonlar:

Katekolamin salınımına bağlı hiperglisemi gelişebilir.

4.6. 46, XXDq 13. kromozom delesyonu

Hiperglisemiyle seyredebilir.

4.7. Lipid infüzyonu:

Lipid infüzyonu alan bebeklerde glukoz verilme hızı düşük bile olsa hiperglisemi gelişebilir. Artan plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu, hiperglisemik yanıt; periferde glukoz kullanımının azalmasına yol açabilir ve insülin etkilerini inhibe edebilir.

4.8. Erken dönem protein alımı:

IGF 1 salınımını etkilemektedir; IGF 1; periferik glukoz kullanımını, glikojen sentezini arttırarak ve hepatik glukoz yapımını baskılayarak kan glukozunu düşürür. Preterm bebekte rölatif insülin eksikliği düşük IGF 1 düzeyine neden olur, düşük IGF 1; pankreas ve beta hücre gelişimine engel olmakta ve hiperglisemi gelişmektedir.

4.9. Sepsis:

Normoglisemik ve klinik olarak stabil olan bebekte , glukoz infüzyonu değişmeksizin hiperglisemi gelişmişse sepsis ve NEK olasılığı düşünülmelidir.

4.10. Stres:

Ağrı, hipoksi, solunum sıkıntısı gibi durumlar bebekte kortizol ve katekolamin artışına ikincil olarak hiperglisemiye neden olmaktadır. Cerrahi işlem sonrası kan şekeri yükselir.

4.11. İlaçlar:

Annenin diazoksit kullanımı, bebeğin kafein, steroid ve fenitoin kullanımı nedeni olabilir .

4.12. Neonatal Diabetes Mellitus

5. TANISAL YAKLAŞIM

5.1. Fizik Muayene ve Laboratuvar

Hiperglisemiye bağlı belirgin, özgül bulgular yoktur. Fizik muayenede sepsis bulguları (ısı düzensizliği, periferik perfüzyonda bozulma gibi) olabilir.

1. Serum glukoz seviyesi:

Dextrostix ile ölçümlerin hatalı sonuçlar verme olasılığı yüksektir. Mutlaka tedavi başlamadan önce serum glukozu bakılmalıdır.

Yenidoğan Döneminde Kan Şekeri Hangi Yöntemle Ölçülmeli

Kapiller kan şekeri ölçümünün; tam kandan ölçüldüğü için % 15 daha düşük çıkması, alkol ile sulanma; artmış hematokrit değerinden etkilenmesi nedeni ile; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) yenidoğan döneminde kapiller kan şekeri ölçümü yerine venöz kan şekeri ölçümü kullanılmasını önermektedir ancak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde her kan şekeri bakılması gerektiğinde damar yolundan kan alıp ölçüm yapılması mümkün olmayacağı için Kan şekeri izlemine kapiller ölçümle yapılması uygundur (15). Kapiller kan şekeri ölçümü ile girişim sayısı fazla olması; hipo ve hiperglisemi riskleri belirlenememesi ve ara ölçümler saptanamaması nedeni ile sürekli glukoz ölçüm sistemleri kullanılabilir (CGM). CGM cihazları glukoz değerlerini göstermek dışında glukoz eğilimlerini göstermekte de yararlıdır (17,18).

2. İdrarda glukoz bakılması:

Glukozüri osmotik diürezin bulgusudur. İdrarda 2+ veya daha fazla değerler, osmotik diürez riskini artırmaktadır. Kan glukozunun her 18 mg/dl artışı serum osmolaritesini 1 mOsm/L artırmaktadır. Normal osmolarite 280-300 mOsm/L'dir.

3. Tam kan sayımı:

Sepsis ayırıcı tanısı için gereklidir.

4. Serum elektrolitleri:

Hiperglisemi, osmotik diürece neden olarak idrarla elektrolit kaybına neden olmaktadır. Hiperglisemik hastalarda elektrolit seviyeleri izlenmelidir.

5. Serum insülin seviyesi:

Neonatal geçici diyabetes mellitus'da düşük veya düşük normal olabilir.

6. Serum ve idrar C-peptid seviyeleri:

Monogenik diyabet ve Tip 1 diyabet ayırıcı tanısında kullanılır.

6. Tedavi

Günümüzde osmolalite artışı ve osmotik diürece neden olmayan hipergliseminin tedavisi desteklenmemektedir. Tedaviye yaklaşımda, bebek beslenebiliyorsa hemen beslenmeli, beslenemeyecek bebeklerde yüksek aminoasit içeren parenteral nutrisyon erken dönemde başlanmalıdır (4).

Beslenmeyen çoğu bebeğe başlangıçta 4-6 mg/kg/dk iv glukoz başlanır ve normal kan glukozunu devam ettirecek düzeyde glukoz verilir. Böyle bebeklere genelde her 4-6 saatte bir kan şekeri bakılır. Her çıkarılan idrarda glukoz bakılması hiperglisemili bebeklerde daha az kan tetkiki alınmasını sağlar (19).

1. İdrarda glukozun pozitif olması: İdrarda glukozürinin $\geq 1 (+)$ olması durumunda ozmolar değişiklik riski vardır. İdrar glukozunun $\geq 2 (+)$ olması ve hiperglisemi varlığında öncelikle 2-4 saatte bir İV sıvıdaki dextroz 1-2 mg/kg/dk azaltılarak verilen glukoz miktarı 4 mg/kg/dk hızına kadar düşülebilir (3).

2. İdrarda glukozun negatif olması: Eğer kalori için glukoz alması gerekiyorsa, idrarda glukoz atılımı olmadığı veya 1+ olduğu sürece yüksek glukoz (200 mg/dl) seviyeleri kabul edilebilir. Her 4-6 saatte bir dextrostix ile kan şekeri ve idrarda glukoz bakılmalıdır.

Glukoz infüzyon hızı azaltılmasına rağmen; 4 saat ara ile bakılan 2 kan şekeri değeri > 250 mg/dl ve alınan 2 ayrı idrar örneğinde glukozüri varsa tedavide İNSÜLİN kullanılması önerilmektedir (20,21).

Hiperglisemi tedavi edilirken hipogliseminin zararları göz önüne alındığında bolus insülin önerilmemelidir. Çalışmalar insülin infüzyon tedavisinin preterm yenidoğanlar için uygun olduğunu göstermiştir (12).İnsülin tedavisi hiperglisemiyi kontrol altına aldığı gibi ağırlık artışına da neden olmakta ancak riskleri nedeniyle bu amaçla artık kullanılmamaktadır.

Bolus insülin yapılmadan önerilebilecek insülin tedavisi:

- 0,01-0,05 U/kg/sa insülin infüzyonu başlanır.
- Maksimum 0,1 U/kg/sa dozuna kadar 0,01 U/kg/sa artırılır.
- Amaç KŞ'ni 150-200 mg/dl arasında tutmaktır
- KŞ 180-200 arasına inerse insülin infüzyonu % 50 oranında azaltılır.
- KŞ < 180 mg/dl ise insülin infüzyonu kesilir.
- KŞ < 150 mg/dl ise insülin kesilir ve glukoz infüzyonu 2 mg/kg/dk arttırılır.

İnsülin infüzyonunda yapılan her yeni değişiklikten yarım saat sonra KŞ'i ölçülmelidir.

Hipoglisemi gelişirse İnsülin infüzyonu kesilir. %10 Dx ile 2ml/kg IV bolus yapılır.

Rebound hiperglisemi için hasta izlenmelidir (20,21).

Erken Dönemde Hiperglisemiyi Önlemek İçin İnsülin İnfüzyonuna Gerek Var mı?

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sürekli glukoz ölçüm cihazları ile yapılan çalışmada; standart hiperglisemi

tedavisi verilen ve erken dönem insülin infüzyonu kullanılan olgularda; daha az süre ile hiperglisemik olmalarına rağmen, daha fazla hipoglisemi yaşadıkları; ortalama 28 günde sepsis; Nekrotizan enterokolit ve prematüre retinopatisi geliştirme açısından fark olmadığı ve büyüme parametrelerinin benzer olduğu; ancak mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmiş ve erken dönemde hiperglisemiyi önlemek için insülin infüzyonuna gerek olmadığı vurgulanmıştır. (16).

Hiperglisemiye neden olan ilaçlar:

1. Teofilin alan bebekte serum teofilin seviyesi olası hiperglisemiyle sonuçlanan toksisite açısından bakılmalıdır. Eğer seviyesi yüksekse kesilmeli veya dozu değiştirilmelidir.
2. Annenin diazoxid kullanımı: Bu ilaç hiperglisemi yanı sıra hipotansiyon ve taşikardi yapabilir. Bebekte toksisite kendini sınırlayıcıdır ve nadir görülmektedir.
3. Kafein ve fenitoin mümkünse kesilmelidir.
4. Steroid: Sıklığı ve dozu azaltılabilir.
5. Katekolaminler

Hiperosmolarite:

Rehidratasyon gereklidir. Hiperosmolar formülasyona ikincil ise formüle kesilir. Detaylı mama kullanımı anlatılır.

Sonuç olarak;

- Yenidoğan döneminde glukoz değeri 70-150 mg/dl arasında tutulmalı
- Term bebeklerde kan şekeri düzeyi > 150 mg/dl olması hiperglisemi olarak tanımlanmalı
- Pretermelerde hipergliseminin önlenmesi için; erken parenteral aminoasit başlanmalı,
- Erken enteral beslenme yapılmalı
- Parenteral beslenme tedavisi alan yenidoğanlarda glukoz infüzyon hızının azaltılmasına rağmen ısrarlı hiperglisemide insülin kullanılmalıdır.
- Erken dönemde hiperglisemiyi önlemek için insülin infüzyonuna gerek yoktur .

KAYNAKLAR

1. Ju Young Yoon, Hye Rim Chung, Chang Won Choi, Sei Won Yang, Beyong Il Kim, Choong Ho Shin, Blood glucose levels within 7 days after birth in preterm infants according to gestational age *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015;20:213-219.
2. Kathryn Beardsall, FRCPCH, Sophie Vanhaesebrouck, MD, Amanda L. Ogilvy-Stuart, FRCP, Christine Vanhole, PHD, Chris R. Palmer, PHD, Ken Ong, MD, Mirjam vanWeissenbruch, PHD, Paula Midgley, FRCPCH, Mike Thompson, FRCP, Marta Thio, MD, Luc Cornette, MD, Iviano Ossueta, FRCPCH, Isabel Iglesias, MD, Claire Theyskens, MD, Miranda de Jong, MD, Bryan Gill, MRCP, Jag S. Ahluwalia, FRCPCH, Francis de Zegher, PHD, and David B. Dunger, FRCP. Prevalence and Determinants of Hyperglycemia in Very Low Birth Weight Infants: Cohort Analyses of the NIRTURE Study. *J Pediatr* 2010;157:715-9.
3. Anusha H. Hemachandra, MD, MPH* and Richard M. Cowett, MD Neonatal Hyperglycemia. *Neonatal Hyperglycemia. Neo Reviews*, July 1999.
4. Colin Morgan. The potential risks and benefits of insulin treatment in hyperglycaemic preterm neonates. *Early Human Development* 2015.
5. Kalhan SC, Devaskar SU. Disorders of carbohydrate metabolism. In: *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 9th ed, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Elsevier Mosby, St. Louis 2011. Vol 2, p.1497.
6. Meetze W, Bowsher R, Compton J, Moorehead H. Hyperglycemia in extremely- low-birth-weight infants. *Biol Neonate* 1998; 74:214.
7. Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, et al. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2004; 113:537.
8. Sunehag A, Gustafsson J, Ewald U. Very immature infants (< or = 30 Wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. *Pediatr Res* 1994; 36:550.
9. Lilien LD, Rosenfield RL, Baccaro MM, Pildes RS. Hyperglycemia in stressed small premature neonates. *J Pediatr* 1979; 94:454.
10. Alexandrou G, Skiöld B, Karlén J, et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125:e584.
11. Kao LS, Morris BH, Lally KP, et al. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2006; 26:730.
12. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10:CD001146.
13. Srinivasan G, Singh J, Cattamanchi G, et al. Plasma glucose changes in preterm infants during oral theophylline therapy. *J Pediatr* 1983; 103:473.
14. al-Rubeaan K, Ryan EA. Phenytoin-induced insulin insensitivity. *Diabet Med* 1991; 8:968.
15. Danielle Arsenault, RN, MSN; Megan Brenn, RD; Sendia Kim, MD; Kathleen Gura, PharmD; Charlene Compher, PhD, RD, CNSC, LDN, FADA; Edwin Simpser, MD; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors; and Mark Puder, MD, PhD A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Hyperglycemia and Hypoglycemia in the Neonate Receiving Parenteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition / Vol. 36, No. 1, January 2012.*
16. Kathryn Beardsall, FRCPCH, Sophie , PhD, Jan Frystyk, MD, PhD, DMSc, Amanda L. Ogilvy-Stuart, FRCP, Christine Vanhole, PhD, Mirjam van Weissenbruch, PhD, Paula Midgley, FRCPCH, Marta Thio, MD, Luc Cornette, MD, Bryan Gill, FRCPCH, Iviano Ossueta, FRCPCH, Isabel Iglesias, MD, Claire Theyskens, MD, Miranda de Jong, MD, Jag S. Ahluwalia, FRCPCH, Francis de Zegher, PhD, and David B. Dunger, MD, FMed Sci, on behalf of the NIRTURE Study Group* Relationship between Insulin-Like Growth Factor I Levels, Early Insulin Treatment, and Clinical Outcomes of Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2014;164:1038-44.
17. Platas I, Lluch MT, Alminana NP, Polomo AM, Sanz MI, Vidal XK. Continuous Glucose Monitoring in Infants of very low birth weight. *Neonatology* 2009;95;217-223.
18. Izabela Szymońska, Mateusz Jagła, Katarzyna Starzec, Katarzyna Hrnčiar, Przemko Kwinta. The incidence of hyperglycaemia in very lowbirth weight preterm newborns. Results of a continuous glucose monitoring study – preliminary report. *Developmental Period Medicine*, 2015.
19. Marcelo H. AB, Nestor E. Vain Hyperglycaemia in preterm neonates: What to know, what to do? *Early Human Development* 87S (2011) S19–S22.
20. Kairamkonda VR and Khashu M. Controversies in the Management of Hyperglycemia in the ELBW Infant. *Indian Pediatrics*. volume 45__january 17, 2008.
21. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği: Pre-matüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2014.

YENİDOĞANDA HIPOGLİSEMİ

Prof. Dr. Didem Aliefendiođlu Prof. Dr. Asuman oban Prof. Dr. Nihal Hatipoğlu 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

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. Postnatal 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 atığa 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 gecikilmemesi, 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, heksokinaz 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).

Uzlaşma olmamakla 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).

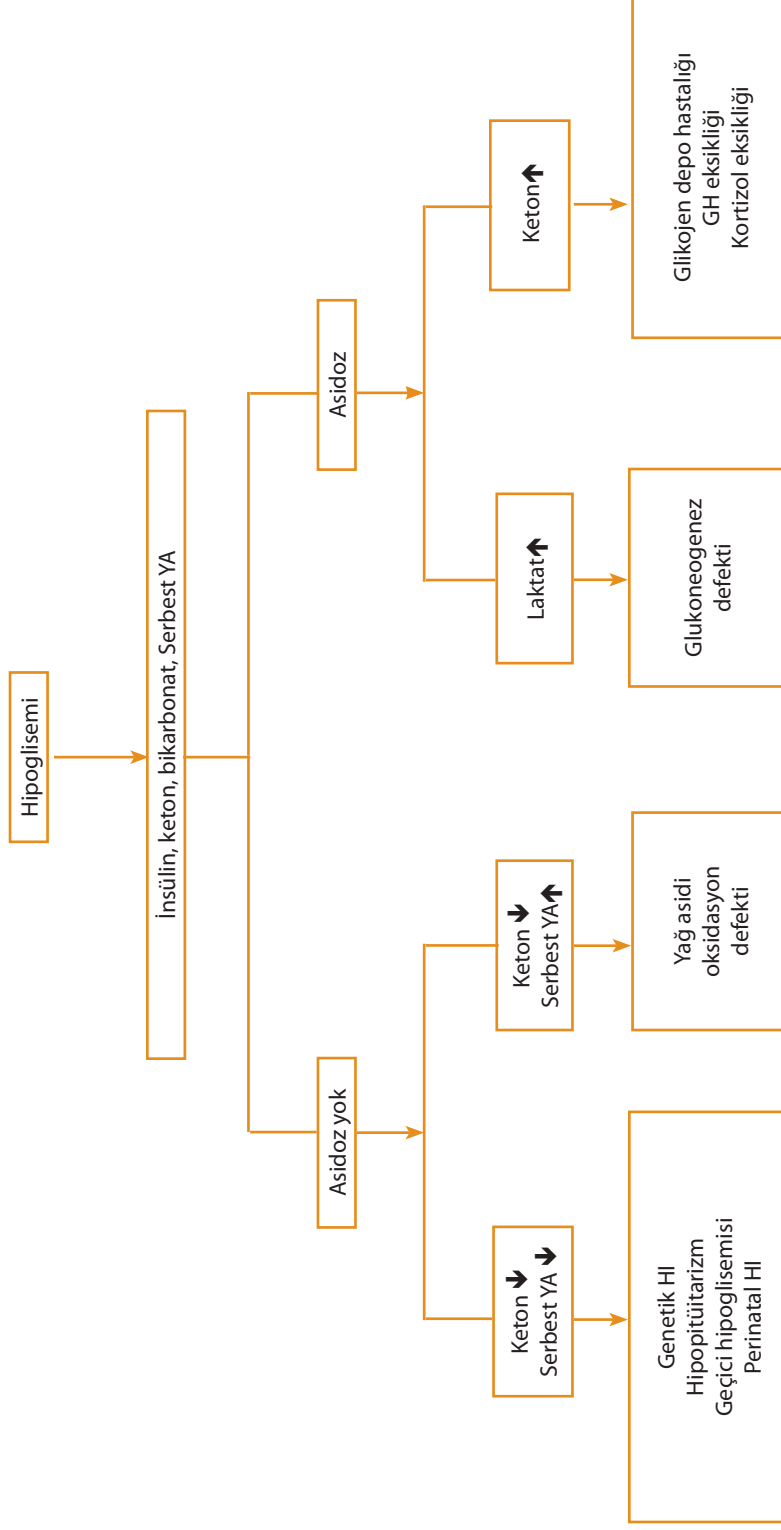
Kullanılacak ilaçların seçiminde olduğu gibi dozları, devam süresi ve kesilme zamanı da Pediyatrik Endokrinoloji bölümü ile işbirliği halinde yapılmalıdır.

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 ^w /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 → IV glukoz	
ASEMPTOMATİK	
0-4 saat	4-24 saat
İLK BİR SAAT İÇİNDE BESLE İlk beslenmeden 30 dakika sonra kan şekeri bak	2-3 saat aralıklarla beslemeye devam et Her beslenmeden önce kan şekeri 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*	< 35 mg/dL ↓ IV glukoz*
25-40 mg/dL ↓ Tekrar besle/ gerekirse 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

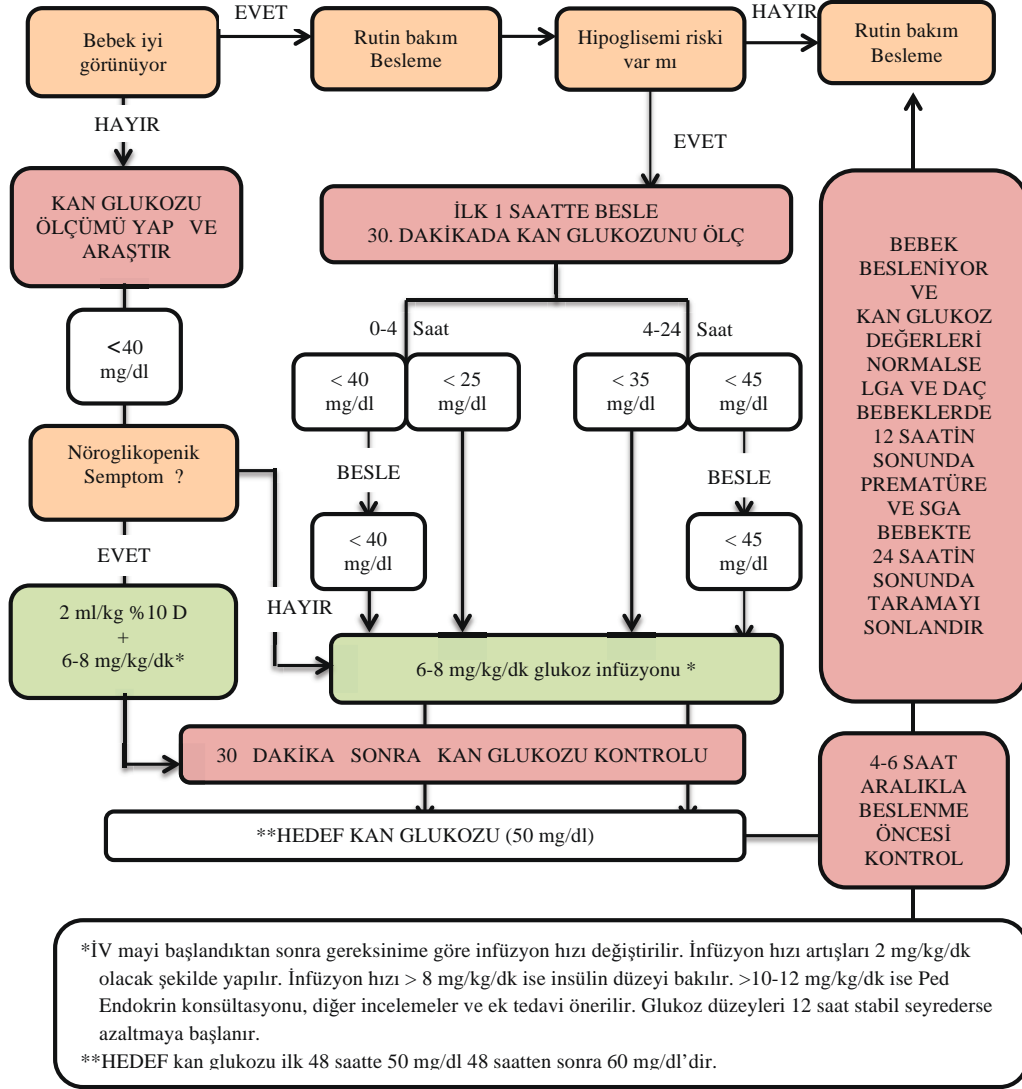
İlaç adı	Etkisi	Doz	Tercih	Yan etki
Glukagon (mcg/kg)	Glikojenoliz	200	Hiperinsülinemi tanısı	Hiponatremi Trombosit ↓
Diazoksid (mg/kg)	İnsülin	5-20	Hiperinsülinizm tedavisinde ilk basamak	Sıvı yükü ↑ Hirsutizm Bulantı, kusma
Oktreotid (mcg/kg)	İnsülin	5-10	Hiperinsülinizm Tedavisi	Büyüme Geriliği
Hidro kortizon (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.

