



Yenidoğanda hipoglisemiye yaklaşım: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşısı raporu

Approach to hypoglycemia in the newborn: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report

Didem Aliefendioğlu¹, Asuman Çoban², Nihal Hatipoğlu³, Ayşe Ecevit⁴, Ayşe Engin Arısoy⁵, Gül Yeşiltepe⁶, Firdevs Baş⁷, Aysun Bideci⁸, Eren Özek⁹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

⁶Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁸Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Aliefendioğlu D, Çoban A, Hatipoğlu N, et al. Approach to hypoglycemia in the newborn: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53(Suppl 1): S224-S233.

Öz

Hipoglisemi, uzun sürmesi ve tekrarlaması durumunda nörolojik zedelenme riski nedeniyle, yenidoğanın en önemli ve en sık metabolik sorunlarından birisidir. Bu nedenle, hipoglisemi riski taşıyan yenidoğanlar, doğum sonrası hemen beslenmeli ve beslenme sonrası 30. dakikadan itibaren 2-3 saat aralıklarla kan glukozuna bakılmalıdır. Hipoglisemi eşik değerleri, ilk 24 saat için belirtisi olanlarda 40 mg/dL, belirtisiz olanlarda 0 - 4 saatte 25 mg/dL, 4-24 saat aralığında 35 mg/dL, 24 saatten sonra 50 mg/dL, 48 saatten sonra ise 60 mg/dL olarak kabul edilebilir. Tarama hastabaşı test çubukları ile yapılmalı, sınıra yakın değerlerde, laboratuvar yöntemi ile doğrulama yapılırken, gerekliyse tedavi başlanmalıdır. Tedavi ile ulaşılması hedeflenen düzeyler, beslenme öncesi postnatal ilk 48 saatte 50 mg/dL, 48 saatten sonra riskli olanlarda 60 mg/dL, kalıcı hipoglisemili olgularda ise 70 mg/dL'nin üstü olarak kabul edilebilir. Kan glukozu eşik değerinin altında olan ve beslenme ile yükseltilemeyen durumlarda, 6-8 mg/kg/dk glukoz infüzyonu başlanmalı, belirti eşlik etmesi durumunda ise 2 ml/kg %10 dekstroz minibolus eşlik etmelidir. Hedef düzeye ulaşamaması durumunda artışlar ve beslenme ile stabilizasyonun sağlanması durumunda azaltmalar 2 mg/kg/dk olarak yapılmalı, infüzyon hızının 3-5 mg/kg/dk'ye inmesi durumunda ise infüzyon sonlandırılmalıdır. Gerekliyse ayırıcı tanı

Abstract

Hypoglycemia is one of the most important and most common metabolic problems of the newborn because it poses a risk of neurological injury, if it is prolonged and recurs. Therefore, newborns who carry a risk of hypoglycemia should be fed immediately after delivery and the blood glucose level should be measured with intervals of 2-3 hours from the 30th minute after feeding. The threshold value for hypoglycemia is 40 mg/dL for the first 24 hours in symptomatic babies. In asymptomatic babies, this value is considered 25 mg/dL for 0-4 hours, 35 mg/dl for 4-24 hours, 50 mg/dL after 24 hours and 60 mg/dL after 48 hours. Screening should be performed with bed-side test sticks. When values near the limit value are obtained, confirmation with laboratory method should be done and treatment should be initiated, if necessary. The level targeted with treatment is considered 50 mg/dL in the postnatal first 48 hours before feeding, 60 mg/dL after 48 hours in babies with high risk and above 70 mg/dL in babies with permanent hypoglycemia. In cases in which the blood glucose level is below the threshold value and can not be increased by feeding, a glucose infusion of 6-8 mg/kg/min should be initiated. If symptoms accompany, a mini bolus of 10% dextrose (2 ml/kg/min) should accompany. Increments (2 mg/kg/min) should be performed, if the target level can not be achieved and decrements (2 ml/kg/min) should be performed, if nutrition and stabilization is provided. The infusion should be discontinued, if the infusion rate decreases to 3-5 mg/

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Didem Aliefendioğlu E-posta / E-mail: didem.aliefendioglu@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01820

açısından kan örnekleri hipoglisemi sırasında alınmalı ve araştırma, enteral beslenen bebeklerde 6 saatlik beslenmeme periyodu sonrasında, parenteral infüzyon alanlarda ise plazma glukozunun <50 mg/dL olduğu herhangi bir zamanda yapılır. Infzyonları sonlandırılan riskli gruptaki hipoglisemik bebekler, plazma glukoz düzeyleri beslenme öncesi iki kez hedef düzeylerde saptanması durumunda, kalıcı, ciddi ya da dirençli hipoglisemili bebekler ise, plazma glukoz düzeyleri 6 saatlik açlık sonrası >60 mg/dL olması durumunda taburcu edilebilirler.

Anahtar Kelimeler: Glukoz, hipoglisemi, infüzyon, yenidoğan

kg/min. If necessary, blood samples should be obtained during hypoglycemia in terms of differential diagnosis and the investigation should be performed following a 6-hour fasting period in babies fed enterally and at any time when the plasma glucose is <50 mg/dL in babies receiving parenteral infusion. The hypoglycemic babies in the risk group whose infusions have been terminated can be discharged, if the plasma glucose level is found to be at the target level for two times before feeding and babies with permanent, severe or resistant hypoglycemia can be discharged, if the plasma glucose level is >60 mg/dL following a 6-hour fast.

Keywords: Glucose, hypoglycemia, infusion, newborn

Yenidoğan hipoglisemisinin sıklığı ve nemi

Hipoglisemi yenidoğanın en sık metabolik sorunlarından birisidir. Sağlıklı yenidoğanların çoğunda, yaşamın ilk saatlerinde metabolik adaptasyon süreci ile ilişkili olarak kan glukozunda düşme gözlenir (1) Endojen kaynakların devreye girmesiyle sağlıklı yenidoğanlarda kompanse edilebilen bu durum, uzaması ya da tekrarlaması halinde, serebral zedelenme riski oluşturabileceği için hipoglisemi riski taşıyan yenidoğanların taranması gerekir (2, 3).

Hipoglisemi sıklığı, taranan gruba, ölçüm yöntemi ve kullanılan eşik değere göre değişebilir. Örneğin "large for gestational age" (doğum ağırlığı gebelik yaşına göre fazla-LGA) bebeklerde sıklık, farklı hipoglisemi değerlerinde, %80'e yükselir (4). O nedenle, riskli bebeklerin taranması önem taşır. Ayrıca günümüzde gestasyonel diyabet taraması ile ilgili sorunlar, geç preterm ve erken term doğumlarda artış, sezaryenle doğum tercihi ve emzirmenin geciktirilmesi gibi nedenlerle sıklık artmıştır.

Fetal glukoz metabolizması

Fetal yaşamda glukoz maternal kaynaklıdır ve plasentadan kolaylaştırılmış difüzyonla geçer. Plazma glukoz konsantrasyonu, genellikle annenin ven 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 (5). İnsülin ve glukagon plasentayı geçmez. Fetal insülin düzeyleri terme yaklařtıķa artar, glukagon düzeyi düşük kalır. Fetal yaşamda artmış insülin/glukagon oranı lipolizi baskılayıp, glikojen depolanmasına yol açar ve glikojen depoları 3. trimesterde yeterli hale gelir. Annede şiddetli açlık gelişmedikçe glukoneogenez ve glikojenoliz inaktiftir. İnsülin fetal yaşamda glukoz metabolizmasından ziyade büyümede rol alır.

Postnatal glukoz metabolizması

Doğumla birlikte, intrauterin yaşamda anneden sağlanan glukoz yerine, aralıķlı enteral beslenmeye geçiş

ve de enerji kaynağında değişiklik olmaktadır. Doğum sonrası insülin baskılanırken, glukagon ve epinefrin artarak glikojenden glukoz salınımı ve glukoneogenez için enzimlerin uyarılması sağlanır. Aktifleşen glukoneogenez yolu ile laktat, gliserol ve amino asitlerden glukoz sentezi ile kan glukoz düzeyleri sabit tutulmaya çalışılır. Erken beslenme sağlanırsa, glikojenoliz ve glukoneogeneze gereksinim kalmazken, beslenmenin sağlanamaması durumunda glikojenoliz devreye girer, ancak 6-12 saatlik bir süre sonunda depolar tükenir.

Keton cisimcikleri, yenidoğanda alternatif enerji kaynağıdır ve beyin keton cisimciklerini yakıt olarak kullanabilir. Bu durum, nörolojik işlevlerin korunması açısından önemlidir. Anne sütü ile beslenenlerde mama ile beslenenlere göre, kan glukoz düzeyleri daha düşük, keton cisimciklerinin oranı daha yüksektir (6). Preterm bebeklerde, glikojen ve yağ depolarının yetersiz olmasının yanı sıra, glukoneogenez ve ketogenez yolakları da göreceli olarak immatürdür.

Geçici yenidoğan hipoglisemisi

Göbek kordonunun klemlenmesiyle glukoz geçişi kesilir, ancak insülinin baskılanması tam olarak sağlanamaz. Bunun sebebi, yenidoğanlarda insülin salgılanmasının baskılanabilmesi için gerekli glukoz düzeyinin, daha düşük olmasıdır. Salınımı kesilmeyen fetal insülin, yaşamın ilk saatlerinde kan glukozunda düşüşe neden olur. Sağlıklı yenidoğanlarda, kan glukozu, doğum sonrası 2. saatte en düşük düzeylerine ulaşırken, normal düzeylere (70-100 mg/dL) ulaşması 2-3 gün alabilir (sıklıkla 24-48 saat) ve yenidoğanın geçici (geçiş) hipoglisemisi olarak adlandırılır (7). Baskılanmamış insülinin, keton cisimciklerinin oluşumunu da engellemesi nedeniyle, yenidoğanın geçici hipoglisemisi *hipoketotik hipoglisemidir* (8, 9) Geçici hipoglisemi, sağlıklı ve beslenen term yenidoğanlarda endojen kaynaklar aracılığı ile kompanse edilebilir ve sağlıklı term yenidoğanlarda hipoglisemi taraması gerekmez.

Hipoglisemi riski olan ve taranması gereken bebekler

Doğumdan sonra normal metabolik adaptasyon süreci geciken, yani hipoglisemi gelişme olasılığı olan bebeklerdir. Bu bebeklerin tanımlanmasında, anneye ve bebeğe ait nedenler yardımcı olur ki risk etmenleri olarak anılır.

Yenidoğan hipoglisemisinde risk etmenleri

- **Anneye ait nedenler**
 - Pregestasyonel ya da 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
 - İntrauterin büyüme kısıtlılığı
 - LGA ya da "small for gestational age" (gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı olan-SGA)
 - Postmatürite
 - Perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS)
 - Enfeksiyon
 - Polisitemi
 - Hipotermi
 - İlaç kullanımı (İV indometacin)
 - İmmün hemolitik hastalık (Rh uyumsuzluğu)
 - Konjenital kalp hastalıkları
 - Endokrin bozukluklar
 - Fizik inceleme bulgularında özellik
 - Hipoglisemili kardeş öyküsü
 - İyi beslenememe

Riskli bebeklerde hipoglisemi tarama zamanı ve süresi

Riskli bebeklerde hipoglisemilerin %80'i ilk 24 saatte, %19'u ise 24-48 saatte gözlenmiş ve bu bebeklerin %37'sinde ilk 3 ölçüm normal olmasına rağmen, sonrasında hipoglisemi atağı saptanmıştır (10). Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre fazla olan bebeklerin % 50'sinde, alınan tek bir kan örneğinin daha sonraki hipoglisemiyi dışlamak için yeterli olabileceği, yani ilk değerlerin hipoglisemiyi öngörmeye daha değerli olduğu, SGA bebeklerde ise, erken glukoz düzeylerinin daha sonra gelişebilecek hipoglisemiyi öngörmeye daha az güvenilir olduğu bildirilmektedir (11). Hipoglisemi açısından ilk ölçümlerin duyarlılık ve özgüllüğünün zayıf olması, SGA bebeklerde, başlangıçta normal olan kan glukoz düzeylerinin daha sonra düşebileceğini, bu nedenle taramaya daha uzun süre devam edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Tablo 1. Yaşamın ilk ayında insensibl sıvı kaybı ve idame sıvı gereksinimi

Geç Preterm, Term SGA, Diyabetik Anne Bebeği ve LGA Yenidoğanlarda Postnatal Glukoz Homeostazının Tarama ve Tedavisi	
Geç preterm (34-36 ^w) 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 İLK BİR SAAT İÇİNDE BESLE İlk beslenmeden 30 dakika sonra kan şekeri bak Başlangıç kan şekeri < 25 mg/dL Besle ve bir saat içinde kontrol et < 25 mg/dL → IV glukoz* 25-40 mg/dL → Tekrar besle/ gerekirse IV glukoz	4-24 saat 2-3 saat aralıklarla beslemeye devam et Her beslenmeden önce kan şekeri bak Kan şekeri < 35 mg/dL Besle ve bir saat içinde kontrol et < 35 mg/dL → IV glukoz* 35-45 mg/dL → Tekrar besle/ gerekirse IV glukoz
Rutin beslenme öncesi hedef kan şekeri ≥ 45 mg/dL	
* Glukoz dozu = 200 mg/kg (2mL/kg %10 dekstroz) ve/veya infüzyon hızı 5-8 mg/kg/dk (80-100 mL/kg/gün). Kan şekeri 40-50 mg/dL seviyesine ulaş	
Semptomlar: İrritabilite, tremor, jitteriness, abartılı Moro refleksi, tiz sesle ağlama, konvülsiyon, hipotoni, letarji, siyanoz, apne, beslenme güçlüğü	

Doğum sonrası ilk saat içinde beslenen bebekte, kan glukozu 30 dk sonra kontrol edilmeli ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin (AAP) önerilerine göre hareket edilmelidir (Tablo 1) (12). Normoglisemik değerler elde edilmesi durumunda, ölçüm 2-3 saat aralıklarla ve beslenme öncesi olacak şekilde tekrarlanmalıdır. Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre fazla olan bebeklerde 12 saatlik tarama süresince elde edilen değerler, SGA bebeklerde ise 24 saatteki değerler normale tarama sonlandırılabilir.

Glukoz ölçüm yöntemleri ve etkileyen etmenler

Riskli bebeklerde hipoglisemi taraması amacıyla, yatak başı test çubukları kullanılabilir. Yatak başı glukoz ölçüm testinde, sıklıkla peroksidaz yöntemi kullanılır. Bu yöntem ucuz ve pratiktir, ancak özellikle düşük glukoz konsantrasyonlarında, gerçek kan glukoz düzeylerinden belirgin farklılık gösterir ve güvenilir değildir (13). Tarama için yatak başı test çubukları ile peroksidaz yöntemi kullanılmış ise, sınıra yakın değer elde edildiğinde tanı, laboratuvarında glukoz oksidaz, dehidrogenaz ya da heksokinaz yöntemi ile yapılan ölçümle kesinleştirilmelidir. Ancak, taramada ölçülen düzey tedavi sınırında ise, kan örneği laboratuvara gönderildikten sonra sonuç beklenmemeli ve tedavi hemen başlanmalıdır. Hipogliseminin tanımlanmasında, heksokinaz yöntemi altın standarttır, ancak işlem süresinin uzun olması nedeniyle, tarama yöntemi olarak uygulanabilir değildir. Oksidaz yöntemi ile daha hızlı sonuç elde edilebilir, ancak ölçümün kullanılabilmesi için bebekte oksijenlenme ile ilgili sorun olmamalıdır. Ayrıca, damardan kan alma işlemi, işlemin tekrarlanma gereksinimi ve tekrarlayan

alımlar nedeniyle oluşabilecek kan kaybı bu yöntemlerin dezavantajlarını oluşturur.

lm yöntemi yanında, kan örneğinin alınma yeri de sonucu etkileyebileceği için, ölçümün nereden yapıldığı belirtilmelidir. Örneğin tam kan glukoz düzeyleri plazma glukoz düzeylerine göre, %10-15 oranında düşüktür. Arteriyel kan örneklerindeki glukoz konsantrasyonu, venöz ve kapiller örnekler göre hafifçe yüksektir. Kanda hematokrit artışı, bilirubin ve trigliserid yükseklığı 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 kaldırıırken, kan alma işlemini de kolaylaştırır. Ayrıca, tam kanın oda ısısında beklemesi halinde, örnekteki eritrositlerin glukozu metabolize etmesine bağlı olarak, glukoz düzeyinin düşebileceği unutulmamalıdır. Düşüş hızı sıklıkla 5-6 mg/dL/saat olarak kabul edilmekle birlikte, 20 mg/dL/saat'e kadar çıkabileceği bildirilmektedir (13, 14). Bu durumu önlemek için, örnekler florid içeren tüplere alınmalı ya da hemen alışılmayacaksa buzda saklanmalıdır.

Sürekli cilt altı glukoz izleme sistemleri özellikle yoğun bakım koşullarında, çok küçük pretermelerde kan alma işlemini azaltmak amacıyla kullanılabilir (15, 16). Kan glukozundaki değişim eğilimlerini gerçek zamanlı göstererek, daha ayrıntılı bilgi verir. Düşük kan glukoz düzeylerinde güvenilirliğinin az olması ve günde dört kez kalibre edilmesi gerekliliği dezavantajlarını oluşturur.

Yenidoğan hipoglisemisinde nedenler

Yenidoğanlarda hipoglisemi, glukoz üretiminde azalma ya da tkretiminde artış gibi iki ana nedenle ortaya çıkar. Glukoz retimindeki azalma, glikojen depolarının azlığı ve glukoneogenez yetersizliğine bağlı iken, artmış tüketim, insülin artışı ya da anaerobik glikolizise bağlıdır. Bazı durumlarda birden fazla mekanizma rol oynayabilir. Örneğin intrauterin büyüme kısıtlılığında (IUBK) gözlenen hipoglisemide, glikojen tkretiminde artış yanısıra, düşük glukoneojenik hız, perinatal hipoksi ve de göreceli büyük bir beyine sahip olunması nedeniyle, glukoz gereksiniminde artış rol oynayabilir.

Yenidoğanda kalıcı hipoglisemide olduğu gibi, geçici hipoglisemide de, özellikle SGA bebeklerde insülin artışın hipoglisemiden sorumlu olabilir (7). Hipoglisemili SGA bebeklerde hiperinsülinemi sıklığı, %10 ile 94 arasında değişmektedir (17). Kalıcı hipoglisemilerdeki hiperinsülinizm sıklığı ise ülkeden-ülkeye farklılık gs-

termekte olup 1/2500 ile 1/50000 arasında değişmektedir (18). Ülkemizde kesin sıklık bilinmemekle birlikte, akraba evliliğinin %20-25 civarında olması nedeniyle, daha fazla olması beklenebilir.

Yenidoğanda hipoglisemi semptomları

Hipoglisemik yenidoğanlar sıklıkla semptomsuzdur. İlişkilendirilen semptomlar, çoğunlukla nroglıkopeni ve otonom sistem aktivasyonuna bağlıdır ve semptom varlığı, kötü nrogeleşimsel gidişe işaret edebileceğinden, semptomlu bebeklerde hipogliseminin taranması ve tedavide gecikilmemesi, nörolojik zedelenme sürecinin engellenmesi açısından önem taşır. Ancak çoğu yenidoğan, çok düşük kan glukoz düzeyleri ile asemptomatik kalabilirken, bazıları, asemptomatik bebeklerdekine benzer ya da daha yüksek glukoz düzeyi ile semptomatik olabilir. Pretermelerde ise, semptom gözlenmeyebilir ya da maskelenebilir. Ayrıca, semptomların hipoglisemiye özgü olmaması, hipoglisemi ile ilişki kurulmasını güçleştirir. Semptomların hipoglisemi ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesinde, kan glukozu düzeltildiğinde semptomların kaybolması yardımcı olabilir ki, **Whipple triadı** olarak adlandırılmaktadır (19).

Hipoglisemi semptomları

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

Semptom varlığı ile hipoglisemik zedelenme ilişkisi

Kanda glukozun düşmesinin hemen ardından, alternatif kaynaklar devreye girebilirse, hipoglisemi klinik bulgu vermez. Bu evre, uygun metabolik adaptasyon ve biyokimyasal hipoglisemi evresi (1. evre) olarak adlandırılır. Kan glukozu dzletilmezse, alternatif kaynaklar tkeneceğinden letarji ve irritabilite gibi spesifik olmayan bulgular ortaya çıkar. Bu evre, metabolik adaptasyonun bozulduğu evredir (2. evre) ve müdahale edilebilir ise kalıcı zararlanma olmaz. Ancak, hipoglisemi devam ederse koma ya da konvülsiyon gibi ciddi klinik bulgu-

lar ortaya çıkar ki bu evre, metabolik adaptasyonun olmadığı evredir (3. evre) ve nörolojik zedelenme olasılığı yüksektir (20). Sonuçta, hipoglisemik bir yenidoğanda özellikle nörolojik semptomların eşlik etmesi, metabolik adaptasyonun sağlanamadığını ve zedelenme potansiyeli olduğunu gösterir. Bu nedenle semptomatik yenidoğanlarda hipogliseminin hızla düzeltilmesi gerekir.

Semptom varlığı ile nörogelişimsel sonuçların ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, %60'ı geçici hipoglisemili semptomatik term bebeğin, sekizinci gün yapılan manyetik rezonans (MR) incelemesinde, %94 oranında hemoraji ve infarkt saptanmış (%48 kortikal, %42 bazal ganglia), olguların %65'inde iki yaşında kognitif işlevlerde bozukluk ve epilepsi sıklığında artış gözlenmiştir (21).

Hipoglisemi ile nörogelişimsel bozukluk ilişkisi

Glukoz, beyin metabolizması için vazgeçilmez bir yakıttır ve hipogliseminin tetiklediği hücre zedelenmesinde hücrenin enerji karakteristiklerinde değişiklikler, N mentil D aspartik (NMDA) almalarının aktivasyonu, artmış serbest radikal üretimi ve apoptoz olmak üzere birçok mekanizmanın rol oynadığı ne sürülmektedir (21, 22). Ancak, hipoglisemik serebral zedelenme çok etmenli bir durum olarak ele alınmalıdır. Bu etmenler serebral kan akımı, serebral glukoz kullanımı ve laktat ve keton gibi alternatif substratların varlığıdır (5, 12, 21, 23, 24). Bu nedenle, serebral kan akımı ve glukoz temininin azaldığı hipoksik iskemik ensefalopati gibi durumlarda, hipoglisemi daha fazla zarar verebilir. Bunu destekler şekilde, hipoglisemik bebeklerde kordon kan gazında pH düşüklüğü, canlandırma uygulanması, entübasyon ve düşük Apgar skorunun kötü nörolojik sonuçlar açısından bağımsız değişkenler olduğu tanımlanmıştır (25). Ayrıca, yenidoğan ensefalopatisine eşlik eden hipogliseminin olumsuz motor ve bilişsel sonuçlara katkıda bulunduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (26, 27). Hipogliseminin uzun sürmesi ya da tekrarlamasının yanısıra, matürasyon ve büyüme durumunun da sonuçlar üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir (2, 3, 28). Gebelik yaşı 32 hafta altında 661 prematüre bebekle yapılan çalışmada, katkıda bulunabilecek diğer etmenler düzeltildiğinde, hipoglisemi (<47 mg/dL) süresi ve tekrarlıyor olması, 18. ayda azalmış mental ve motor gelişim skorları ile gcl bir korelasyon göstermektedir (2). Daha az şiddetli ancak tekrarlayan hipoglisemiler, uzun vadeli olumsuz etkiler açısından, şiddetli ve tek bir hipoglisemik atağa göre daha önemli olabilir. Yenidoğan döneminde tekrar-

layıcı hipoglisemisi olan bebekler, 3,5 ve 5 yaşlarında, tek ve ciddi hipoglisemik atak geirenlerle karşılaştırıldığında, gelişim skorları daha düşük bulunmuştur (3). LOLLIPOP çalışmasında, gebelik yaşı 32-36 haftalar arasında olan hipoglisemik prematüre bebeklerin sonuçlarına etkili olan etmenler araştırılmış ve yenidoğan dönemindeki hipogliseminin, dört yaşında gelişimde gecikme ile birlikte olduğu ve çoklu varyans analizinde etkili etmenlerin, hipoglisemi ve SGA olduğu, SGA dışarında bırakıldığında, hipogliseminin yine de etkili olduğu gösterilmiştir (28).

Ancak hipoglisemi düzeyi ya/ya da süresi ile zarar riski arasındaki ilişki halen tam olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada 1990-1991 yılları arasında doğan ve hipoglisemisi (<45 mg/dL)  gün y da daha fazla devam eden, gebelik yaşı 32 haftanın altındaki yenidoğanlar, bakım koşulları; gebelik yaşı; doğum ağırlığı açısından eşleştirilen ve hipoglisemisi olmayan kontrollerle 2 ve 15 yaşlarında karşılaştırıldığında, gelişimsel ya da fiziksel engellilik açısından aralarında hiçbir farklılık saptanmamıştır (29). Yakın zamanda yayınlanan, preterm, geç preterm ve term bebekleri kapsayan geniş tabanlı bir başka çalışmada ise, perinatal etmenler düzeltildiğinde erken geçici hipoglisemisi olan bebeklerin, 10 yaşındaki akademik performanslarının normoglisemik bebeklerden daha kötü olduğu bildirilmektedir (30).

Hipoglisemik yenidoğana yaklaşım

Sıklıkla ilk 48 saat içinde gözlenen ve inceleme gerektirmeyen yenidoğanın geçici (geçiş) hipoglisemisi ile, daha fazla tetkik ve tedavi gerektiren ve geçici olmayan hipoglisemiyi ayırtetmek zor olabileceğinden, Endokrin Topluluğu, ilk 48 saat içinde sadece kan glukoz düzeyinin korunmasını, etiolojik araştırmanın daha sonra yapılmasını önermektedir (7). Bu nedenle riskli bebeklerde, ilk 48 saatteki yaklaşım, erken beslenme (zellikle anne sütü ile) ve hipoglisemi semptomları açısından yakın izlem şeklinde olmalıdır. Yaşamın ilk saatlerinde erken beslenme, fetal dönemden yenidoğan döneminde geçişte kan glukozunun uygun şekilde sürdürülmesini sağlarken, semptomların farkedilmesi, uygun girişim ile zararın önlenmesi için gereklidir.

Yaşamın ilk günlerinde salgılanan kolostrumun miktarı ve karbonhidrat içeriği az olmasına rağmen, yağ içeriği yüksektir ve içerdiği yağ asitlerinin parçalanması ile ketonlar oluşmaktadır. Ketonlar, açlık ya da hipoglisemi sırasında, yenidoğan beyni için alternatif bir yakıttır ve beyni hipogliseminin zararlı etkilerinden korumaktadır. 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 (31). 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. Bu nedenle hipoglisemi riski olsun olmasın, tüm bebeklerin erken ve anne sütü ile beslenmesinin sağlanması için özel çaba sarf edilmelidir.

Doğum sonrası erken dönemde, bebekleri hipogliseminin zararlı etkilerinden korumayı hedeflerken, gerekli olmayan araştırma ve tedaviden de korumak gerekir. Gerekli olmayan bir değerlendirme ile bebek anneden ayrılmak zorunda kalabilir ve bu durum anne sütü ile sağlanabilecek adaptasyonun bozulmasına, mama ile beslenmeye geçişe, damar yolu açılmasına ve bebeğin gereksiz yere hastanede yatışına sebep olabilir. İki çalışmanın değerlendirildiği Cochrane metaanalizinde hipoglisemisi olan yenidoğanlarda, tedavide %40 dekstroz jel kullanımının, anne ile bebeğin ayrılmasını önlediği ve plasebo jel ile karşılaştırıldığında, taburcu edildikten sonra anne sütü ile beslenme oranını arttırdığı bildirilmektedir (32). Yenidoğan dönemi ya da düzeltilmiş ikinci yaşta, yan etkisine dair bir kanıt bulunmamıştır ve hipogliseminin birinci basamak tedavisinde önerilebileceği bildirilmektedir (33). Ancak henüz Türkiye’de bulunmamaktadır. Dekstroz jel kullanımının, yenidoğan hipoglisemisinde sadece tedavi amaçlı değer, koruyucu olarak da etkinliği araştırılmış, riskli bebeklerde doğum sonrası ilk saatte kullanımının (0,5 ml/kg ya da 200 mg/kg) yenidoğan hipoglisemisi ve yoğun bakıma yatışları önlediği gösterilmiştir (34, 35)

Girişimsel eşik değer ve tedavi ile ulaşılması istenen (hedef) değerler

Son yıllarda, hipoglisemi tedavisi ile ilgili olarak, “girişimsel eşik değer” kavramı üzerinde durulmaktadır (1). Girişimsel eşik değer, var olan 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. Girişimsel eşik değer, müdahale gereksinimini belirlemek için kullanılan bir değerdir. Tanısal

nemi bulunmaz ya da olumsuz nörolojik sekeller için prediktif değerdir.

Klinik nemi olan hipogliseminin tanımı, yenidoğanlarda en karışık ve tartışmalı konulardan biri olmaya devam etmektedir (1). Uzlaşı olmamakla birlikte, eşiğin 47 mg/dL olarak kabul edilmesi yaygın bir görüştür. İleriye dönük bir kohort çalışmada (CHYLD alışması) hipoglisemik (kan glukozu <47 mg/dL) term ve geç preterm bebeklerde (n=216) kan glukoz düzeyinin 47 mg/dL’nin üstünde tutulmasının, iki yaşında nörogelişimsel sonuçlarda bozukluğa yol amadığı bildirilmektedir (36).

Ancak, yenidoğan hipoglisemisinin tanımı ile ilgili fikir birliğine varılmamış olması gibi hangi değerde nörolojik zedelenme ve kalıcı beyin hasarı gelişebileceği ve en iyi yönetimin ne olduğu konusu da açık değerdir (37). Kanıtlar kohort ve olgu kontrol çalışmalarıdır, bu da kanıtların gücünü azaltmaktadır.

Her bebeğe uygulanabilen tek bir eşik değer belirlemek mümkün değerdir (38). Daha önce belirtildiği gibi bireye özgü değer (ler), adaptasyon yanıtı, etkileyen etmenler ve alta yatan patolojilere bağlı olarak değerşebilir. Ancak, var olan bilgiler ışığında, yenidoğan izlemi yapılan her birimin, hipoglisemi riski olan ve kalıcı hipoglisemili bebekler için belirlenmiş bir yaklaşım ve tedavi protokolü olmalıdır. Bu protokolde, girişimsel eşik değerler ve hedef değerler yer almalıdır. Bu değerlerin belirlenmesinde Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Pediatric Endokrin Topluluğu’nun (PES) nerileri dikkate alınabilir (9, 12).

Amerikan Pediatri Akademisi’nin riskli bebeklerde ilk 24 saatteki eşik ve hedef değerler için nerileri aşağdaki tabloda görülmektedir (Tablo 1). Tabloda görülebileceği gibi, riskli bebeklerde ilk 24 saat için yaklaşım ve tedavide kullanılan eşik ve hedef değerler, bebeğin semptomlu olup olmamasına göre değerşiklik göstermektedir. İlk 24 saatteki girişimsel eşik değer, bebeğin semptomatik olması durumunda 40 mg/dL iken, asemptomatik olduğunda ilk 4 saatte 25 mg/dL, 4-24 saat aralığında ise 35 mg/dL olarak kabul edilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi, riskli bebeklerde ilk 1 saat içinde beslenme ve 30 dk sonra kan glukozu kontrolünü, ilk ölçümde kan glukozu 25 mg/dL’nin altında ise beslenmenin tekrarlanmasını, ikinci ölçümde de 25 mg/dL’nin altında ise İV tedavi başlanması önerirken, ilk ölçümü 25-40 mg/dL aralığında olanlarda beslenmenin bir kez daha tekrarlanmasını ve kontrolde yükselmiyor ise İV teda-

vi başlanmasını önermektedir. Postnatal 4-24 saat aralığında olanlarda ise, 2-3 saat aralıklarla beslenmenin sağlanmasını ve beslenme öncesi yapılan ilk ölçümün 35 mg/dL'nin altında olması durumunda beslenmenin tekrarlanıp 1 saat içinde kontrolünü önermekte, kontroldeki ölçüm değeri 35 mg/dL'nin altında ısrar edenlerde İV tedavi başlanmasını, 35-45 mg/dL aralığında olanlarda ise beslenmenin tekrarlanmasını, aynı düzeyde devam etmesi durumunda İV tedaviyi önermektedir.

Amerikan Pediatri Akademisi'nin yaklaşımı ilk 24 saat için ayrıntılı olarak belirtilirken, 24-48 saatlik bebeklerde sadece glukoz düzeyinin 45 mg/dL'nin üzerinde tutulması önerilmektedir. Pediatrik Endokrin Topluluğu ise, çocuk ve erişkinlerle yapılmış çalışmalarda, nöroglikopenik eşik değerinin (bozulmuş beyin işlevi açısından) 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 ve kalıcı hipoglisemili bebeklerde aşağıda belirtilen girişimsel eşik değerler ve hedef değerler kullanılabilir.

Girişimsel eşik değerler:

- Asemptomatik bebeklerde, postnatal ilk 4 saatte beslenmeye rağmen kan glukozunun 25 mg/dL, 4-24 saat aralığında 35 mg/dL, 24 saatten sonra ise 50 mg/dL'nin altı olarak alınması.
- Semptomatik bebeklerde ise, ilk 24 saatte 40 mg/dL, 24 saatten sonra ise 50 mg/dL'nin altı olarak kabul edilmesi.

Hedef (tedavi ile ulaşılması istenen) değerler:

- Postnatal ilk 48 saatte beslenme öncesi 50 mg/dL, 48 saat sonrası için riskli bebeklerde 60 mg/dL, kalıcı hipoglisemili olgularda ise 70 mg/dL'nin üstünde olması olarak kabul edilebilir.

Hipoglisemide İV tedavi

Kan glukozu eşik değerin altında olan ve beslenme ile yükseltilemeyen durumlarda ya da hipoglisemi ile ilişkilendirilen semptomların varlığında İV tedavi başlanmalıdır. İntravenöz tedavi başlansa bile, beslenme ihmal edilmemeli, enteral beslenmenin kan glukozunda daha dengeli bir artış sağlayabileceği unutulmamalıdır. Tedavi başlanması ya da değişiklik sonrasındaki kontroller, hasta başı ölçüm yöntemi (tam kan glukozu) ile yapılabilirse de, tedavi kararı ya da değişikliği gerektiren durumlardaki ölçümler, laboratuvar yöntemi ile doğrulanmalıdır. Ölçümün hangi yöntem ile yapıldığı belirtilmelidir.

Semptom varlığında, İV glukoz tedavisi 6-8 mg/kg/dk hızında infüzyon ile birlikte, 2 mL/kg %10 dekstroz (200 mg/kg) minibolus verilmesi şeklinde uygulanır. Semptom eşlik etmiyor ise, sadece İV infüzyon yeterlidir. Kan glukoz düzeyinin kontrolü, İV tedavi başladıktan 30 dk sonra yapılmalı ve hedef düzeye ulaşılıp ulaşılmadığı kontrol edilmelidir. Semptomların devam etmesi durumunda bolus tekrarlanmalıdır. Glukoz infüzyonu almakta olan bir bebekte, semptom eşlik etmiyor ancak hedef düzeye ulaşılmamış ise, glukoz infüzyon hızı 2 mg/kg/dk olacak şekilde artırılmalı ve 30 dk sonrasında ölçüm tekrarlanmalıdır. Hedef düzeye ulaşılana kadar glukoz infüzyon hızı her seferinde 2 mg/kg/dk olacak şekilde artırılmalıdır. Hedef düzeye ulaşıldığı zaman, bir 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.

İnfüzyon ani kesilmemeli ya da hızlı azaltılmamalıdır. Verilen hızda kan glukoz düzeyinin hedef düzey civarında stabilizasyonun sağlanması durumunda, beslenebilen bebekte infüzyon hızı 2 mg/kg/dk olarak azaltılmaya başlanmalıdır. İnfüzyon hızı azaltılmışsa 30 dk sonra kontrol edilmeli, düzey hedef değerde ise, beslenme durumuna göre 4 ya da 6 saat sonra ölçüm tekrarlanmalıdır. İkinci ölçümde hedef düzeyde bulunursa, infüzyon hızının azaltılmasına (2 mg/kg/dk) devam edilmelidir. Beslenebilen bebeklerde glukoz infüzyon hızının 3-5 mg/kg/dk'ye inmesi durumunda da infüzyon sonlandırılabilir. İnfüzyon hızında hem artış hem de azaltmalar belirtilen şekilde kademeli olarak yapılmalı, hızlı azaltma ya da kesilme uygulanmamalıdır. 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, kalıcı, ciddi ya da uzamış hipoglisemisi olan bebeklerde ise 6 saatlik açlık sonrası kan glukoz düzeylerinin >60 mg/dL saptanması durumunda bebekler taburcu edilebilirler (7).

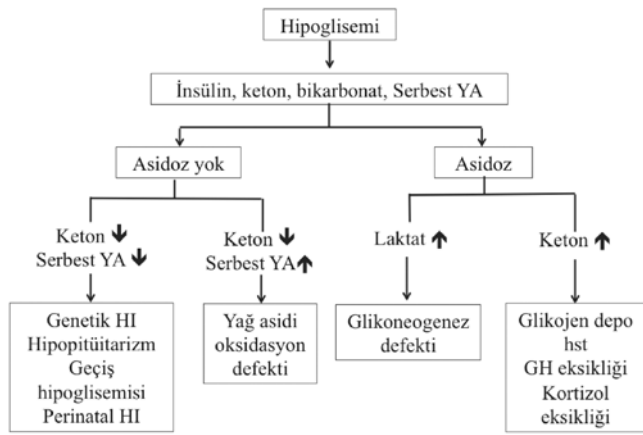
Hipoglisemide ileri inceleme ne zaman yapılmalı

Aşağıdaki durumların varlığında kalıcı hipoglisemi açısından tanıya yönelik inceleme gerekir. Ancak araştırmaya yönelik inceleme 48 saatten sonra yapılmalıdır.

- Kan glukozunun ilk 48 saatte 50 mg/dL, 48 saatten sonra ise 60 mg/dL'nin üstünde sürdürülememesi
- Hipogliseminin ciddi, dirençli ya da uzamış olması
- Konjenital hipoglisemi açısından aile öyküsü olması
- Dismorfik bulguların varlığı (sendromik hipoglisemiler)

Tablo 2. Ek tedavide kullanılan ilaçlar

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



Şekil 1. Geçici olmayan hipoglisemide tanısal yaklaşım (9)
HI: hiperinsülinizm; YA: yağ asitleri

Ciddi hipoglisemi: Semptomların eşlik ettiği hipoglisemi.

Dirençli hipoglisemi: Yüksek glukoz infüzyonuna gereksinim duyulan hipoglisemi. 24 saat süre boyunca glukoz gereksinimi 8 mg/kg/dk'nın üstünde ise insülin düzeyi bakılması önerilmektedir (39). Gereksinim daha yüksek düzeylerde ise, ayırıcı tanı açısından diğer incelemelerin yapılması tartışılmalıdır.

Uzamış hipoglisemi: Hipogliseminin 5-7. günden sonra da devam etmesi olarak tanımlanabilir. Uzamış hipoglisemi geçici ya da 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 (40, 41). Uzun süre devam eden, kendiliğinden düzelmeyen ve IV glukoz ek tedavi gerektiren hipoglisemi ise kalıcı hipoglisemi olarak adlandırılır (örneğin konjenital hiperinsülinizm olguları). Bu durumlarda hipogliseminin ayırıcı tanısı, ek tedavi kararı ve bebeğin izlemi çocuk endokrin bölümü ile birlikte planlanmalıdır. Ek tedavi

gerektiren durumlarda kullanılacak ilaçların listesi aşağıdaki tabloda yer almaktadır (Tablo 2).

Sendromik hipoglisemiler: Hipoglisemiye dismorfik bulgular da eşlik ediyorsa sendromik hipoglisemiler akla gelmelidir.

Beckwith Wiedemann Sendromu,

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

Ayrıcı tanı açısından yapılacak laboratuvar incelemeleri ve ek tedavide kullanılan ilaçlar

Ayrıcı tanıya yönelik laboratuvar incelemeleri için kan örnekleri, hipoglisemi sırasında alınmalıdır. Enteral beslenenlerde, 6 saatlik beslenmeme periyodu ardından, parenteral glukoz infüzyonu alanlarda ise, plazma glukoz düzeyinin 50 mg/dL'nin altında bulunduğu herhangi bir zamanda yapılabilir.

Ayrıcı tanı için kan glukozu yanında, insülin, kan gazı, laktat ve pirüvat düzeyleri, beta hidroksibütirat ya/ya da asetoasetat düzeyleri, amonyak, plazma serbest yağ asitleri, kan/idrar amino asitleri, açıl karnitin düzeyleri, kortizol, C peptid ve idrar organik asit düzeyleri yardımcı olur. Çocuk endokrin Topluluğu'nun tanısal yaklaşım için akış şeması Şekil 1'de görülmektedir (9). Kalıcı ve sendromik hipoglisemilerde ek olarak genetik inceleme gerekebilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; 105: 1141-5.
2. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. *BMJ* 1988; 297: 1304-8.
3. 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: 492-8.
4. 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.
5. Rozance PJ, Hay WW Jr. Describing hypoglycemia—definition or operational threshold? *Early Hum Dev* 2010; 86: 275-80.
6. 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.
7. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015; 166: 1520-5.
8. Adamkin DH. Metabolic screening and postnatal glucose homeostasis in the newborn. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 385-409.
9. Thornton PS, Stanley CA, DeLeon DD, 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.
10. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr* 2012; 161: 787-91.
11. Croke J, Sullivan M, Ryan-Drover A, Randell E, Andrews W, Aziz K. Two hour blood glucose levels in at-risk babies: An audit of Canadian guidelines. *Paediatr Child Health* 2009; 14: 238-44.
12. Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127: 575-9.
13. 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 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. p1437.
14. Rozance PJ. Pathogenesis, screening, and diagnosis of neonatal hypoglycemia. *UpToDate* Sep 08, 2016.
15. Baumeister FA, Rolinski B, Busch R, Emmrich P. Glucose monitoring with long-term subcutaneous microdialysis in neonates. *Pediatrics* 2001; 108: 1187-92.
16. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger DB. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F307-10.
17. Kumar J, Singh A. A brief review of hyperinsulinism in small for gestational age infants. *JMSCR* 2017; 5: 15379-83.
18. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19: 57-68.
19. Whipple AO, Fratz DK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg* 1935; 101: 1299-310.
20. Hawdon JM. Neonatal hypoglycemia: Are evidence-based clinical guidelines achievable? *NeoReviews* 2014; 15: e91-8.
21. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008; 122: 65-74.
22. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 169-75.
23. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate* 2006; 90: 74-86.
24. Adamkin DH. Late preterm infants: severe hyperbilirubinemia and postnatal glucose homeostasis. *J Perinatol* 2009; 29: S12-7.
25. Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics* 2004; 114: 361-6.
26. Tam EWY, Haeusslein LA, Bonifacio SL, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr* 2012; 161: 88-93.
27. Nadeem M, Murray DM, Boylan GB, Dempsey EM, Ryan CA. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr* 2011; 11:10.
28. 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: e265-72.
29. Tin W, Brunskillucas G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent “hypoglycemia” in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 130: e1497-503.
30. Kaiser JD, Bai S, Gibson N, et al. Association between transient newborn hypoglycemia and fourth-grade achievement test proficiency a population-based study. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 913-21.
31. 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.
32. 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; 5: CD011027.

33. 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.
34. Hegarty JE, Harding JE, Gamble GD, Crowther CA, Edlin R, Alsweiler JM. prophylactic oral dextrose gel for newborn babies at risk of neonatal hypoglycaemia: a randomised controlled dose-finding trial (the Pre-hPOD Study). *PLoS Med* 2016; 13: e1002155.
35. 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.
36. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, et al. Neonatal glycaemia and neurodevelopmental outcomes at two years. *NEJM* 2015; 373: 1507-18.
37. McGowan JE. Commentary, neonatal hypoglycemia. Fifty years later, the questions remain the same. *Neoreviews* 2004; 3: E363.
38. Canadian Pediatric Society. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2004; 9: 723-40.
39. Arya VB, Senniappan S, Guemes M, Hussain K. Neonatal hypoglycemia. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 58-65.
40. Collins JE, Leonard JV, Teale D, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycemia in small for dates babies. *Archs Dis Child* 1990; 65: 1118-20.
41. 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: 207-12.