

Yenidoğanlarda hiperglisemi sıklığı ve nedenleri

The prevalence and causes of hyperglycemia in newborns

Yaşar Şen*, Neşe Kurt, Yaşar Doğan, Saadet Akarsu, Denizmen Aygün

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, *Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: Yenidoğan bebeklerde hiperglisemi sıklığını ve gelişiminde etkili olan etmenleri ortaya koymak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak - 1 Temmuz 2007 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Yenidoğan Birimi'nde plazma glukoz düzeyi ≥ 150 mg/dl bulunan yenidoğanlar kabul edildi. Olguların doğum öncesi, doğum sırası, doğum sonrasındaki özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, glukoz enfüzyon hızları, aldıkları diğer tanıları, tedavileri ve seyirleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışma süresince izlenen toplam 435 hastadan 13'ünde (%2.9) hiperglisemi tespit edildi. Bu oran parenteral sıvı alan yenidoğanlarda %4,5'e ulaştı. Hiperglisemi sıklığı erken doğmuş bebeklerde %5,2, düşük doğum ağırlığı olanlarda %6,5, çok düşük doğum ağırlıklarında %13,9 ve aşırı derecede düşük doğum ağırlığı olanlarda ise %30,8 bulundu. Hiperglisemili olguların tanı alma yaşı $4,2 \pm 4,1$ gün, gebelik haftası $33,2 \pm 5,1$ hafta ve doğum ağırlıkları $2248,46 \pm 1450,62$ gram idi. Tanı anında ortalama plazma glukoz düzeyi $398,53 \pm 170$ mg/dl iken, damardan glukoz enfüzyon hızı $4,8 \pm 2,0$ mg/kg/dak bulundu. Kan glukoz düzeyleri yaklaşık $15,8 \pm 10,8$ saatte normale döndü. Hiperglisemili olgularda hiperglisemiye eşlik eden sorunların başında erken doğum, doğum asfiksisi, respiratuvar distres sendromu ve sepsis gelmekteydi.

Çıkarımlar: Hiperglisemi, yenidoğanlarda hastalanma ve ölüm açısından önemli bir risk etmeni olarak kabul edilmektedir. Yenidoğan bebeklerde doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça hiperglisemi sıklığı artmaktadır. Damardan glukoz enfüzyonu uygulanan tüm bebeklerin, glukoz düzeyleri sabit olana kadar kan glukoz düzeyleri yakından takip edilmelidir. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 55-8*)

Anahtar kelimeler: Düşük doğum ağırlığı, erken doğmuş, hiperglisemi, yenidoğan

Summary

Aim: The prospective study was performed to determine the prevalence and risk factors of hyperglycemia to newborns admitted in the neonatal unit.

Material and Method: The newborns that had blood glucose levels >150 mg/dl and referred to the Neonatal Unit, Medical Center of Fırat University, between January 1 - July 1, 2007 were enrolled in the study. Prenatal, natal, and postnatal histories, examination and laboratory findings, glucose infusion rates, other diseases diagnosed and, treatments received, duration of hyperglycemia, and prognosis of newborns with hyperglycemia were assessed.

Results: The prevalence of neonatal hyperglycemia was 2.9% during the study period. Its prevalence rates were 4.5%, 5.2%, 6.5%, 13.9%, and 30.8%, respectively in newborns receiving parenteral glucose infusion, preterm, low birthweight, very low birthweight, and extremely low birthweight infants. The mean diagnosis age, mean gestational age, and mean birth weight of those hyperglycemic neonates were 4.2 ± 4.1 days, 33.2 ± 5.1 weeks and 2248.46 ± 1450.62 g, respectively. The mean blood glucose level and mean intravenous glucose rate at the time of diagnosis was 398.53 ± 170 mg/dl, and 4.8 ± 2.0 mg/kg/min, respectively. The mean duration of hyperglycemia was 15.8 ± 10.8 hours. The most important risk factors associated with neonatal hyperglycemia were maturity, birth asphyxia, respiratory distress syndrome and sepsis, respectively.

Conclusions: Hyperglycemia has become a significant risk factor for morbidity and mortality during the neonatal period. The prevalence of hyperglycemia increases in newborn babies, as the birthweight and gestational age of neonates decrease. Blood glucose levels should be monitored daily in all infants who receive intravenous glucose infusions until blood glucose concentration becomes stable. (*Türk Arch Ped 2008; 43: 55-8*)

Key words: Hyperglycemia, newborn, premature, small gestational age

Giriş

Glukoz yenidoğanların beyin gelişimi ve büyümesi için hayati bir öneme sahiptir. Glukoz metabolizmasının herhangi bir aşamasında ortaya çıkan aksaklık hipo veya hiperglisemiye

neden olmaktadır (1). Yenidoğan bebeklerde damardan 4-6 mg/kg/dak hızında glukoz verilirken plazma glukoz değerinin 150 mg/dl üzerinde olması hiperglisemi kabul edilir (2). Yenidoğan hiperglisemisi (YH) çoğunlukla geçici bir durum olup, çok nadir olarak kalıcı "diabetes mellitus"un bir belirtisi olabi-

lir. Bazen de ozmotik diürezli glüközürü, elektrolit dengesizliği, ventrikül içi kanama (VİK), immün baskılanma, sepsis ve ölüm ile, nadiren erken doğum retinopatisi ve zeka geriliği gibi uzun dönem komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir (3-6).

Ülkemizde YH ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada yenidoğan biriminde izlenen bebekler arasında hiperglisemi sıklığının ve gelişiminde etkili olan etmenlerin ortaya konulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

İleriye yönelik çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Birimi'ne 1 Ocak 2007-1 Temmuz 2007 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle yatırılan bebekler alındı. Kardiyopulmoner ölüm ve ağır derecede doğuştan anomali ile getirilen bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Yenidoğan birimine kabul edilen tüm bebeklerde önce glüköz oksidaz yönteminde hareketle üretilmiş olan kan şekeri ölçüm çubuğu (Accu-check Go - Roche) aracılığı ile kapiler kan glüközü ölçüldü. Kan glüköz düzeyi >150 mg/dl bulunan bebeklerde hiperglisemi tanısını kesinleştirmek için plazma glüközü aeroset otomatik analizöründe merkez biyokimya laboratuvarında değerlendirildi. Bu yöntemle plazma glüközü >150 mg/dl bulunan bebeklere YH tanısı konuldu (2, 4). İzlemede glüköz düzeyleri ilk 48 saatte her 4 saatte bir, takip eden 7 günde ise 12 saatte bir ya da hiperglisemi düzeline kadar izlendi. Hiperglisemili olguların tanı yaşı, gebelik haftası, doğum ve tanı anındaki ağırlıkları, boyları, vücut ısıları, annenin aldığı ilaçlar, diyabet öyküsü, tanı öncesi ve sonrası aldığı klinik tanılar, glüköz enfüzyon hızı (GİH), ilave verilen ilaçlar, laboratuvar bulguları, hiperglisemi için uygulanan tedavi ve hipergliseminin normoglisemiye dönüş süresi kaydedildi.

Hastalara ait veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak verildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 10 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar için ki kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresince yenidoğan biriminde izlenen toplam 435 hastadan 13'ünde (%2,9) hiperglisemi tespit edildi. Bu oran damar yoluyla sıvı alan yenidoğanlar arasında %4,5'e (13/287) ulaştı. Hiperglisemi sıklığı erken doğmuş bebeklerde %5,2, düşük doğum ağırlığı (DDA <2500 g) olanlarda %6,5, çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA <1500 g) olanlarda ise %13,9 ve aşırı derecede DDA (ADDA <1000 g) ise %30,8 bu-

lundu (Tablo 1, 2). Gebelik haftasına göre uygun doğum ağırlığı (UDA) ve fazla doğum ağırlığı (FDA) olanlarda YH oranı daha azdı. Kız ve erkekler arasında hiperglisemi oranları ve diğer bulgular açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2). Olguların gebelik haftaları 33,2 \pm 5,1 hafta, doğum ağırlıkları 2 248,46 \pm 1 450,62 gramdı ve hiperglisemi tanısı 4,2 \pm 5,1 günde konuldu. Tanı anında ortalama plazma glüköz düzeyi 398,53 \pm 170,19 mg/dl (243-750 mg/dl) iken, damardan glüköz enfüzyon hızı 4,8 \pm 2,0 mg/kg/dak idi.

Hiperglisemiye eşlik eden sorunlar sırasıyla; erken doğum (4 olgu \leq 28 hafta, 3 olgu 29-36 hafta, 2 olgu 37 hafta), doğum asfiksisi (5 olgu), respiratuvar distres sendromu RDS (2 olgu), hipernatremik dehidratasyon (2 olgu) ve sepsis (1 olgu) gelmekte idi. Olguların dördü sezaryenle doğmuştu. Bir olgu fazla doğum ağırlıklı idi ve annesinde gebelik diyabeti vardı. Altı hastaya (%46,2) 0.05 Ü/kg/sa dozunda insülin enfüzyonu (25 ml %0,9 NaCl sıvısına 5 Ü kristalize insülin konularak, ayrı bir damar yolundan) verildi. Kan glüköz düzeyleri 15,8 \pm 10,8 saatte (6-40 saat) normale dönmüştü. Olgulardan birisi VİK'den (erken doğmuş+RDS'li olgu), diğeri ise ketotik olmayan hiperglisemiden kaybedildi.

Tartışma

Yenidoğan döneminde normal büyüme ve beyin gelişimi için, glüköz desteğinin ve metabolizmasının çok büyük önemi vardır (7). Yenidoğan hiperglisemisi hastalık ve ölüm açısından önemli bir risk etmeni kabul edilmektedir (3-6).

Yenidoğan hiperglisemisi genellikle geçici bir durum olup, daha çok erken doğmuş ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülmektedir (3, 6). Bu bebeklerin çoğu beslenmedeki gecikmelerden dolayı parenteral glüköze ihtiyaç duymaktadır (9). Hiperglisemi gelişiminde yüksek oranda glüköz enfüzyonu (6 mg/kg/dak), sepsis, asfiksi ve RDS gibi risk etmenleri rol oynamaktadır. Erken doğmuş bebeklerde glüköz düzenleyici düzeneği sistemi olgunlaşmamış olduğu için glüköz entoleransı ve hiperglisemi çok daha kolay gelişebilmektedir

Tablo 1. Gebelik haftasına göre hiperglisemi oranları

Gebelik haftası			
	Zamanında doğmuş bebek (n=261)	Erken doğmuş bebek (n=174)	Toplam (n= 435)
YH, n	4	9	13
(%)	(1,5)	(5,2)	(2,9)

YH: Yenidoğan Hiperglisemisi

Tablo 2. Doğum kilosuna göre hiperglisemi oranları

	DDA (n=108)	ÇDDA (n=43)	ADDA (n=13)	UDA (n=283)	FDA (n=44)	Toplam (n=435)
YH, n	7	6	4	5	1	13
(%)	6,5	13,9	30,9	(1,8)	(2,3)	(2,9)

YH: Yenidoğan Hiperglisemisi, DDA: Düşük Doğum Ağırlığı, ÇDDA: Çok Düşük Doğum Ağırlığı, ADDA: Aşırı Derecede Düşük Doğum Ağırlığı, UDA: Uygun Doğum Ağırlığı, FDA: Fazla Doğum Ağırlığı

(4,7,10-13). Ancak ÇDDA bebeklerde yüksek GİH olmaksızın hiperglisemi görülebilmektedir (14). Bu bebeklerde hiperglisemi gelişiminde insülin salgılanmasında azalma, karaciğer glüköz üretiminde artma ve stres hormonlarında artış rol oynamaktadır (2,7,9,15,16). Normoglisemik bir bebekte ise GİH'de değişiklik yapılmadan ortaya çıkan hiperglisemi, sepsisin bir belirtisi olabilir (5). Sepsiste stres yanıtı (epinefrin ve kortizol artışı), insülin salınımı ve periferik glüköz kullanımında azalma hiperglisemi için ileri sürülen mekanizmalardır (17).

Literatürde gebelik yaşına bakılmaksızın hiperglisemi için DDA birinci, erken doğum ise ikinci derecede risk etmeni kabul edilmektedir (6, 18). Fakat bunun tersini savunan (erken doğum ilk, DDA ikinci) çalışmalar da bulunmaktadır (6,18). Bizim çalışmamızda ilk sırayı DDA, ikinci sırayı ise erken doğmuş bebekler almaktaydı.

Hiperglisemi sıklığı ile doğum ağırlığı arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Doğum ağırlığı >2000 gr olanlarda hiperglisemi oranı %2 iken, DDA'larda %45 ve ÇDDA'da ise %80 olarak bildirilmiştir (19). Diğer çalışmalarda ise YH sıklığı %0,9-2, ÇDDA'da %2,9 ve damardan glüköz alanlarda %5-5,5 (damardan glüköz alan ÇDDA'da %20-40) arasında bulunmuştur (4, 5, 11, 12). Çalışmaya katılan olgularımız arasında YH sıklığı %2,9 iken, damardan glüköz alanlarda %4,5, erken doğmuş bebeklerde %5,2, DDA'da %6,5, ÇDDA'da %13,9 ve ADDA olanlarda ise %30,8 idi. Doğum ağırlığı azaldıkça literatürdekine benzer bir şekilde YH sıklığında artış gözlemlendi. Çalışmalarda ortaya çıkan sayısal farklılıklar, Soghier ve ark.'larının da (20) belirttikleri gibi hastaların seçiminde ve hiperglisemi tanısında kullanılan ölçütlerin benzer olmasından kaynaklanmaktadır.

Yenidoğanda nadir görülen diğer bir hiperglisemi nedeni geçici veya kalıcı yenidoğan diyabetidir. Bu tanı hayatın ilk ayında iki haftayı geçen dirençli hiperglisemi varlığında akla getirilmelidir (10). Olgularımız arasında yenidoğan diyabet tanısı alan yoktu.

Çalışmamızda GİH yüksek olmamasına rağmen bazı olgularda hiperglisemi gözlemledik. Bu durum strese bağlı insülin karşıtı hormonların (epinefrin ve kortizol) artması ve er-

ken doğmuş bebeklerde glüköz enfüzyonuna insülin yanıtında azalma ile açıklanabilir (21).

Çeşitli ilaçların yenidoğanlarda hiperglisemiye neden olduğu bilinmektedir (22, 23). Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan hiperglisemi ile yüksek GİH (>6-8 mg/kg/dk), steroid, diazoksit, aminofilin gibi ilaçların kullanımı ve total parenteral beslenme arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (5,10,24). Yenidoğan hiperglisemisi tanısı alan hastalarımızın hiç birisinde hiperglisemiye neden olabilecek ilaç kullanılmamış ve total parenteral beslenme yapılmamıştı.

Pati ve ark.'ları (12) çalışmasında, hiperglisemili olguların ortalama gebelik yaşları 29,54±4,18 hafta ve doğum ağırlıkları 1484,54±518,2 gram iken, olgularımızın gebelik yaşı ve doğum ağırlıkları ortalaması bu değerlerden biraz daha yüksekti (33,2±5,1 hafta ve 2248,46±1450,62 gram). Bu yükseklik tanı anındaki plazma glüköz düzeyleri ve hiperglisemi süresi için de söz konusuydu (sırasıyla 271,8±75,33 mg/dl, 398,53±170,19 mg/dl). Hastalarımızın tanı alma yaşı ortalama 4,2±4,1 gün iken, yukarıdaki çalışmada bu süre ilk iki günle sınırlıydı. Aynı çalışmada altta yatan stres etmeni olarak en sık sepsis (%45), doğum asfiksisi (%18) ve RDS (%27,2) bildirilmişken (11), çalışmamızda sıklık sırası erken doğum (%69,2), doğum asfiksisi (%38,5), RDS (%15,4), hipernatremik dehidratasyon (%15,4) ve sepsis (%7,7) şeklinde idi.

Hipergliseminin erken ve geç dönem hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir (6, 18). Bunlar arasında ozmotik diürezli glüközürü, VİK, elektrolit dengesizliği, nadiren dirençli diyabet ve zekâ geriliği sayılabilir (3-5,10-12,18). Özellikle ÇDDA ve erken doğmuş bebeklerde jerminal matrikste olgunlaşmamış damarlar ve beynin kendini düzenlemesinin yetersiz olması nedeniyle hayatın ilk haftasında hiperglisemi VİK ve ölüm için oldukça fazla risk taşımakta, VİK olmayanlarda ise hastanede kalış süresini belirgin olarak uzatmaktadır (25). İki hastamızdan birisi yedinci gününde ketotik olmayan hiperglisemiden, diğeri (erken doğmuş+RDS'li olgu) ise beş günlük iken hiperglisemik dönemde VİK'den kaybedildi. Bu sonuç YH'nin ADDA bebeklerde erken dönemde ölüm ve hastalık riskini arttırdığı görüşüne uymaktadır.

Tablo 3. Hiperglisemili olguların genel özellikleri

	Kız n=7 (% 53,8)	Erkek n=6 (%46,2)	Genel n=13	p
Tanı yaşı (gün)	5,0±4,6	3,3±3,7	4,2±4,1	>0,05
Ağırlık (g)	1854,29±1178,30	2540,00±1626,42	2170,76±1386,71	>0,05
Boy (cm)	42,2±5,8	45,8±7,6	43,9±6,7	>0,05
Gebelik haftası	32,3±4,7	34,3±5,8	33,23±5,1	>0,05
Vücut ısısı (OC)	36,5±0,5	36,1±0,7	36,3±0,6	>0,05
Doğum ağırlığı (g)	1865,71±1163,41	2695,00±1726,77	2248,46±1450,62	>0,05
Plazma glüköz düzeyi (mg/dl)	398,71±203,92	398,33±140,10	398,53±170,19	>0,05
GİH (mg/kg/dk)	5,4±2,1	4,0±1,9	4,8±2,0	>0,05
Hiperglisemi süresi (st)	18,6±13,6	12,7±6,1	15,8±10,8	>0,05
Glüközürü (+)	2 (%28,6)	2 (%33,3)	4 (%30,8)	>0,05

GİH: Glüköz enfüzyon hızı (iv)

Hiperglisemik yenidoğanlarda glukozüri kan glukoz düzeyine ve böbreğin tübüler geri emme yeteneğine bağlıdır. Bu dönemde böbrek glukoz geri emme sınırı değişken olup, hastalıklı ya da erken doğanlarda azalmış olabilir. Glukozüri normal kan glukoz düzeylerinde bile ortaya çıkabileceğinden tek başına iyi bir belirteç değildir (26). Genellikle hafif glukozürde ozmotik diürez gözlenmez (13, 27). Kan şekeri 360 mg/dl'yi aşınca ozmotik diürez başlar (28). Olgularımızın yaklaşık %30,8'inde glukozüri olmasına rağmen, hiçbirisinde ozmotik diürez gelişmedi.

Yenidoğan bebeklerde hangi kan şekeri düzeyinde tedavi başlanması ve kan şekerinin hangi değerler arasında tutulması konusunda sınırları tam olarak çizilmiş bir görüş birliği yoktur (29). Tedavi 180-200 mg/dl üzerinde olan kan glukoz düzeylerini azaltmaya yöneliktir. İlk adım glukoz enfüzyon oranını 4-6 mg/kg/dak'a indirmektir. Enteral beslenmeye geçildiğinde glukoz intoleransı belirgin bir şekilde düzelmektedir. Yenidoğanlarda hiperglisemi tedavisinde insülinin yeri tam olarak belirlenmemiştir. Özellikle GİH düşürülmesine rağmen dirençli (>200-250 mg/dl) hiperglisemi (9, 30) ya da >360 mg/dl düzeyi görüldüğünde (28) insülin başlanması önerilmektedir. İnsülin tedavisi kan şekerini normale döndürmekle kalmayıp sepsis riskini azaltmakta, bebeğin kalori ve kilo alımına katkıda bulunmaktadır (28). Dirençli hiperglisemi tespit ettiğimiz altı hastaya (%46,2) insülin enfüzyonu başlandı ve normoglisemiden sonra ikisinde hızlı bir kilo alımı gözlemlendi. Yenidoğanlarda doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça hiperglisemi sıklığı artmaktadır. Asfiksi, RDS, sepsis ve dehidratasyon önemli risk etmenleridir. Yenidoğan hiperglisemisi ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Damardan glukoz enfüzyonu yapılan tüm yenidoğanlar glukoz düzeyleri sabit olana kadar, günlük kan glukoz düzeyleri yakından izlenmelidir.

Kaynaklar

- McGowan JE, Perlman JM. Glucose management during and after intensive delivery room resuscitation. *Clin Perinatol* 2006; 33: 183-96.
- Yeung MY. Glucose intolerance and insulin resistance in extremely premature newborns, and implications for nutritional management. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1540-47.
- Stonestreet BS, Rubin L, Pollak A, Cowett RM, William O. Renal functions of low birth weight infants with hyperglycemia and glucosuria produced by glucose infusions. *Pediatrics* 1980; 66: 561-6.
- Digiacoimo JE, William W, Hary JR. Abnormal glucose homeostasis. In: Sinclair JC, Bracken MB (eds). *Effective Care of Newborn Infant*. First ed. New York: Oxford University Press, 1992: 591-600.
- Pildes RS, Lilien LD. Metabolic and endocrine disorders. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal Perinatal Medicine*. Fifth ed. Chicago: Mosby, 1992: 1152-79.
- Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, Gong AK. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol* 2006; 26: 737-41.
- Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res* 2007; 68:265-71.
- Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007; 356: 2053-63.
- Meetze W, Bowsher R, Compton J, Moorehead H. Hyperglycemia in extremely-low-birth-weight infants. *Biol Neonate* 1998; 74: 214-21.
- Kalhan SC, Parimi PS. Disorders of carbohydrate metabolism. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. Seventh ed. St. Louis: Mosby, 2002: 1351-75.
- Louik C, Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10% dextrose infusion. *Am J Dis Child* 1985; 139: 783-6.
- Pati NK, Maheshwari R, Pati NK, Salhan RN. Transient neonatal hyperglycemia. *Indian Pediatr* 2001; 38: 898-901.
- Cowett RM, William OH, Schwartz R. Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. *J Clin Invest* 1983; 71: 467-75.
- Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 1-22.
- Sunehag A, Gustafsson J, Ewald U. Very immature infants (<30 week) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. *Pediatr Res* 1994; 36: 550-5.
- Saka N, Baş F. Yenidoğan hipoglisemi ve hiperglisemileri. Dağoğlu T (ed). *Neonatoloji*. Birinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp, 2000: 639-43.
- White RH, Frayn KN, Little RA, Threlfall CJ, Stoner HB, Irving MH. Hormonal and metabolic responses to glucose infusion in sepsis studied by the hyperglycemic glucose clamp technique. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 345-53.
- Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2006; 26: 730-6.
- Tyrala EE, Chen X, Boden G. Glucose metabolism in the infant weighing less than 1100 grams. *J Pediatr* 1994; 125: 283-7.
- Soghier LM, Brion LP. Multivariate analysis of hyperglycemia in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2006; 26: 723-5.
- Lilien LD, Rosenfield RL, Baccaro MM, Pildes RS. Hyperglycemia in stressed small premature neonates. *J Pediatr* 1979; 94: 454-9.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD001146.
- al-Rubeaan K, Ryan EA. Phenytoin-induced insulin insensitivity. *Diabet Med* 1991; 8: 968-70.
- Diderholm B, Ewald U, Gustafsson J. Effect of theophylline on glucose production and lipolysis in preterm infants (< or = 32 weeks). *Pediatr Res* 1999; 45: 674-9.
- Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006; 118: 1811-8.
- Wilkins BH. Renal function in sick very low birthweight infants: Glucose excretion. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1162-5.
- Edmund Hey. Glucose control in the perinatal period. *Hyperglycaemia and the very preterm baby*. *Semin Fetal and Neonatal Med* 2005; 10: 377-87.
- Kairamkonda VR, Khashu M. Controversies in the management of hyperglycemia in the ELBW infant. *Indian Pediatr* 2008; 45: 29-38.
- Alsweiler JM, Kuschel CA, Bloomfield FH. Survey of the management of neonatal hyperglycaemia in Australasia. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 632-3.
- Collins JW Jr, Hoppe M, Brown K, Edidin DV. A controlled trial of insulin infusion and parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with glucose intolerance. *J Pediatr* 1991; 118: 921-7.