

Yenidoğan Hipoglisemisinde Hiperinsülinizmin Yeri

Halil SAĞLAM*, Nilgün KÖKSAL**, Ömer TARIM*, Bülent ÖZTÜRK***

* U.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa.

** U.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa.

*** U.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Neonatal hipoglisemi bir çok nedene bağlı olarak ortaya çıkan, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde artıran ciddi bir sorundur. Bu nedenle acil ve spesifik tedavinin en kısa zamanda başlatılması gerekmektedir. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizde Mayıs 1995-Nisan 2000 döneminde izlenen 111 hastanın demografik, antropometrik ve hormonal özelliklerini, hipoglisemiye neden olan etyolojik faktörleri, kullanılan tedavi yöntemlerini ve hastaların tedaviye yanıtını araştırmayı amaçladık. Bebeklerin %57'si erkek %43'ü kızdı. Ortalama doğum ağırlığı 3461±876 gram olup olguların %25'i düşük doğum ağırlığına (LBW), %42'si yüksek doğum ağırlığına (HBW) sahiptiler. Yine bebeklerin %12'si gebelik yaşına göre küçük (SGA), %44'ü gebelik yaşına göre büyük (LGA) bulundu. Annelerin %37'sinde gestasyonel diyabet, %6'sında tip I diyabet, %2'inde tip II diyabet mevcuttu. Gestasyonel diyabeti olan annelerin %71'i gebelik esnasında insülin tedavisine gereksinim duydular. Bebeklerin %61'inde hipoglisemi esnasında alınan kan örneklerinde hiperinsülinizm saptandı. Dekstroz infüzyonuna ilaveten olguların %31'i prednizolon, %14'ü ise prednizolonla birlikte diazoksit tedavisine gereksinim duydular. Sonuç olarak neonatal hipoglisemide hiperinsülinizm önemli bir etkidir, hipoglisemi esnasında alınan kan örneğinde rutin olarak aranmalı ve tedavi planı ona göre düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipoglisemi. Hiperinsülinizm. Yenidoğan.

The Role of Hyperinsulinemia in Neonatal Hypoglycemia

SUMMARY

Neonatal hypoglycemia, caused by a number of factors, is one of the important problems remarkably increasing the mortality and morbidity in newborns. Therefore, both urgent interventions and specific treatments should be commenced immediately. In this study, we aimed to investigate the demographic, anthropometric, and hormonal characteristics of hypoglycemic newborns, the etiological factors of hypoglycemia, our treatment modalities and the responses to the treatments in 111 newborns followed in our neonatal intensive care unit. Of the newborns, 57% were male, 43% were female; mean birth weight was 3461 ±876 grams; 25% had low birth weight (LBW), 42% had high birth weight, 12% were small for gestational age (SGA), and 44% were large for gestational age (LGA). Of the mothers, 37% had gestational diabetes, 6% had type 1 diabetes, and 2% had type 2 diabetes. 71% of the mothers with gestational diabetes required insulin treatment. We found that 61% of the hypoglycemic newborns had hyperinsulinism during hypoglycemic episodes; and of them, 31% and 14% required corticosteroid and diazoxide treatments, respectively. We conclude that hyperinsulinism plays an important role in neonatal hypoglycemia and the insulin concentrations should routinely be measured in critical blood samples obtained during hypoglycemia.

Key Words: Hypoglycemia. Hyperinsulinism. Newborn.

Neonatal hipoglisemi birçok nedene bağlı olarak karşımıza çıkan, yenidoğanda mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde artıran bir sorundur. Son yapılan araştırmalar sonucunda doğum ağırlığı ve haftasına bakılmaksızın kan şekerinin tam kanda 47 mg/dl'nin altında olması neonatal hipoglisemi olarak kabul edilmiştir. İnsidans tanıma, kan şekeri ölçüm

ve metoduna göre değişmektedir. Bu nedenle insidansın değişik çalışmalarda farklı oranlarda (%0.4-%66 arasında) bildirilmesi şaşırtıcı değildir¹⁻⁴.

Yenidoğanda hipoglisemi ile ilişkili olan tüm durumların temel mekanizması ya yetersiz glukoz üretimi ya da dokuların fazla glukoz kullanması esasına dayanır. Yetersiz üretim, glikojen depolarının eksikliği veya glukoz sentezinin yapılamaması ya da her ikisinin birlikte olduğu durumlardan kaynaklanırken, fazla kullanım ise artmış insülin sekresyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir. Diyabeti ya da gestasyonel diyabeti olan annelerin çocukları; preterm ve/veya SGA yenidoğanlar; plasenta anomalisi, polisitemisi, hipoksisi, hipotermisi, solunum güçlüğü, kalp yetersizliği, sepsisi, ağır eritroblastozis fetalisi olan bebekler ve genetik veya metabolik hastalığı olan

Geliş Tarihi: 25.07.2003

Kabul Tarihi: 19.04.2003

Dr. Halil SAĞLAM
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, 16059, Görükle, Bursa
Tel/Faks: 0224 442 81 43
GSM: 0532 225 03 87
e-mail: drhalil@ludag.edu.tr

şekline, araştırılan populasyona, beslenme zamanına

yenidoğanlar hipoglisemi açısından risk altındadırlar^{5,6}.

Olguların büyük bir kısmının genellikle asemptomatik olması nedeniyle yenidoğanda hipoglisemisinin farkına varılması oldukça güçtür. Öte yandan semptomlar genellikle hipoglisemiye özgü olmayıp apati, hipotoni, beslenmeyi ret, tiz ağlama, tremor, huzursuzluk, siyanoz, apne, konvülsiyon, vücut ısısında değişimler, anormal göz hareketleri ve solunum düzensizliği gibi çok çeşitli olabilen nonspesifik durumlardır. Bu nedenle, risk altındaki tüm bebekler ciddi olarak izlenmeli ve hipoglisemi saptandığında, semptom olsun yada olmasın, hızlı ve uygun bir şekilde tedavi edilmelidir^{1,5,7,8}.

Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde tekrarlayan hipoglisemilerin en sık nedeni hiperinsülinemidir⁹. hipoglisemi esnasında bakılan glukoz/insülin oranının 4'ün altında olması veya bazı araştırmacılara göre hipoglisemi esnasında bakılan insülin düzeyinin >5 IU/L olması hiperinsülinemi olarak tanımlanmaktadır⁹. Konjenital kalıcı hiperinsülinemik hipogliseminin (eskiden nesidioblastosis olarak bilinirdi) yanı sıra birçok nedene bağlı olarak yenidoğanda geçici hiperinsülinizm görülebilmektedir. Prematüre veya SGA olarak doğan bebeklerde geçici, ancak ağır olabilen ve birkaç aya kadar uzayabilen hiperinsülinizm oldukça siktir¹⁰. Diyabetli annenin çocuğunda, özellikle diyabeti kontrol altında değilse sürekli hiperglisemiye maruz kalma sonucunda beta hücre hiperplazisi ve hiperinsülinizm gelişir. Hiperinsülinemi nedeniyle bu bebekler iri doğarlar¹¹. Eristoblastozis fetaliste ve diğer ağır hemolitik süreçlerde hemoliz sonrasında açığa çıkan bazı aminoasitlerin beta hücrelerini uyarması sonucunda hiperinsülinizm gelişebilmektedir¹². Yine fetal distres ve perinatal asfiksida de geçici adacık hücresi disfonksiyonu ve buna bağlı hiperinsülinizm gelişebilmektedir¹³.

Mümkün olan spesifik tedavilerin bir an önce uygulanarak yenidoğanın hayatı tehdit eden bu durumdan zararsız olarak kurtulabilmesi için etyolojiye yönelik tetkiklerin hızla yapılması gerekmektedir. Ayırıcı tanıda aç bırakma çalışmalarının yenidoğanda yapılmasının uygun olmaması nedeniyle özellikle akut bir hipoglisemi atağı esnasında uygun hormonal ve biyokimyasal tetkikler yapılmalıdır.^{1,4,5,9}

Bu ileriye dönük çalışma risk altındaki yenidoğanların izlemi esnasında hipoglisemi saptanarak yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeklerin antropometrik ve demografik özelliklerini gözden geçirmek ve hipoglisemi etyolojisinde hiperinsülinizmin yerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 95 - Nisan 2000 dönemini içeren 5 yıllık süre içerisinde risk altında bulunan ya da semptomatik olan yenidoğanların hipoglisemi açısından taranması

neticesinde hipoglisemi saptanıp yenidoğan / yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan 111 bebek çalışmaya alınarak antropometrik ve demografik özellikleri kaydedilmiştir.

Hipoglisemi açısından risk taşıyan tüm yenidoğanlar erken ve sık (2 saat arayla) beslenme programına alınarak doğumdan sonraki 2, 4, 6, 9, 12, 18 ve 24'üncü saatlerde dekstrostik yöntemiyle kan şekeri ölçümleri yapıldı. Beslenmeye rağmen kan şekeri en az 2 kez arka arkaya <40 mg/dl (2.2mmol/L) bulunan bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılarak 6mg/kg/dk'lık dekstroz infüzyonu başlatıldı. Tedavi öncesinde serum glukoz düzeyi glukoz oksidaz yöntemiyle kontrol edildi ve olguların glukagona yanıtları değerlendirildi. Hipoglisemi esnasında kan ketonu bakılarak tüm bebeklerden serum insülin, kortizol ve büyüme hormonu düzeylerini belirlemek için kritik kan örnekleri alındı. Olguların kan şekerleri 1-4 saat aralıklarla dekstrostik yöntemiyle ölçüldü ve dekstroz infüzyon hızı 6-12 mg/kg/dk olacak şekilde ayarlandı. Glukoz infüzyonuna rağmen tekrarlayan hipoglisemi ataklarında glukagon ile araya girildi ve dirençli durumlarda glukagon 0.1 mg/kg x 4 doz şeklinde uygulandı. Kan şekeri 12 mg/kg/dk'lık dekstroz infüzyonu ile normal düzeylerde tutulamayan olgulara nonspesifik olarak prednizolon 2 mg/kg/gün tedavisi eklendi. Prednizolona rağmen iyi regüle olmayan ve hipoglisemi sırasında bakılan glukoz/insülin oranı 4'ün altında olan tüm olguların tedavi protokolüne diazoksit 5-20mg/kg/gün eklendi. Bir olguda tüm bunlara rağmen hipoglisemileri devam ettiği için somatostatin 80mg/kg'dan başlandı ve bu olguda diazoksit dozu 30 mg/kg/gün'e kadar çıktı.

Yenidoğanların anneleri gebelik öncesinde tanı konulan diyabetleri ya da gebelik döneminde saptanan diyabet (gestasyonel diyabet) açısından sorgulandı. Hipoglisemi saptanan bebekler polisitemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiperbilirubinemi açısından tarandı. Semptomlar not edildi ve rutin ekokardiyografi (EKO) yapıldı. Konvülsiyon ya da hipoksisi olanların MRI ve EEG'leri çekildi. Neonatal sepsis açısından risk altında olanlara kan kültürü alınarak ampirik antibiyoterapi başlandı. Oral beslenen ve genel durumu uygun olanlar en kısa zamanda anne yanına çıkarılarak izlendi. Kan şekeri regülasyonu sağlanan yenidoğanların glukoz infüzyon hızları günde 2 mg/kg/dk'lık azaltmalarla düşürüldü. Prednizolon 3 gün içinde azaltılarak kesilirken, insülin düzeyleri çok yüksek olanların diazoksit tedavisi ayaktan düzenlenip kontrollerde kademeli olarak azaltılarak kesildi. Tüm bebekler yenidoğan polikliniğinden izleme alındı.

Verilerin analizi SPSS for Windows, 10.1 istatistiksel analiz programından yararlanılarak gerçekleştirildi. Karşılaştırmalarda "Pearson's correlation coefficient", "unpaired Student's t-test", "chi-square

Yenidoğan Hipoglisemisinde Hiperinsülinizmin Yeri

analysis”, ve “Fisher's exact probability testi” kullanıldı. Anlamlılık değeri $P<0.05$ olarak alındı.

Bulgular ve Sonuçlar

Toplam 111 hastanın 63'ü (% 57) erkek, 48'i (% 43) ise kızdı. Bebeklerden 48'i (% 43) normal spontan vajinal yolla, 63'ü (% 57) ise sezaryen ile doğmuştu (Tablo I). Sezaryen endikasyonu 10 hastada sefalopelvik uyumsuzluk, 8 hastada akut fetal distres, 7 hastada plasenta previa, 7 hastada anormal prezantasyon (makat geliş dahil), 5 hastada ilerlemeyen travay ve geriye kalan 26 hastada ise mükerrer sezaryendi. Ortalama doğum ağırlığı $3461 (\pm 876)$ g olarak bulundu; bebeklerden 28'i (%25) düşük doğum ağırlığı (LBW), 47'si (%42) ise yüksek doğum ağırlığına (HBW) sahipti. Yine bebeklerden 13'ü (% 12) gebelik yaşına göre küçük (SGA), 49'u (%44) ise gebelik yaşına göre büyük (LGA) olarak değerlendirildi (Tablo 1). Bebeklerin 30'u (%27) prematüre olarak, diğerleri ise miadında doğmuşlardı. Kırk biri (%37) gestasyonel diyabet, 7'si (%6) önceden tanı konmuş olan tip I diabetes mellitus, 2'si (%2) ise önceden tanı konmuş tip II diabetes mellitus olmak üzere toplam 50 (%45) annede diyabet mevcuttu (Tablo I). Gestasyonel diyabeti olan 41 anneden 29'u insülin tedavisine gereksinim duymuştu.

Tablo I- Hipoglisemik bebeklerin doğum şekli, doğum ağırlığı ve annede diyabet varlığı açısından dağılımı ve bu özelliklerin hiperinsülinizm ile karşılaştırması

	Tüm bebekler (n=111) n %		Hiperinsülinizm var (n=68) n %		Hiperinsülinizm yok (n=43) n %		p*
Doğum şekli							
Sezaryen doğum	63	57	43	63	20	47	<0.05
Normal doğum	48	43	25	37	23	53	<0.05
Doğum ağırlığı							
LGA	49	44	39	57	10	23	<0.01
SGA	13	12	9	13	4	9	AD
AGA	49	44	20	30	29	68	<0.01
HBW	47	42	37	54	10	23	<0.01
LBW	28	25	18	27	10	23	AD
NBW	36	33	13	19	23	54	<0.01
Annede diyabet							
Var	50	45	34	50	16	37	<0.05
Yok	61	55	34	50	27	63	<0.05

LGA: Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre 90 persentilin üzerinde
SGA: Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre 10 persentilin altında
AGA: Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre 10-90 persentil arasında
HBW: Doğum ağırlığı > 4000 gr
LBW: Doğum ağırlığı < 2500 gr
NBW: Doğum ağırlığı 2500-4000 gram arası
*P değerleri hiperinsülinizm olan ve olmayan grupların karşılaştırmasını göstermektedir.
AD:Anlamlı değil.

Hastaların 68'inde (%61.2) hipoglisemi esnasında alınan kan örneklerinde hiperinsülinizm saptandı. Hiçbir bebekte büyüme hormonu eksikliği ya da kortizol eksikliği saptanmadı. Maternal diyabeti (gestasyonel, tip 1 ve tip 2) olan toplam 50 annenin 34'ünün (%68) bebeğinde hiperinsülinizm saptandı. Öte yandan hiperinsülinizm saptanan 68 bebeğin 34'ünün (%50) annesinde diyabet mevcuttu (Tablo I). Bebeklerin doğum şekli, doğum ağırlığı ve annede diyabet mevcudiyetinin hiperinsülinizm varlığı açısından karşılaştırması Tablo I'de görülmektedir. Sezaryenle doğan, LGA ya da HBW grubunda yer alan ve annesinde diyabet saptanan bebeklerde hiperinsülinizm oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$ ve $p<0.01$) normal vajinal yolla doğan ve AGA veya NBW grubunda yer alan bebeklerde hiperinsülinizm istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$ ve $p<0.01$).

Bebeklerin 34 (%31) tanesinde prednizolon, 16 (%14) tanesinde ise diazoksit tedavisi gerekti. 46 hastada (%40) dekstrozu infüzyon hızı 12 mg/kg/dk'ya kadar çıktı. Bunların 12 tanesinin hipoglisemi atakları kontrol altına alınabilirken 34 tanesi prednizolon ve/veya diazoksite ihtiyaç duydu. Tüm olguların 77'sinde kan şekeri sadece dekstroza kontrol altına alınabilirken 18 tanesi prednizolon ve 16'sı da prednizolonla birlikte diazoksite ihtiyaç duydu. Diğer bir deyişle hiperinsülinizmi olmayan 43 hastanın tamamı sadece dekstrozu infüzyonu ile tedavi edilebilirken, hiperinsülinizmi olan 68 bebeğin ancak yarısında (34 bebek, %50) hipoglisemi sadece dekstrozu infüzyonu ile kontrol altına alınabilmiş, 18'inde (%26) dekstrozu+prednizolon tedavisine ve 16'sında (%24) ise dekstrozu+prednizolon+diazoksit tedavisine gereksinim duyulmuştur (tablo II). Sadece dekstrozu infüzyonuyla tedavi edilen 43 hastanın 36 tanesinde (%84) dekstrozu infüzyon hızı 10 mg/kg/dak veya daha düşükken 7 (%16) tanesinde 12mg/kg/dak'lık dekstrozu infüzyon hızına gereksinim duyulmuştur.

Tablo II- Uygulanan tedavilerin hiperinsülinizm varlığı açısından karşılaştırması

Tedavi	Hiperinsülinizm var (n=68) n %		Hiperinsülinizm yok (n=43) n %		p
Sadece dekstrozu	34	50	43	100	<0.05
Dekstrozu+ Prednizolon	18	26	0		<0.05
Dekstrozu+ prednizolon+ diazoksit	16	24	0	0	<0.05
TOPLAM	68	100	43	100	

Hastaların 60 (%54) tanesi semptomatik açıdan değerlendirilebildi. En belirgin semptomlar beslenmeyi ret, hipotermi, huzursuzluk, hipotoni, apati, tiz ağlama, konvülsiyon, apne ve siyanoz olarak gözlemlendi. Toplam 20 hastada (%18) solunum sıkıntısı ve/veya taşipne, 30 hastada (%27) hiperbilirubinemi, 33 hastada (%29) hipokalsemi, 14 hastada (%12) hipomagnezemi, 3 hastada (%2.7) polisitemi saptandı. Bulgular hiperinsülinizm varlığına göre karşılaştırıldı (Tablo III).

Tablo III- Bulguların hiperinsülinizm olup olmamasına göre karşılaştırılması

Bulgular	Hiperinsülinizm var (n=68)		Hiperinsülinizm yok (n=43)		p
	n	%	n	%	
Semptomatik hipoglisemi	40	59	20	47	=0.04
Hipokalsemi	25	37	8	19	<0.01
Hipomagnezemi	12	18	2	5	<0.01
Solunum distresi	16	24	4	9	<0.01
Sepsis/sepsis şüphesi	16	24	6	14	<0.05
Polisitemi	3	4	0	0	-
Eksitus	5	7	1	2	<0.01

EKO'su yapılabilen 64 bebeğin 42'sinde (%66) septal hipertrofi veya hipertrofik kardiyomyopati saptandı. EKO'sunda patoloji saptanan bu 42 hastanın 34 (%81) tanesinde hiperinsülinizm saptanırken 8 (%19) tanesinde ise hiperinsülinizm mevcut değildi. Diğer taraftan patolojik EKO'su olan 42 bebekten 32 (%76) tanesi diyabetik anne bebeği iken 10 (%24) tanesinin annesinde diyabet mevcut değildi.

Konvülsiyonu olan 12 hastadan 8'ine EEG çekilebildi; 4'ünün EEG'si patolojikti. Konvülsiyonlu 8 hastanın 6'sına aynı zamanda kraniyal MRI veya BT çekilebildi. Bunlardan 2 tanesi patolojik olarak saptanırken 4'ü normal bulundu. MRI'da saptanan patolojiler hipoglisemiye özgü olmayıp daha çok hipoksik iskemik değişiklikler olarak yorumlandı.

Bir hasta tüm tedavi protokolüne rağmen regüle edilemedi. Persistna hiperinsülinemik hipoglisemi (nesidioblastozis) açısından operasyon planlanan bu hasta ağır gram-negatif sepsis nedeniyle kaybedildi. Otopsisinde nesidioblastozis saptandı. Olguların 6'sı (bir olgu hipoksik iskemik ensefalopati ile birlikte nesidioblastozis, bir olgu ağır konjenital siyanotik kalp hastalığı, bir olgu nekrotizan enterokolit ve üç olgu da *Klebsiella pneumonia* sepsisi nedeniyle) kaybedildi. Kaybedilen bu 6 olgudan 5 (%83) tanesi hiperinsülinemik grupta iken 1 tanesi ise hiperinsülinizm saptanmayan grupta idi (Tablo III).

Tartışma

Hipoglisemi nedeniyle izlediğimiz 111 hastanın demografik ve antropometrik özelliklerini, yenidoğan hipoglisemisinde hiperinsülinizmin yerini, hipoglisemi ile ilişkili faktörleri ve kullandığımız tedavi yaklaşımının etkinliğini araştırdığımız bu çalışma olguların yarısından fazlasında (%61) hiperinsülinizm mevcut olduğunu ortaya koymuştur. Diğer araştırmacıların verileri de bu doğrultudadır. Hiperinsülinizm diabetes mellituslu ya da gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde beklenen bir bulgu olmasına rağmen bizim çalışmamızda olduğu gibi diyabetli olmayan annelerden doğan bebeklerde de hiperinsülinizm gözlemlenmektedir. Persson ve ark.¹¹ makrozominin sadece diyabet ya da gestasyonel diyabete bağlı olarak gelişmediğini, glukozun yanında plasental laktojenin de pankreas beta hücre fonksiyonlarını etkileyerek hiperinsülinizm, makrozomi ve hipoglisemiye neden olabileceğini bildirmiştir.

Carmen ve ark.¹⁴ 62 normal anne ve bebeği üzerinde yaptıkları bir araştırmada doğum öncesi anneye verilen glukoz infüzyonunun bebeklerdeki düşük serum glukoz düzeyi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızdaki bebeklerin annelerine de doğum öncesi rutin olarak dekstrozu mayi uygulanıyor olması olgularımızda saptadığımız hafif seyirli geçici neonatal hipoglisemiler (prednisolon ve diazoksite gereksinim duymayan) için bir etyolojik faktör olabilir.

Cole ve ark.¹⁵ AGA (doğum ağırlığı gestasyonel yaşa uygun) olarak doğan yenidoğanlarda yaptıkları bir çalışmada sezaryen doğum ile normal spontan doğumu karşılaştırmışlar ve sezaryen doğum nedeniyle anestezi alan annelerin bebeklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda hipoglisemi saptamış ve bu konuda bir ilişkilendirme yapılabilmesi için daha kapsamlı çalışmaların yapılmasını önermiştir. Bizim çalışmamızda hipoglisemi saptanan 111 olgunun 63'ü (%63) sezaryenle, 43'ü ise normal spontan yolla doğmuşlardı. Ancak bizim olgularımızın LGA veya HBW'li bebekleri de içermiş olması sezaryen oranını artırmış olabilir. Yine sezaryenle doğan bebeklerde daha fazla oranda hiperinsülinizm saptanmış olmasının nedeni bu grupta diyabetli annelerin çoğunlukta olması olabilir.

Olguların neredeyse yarısında herhangi bir hipoglisemi semptomu olmaması dikkat çekicidir. Bu nedenle de risk altındaki yenidoğanların titizlikle izlenmesi ve semptomların gelişmesi beklenmeksizin uygun bir taramanın yapılması morbidite ve mortalite açısından önemlidir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bir başka sonuç ise hiperinsülinizmin eşlik ettiği hipoglisemi ile birlikte görülen diğer durumların morbidite ve mortalite

Yenidoğan Hipoglisemisinde Hiperinsülinizmin Yeri

açısından hiperinsülinizmi olmayan gruba göre istatistiksel açıdan daha ciddi seyretmesidir. Dubois ve ark.¹⁶ tedavi yaklaşımlarının farklı olması nedeniyle hiperinsülinizmin diğer hipoglisemi nedenlerinden ayırt edilmesinin çok önemli olduğunu ve hipoglisemi esnasındaki insülin düzeyinin >10 mikro IU/ml olması durumunda hiperinsülinizmin düşünülmesinin ve tedavinin buna göre planlanmasının gerektiğini söylemişlerdir. Wutrich ve ark.¹⁷ yenidoğan döneminde hiperinsülinizm ile birlikte seyreden hipogliseminin diazoksit ile cerrahi bir müdahaleye gereksinim duyulmadan etkin bir biçimde kontrol altına alınabildiğini göstermişlerdir. Aynı bulguyu Grant ve ark.¹⁸ gibi diğer bir çok araştırmacı da bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 68'i hiperinsülinemik olan toplam 111 hipoglisemik bebeğin sadece 1 tanesinde persistan hiperinsülinemik hipoglisemi (nesidioblastosis) saptanmıştır.

Hipokalsemi, hiperbilirubinemi, hipomagnezemi ve sepsis oranlarının yüksek olması hipogliseminin eşlik eden bir çok durumla birlikte seyrettiğini göstermektedir. Yine 6 olgunun (%5) çeşitli nedenlerle (bir olgu hipoksik iskemik ensefalopati ile birlikte nesidioblastosis, bir olgu ağır konjenital siyanotik kalp hastalığı, bir olgu nekrotizan enterokolit ve üç olgu da Klebsiella pneumonia sepsisi) kaybedilmesi, dört hastada patolojik elektroensefalogram bulgusunun olması, EKO'su yapılabilen 64 hastanın 42'sinde (%66) septal hipertrofi ve/veya hipertrofik kardiyomyopati saptanması hastalığın morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak hipoglisemi, yenidoğan döneminde risk altındaki bebeklerde titizlikle ele alınması, etyolojiye yönelik araştırmaların hızla sonuçlandırılması ve bu bağlamda hipoglisemi esnasında alınan kritik kan örneklerinde insülin düzeyine bakılarak uygun tedavinin geç kalınmadan başlatılması gereken bir durumdur. Yenidoğan hipoglisemisinde hiperinsülinizmin önemli bir yeri vardır ve kontrol altına alınmasında da prednisolon ve diazoksitin rolü büyüktür.

Kaynaklar

1. Lteif AN, Schwenk WF. Hypoglycemia in infants and children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:619-46.
2. Gregory JW, Aynsley-Green A. The definition of hypoglycemia. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;7:587-90.
3. Schwartz RP. Neonatal hypoglycemia: how low is too low? *J Pediatr* 1997;131:171-3.
4. Stanley CA. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4857-9.
5. Heinrichs C. Hypoglycemia in children. *Rev Med Brux* 1997;18:339-46.
6. Stanley CA, Baker L. The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med* 1999 15;340:1200-1.
7. Hawdon JM, Kalhan SC, Ward Platt MP, Cornblath M. Clinical features of neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999 26;341:701-2.
8. de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Vici CD, Brunelle F, Touati G, Rahier J, Junien C, Nihoul-Fekete C, Robert JJ, Saudubray JM. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999 15;340:1169-75.
9. Glaser B. Hyperinsulinism of the newborn. *Semin Perinatol* 2000;24:150-63.
10. Collins JE, Leonard JW, Teale D, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in small for dates babies. *Arch Dis Child* 1990;65:1118-20.
11. Persson B, Hanson U, Marcus C. Gestational diabetes mellitus and paradoxical fetal macrosomia-a case report. *Early Hum Dev* 1995 28;41:203-13.
12. Schwitzgebel VM, Gitelman SE. Neonatal hyperinsulinism. *Clin Perinatol* 1998;25:1015-38.
13. Sann L. Transitory hyperinsulinism with hypoglycemia in asphyxia neonatorum. *Arch Pediatr* 1999;6:228.
14. Carmen S. Neonatal hypoglycemia in response to maternal glucose infusion before delivery. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1986;15:319-23.
15. Cole MD, Peevy K. Hypoglycemia in normal neonates appropriate for gestational age. *J Perinatol* 1994;14:118-20.
16. Dubois J, Brunelle F, Touati G, Sebag G, Nuttin C, Thach T, Nikoul-Fekete C, Rahier J, Saudubray JM. Hyperinsulinism in children: diagnostic value of pancreatic venous sampling correlated with clinical, pathological and surgical outcome in 25 cases. *Pediatr Radiol* 1995;25:512-6.
17. Wutrich C, Schubiger G, Zuppinger K. Persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia in two siblings successfully treated with diazoxide. *Helv Paediatr Acta* 1986;41:455-9.
18. Grant DB, Dunger DB, Burns EC. Long-term treatment with diazoxide in childhood hyperinsulinism. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986;279:340-5.