

# Management and Treatment of Newborns at Risk of Hypoglycemia

## Hipoglisemi Riski Altındaki Yenidoğanların Yönetimi ve Tedavisi

Levent Korkmaz<sup>1</sup> , Cumali Alan<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bölümü, Erzincan, Türkiye

<sup>2</sup>Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Beslenme ve Metabolizma Bölümü, İstanbul, Türkiye

**Cite this article as:** Korkmaz L, Alan C. Management and Treatment of Newborns at Risk of Hypoglycemia. Arch Basic Clin Res 2021; 3(1): 27-33.

**ORCID iDs of the authors:** L.K. 0000-0003-2090-9708; C.A. 0000-0002-6285-7988.

### ABSTRACT

Hypoglycemia occurring between the first hours and days after birth continues to be one of the most common findings in neonatal cases in our country. In many cases, hypoglycemia represents the normal physiological transition to extrauterine life, but longer term hypoglycemia may be experienced in another group of patients. Although years have passed since the last review was published on this topic, the basic questions regarding neonatal hypoglycemia have largely remained the same. The new consideration in the current article is that the transitional phase expression (first 72 hours after birth) defines a blood glucose level of less than 46.8mg/dL in the first 72 hours after birth, unlike that mentioned in previous studies. This change helps in distinguishing hypoglycemia associated with normal transition from persistent hypoglycemia defined by blood glucose levels of less than 59.4mg/dL in the first 72 hours after birth. This article reviews screening, monitoring, and intervention protocols to better identify, manage, and treat infants at risk of persistent, recurrent, or severe hypoglycemia.

**Keywords:** Management, treatment, newborns, hypoglycemia

### ÖZ

Doğumdan sonraki ilk saatler ile günler arasında hipoglisemi, ülkemizdeki yenidoğan olgularında karşılaşılan en yaygın bulgulardan biri olmaya devam etmektedir. Birçok vakada hipoglisemi, ekstrauterin yaşama normal fizyolojik geçişi temsil ederken, başka bir grup olguda ise daha uzun süreli hipoglisemi yaşanabilir. Son bildirinin yayınlanmasından bu yana yıllar geçmesine rağmen, yenidoğan hipoglisemisi ile ilgili temel sorular büyük ölçüde aynı kalmıştır. Bu yazıdaki yeni düşünce, geçiş fazı ifadesinin (doğumdan sonraki ilk 72 saat) önceki araştırmalardan farklı olarak, doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde kan şekeri seviyesini <46.8mg/dL olarak tanımlanmasıdır. Bu değişiklik, normal geçişle ilişkili hipoglisemiyi, doğumdan sonraki ilk 72 saatin altındaki <59.4mg/dL kan şekeri seviyeleri ile tanımlanan kalıcı hipoglisemiden ayırt etmeye yardımcı olur. Bu yazıda, kalıcı, tekrarlayan veya ciddi hipoglisemi riski taşıyan bebekleri daha iyi tanımlamak, yönetmek ve tedavi etmek için tarama, izleme ve müdahale protokolleri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Yönetim, tedavi, yenidoğan, hipoglisemi

### HİPOGLİSEMİNİN TANIMLANMASI

Tek bir glikoz değeri kullanarak yenidoğan hipoglisemisini tanımlamak zordur (1). Doğumdan sonraki ilk 48 ila 72 saat içinde, bebekler hipoglisemi belirtileri geliştirebilir, kan şekeri normal yetişkin seviyelerinden önemli ölçüde düşük seviyelerde olabilir. Yetişkinlerde veya daha büyük çocuklarda, Whipple triadı (hipoglisemi belirtileri, düşük serum glikoz seviyesi yanında belirti ve semptomların glikoz verilmesi ile düzelmesi) kullanılabilir. Ancak bu genellikle yenidoğanda pratik değildir. Yenidoğan hipoglisemisinin klinik belirtileri sıklıkla; jitteriness / tremors, siyanotik ataklar, konvülsiyonlar, aralıklı apne atakları veya taşipne, zayıf veya tiz sesli ağlama, uyuşukluk, beslenme

güçlüğü, ani solgunluk, hipotermi, kalp durması ve yetmezliği olabilir (Tablo 1). Diğer bazı durumlar (menenjit veya hipoglisemi ilişkisiz nöbetler) bu söz konusu klinik bulguları gösterebildiğinden, hipoglisemiyi belgelemek ve kan şekerini normal seviyelere çıkarmak için yeterli glikoz uygulanarak belirtilerin kaybolup kaybolmadığını doğrulamak önemlidir (2).

Teşhis veya terapötik amaçlar için tanımlanan normal değer aralıkları, bebeğin büyüklüğüne, gebelik yaşına, önceki hipoglisemi öyküsüne, mevcut klinik durumuna, enerji kaynaklarının mevcudiyetine ve devam eden enerji gereksinimlerine bağlıdır. Hipoglisemi tanımları, tüm bu faktörleri kapsayacak kadar esnek olmalıdır.

### Normatif Aralıkların Belirlenmesi

Yenidoğanlarda hipoglisemi düşündürülen klinik bulgular gelişebilir, ancak bunların tanınması veya diğer koşullardan ayırt edilmesi zor olabilir. Sadece emzirilen, gebelik yaşına uygun (AGA) bebekler, kan glukoz seviyelerinin doğumdan hemen sonra, 1 saatte annenin kan seviyelerinin 2/3'ünden, 32.4mg/dL'ye kadar düştüğünü göstermiştir. Daha sonra genellikle 72 saat boyunca sürdürülen >36 mg/dL seviyelerine yükselirler. %12-14'ü, AGA, emzirilen yenidoğanların doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde kan şekeri seviyesi <46.8mg/dL'dir. Bu noktadan sonra, genellikle >59.4mg/dL glukoz seviyesini korurlar. Erken doğmuş bebeklerin bu eşiğe ulaşması daha uzun sürebilir (3).

### Hipoglisemi Sekelleri ve Metabolik Endokrin Değişiklikler

Ketonlar, büyüme hormonu, kortizol, katekolaminlerin üretimi ve insülinin baskılanmasında artış gibi hipoglisemiye normal fizyolojik yanıtlar vardır (4). Risk altındaki term, preterm ve SGA bebekler (ağırlık <10. persentil) ile ilgili bir dizi çalışma, <46.8mg/dL kan glukoz seviyeleri ile anormal kısa ve uzun süreli nörolojik veya nörogörüntüleme değişikliklerini ilişkilendirir (5). Diğer çalışmalar, doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde uzun süreli sekelleri daha düşük glukoz seviyesi ile ilişkilendirmiştir (6). Yine de diğer çalışmalar geçici hipogliseminin zararlı olmadığını (7), ancak tekrarlayan hipoglisemi ataklarının uzun dönem sekeller için artmış bir riskinin olduğunu göstermişlerdir (8).

Kohort ve vaka kontrol çalışmaları, üç nedenden dolayı yenidoğanlarda düşük kan şekeri ve olumsuz sonuçları arasında neden-sonuç ilişkisi gösterememektedir: «Normal» kan şekeri seviyeleri geniş bir yelpazeye sahiptir, hipoglisemi ile komorbiditelerin varlığı önemli olabilir ve düşük kan şekerinin birden fazla nedeni olabilir. Bununla birlikte, bu tanım sınırları ve geçiş döneminin ötesinde bir çalışma azlığı ile, mevcut kanıtlar, kalıcı hipoglisemili bebeklerde glukoz seviyeleri için terapötik hedefin doğumdan 72 saat sonra 59.4mg/dL olması gerektiğini göstermektedir (9).

### Neonatal Hipoglisemide Tarama Nasıl Yapılmalı?

Genel olarak ve kolaylık nedenleriyle, kan şekeri genellikle resmi laboratuvar analizi yerine kimyasal stripler veya portatif başucu şeker ölçüm cihazları kullanılarak ölçülür. Ancak, birçok "bakım noktası" yöntemi daha düşük glukoz seviyelerinde güvenilir değildir ve numune veya kullanıcı hatasına eğilimlidir (10). Ayrıca, kılcal damar ve venöz kan (11), kan ve plazma ile ani ve depolanmış örnekler arasındaki farklılıklar karışık sonuçlara yol açabilir. Özellikle, prostekti gecikmeler daha düşük ölçülen glukoz seviyelerine yol açabilir. Kapiller ve venöz tam kan ve plazma glukoz seviyeleri, tam kan değerlerinin plazma değerlerinden daha düşük olması ile, %10 aralığında değişebilir (12). Gecikmeyi önlemek için bakım noktası örneklerine dayanarak akut yönetim başlatılabilirken, kalıcı hipogli-

semi tanısı laboratuvar tahlilleri ile doğrulanmalıdır. Daha doğru başucu teknolojileri geliştirilmektedir ve bunlar gelecekte tarama kalitesini ve kolaylığını artıracaktır.

Sürekli glukoz monitörleri (CGM'ler) umut vericidir ve yenidoğanların izlenmesi için faydalı olabilir. Bununla birlikte, bu teknolojinin önündeki engeller, düşük glukoz seviyelerinde yanlışlık, sonuç elde etmede gecikme, sık yeniden kalibrasyon ihtiyacı, küçük yenidoğanlarda hipoglisemi sensörü için sınırlı bir vücut yüzey alanı ve tedavi protokollerinin eksikliği içerir. Yenidoğanlarda hipoglisemi ölçülürken CGM'lerin doğruluğu sorun olmaya devam etmektedir (13).

### Hipoglisemi İçin Risk Faktörleri

Glukoneogenez bozukluğu, bebeklerde hipogliseminin en yaygın nedenidir (14). Spesifik etiolojiler arasında aşırı insülin üretimi, değiştirilmiş karşı düzenleyici hormon üretimi veya yetersiz substrat temini bulunur. Risk faktörleri Tablo 1'de listelenmiştir. Klasik olarak, bu durumlar geçici olarak SGA bebeklerde, LGA bebeklerde (ağırlık >90. persentil), diyabetik annelerin bebeklerinde (IDM) ve erken doğmuş bebeklerde ortaya çıkabilir (15).

Nonsendromik LGA ve non-IDM olmayan bebeklerin hipoglisemi için gerçekten risk altında olup olmadığı konusunda sorular mevcuttur, ancak Beckwith-Wiedemann Sendromu gibi koşulları olan bebeklerin yakından takip edilmesi gerekmektedir. Maternal labetalol kullanımı veya antenatal steroidlerin yanı sıra IUGR ve perinatal asfiksini geç preterm uygulaması dahil olmak üzere bir dizi ek maternal ve fetal faktör de hipoglisemiye neden olabilir. Daha nadiren, metabolik ve endokrin bozuklukları kalıcı neonatal hipoglisemiye yol açabilir, ancak hastalığa özgü araştırmaları ve yönetimi bu ifadenin kapsamı dışındadır. Hipoglisemi tedavisi için eşikler etiyojolojiye bağlı olarak değişebilir. Geçiş döneminde diğer yönlerden sağlıklı bebeklerde <46.8mg/dL genellikle tedavi eşiği olarak kabul edilirken, hiperinsülinizmi olanlarda, hipoketotik durumdaki düşük enerji kaynakları seviyeleri nedeniyle, ≥59.4mg/dL hedef eşiği gerekli olabilir (16-19).

### Riskli Bebeklerde Tarama

Glukoz taraması için en uygun zamanlamayı ve aralıkları değerlendiren bir çalışma tespit edilmemiştir. Ayrıca, hipoglisemi için risk faktörü olmayan asemptomatik bebekler için rutin taramayı destekleyecek yeterli kanıt yoktur.

Birkaç saatlik yaşta asemptomatik bebeklerde glukoz seviyelerinin 32.4mg/dL ile 45.0mg/dL arasındaki olumsuz etkilerine dair kanıt eksikliği, tarama ve müdahaleye aşamalı bir yaklaşımın makul olduğunu göstermektedir. Beslenmenin kan şekerini (20) arttırdığı ve ketozu (21) uyardığı için, riskli bebekleri düzenli aralıklarla beslemeye devam ederken, beslenmeden önce tarama yapmak mantıklıdır.

Bir çalışmada (22) IDM (ve sonuç olarak LGA) bebeklerin doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde hipoglisemi gelişme olasılığının en yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, kan glikoz seviyeleri  $\geq 46.8$ mg/dL kalırsa, bu popülasyonun 12 saat sonra taranması gerekmez. SGA ve preterm bebekler ikinci güne kadar hipoglisemik olabilir, ancak peroral alım sağlanarak kan şekeri düzeylerinde bir düşüş önlenebilir. Beslenme endişesi yoksa ve bebek iyiyse, tarama 24 saatlikken kesilebilir. Seviyelerin bu seviyede veya üstünde kalmasını sağlamak için, ilk 24 saatte birden fazla glikoz değeri  $< 46.8$ mg/dL olduğunda 2. günde bir veya iki kez tarama yapılması mantıklıdır.

Semptomatik bebeklerde gecikmeden kan şekeri değerlendirilmesi yapılmalıdır. Ebeveynler, düzenli kan testinin nedenleri ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının izleyebileceği semptomların farkında olmalı, böylece izlemeye yardımcı olabilirler.

### Müdahale Gerektiren Kan Glikoz Seviyeleri

#### Doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde

Semptomatik hipoglisemi nöronal yaralanmaya neden olduğu için, riskli olmayan bebeklerde  $\geq 46.8$ mg/dL glikoz seviyelerini korumak için acil müdahale önerilmektedir (17, 18).

#### Asemptomatik hipoglisemi

Polpülasyon verileri, sağlıklı yenidoğanlarda 36.0 mg/dL (yaşamın ilk saatinde 32.4mg/dL) kadar düşük kan şekeri seviyelerinin nadir olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, risk altındaki bebekler için, sonuç verileri, müdahale eşliğini yükseltmeyi desteklemektedir. Lucas (23), erken doğmuş bebeklerde 3-30 günlük yaşamda bulunan  $< 46.8$ mg/dL glikoz seviyelerinin olumsuz uzun süreli etkilere sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir. Başka bir çalışma (24), 85 SGA erken doğmuş bebeğin bir kohortunda, hipoglisemi ataklarına ( $< 46.8$ mg/dL) göre nörogeleşimsel sonuçları değerlendirmiştir. Hipoglisemik olmayan kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında, altı veya daha fazla hipoglisemi epizodu 12 ve 18 aylıkken ve 5 yaşında düşük baş çevresi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca 3,5 yaşında McCarthy testi kullanılarak yapılan psikometrik testlerde, yenidoğan hipoglisemisi yaşamamış kontrollere kıyasla bozukluklar gösterilmiştir. Bu kohortun %58'inin, kan glikoz seviyeleri 10.8-28.8mg/dL olan ciddi hipoglisemiye sahip olduğuna dikkat edilmelidir. Bu sonuçların daha agresif bir şekilde yönetilen bebekler için benzer olup olmayacağı belirsizdir. Steninger (25) 8 yaşında 28 IDM (13 hipoglisemili  $< 27.0$ mg/dL) olanları ve buna uygun, sağlıklı kontrol deneklerini izledi. Griffiths Gelişimsel ve Hareket-ABC Testlerini kullanarak, IDM'ler ister hipoglisemik olsun ister olmasın, yazarlar minimal nörolojik disfonksiyon keşfettiler. Hipoglisemik bebeklerin çoğunun asemptomatik olduğunu belirtmek gerekir.

Williams (26) 4 ila 6 saatlik risk altındaki bebeklerde  $< 46.8$ mg/dL cut-off değerini desteklediler. Cornblath ve ark. (27) klinisyenlerin müdahale etmeleri gereken kan şekeri konsantrasyonları aralığı olarak operasyonel eşik kavramını önerdiler. Onlar, eylem gerektiren eşik glikoz değeri (36.0mg/dL) ile müdahalelerin amaçladığı hedef glikoz seviyesi ( $\geq 46.8$ mg/dL) arasında ayırım yaptılar. Son zamanlarda, büyük bir kohortun (28) 4.5 yıllık takip çalışması tekrarlayan ( $< 46.8$ mg/dL üç atak veya fazlası) veya şiddetli hipoglisemili ( $< 46.8$ mg/dL) yürütücü işlev ve görüsel motor fonksiyon gibi bazı nörolojik bozulma ölçümlerinde artmış risk olduğunu göstermiştir.

Risk altındaki bebeklerde, özellikle kalıcı olduğunda  $< 46.8$ mg/dL kan şekeri seviyeleri olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Müdahaleleri, müdahale eşiklerini ve uzun vadeli sonuçları karşılaştırmak için daha randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Doğumdan 72 saat sonra

Önceki kılavuzlar, geçiş döneminden sonra bebekler için ilk 48 saat ve daha yakın zamanda doğumdan 3 gün sonra tanımlanan eşik glikoz seviyelerinin ve tedavi hedef seviyelerinin yükseltilmesini önerdi (29, 30). Daha yüksek hedef kan glikoz seviyeleri önerenlerin çoğu, kalıcı hipogliseminin ana nedeni olan hiperinsülinizmi çocukların takip çalışmalarına dayanmaktadır. Onların, beyine keton sağlayan tükenmiş alternatif enerji depoları nedeniyle nörolojik sekeller için artmış risk altında oldukları bilinmektedir. Diğer bir gerekçe, 48.6mg/dL veya 50.4mg/dL'ye kadar düşük glikoz seviyelerinde yetişkinlerde ve daha büyük çocuklarda nöroglikopenik ve nöroendokrin yanıtların gelişmesidir (30).

Glikoz değerleri yaşla birlikte hafifçe artabilirken, normal glikoz aralıkları çocuklar ve yetişkinler arasında fazla farklılık göstermez. Örneğin, bir çalışma, 24 saatlik bir açlıktan sonra çocuklarda ortalama glikozun, 1 ila 12 aylık çocuklarda 64.8 mg/dL (değer aralığı: 48.6 - 81.0mg/dL), 1 ila 7 yaş arası çocuklarda 59.4mg/dL (değer aralığı: 50.4 - 68.4 mg/dL) ve 7 ila 15 yaş arası çocuklarda 68.4 mg/dL (değer aralığı: 54.0 - 77.4 mg/dL) olduğunu gösterdi (31).

Hipoglisemiyi tanımlayan tek bir glikoz değeri hasta güvenliğini tam olarak sağlayamaz veya morbiditeyi sınırlayamaz veya geçiş döneminden sonra aşırı araştırmayı veya aşırı tedaviyi tamamen önleyemezse de, laboratuvar tarafından onaylanmış  $< 59.4$ mg/dL değeri, daha ileri değerlendirmeyi gerektiren kalıcı hipoglisemiyi etkin bir şekilde gösterir. Kalıcı hipoglisemi için sürekli tedavi gerektiren bebekler, nörojenik ve nöroglikopenik semptomlar için gerekli cut-off'un çok üstünde olan 59.4mg/dL'lik terapötik hedeflere sahip olmalıdır. Her ne zaman bir bakım noktası glikozu  $< 50.4$ mg/dL olduğunda,  $\geq 72$  saatte inatçı hipoglisemi tanısına yardımcı olmak için kri-

tik bir örnek alınmalıdır. Biri araştırma ve diğeri terapötik hedefleme için iki değer arasındaki ayırım, normal veya beklenen biyokimyasal fizyolojik yanıtları altta yatan etiolojiden ayırt etme ihtiyacını yansıtır. 50.4mg/dL'nin altındaki glikoz seviyelerinde, klinisyenler azalmış insülin, yüksek ketonlar, büyüme hormonu ve kortizol gibi karşı regüle edici hormonların artmasını beklerler. Diğer bir husus, bakım noktası ile laboratuvar test edilen glikoz değerleri arasındaki tutarsızlıktır ve %20'ye kadar değişebilir (32). Kritik örnekleme için gerekli kan hacmi nedeniyle, araştırmanın <50.4mg/dL noktası değerinin elde edildiği durumlarla sınırlandırılması akıllıca olacaktır. Bu önlem, özellikle laboratuvar glikozu  $\geq 59.4$ mg/dL ise kritik numune sonuçlarının yorumlanmasına yardımcı olur. Kritik bir örnek kullanarak hipogliseminin tanımlanması için eşikler ve zamanlama Tablo 2'de verilmiştir.

Persistent hipoglisemi açısından izlenen yenidoğanlar, beslenmeler arasındaki süre uzadığında evde güvenliğini sağlamak için hastaneden taburcu edilmeden önce 5-6 saat açlıkla kontrol edilmelidir. Taburculuktan önce 4 ve 5 saat sonra 59.4mg/dL glikoz seviyelerinin korunması belgelenmelidir. Ayrıca taburcu olmadan önce, neonatal hipoglisemi için altta yatan bir tanı tespit edilmeli ve spesifik tıbbi tedavi (örn, Hiperinsülinizmde diazoksit) başlatılmalıdır. Evde bakıma hazırlanırken, ebeveynlere beslenme sıklığı, evde kan şekeri izleme, ilaç verilmesi (gerekirse) veya hipoglisemi için diğer tedavi önlemleri konusunda danışmanlık yapılmalıdır.

Güncel CPS (Canada Ped Soc) rehberliği, güncel Pediatrik Endokrin Derneği önerileri ile uyumludur (9). Bu dernek 72 saat yerine 48 saatlik bir kesim kullansa da, geçiş noktası muhtemelen bu dönemler arasında bir yerdedir. Uygulayıcıların, 48 saatlik cut-off'a ilişkin hipoglisemi ve belirsizlik için kabul oranlarının artması konusundaki endişeleri, 72 saatlik cut-off dengeli güvenlik hususlarının aileler ve bakım sağlayıcılar üzerindeki etkileri ile ilgili olduğu konusunda bilgilendirdi. En önemlisi, geçiş döneminde ve ötesinde bakım arasında ayırım yapmak, hedef seviyelerin altında kalan hipoglisemi için gerekli olan araştırma ve müdahaleleri başlatmak için daha yüksek, daha pratik bir şüphe endeksi sağlar.

## NEONATAL HIPOGLİSEMİ MÜDAHALELERİ

Yenidoğanda hipoglisemi tedavisinde iki temel yaklaşım vardır. Birincisi oral veya intravenöz olarak artan enerji alımı, ikincisi ise glukagon veya kortikosteroidler gibi karşı düzenleyici hormonlar kullanılarak enerji depolarının mobilizasyonudur (33). Aciliyet ve müdahale süreci klinik belirtilere ve şiddetine bağlıdır. Bileşik tedaviler, hiperinsülinemi için diazoksit, oktreotid veya büyüme hormonu eksikliği için rekombinant büyüme hormonu gibi, etiyojije özgüdür.

## Aseptomatik Hipoglisemi

Aseptomatik hipoglisemiyi önlemek veya tedavi etmek için yaygın klinik uygulamalar arasında emzirme sıklığının artırılması, beslenmenin anne sütü veya anne sütü müdali ile takviye edilmesi, intrabukkal dekstroz jeli uygulanması veya IV glikoz uygulanması yer alır. Klinik araştırmalar, uzun süreli sonuç için talep üzerine emzirmeye göre bir takviyenin bir diğerine göre daha fazla faydasını göstermemiştir. Risk altındaki bebekler için sık (istek üzerine) emzirme teşvik edilmelidir ve eğer formülü ile besleniyor veya destekleniyorsa, enteral alım hacmi bebeğin büyüklüğü, kronolojik yaşı ve gebelik yaşına göre ayarlanmalıdır. Kan şekeri seviyelerini yükseltmek için, özellikle IV erişimi zor olduğunda, anne sütü veya bolus besleme yerine bir pompa kullanarak formülle yavaş besleme düşünülebilir. Ayrıca, ilk banyoyu geciktirmenin hipoglisemi insidansını azalttığı bulunmuştur ve risk altındaki bebekler için düşünülebilir (34-36).

Artan karbonhidrat alımının, sağlıklı emzirilen bebeklerde düşük kan şekeri seviyelerinin gelişmesini engellediğine dair bazı kanıtlar vardır. SGA ve AGA (37) bebeklerde yapılan randomize klinik çalışmalar, artırılmış glikoz formüllerinin kan şekeri seviyelerini yükselttiğini ve hipoglisemiyi önlediğini buldu. Beslenme müdahaleleri uygulandığında, yanıtın sağlanması için kan şekeri seviyeleri her zaman 30 dakika sonra tekrar kontrol edilmelidir.

Eğer enteral karbonhidrat alımını arttırmak etkili olmazsa, bir sonraki müdahale geleneksel olarak IV glikozu uygulamak olurdu. Bununla birlikte, daha yakın zamanlarda dekstroz jelleri hipogliseminin tedavisinde ilgi kazanmaktadır. Yenidoğanlarda glikoz infüzyonunu konu alan çalışmalara uygun olarak, IV yol seçildiğinde, başlangıç glikoz infüzyonu, 5.5mg/kg/dak glikoz (38) sağlayacak şekilde 80 mL/kg/G %10 dekstroz olmalıdır. Çok düşük glikoz seviyelerine, özellikle <32.4mg/dL seviyesine sahip olan bebeklere IV tedavi ile uygun şekilde müdahale edilmelidir, ancak erişim sağlamaya çalışırken glikoz jel verilmesi makul bir yaklaşımdır. IV glikoza bir cevap 30 dakika içinde oluşmalı ve zamanında teyit edilmelidir (39). İnfüzyonun başlangıcında tek bir 2 mL/kg %10 dekstroz bolusu, kararlı durum seviyelerine daha hızlı ulaşabilir, ancak bu uygulamanın asemptomatik bebekler için faydaları belirsizdir. Glikoz için kısa etki süresi, bir veya iki dekstroz bolusundan sonra dekstroz infüzyon hızının veya konsantrasyonunun artırılması gerektiğini gösterir.

## Semptomatik Hipoglisemi

Hipoglisemik olmayan bebeklerin, özellikle nörolojik bulguları olan bebeklerin, derhal IV glikoz infüzyonu ile tedavi edilmesi gerektiğine dair hem gözlemsel kanıtlar hem de klinik konsensüs vardır. IV glikoza yanıt 30 dakika sonra tekrar kontrol edilmelidir. Bu ilk müdahaleye cevap verilmemesi, her bir artıştan 30 dakika sonra düzeylerin

**Tablo 1.** Hipoglisemi riski taşıyan bebekler

Doğum ağırlığı <10. persentil (SGA)
İntrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR)
Doğum ağırlığı >90. persentil (LGA)
Diyabetik annelerin bebekleri (IDM)
37 haftadan küçük GA'lı preterm bebekler
Maternal labetalol kullanımı
Doğum öncesi steroide maruz kalan geç pretermier
Perinatal asfiksi
Metabolik durumlar (örneğin CPT-1 eksikliği)
Hipoglisemi ile ilişkili sendromlar (B-Wiedemann)
CPT-1 Karnitin palmitoiltransferaz 1; GA Gebelik yaşı; LGA Gebelik yaşı için büyük bebek; SGA Gebelik yaşı için küçük bebek.

**Tablo 2.** Hipogliseminin araştırılması ve tedavisi için eşik değerler

	72 saate kadar (mg/dL)	≥72 saatler (mg/dL)
Terapötik hedef	46.8	59.4
Araştırma eşikği	46.8	50.4

Etiyolojiyi belirlemeye ve laboratuvar glikoz seviyesini doğrulamaya yardımcı olmak için kritik bir örnek gönderilmelidir. Bir endokrin veya metabolik durumdan şüpheleniliyorsa, önerilen zaman çerçevesinden daha erkene çekilebilir.

gözden geçirilmesiyle glikoz tedarikinde kademeli bir artış gerektirir. Çevrimiçi hesap makineleri, uygulayıcının dekstrozs konsantrasyonunun veya infüzyon hızlarının etkilerini belirlemesine yardımcı olabilir (39).

İnfüzyonlar kan şekeri uygun seviyelerde tutamazsa veya özellikle yüksek oranda (>10mg/kg/dak) infüzyon gerektiğinde, daha fazla araştırma, uzman tavsiyesi ve / veya farmakolojik müdahale (örn. IV glukagon) düşünülmelidir (40). Çoğu durumda, endokrinolojiye yönlendirme ve kalıcı hipogliseminin nedeninin araştırılması, bir endokrin veya metabolik durumun varlığından da şüphelenilmediği sürece bebeğin 72'nci doğum saatine kadar beklemesi gerekir. Glukagonun IV bolus (0.1mg/kg ila 0.3mg/kg) veya infüzyon (10 µg/kg/saat ila 30 µg/kg/saat) ile uygulanması kan şekeri seviyelerini yükseltebilir ve hem term hem de erken doğmuş bebeklerde tekrarlayan hipoglisemiye önleyebilir. Alternatif terapiler arasında hidrokortizon, diazoksit ve oktreotid yer alır, ancak hipogliseminin ilk yönetimi için kullanımlarını destekleyen veriler sınırlıdır. ≥%15 konsantrasyonlar için merkezi bir damara erişim ihtiyacı ile ilgili önceki CPS rehberliği muhtemelen kullanılmamaktadır. Son kanıtlar, %20 kadar yüksek dekstrozs konsantrasyonunda bile periferik damarların bütünlüğünün korunduğunu desteklemektedir. Daha yüksek konsantrasyonlu çözeltilerde dekstrozs almak için

randomize edilen bebeklerin intravasküler volüm kaybı oranında bir fark görülmemiştir (41).

Geçiş döneminde, emzirme aşırı hidrasyon riski olmadan devam edebilir, çünkü kolostrum hacmi küçüktür. İlave bebeklerde aşırı hidrasyon ve dilusyonel hiponatremiyi önlemek için oral ve IV alımı 100 mL/kg/G'ü geçmemelidir. Bu seviyeler kullanıldığında, serum elektrolitlerinin dikkatle izlenmesi gerekir. Kan şekeri seviyeleri stabilize olana kadar sık sık kontrol edilmelidir ve >46.8mg/dL'lik bir hedef seviyeye ulaşamaması yeniden değerlendirme ve konsültasyon gerektirir. Seviyeler 12 saat boyunca stabil olduğunda IV dekstrozs kesilebilir.

### Dekstrozs Jeli

Yenidoğan hipoglisemisini yönetmek için intrabukkal 0.5 mL/kg %40 dekstrozs jeli mevcuttur (42). Bu doz, 2 mL/kg D10W çözeltisinin IV bolusuna eşdeğer 200 mg/kg glikoz sağlar. Glikoz jeli, emzirilmiş veya ölçülen miktarda eksprese edilmiş anne sütü (veya onaylı bir süt bankasından donör sütü) veya bu seçeneklerin hiçbiri mümkün değilse formül ile sağlanmalıdır. Şeker Bebekleri Çalışması (43), hipogliseminin tedavisi için dekstrozs jelinin plasebo ile uygulanmasını karşılaştırmıştır. Araştırmanın birincil sonucu, bir veya iki dozdan sonra >46.8mg/dL kan şekeri seviyelerine ulaşmaktı. Dekstrozs jeli ayrıca plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı sıklığını azalttı. Diğer faydalar arasında hipoglisemi için NICU'lara daha az kabul ve formülle takviye gereksinimi azalmıştır (%7'ye karşılık %10; p = 0.04).

### SONUÇ

Şeker Bebekleri Çalışmasından elde edilen kohort ve a-EEG ile izlenmek üzere NICU'ya kabul edildikten sonra dekstrozs jeli alan 102 bebeğin ikinci bir çalışması 2 yaşında birlikte değerlendirildi (7). Her iki çalışmada da amaç kan şekeri ≥46.8mg/dL'yi korumaktı. Tek başına Şeker Bebekler Çalışması kohortunda, kontrol ve dekstrozs jel grupları arasında gelişimsel sonuçlarda fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, endişe verici bir bulgu, 66 çocuğun (kaydolan tüm hastaların %36'sı) her iki grup için benzer oranlarla nöro-duyusal bozulma (1 şiddetli, 6 orta, 59 hafif) yaşadığıydı. İki denemeden alınan hastaları birleştirmek, nöro-duyusal bozuklukta hiçbir fark bulamadı.

Genel olarak nöro-duyusal bozulma oranının yüksek olmasının nedenleri belirsizdir. Bu tür sonuçların sıklıkla hipogliseminin altında yatan koşullardan veya hipogliseminin kendisinin zararlı etkilerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz bilinmemektedir. Önceki teoriyi desteklemek, hem erken preterm hem de IUGR bebeklerinin normoglisemi ile bile nörosensoryel bozukluk için bağımsız risk taşıdığını gösteren araştırmalardır (44). İlginç bir bulgu, doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde kan şekeri düzeyleri >72.0mg/dL olan bebeklerin daha ciddi nörogelişimsel sonuçlar yaşama-

şıydı. Bu sonuç istatistiksel anlamlılığa sahip olacak kadar güçlü olmasa da, düşük kan şekeri aşırı düzeltilmesinin zarar verip vermeyeceği sorusunu gündeme getirmektedir.

## PERSİSTAN HIPOGLİSEMİ NEDENLERİNİ ARAŞTIRMAK

Yukarıda belirtildiği gibi, doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde hipoglisemi yaşayan bebekler, kalıcı, tekrarlayan veya şiddetli hipoglisemi riski altında yatan bir durum hakkında klinik bir şüphe olmadığı sürece genellikle araştırmaya ihtiyaç duymazlar. 72 saatten fazla devam eden hipoglisemili bebekler ayrıca değerlendirilmelidir. Geçiş süresinin ötesinde <50.4mg/dL değerinde bir kan şekeri değeri elde edildiğinde, mümkün olan en kısa sürede kritik bir numune alınmalıdır. Çalışma, doğrulayıcı plazma glikozu, beta-hidroksibutirat, bikarbonat, laktat, serbest yağ asitleri, insülin, büyüme hormonu, kortizol, karnitin ve asilkarnitini içermelidir. Endokrinoloji ve doğuştan gelen metabolizma hataları konusunda uzmanlarla işbirliği içinde daha fazla çalışma yapılmalıdır.

## ÖZET

Doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde sağlıklı bebeklerde 32.4mg/dL kadar düşük geçici kan şekeri seviyeleri normal kabul edilebilirken, özellikle hipoglisemi kalıcı veya semptomatik olduğunda risk altındaki bebeklerde 46.8mg/dL'nin altındaki seviyelerden olumsuz kısa ve uzun vadeli sonuçlar ortaya çıkabilir. Geçiş döneminden sonra terapötik hedef olarak 50.4mg/dL ve 59.4mg/dL'nin araştırılması için daha yüksek bir eşik önerilir. Kalıcı, tekrarlayan veya ciddi hipoglisemi riski taşıyan bebekleri daha iyi tanımlamak, yönetmek ve tedavi etmek için tarama, izleme ve müdahale protokolleri revize edilmiştir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - L.K.; Design - L.K., C.A.; Supervision - L.K., C.A.; Resources - L.K., C.A.; Materials - L.K., C.A.; Data Collection and/or Processing - L.K., C.A.; Analysis and/or Interpretation - L.K., C.A.; Literature Search - L.K., C.A.; Writing Manuscript - L.K.; Critical Review - L.K., C.A.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - L.K. Tasarım L.K., C.A.; Denetleme - L.K., C.A.; Kaynaklar - L.K., C.A.; Malzemeler - L.K., C.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - L.K., C.A.; Analiz ve/veya Yorum - L.K., C.A.; Literatür Taraması - L.K., C.A.; Yazıyı Yazan - L.K.; Eleştirel İnceleme - L.K., C.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## KAYNAKLAR

- Cornblath M, Reisner SH. Blood glucose in the neonate and its clinical significance. *N Engl J Med* 1965; 273: 378-81. [\[Crossref\]](#)
- Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th edn. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000: 533-4.
- Nicholl R. What is the normal range of blood glucose concentrations in healthy term newborns? *Arch Dis Child* 2003; 88: 238-9. [\[Crossref\]](#)
- Bougneres PF, Lemmel C, Ferre P, Bier DM. Ketone body transport in the human neonate and infant. *J Clin Invest* 1986; 77: 42-8. [\[Crossref\]](#)
- Koivisto M, Blanco-Sequeiros M, Krause U. Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycemia: A follow-up study of 151 children. *Dev Med Child Neurol* 1972; 14: 603-14. [\[Crossref\]](#)
- Brand PL, Molenaar NL, Kaaijk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns. *Arch Dis Child* 2005; 90: 78-81. [\[Crossref\]](#)
- McKinlay CJ, Alsweller JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N Engl J Med* 2015; 373: 1507-18. [\[Crossref\]](#)
- 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: 265-72. [\[Crossref\]](#)
- Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD. Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr* 2015; 167: 238-45. [\[Crossref\]](#)
- Marcus C. How to measure and interpret glucose in neonates. *Acta Paediatr* 2001; 90: 963-4. [\[Crossref\]](#)
- Kuwa K, Nakayama T, Hoshino T, Tominaga M. Relationships of glucose concentrations in capillary whole blood, venous whole blood and venous plasma. *Clin Chim Acta* 2001; 307: 187-92. [\[Crossref\]](#)
- Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: 136-40. [\[Crossref\]](#)
- McKinlay CJD, Chase JG, Dickson J, Harris DL, Alsweller JM, Harding JE. Continuous glucose monitoring in neonates: A review. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3: 18. [\[Crossref\]](#)
- Kalhan S, Parimi P. Gluconeogenesis in the fetus and neonate. *Semin Perinatol* 2000; 24: 94-106. [\[Crossref\]](#)
- Kramer MS, Platt RW, Wen SW. Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001; 108: 35. [\[Crossref\]](#)
- De Rooy L, Hawdon J. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-gestational-age infants. *Pediatrics* 2002; 109: 42. [\[Crossref\]](#)

17. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ. Late pregnancy s blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics* 2016; 138: E20160731. [\[Crossref\]](#)
18. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol* 2000; 24: 136-49. [\[Crossref\]](#)
19. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: A guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: E69. [\[Crossref\]](#)
20. Beard AG, Panos TC, Marasigan BV, Eminians J, Kennedy HF, Lamb J. Perinatal stress and the premature neonate. II. Effect of fluid and calorie deprivation on blood glucose. *J Pediatr* 1966; 68: 329-43. [\[Crossref\]](#)
21. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 1992; 67: 357-65. [\[Crossref\]](#)
22. Holtrop PC. The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. *Am J Perinatol* 1993; 10: 150-4. [\[Crossref\]](#)
23. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988; 297: 1304-8. [\[Crossref\]](#)
24. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational- age preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134: 492-8. [\[Crossref\]](#)
25. Stenninger E, Flink R, Eriksson B, Sahlen C. Long-term neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F174-9. [\[Crossref\]](#)
26. Williams AF. Hypoglycaemia of the newborn: A review. *Bull World Health Organ* 1997; 75: 261-90.
27. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; 105: 1141-5. [\[Crossref\]](#)
28. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 972-83. [\[Crossref\]](#)
29. Stanley CA, Baker L. The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1200-1. [\[Crossref\]](#)
30. Steinkrauss L, Lipman TH, Hendell CD, Gerdes M, Thornton PS, Stanley CA. Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Nurs* 2005; 20: 109-18. [\[Crossref\]](#)
31. Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A. The fasting test in paediatrics: Application to the diagnosis of pathological hypo and hyperketotic states. *Eur J Pediatr* 1990; 150: 80-5. [\[Crossref\]](#)
32. Ekhlaspour L, Mondesir D, Lautsch N. Comparative accuracy of 17 point-of-care glucose meters. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11: 558-66. [\[Crossref\]](#)
33. Mehta A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 70: 54-9. [\[Crossref\]](#)
34. Cornblath M. Neonatal hypoglycemia. In: Donn SM, Fisher CW, eds. *Risk Management Techniques in Perinatal and Neonatal Practice*. Armonk, NY: Futura Publishing Co., 1996: 437-48.
35. Marchini G, Persson B, Berggren V, Hagenas L. Hunger behaviour contributes to early nutritional homeostasis. *Acta Paediatr* 1998; 87: 671-5. [\[Crossref\]](#)
36. McInerney CM, Gupta A. Delaying the first bath decreases the incidence of neonatal hypoglycemia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2015; 44: 73-4. [\[Crossref\]](#)
37. Singhal PK, Singh M, Paul VK. Prevention of hypoglycemia: A controlled evaluation of sugar fortified milk feeding in small-for-gestational age infants. *Indian Pediatr* 1992; 29: 1365-9.
38. Kalhan SC, Savin SM, Adam PA. Measurement of glucose turnover in the human newborn with glucose-1-13C. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 704-7. [\[Crossref\]](#)
39. Lilien LD, Pildes RS, Srinivasan G, Voora S, Yeh TF. Treatment of neonatal hypoglycemia with minibolus and intravenous glucose infusion. *J Pediatr* 1980; 97: 295-8. [\[Crossref\]](#)
40. Wu PY, Modanlou H, Karelitz M. Effect of glucagon on blood glucose homeostasis in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 441-5. [\[Crossref\]](#)
41. Vanhatalo T, Tammela O. Glucose infusions into peripheral veins in the management of neonatal hypoglycemia-20% instead of 15%? *Acta Paediatr* 2010; 99: 350-3. [\[Crossref\]](#)
42. 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; CD011027. [\[Crossref\]](#)
43. Harris DL, Weston PJ, Signal M, Chase JG, Harding JE. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): A randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2013; 382: 2077-83. [\[Crossref\]](#)
44. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: A systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 267-75. [\[Crossref\]](#)