

# Neonatal Hipogliseminin Sonucu Olarak Tipik Beyin Hasarı Görüntüleme Özellikleri Olan Hastaların Nörogelişimsel Sonuçları

## Neurodevelopmental Outcome in Patients with Typical Imaging Features of Injury as a Result of Neonatal Hypoglycemia

Emek UYUR YALÇIN<sup>1</sup> , Hülya MARAŞ GENÇ<sup>2</sup> , Asuman BAYHAN<sup>3</sup> , Yonca ANIK<sup>4</sup> , Bülent KARA<sup>5</sup> 

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikolog, Pediatri Bölümü, Kocaeli, Türkiye

<sup>4</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

<sup>5</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Ağırlıklı olarak parieto-okspital bölgeleri etkileyen neonatal hipoglisemiyle ilişkili tipik hasar paterni birçok çalışmada tanımlanmıştır. Şiddetli neonatal hipoglisemik ensefalopatinin uzun vadeli nörolojik sekelleri; gelişimsel gerilik, mikrosefali, öğrenme güçlüğü, davranış sorunları, görme bozukluğu ve epilepsiyi içerir. Bu çalışma, çocuk nörolojisi polikliniğimize farklı nörolojik şikâyetler nedeniyle başvuran ve neonatal hipoglisemi ile ilişkili parieto-okspital beyin hasarı olan çocukların nörogelişimsel sonuçlarını bildirmektedir.

**Yöntem:** Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Nöroloji Bölümünde 2007–2015 yılları arasında takip edilen olguları retrospektif olarak inceledik. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tipik neonatal hipoglisemi paterni ile uyumlu olarak parieto-okspital hasarı olan olgular (n=42) değerlendirildi. Hipoglisemisi belgelenmiş olan hastalar (n=21) bu çalışmaya dâhil edildi. On iki saatten uzun süren ve tekrarlayan hipoglisemi atakları olan hastalar (n=9) uzamış hipoglisemi olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** On bir olguda (%52,4) yenidoğan döneminde nöbet öyküsü mevcuttu. İzlemede 18 olguda (%85,7) epilepsi, sekiz olguda (%38,1) ise tedaviye dirençli epilepsi gözlemlendi. Dokuz olguda (%42,9) mikrosefali, yedi olguda (%33,3) serebral palsy tespit edildi. Uzamış hipoglisemisi olan olgularda MRG’de parieto-okspital tutulum ve spastisite oranı; istatistiksel olarak yüksek saptandı (p<0,01). İki hastada otistik özellikler, dört hastada (%19) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gözlemlendi. VEP (görsel uyarılmış potansiyel) testi 21 hastanın 18’inde yapılabildi, tüm hastalarda VEP sonuçları anormal olarak değerlendirildi.

**Sonuç:** Neonatal hipoglisemi yaşayan olguların her zaman erken dönemde belgelenemediğini düşünmekteyiz. Hipoglisemi açısından risk altında olan ve hipoglisemi semptomları olan olgular, uzun vadede gelişebilecek epilepsi, serebral palsy, görme bozuklukları gibi nörogelişimsel sorunları önlemek için uygun şekilde tedavi edilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Epilepsi, görme kaybı, neonatal hipoglisemi, nörogelişimsel sonuç, parieto-okspital beyin hasarı, serebral palsy

### ABSTRACT

**Introduction:** Previous reports described a pattern of hypoglycemia-induced damage predominantly affecting the parieto-occipital regions. The long-term neurological sequelae of severe neonatal hypoglycemic encephalopathy include developmental delay, poor head growth, learning or behavioral difficulties, visual impairment, and epilepsy. This study reports neurodevelopmental outcome of children with neonatal hypoglycemia-associated parieto-occipital brain injury who were evaluated in our pediatric neurology outpatient clinic for different neurological complaints.

**Methods:** We retrospectively reviewed patients who were followed at Kocaeli University Hospital, Pediatric Neurology Department between 2007 and 2015. Patients (n=42) with predominately parieto-occipital lesions on magnetic resonance imaging (MRI) with the typical pattern of neonatal hypoglycemia were evaluated. Patients with documented hypoglycemia (n=21) were included in this study. Patients (n=9) with recurrent episodes of hypoglycemia longer than 12 hours were evaluated as prolonged hypoglycemia.

**Results:** Eleven patients (52.4%) experienced seizures in the neonatal

period. Eighteen patients (85.7%) developed epilepsy during the follow-up. Refractory seizures were observed in 8 patients (38.1%). Nine patients (42.9%) manifested microcephaly, seven patients (33.3%) manifested cerebral palsy. Parieto-occipital involvement and the spasticity rate were statistically high in patients with prolonged hypoglycemia (p<0.01). Two patients had autistic features and four patients (19%) had attention deficit hyperactivity disorder. VEP studies could be performed in 18 of 21 patients. All patients had abnormal VEP results.

**Conclusion:** We are of the opinion that most patients of neonatal hypoglycemia are not always documented. Patients under risk and patients with symptoms of hypoglycemia should be vigorously screened and treated to prevent neurologic impairments including cerebral palsy, epilepsy and visual disturbance.

**Keywords:** Cerebral palsy, epilepsy, neonatal hypoglycemia, neurodevelopmental outcome, parieto-occipital brain injury, visual outcome

**Cite this article as:** Uyur Yalçın E, Maraş Genç H, Bayhan A, Anık Y, Kara B. Neonatal Hipogliseminin Sonucu Olarak Tipik Beyin Hasarı Görüntüleme Özellikleri Olan Hastaların Nörogelişimsel Sonuçları. Arch Neuropsychiatry 2022; 59:296–302.

## Öne Çıkan Noktalar

- Neonatal hipoglisemiye bağlı beyin hasarı özellikle parieto-okspital bölgeleri etkiler.
- Gelişimsel gerilik, mikrosefali, epilepsi, davranış ve görme sorunlarına yol açabilir.
- Her yenidoğan hipoglisemi yaşayabileceğinden yakın izlem önemlidir.
- Beyin hasarının meydana geldiği kesin olan bir eşik değeri bulunmamaktadır.
- Neonatal hipogliseminin erken tanı ve tedavisi nörolojik prognozu belirler.

## GİRİŞ

Glukoz, beyin metabolizması ve gelişimi için temel bir öneme sahiptir. Yenidoğan döneminde hipoglisemi en sık görülen metabolik bozukluk olmasına rağmen, izole neonatal hipoglisemiden kaynaklanan beyin hasarı nadirdir (1). Geçiş hipoglisemisi, plasental kan akımının aniden kesilmesinden sonra ortaya çıkar; glukoz düzeyi doğumdan sonra 1-2 saat içerisinde en düşük seviyeye iner, 2-4 saat sonra artış gösterir ve 48 saat sonra erişkin normal değerlerine ulaşır. Bu tür geçiş hipoglisemisi sağlıklı yenidoğanlarda yaygındır. Bununla birlikte; spesifik risk faktörlerine sahip bazı yenidoğanlarda daha uzun süreli ve şiddetli hipoglisemi görülebilir. Lucas ve ark., 1988 yılında 1850 gramın altındaki bebeklerin dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, 47 mg/dL altındaki kan glukoz konsantrasyonunu olumsuz nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili kritik eşik değeri olarak tanımladılar (2). Bu değer (47 mg/dL), risk faktörü olmayan ve zamanında doğan sağlıklı bebekleri de içerecek şekilde tüm bebekler için neonatal hipoglisemi tanımlamasında yaygın olarak kabul edilmiştir (3). Pediatrik Endokrin Derneği (PES) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), neonatal hipogliseminin değerlendirilmesi ve yönetimi için biraz farklı önerilere sahiptir. PES'e göre; ilk 48 saat içinde 50 mg/dL'nin altındaki ve 48 saat sonra ise 60 mg/dL'nin altında kan glukoz değerinin anormal olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. AAP'ye göre; kan glukoz değerinin 24 saatte 45 mg/dL'nin (2,50 mmol/L) üzerinde olması önerilmektedir (4,5).

Olumsuz nörogelişimsel sonuçları önlemek için, ilk 48 saatte kullanılan ve evrensel olarak kabul edilen bir glukoz seviyesi mevcut değildir. Beyin hasarına olan bireysel yatkınlık, gebelik yaşı ile bebeğin alternatif enerji yakıtları üretme ve kullanma yeteneği gibi faktörlere göre değişim gösterir (6). Hipoglisemiye eşlik eden hipoksemi ve iskemik gibi durumların varlığında; glukoz ihtiyacını artırdığından ve beyin hasarına neden olduğundan, alt sınır muhtemelen daha yüksektir (7). Özetle, birçok otorite hipoglisemi tanımının bebeğin klinik durumuna göre bireyselleştirilmesi gerektiğini düşünmektedir.

1990'lardan bu yana; birçok beyin görüntüleme çalışması, neonatal hipoglisemi ile oksipital lobları ve posterior parieto-temporal bölgeleri içeren beyin hasarı arasında bir korelasyon tanımlamıştır (8-10). Tutulumun genişliği hipogliseminin derecesine, süresine ve eşlik eden diğer koşullara bağlı olarak önemli ölçüde değişse de, tutulumda oksipital baskınlık vurgulanmıştır. Önceki araştırmacılar, seçici oksipital tutulumun yenidoğan döneminde oksipital lobda meydana gelen yüksek derecedeki aksonal migrasyon ve sinaptogenez ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (8-11). Şiddetli neonatal hipoglisemik ensefalopatinin uzun vadeli nörolojik sekellerinin gelişimsel gecikme, mikrosefali, öğrenme güçlüğü, davranış sorunları, görme bozukluğu ve epilepsiyi içerdiği iyi bilinmektedir (6,12-16). Bu çalışma, çocuk nörolojisi polikliniğimizde farklı nörolojik şikâyetler nedeniyle değerlendirilen ve neonatal hipoglisemiye bağlı parieto-okspital beyin hasarı olan çocukların nörogelişimsel sonuçlarını sunmaktadır.

## YÖNTEM

2007-2015 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü'nde takip edilen hastaların tıbbi kayıtlarını retrospektif olarak inceledik. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) neonatal hipoglisemi için tipik hasar paterni olarak tanımlanan ve baskın olarak parieto-okspital lezyonları olan hastalar (n=42) çalışma kapsamında değerlendirildi.

Tıbbi kayıtlarla hipoglisemisi belgelenmiş olan hastalar (n=21) bu çalışmaya dâhil edildi. Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Doğumsal metabolizma hastalıkları, konjenital anomalileri, beyin malformasyonu ve kromozom anomalisi olan hastalar, neonatal hipoglisemi öyküsü olsa bile çalışmaya dâhil edilmedi. Erken doğum, fetal distres ve neonatal asfiksi öyküsü olan hastalar, neonatal hipoglisemik ensefalopatilerle ilişkili olası faktörlere sahip oldukları düşünüldüğünden çalışmaya dâhil edildi. Hastaların tümünde doğumdan sonraki ilk iki saat ile yedi gün arasında hipoglisemi geliştiği gözlemlendi. On iki saatten uzun süren, tekrarlayan hipoglisemi atakları olan hastalar uzamış hipoglisemi olarak değerlendirildi. Ebeveynlerin eğitim durumları ve emzirme danışmanlığı alıp almadıkları öğrenildi.

Tıbbi kayıtlardan perinatal öykü, epilepsi başlangıç yaşı, majör nöbet tipleri, epilepsinin klinik seyri, elektroensefalografi (EEG) ve nörogörüntüleme bulguları retrospektif olarak incelendi. Nöbet ve epileptik sendrom tipleri, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 2017 sınıflamasına göre sınıflandırıldı (17,18). İnteriktal uyku ve uyanıklık EEG kayıtları 10-20 uluslararası sistemi kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların geleneksel tekniklere göre farklı merkezlerde çekilmiş olan kraniyal MR görüntüleri aynı çocuk nöroradyoloğu (YA) tarafından değerlendirildi. Psikometrik değerlendirme aynı psikolog (AB) tarafından; 6-16 yaş arası hastalarda Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-Yenilenmiş Formu (WISC-R), altı yaş ve altı hastalarda ise Denver-II Gelişim testi kullanılarak yapıldı. WISC-R sonuçları; IQ 90 ile 109 arasındayken ortalama, 80 ile 89 arasında düşük ortalama, 70 ile 79 arasında sınırdaki, 50 ile 69 arasında hafif bilişsel bozukluk, 35-49 arasında orta düzeyde bilişsel bozukluk ve 34'ün altında ise ağır bilişsel bozukluk olarak sınıflandırıldı. Tıbbi kayıtların incelenmesine ek olarak; nörolojik değerlendirme, göz muayenesi, görsel uyarılmış potansiyel (VEP) testi yapıldı. Kortikal yanıt zayıf veya yoksa VEP sonuçları anormal olarak sınıflandırıldı.

## BULGULAR

Toplanan veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) yazılımı (versiyon 15.0) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Grupları karşılaştıran analizlerde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin yanı sıra (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum vb.), kategorik değişkenler için ki-kare testi ve Fisher'ın kesin testi; gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar, %95'lik bir güven aralığında anlamlılığın p<0,05 olması dikkate alınarak değerlendirildi.

### Demografik veriler ve perinatal risk faktörleri

Çalışmada 21 hasta mevcut olup; erkek-kadın oranı 16:5 idi. Hastaların yaşları üç ile 181 ay (ortalama 87,71±47,25 ay, medyan 84 ay) arasında değişmekteydi. Çocuk nörolojisi kliniğimize ilk başvuru yaşı üç ile 122 ay (ortalama 48,38±34,26 ay, medyan 35 ay) arasında değişmekteydi. Yirmi bir hastanın takip aralığı 0-84 ay arasında değişmekte olup, ortalama takip süresi 39,33±24,47 ay (medyan 37 ay) idi. Hastalardan biri (hasta no. 11) bir kez değerlendirilebildiği için, ileri takip verileri mevcut değildi. Dokuz (%42,8) hastada uzamış hipoglisemi tespit edildi.

Hastalardan biri (hasta no 16) hariç tümünde hipoglisemiye eğilim yaratacak risk faktörleri mevcuttu. Hastaların beşinde prematürite,

**Tablo 1.** Demografik veriler, prenatal/postnatal sorunlar ve diğer risk faktörleri

Hasta no	İlk başvuru yaşı (ay)	Yaş (ay)	Cinsiyet	Gestasyonel yaş (hafta)	Doğum ağırlığı	Doğum şekli	Risk faktörleri	Asfiksi	Uzamış hipoglisemi	Neonatal nöbet
1	46	92	E	40	LGA	NSVD	BG, YAY	-	-	-
2	50	134	K	40	AGA	C/S	BG	-	-	-
3	35	66	K	38	SGA	C/S	BG, PS	-	-	+
4	29	53	E	36	SGA	C/S	BG, PS, NS, NEK	-	+	-
5	24	70	E	39	AGA	NSVD	BG, NS, DAY	-	-	+
6	80	160	E	32	SGA	C/S	BG	-	-	+
7	28	84	K	37	SGA	C/S	BG, ME, PS	-	-	+
8	20	44	E	39	AGA	NSVD	BG, PS, NS	-	+	-
9	113	181	E	40	SGA	NSVD	BG, GHT, PS, YAY	-	+	+
10	86	90	E	32	AGA	C/S	NS, PE	-	+	+
11	3	3	E	39	AGA	NSVD	BG, NS, DAY, KH	-	-	-
12	8	31	E	37	SGA	C/S	BG, NS	-	-	+
13	10	23	E	38	SGA	C/S	BG, PE	-	-	-
14	61	121	E	39	SGA	C/S	BG, PS, NS, P, PP	+	+	-
15	98	117	E	41	AGA	C/S	BG, NS	-	-	+
16	25	95	E	39	AGA	C/S	-	-	+	-
17	64	101	K	30	AGA	C/S	BG, PE	-	+	-
18	32	80	K	38	SGA	NSVD	PS, NS	-	+	+
19	49	58	E	36	AGA	C/S	BG, PE	-	-	+
20	122	169	E	38	SGA	NSVD	BG	-	+	+
21	33	70	E	40	AGA	C/S	BG	-	-	-

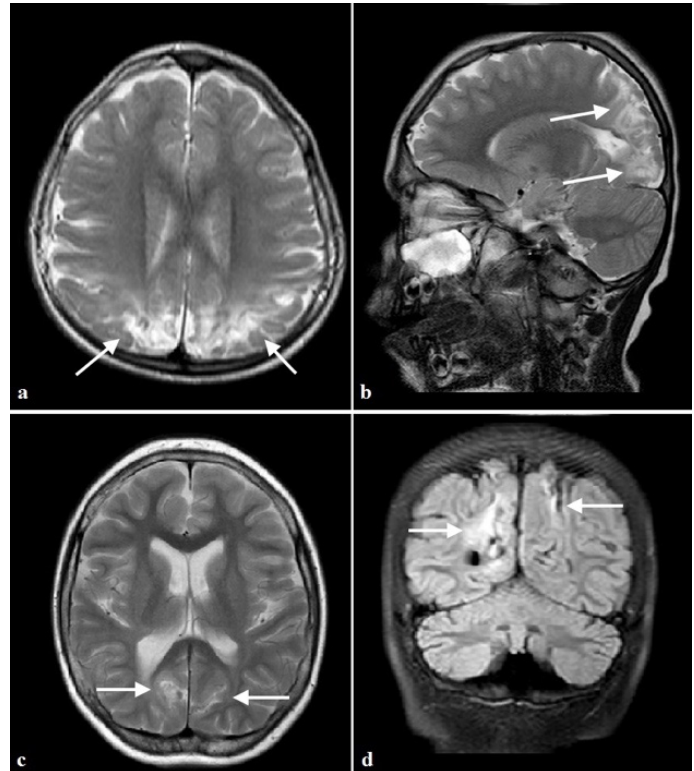
BG: Beslenme Güçlüğü; C/S: Sezaryen; E: Erkek; GHT: Gestasyonel Hipertansiyon; K: Kadın; KH: Konjenital Hiperinsülinizm; ME: Maternal Enfeksiyon; NEK: Nekrotizan Enterokolit; NS: Neonatal Sepsis; NSVD: Normal Spontan Vajinal Doğum; P: Polisitemi; PE: Preeklampsi; PP: Plasenta Previa; PS: Patolojik Sarılık; YAY/DAY: Yüksek/Düşük Anne Yaşı.

10'unda gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), birinde gestasyon yaşına göre büyük doğum ağırlığı (LGA), dördünde düşük/yüksek anne yaşı, birinde gestasyonel hipertansiyon, birinde maternal enfeksiyon, dördünde preeklampsi/eklampsi, yedisinde patolojik yenidoğan sarılığı, birinde polisitemi, dokuzunda sepsis, birinde (hasta no 14) plasenta previa ve asfiksi, birinde (hasta no 4) nekrotizan enterokolit ve 18'inde beslenme güçlüğü risk faktörü olarak saptandı. Glukoz infüzyonu, steroid ve diazoksit tedavisi sonrası sirolimus alan bir hastada (hasta no 11) konjenital hiperinsülinizm tanısı konuldu. On bir hastada yenidoğan döneminde hipoglisemik durumun bir semptomu olarak nöbet meydana geldiği saptandı. Diğer 10 bebekte; kaydedilen semptomlar arasında beslenme zayıflığı, irritabilite, tremor, siyanoz ve hipoaktivite yer aldı. Demografik veriler, prenatal/postnatal sorunlar ve diğer risk faktörleri (beslenme güçlüğü, düşük/yüksek anne yaşı, maternal enfeksiyon, patolojik sarılık, neonatal sepsis, preeklampsi, nekrotizan enterokolit, gestasyonel hipertansiyon, konjenital hiperinsülinizm, polisitemi, plasenta previa) Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların annelerinin 13'ü (%61,9) emzirme danışmanlığı almıştı. Bebeklerin 15'i ilk olarak anne sütü (%71,4), 6'sı ise mama (%28,6) ile beslenmişti.

### Elektro-klinik ve nörogörüntüleme bulguları

On bir hastanın (%52,4) yenidoğan döneminde nöbet geçirdiği saptandı. Takip sürecinde hastaların 18'i (%85,7) epilepsi tanısı aldı, 11'inde (%52,4) hipoglisemik durumun başvuru semptomu olarak yenidoğan döneminde nöbet geçirmişti. Yenidoğan döneminden sonra medyan epilepsi başlangıç yaşı 19 ay olup, iki ay ile 96 ay (29,89±30,18 ay) arasında değişmekteydi. Üç hastada (%14,3) anormal MRG bulgularına rağmen, yenidoğan döneminden sonra takip süresi boyunca epilepsi nöbeti



**Şekil 1.** 9 nolu hastanın T2-ağırlıklı aksiyal kesiti (a) ve T2-ağırlıklı sagittal kesiti (b) bilateral parieto-okspital ensefalomalaziye göstermektedir. 20 nolu hastanın T2-ağırlıklı aksiyal kesiti (c) ve FLAIR ağırlıklı koronal kesiti (d) sağ hemisferde daha belirgin bilateral oksipital ensefalomalaziye göstermektedir (beyaz oklar).

**Tablo 2.** Elektro-klinik ve nörogörüntüleme bulguları

Hasta no	Febril nöbet	Epilepsi başlangıç yaşı (ay)	İlk nöbet tipi (başlangıç)	Son major nöbet tipi	İlk interiktal EEG bulgusu	Son interiktal EEG bulgusu	MRG bulguları	Nöbet açısından son durum
1	-	9	FFKN	FFBN	Sağ O diken dalga	Sağ O diken ve keskin dalga	Bilateral O	Dirençli, SE öyküsü
2	-	96	FFKN	FFBN	Bilateral O diken dalga	Sol O diken dalga	Bilateral O	Monoterapi ile kontrol altında
3	-	30	FFBN	FFBN	Normal	ESES	Bilateral O	Monoterapi ile kontrol altında
4	-	-	Nöbet yok	Nöbet yok	Yaygın anormal zemin aktivitesi	Yaygın anormal zemin aktivitesi	Unilateral PO, PVL	Nöbet yok
5	+	12	Belirlenemeyen	FFBN	Sol O diken dalga	Normal	Unilateral O	Monoterapi ile kontrol altında
6	+	84	FFKN	FFKN	Sol O diken dalga	Normal	Unilateral O	Nöbet yok, tedavi uygulaması yok
7	-	36	FFKN	FFKN	Normal	Sol O diken dalga	Unilateral O	Monoterapi ile kontrol altında
8	-	14	JES	Atonik	Hipsaritmi	Multifokal asenkron diken ve keskin-yavaş dalga	Bilateral PO	Dirençli
9	-	2	JES	Atonik	Hipsaritmi	Yavaş (1,5-2,5 Hz) diken ve keskin-yavaş dalga paterni	Bilateral PO	Dirençli
10	-	72	FFKN	FFKN	Bilateral O diken dalga	Sol O diken dalga	Unilateral PO	Monoterapi ile kontrol altında
11	-	-	Nöbet yok	Nöbet yok	Fokal anormal zemin aktivitesi	Fokal anormal zemin aktivitesi	Bilateral O	Nöbet yok
12	-	3	JES	Atonik	Hipsaritmi	Sağ O diken ve keskin-yavaş dalga	Unilateral O	Dirençli, SE öyküsü
13	-	-	Nöbet yok	Nöbet yok	Normal	Yaygın anormal zemin aktivitesi	Bilateral PO, PVL	Nöbet yok
14	+	24	FFBN	FFBN	Bilateral O diken dalga	Bilateral PO diken dalga	Bilateral PO, PVL, BG	Monoterapi ile kontrol altında
15	-	5	JES	JTKN	Hipsaritmi	Yaygın anormal zemin aktivitesi	Bilateral O	Dirençli
16	-	3	JES	Miyoklonik	Hipsaritmi	Yavaş (1,5-2,5 Hz) diken ve keskin-yavaş dalga paterni	Bilateral PO	Dirençli, SE öyküsü
17	-	60	JTKN	JTKN	Sol O diken dalga	Normal	Unilateral PO	Nöbet yok, tedavi uygulaması yok
18	-	1	JES	Atonik	Hipsaritmi	Multifokal asenkron diken ve keskin-yavaş dalga	Bilateral PO	Dirençli
19	-	48	FFKN	FFBN	Sağ O diken dalga	Normal	Unilateral O	Monoterapi ile kontrol altında, SE öyküsü
20	-	8	Atonik	Miyoklonik	Jeneralize epileptiform anomali	Jeneralize epileptiform anomali	Bilateral O	Dirençli, SE öyküsü
21	-	30	FFKN	FFKN	Bilateral PO diken ve keskin-yavaş dalga	Bilateral PO diken dalga	Unilateral PO	Monoterapi ile kontrol altında

BG: basal ganglion; ESES (Electrical status epilepticus during slow sleep): Yavaş uykuda elektriksel status; FFBN: Fokal Farkındalığın Bozulduğu Nöbet; FFKN: Fokal Farkındalığın Korunduğu Nöbet; JES: Jeneralize Epileptik Spazm; JTKN: Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet; O: Oksipital; PO: Parieto-Oksipital; SE: Status Epilepticus.

gözlenmedi. Epilepsisi olmayan hasta sayısının az olması nedeniyle (n=3; hasta no 4, 11 ve 13), MRG bulguları ile yenidoğan nöbetleri ve epilepsi arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

En sık görülen başlangıç (ilk) nöbet tipi fokal başlangıçlı farkındalığın korunduğu motor nöbetlerdi. Yedi hasta fokal başlangıçlı farkındalığın korunduğu nöbetlerle, iki hasta ise fokal başlangıçlı farkındalığın bozulduğu nöbetler ile başvurdu. Bir hastada başvurudaki nöbet tipi jeneralize tonik-klonik nöbet, altı hastada jeneralize epileptik spazm ve bir hastada atonik nöbet şeklindeydi. Bir hastada nöbet tipi belirlenemedi. Üç hastada ateşli nöbet öyküsü olduğu kaydedildi ve bu hastaların üçü de izlemde epilepsi tanısı aldı. Takip sırasında beş hastada status epilepticus geliştiği gözlemlendi.

En sık görülen izlemdeki son nöbet tipi fokal başlangıçlı farkındalığın bozulduğu nöbetlerdi (n=6). Hastaların dördünde fokal başlangıçlı farkındalığın korunduğu nöbetler, ikisinde jeneralize tonik-klonik

nöbetler, dördünde atonik, ikisinde miyoklonik nöbetler nihai nöbet tipleriydi. Altı hasta izlemde West sendromu tanısı aldı, bunlardan ikisi Lennox-Gastaut sendromuna evrildi. Epileptik ensefalopatisi olan bu altı hastanın dördünde uzamış hipoglisemi öyküsü mevcutken, ikisinde de yenidoğan döneminde kan şekeri <20 mg/dL olarak saptanmıştı.

Epilepsi tanısı alan hastaların tamamına birinci veya ikinci nöbet sonrası antiepileptik ilaç başlandı. West ve Lennox-Gastaut sendromu tanılı dört hastada (%19) adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi kullanıldı. İlaçlara ek olarak, bir hasta ketojenik diyet tedavisi aldı (hasta no 16).

Sekiz hastada (%38,1) tedaviye dirençli nöbetler gözlemlendi. Hastaların çoğunda (n=10, %47,6) nöbetlerin kontrol altına alınabildiği veya benign bir seyri düşündürülecek şekilde, düşük sıklıkta tekrarladığı görüldü. İki hasta (%9,5) izlemde nöbetsiz ve artık antiepileptik ilaç ihtiyacı kalmadı. Üç hastada (%14,3) ise takip süresince epilepsi saptanmadı. Elektroklinik bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Nörolojik ve görme ile ilgili sonuçlar

Hasta no	Mikrosefali	Serebral palsi	Mental ve gelişimsel durum	DEHB	Özgül öğrenme güçlüğü	Otistik spektrum bozukluğu	VEP	Strabismus	Refraksiyon kusuru	Optik disk muayenesi
1	-	-	Hafif BG	-	-	+	Test yapılamadı	-	-	Normal
2	-	-	Normal	-	-	-	Test yapılamadı	-	-	Normal
3	-	-	Normal	-	-	-	Yanıt yok	-	-	Normal
4	+	Kuadriparezik	GGG	-	-	-	Latans uzaması	+	-	Normal
5	-	-	Normal	+	+	-	Latans uzaması	-	-	Atrofi
6	-	-	Normal	-	+	-	Yanıt yok	-	+	Normal
7	+	-	Hafif BG	+	-	+	Yanıt yok	+	+	Normal
8	-	Hemiparezik	GGG	-	-	-	Latans uzaması	-	+	Normal
9	+	Diparezik	GGG	-	-	-	Latans uzaması	+	+	Solukluk
10	-	-	Normal	-	+	-	Yanıt yok	+	-	Normal
11	+	-	Kaba motor gerilik	-	-	-	Test yapılamadı	+	-	Yok
12	+	-	GGG	+	-	-	Latans uzaması	+	-	Normal
13	+	Kuadriparezik	GGG	-	-	-	Latans uzaması	-	-	Solukluk
14	+	Hemiparezik	Orta BG	-	+	-	Latans uzaması	+	+	Normal
15	-	-	Orta BG	+	-	-	Latans uzaması	+	+	Solukluk
16	+	Kuadriparezik	GGG	-	-	-	Latans uzaması	+	-	Solukluk
17	-	-	Normal	-	+	-	Latans uzaması	+	+	Normal
18	+	-	GGG	-	+	-	Latans uzaması	+	+	Solukluk
19	-	-	Normal	-	-	-	Yanıt yok	-	-	Normal
20	-	Hemiparezik	Hafif BG	-	-	-	Latans uzaması	+	+	Solukluk
21	-	-	GGG	-	-	-	Latans uzaması	+	+	Normal

BG: Bilişsel Gerilik; DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu; GGG: Global Gelişme Geriliği; VEP: görsel uyandırılmış potansiyel

MRG'de oksipital bölgelerdeki kortikal hasar ve ak maddede T2 sekanslarda sinyal artışları hastaların beşinde (%23,8) unilateral, altısında (%28,5) ise bilateral olarak saptandı. Kortikal hasarın eşlik ettiği/etmediği, T2 sekanslarda ak maddede hiperintensite tespit edilen dört hastada (%19,0) unilateral, altı hastada (%28,5) bilateral parieto-okspital tutulum saptandı. Asfiks öyküsü olan bir hastada bilateral parietal-okspital tutulum ek olarak, bazal ganglion tutulumu (hasta no 14) görüldü. Üç hastada ek özellik olarak periventriküler lökomalazi (PVL) saptandı. Beş hastada yenidoğan döneminde çekilen kraniyal ultrasonografi sonuçları normaldi.

Uzamış hipoglisemisi olan hastalarda (n=9) MRG'de parieto-okspital tutulum ve spastisite oranı istatistiksel olarak yüksek bulundu (p<0,01). Nörogörüntüleme bulguları Tablo 2'de sunulmuştur. İki hastanın (hasta no 9 ve 20) MRG bulguları Şekil 1'de gösterilmiştir.

### Nörolojik ve görme ile ilgili sonuçlar

Dokuz hastada (%42,9) mikrosefali saptandı. Biri spastik diparezi, üçü hemiparezi ve üçü kuadriparezi olmak üzere yedi hastaya serebral palsi teşhisi konuldu. Hiçbir hastada ataksi veya diskinezi gözlenmedi.

Hastalar yaş grubuna göre Denver II gelişim testi ve WISC-R (hastaların dördü) ile değerlendirildi. Psikometrik ve gelişimsel değerlendirmede yalnızca yedi hasta (%33,3) normal olarak değerlendirildi. Denver II testine göre sekiz hastada global gelişme geriliği ve bir hastada izole kaba motor gerilik saptandı. WISC-R'ye göre üç hastada hafif bilişsel bozukluk ve iki hastada orta düzeyde bilişsel bozukluk saptandı. Ayrıca iki hastada otistik özellikler, dört hastada ise dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu mevcuttu. Beş hastada ise özgül öğrenme güçlüğü tespit edildi.

On üç hastada (%61,9) şaşılığın eşlik ettiği görme bozukluğu ve 10 hastada (%47,6) kırma kusuru saptandı. Ciddi kortikal görme hasarı üç hastada (%14,3) gösterildi. Optik disk 20 hastada incelendi; bu hastaların altısında optik diskte solukluk ve birinde optik atrofi vardı. Takipte 21 hastanın 18'inde VEP çalışması yapılabildi. Hastaların tümünde anormal VEP sonuçları elde edildi; 13 hastada anlamlı ölçüde latanslarda uzama tespit edilirken, beş hastada yanıt alınmadı. Nörolojik ve görme ile ilgili sonuçlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

### TARTIŞMA

Kraniyal MRG'de neonatal hipoglisemi hasarı için tipik tutulum paterniyle

ilişkili, baskın olarak parieto-okspital lezyonları olan hastaları (n=42) değerlendirdik. Hastaların çoğu başka hastanelerde doğmuş ve çeşitli nedenlerle çocuk nörolojisi kliniğimize başvurmuştu. Yenidoğan tıbbi kayıtları çoğu hastada eksik veya yetersizdi. Neonatal hipoglisemi ilişkili hasarın belirlenmesinde pediatrik nöroradyolog ve nöroloğun değerlendirmesi subjektif olabileceğinden, ancak tıbbi kayıtlara göre hipoglisemisi belgelenmiş (n=21) olan hastalar bu çalışmaya dâhil edildi.

Bizim serimizde erkek/kadın oranı 16:5 (%76,2 ila %23,8) idi. Daha önceki çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde erkek baskınlığı mevcuttu (12-15). Neonatal hipoglisemi için çeşitli risk faktörleri önceki çalışmalarda da bildirilmiştir. Udani ve ark., düşük doğum ağırlığını, neonatal beslenme gücünü ve sezaryenle doğumu risk faktörleri arasında belirtmişlerdir (19). Benzer şekilde çalışmamızda da düşük doğum ağırlığı (n=10, %47,6) ve sezaryen doğum (n=14, %66,7) önemli risk faktörleri olarak saptandı. Hastaların çoğunun (n=18, %85,7) yenidoğan döneminde beslenme gücünü yaşadığını tespit ettik. Diğer çalışmalardan farklı olarak, annelerin emzirme danışmanlığı alıp almadıklarını da araştırdık ve ülkemizdeki yoğun emzirme kampanyalarına rağmen hastalarımızın annelerinin %38'inin emzirme danışmanlığı almadığını saptadık.

Hipoglisemiye eşlik eden hipoksemi ve iskemi gibi durumların beyin hasarını artırdığını ve daha ciddi ve çeşitli hasarlara neden olabileceğini bilmekteyiz (7,20). Önceki yayınlarda bazal gangliyonların tutulumunun bu hasara daha az dâhil olduğu bildirilmiştir (12,21). Çalışmamızda; ikisi zamanında doğmuş, biri ise geç preterm olan üç hastada ek lezyon varlığı gözlemlendi. Asfiksi öyküsü olan 1 hastada bazal ganglion tutulumu ve PVL, 2 hastada ise PVL saptandı. Ek olarak; uzamış hipoglisemisi olan hastalarda MRG'de parieto-okspital tutulum ve spastisite oranı istatistiksel olarak yüksek bulundu (p<0,01). Öngörülebileceği üzere, radyolojik hasarın ve klinik bulguların şiddeti hipogliseminin süresi ile korelasyon göstermektedir (2). Ancak hipoglisemi süresi ile beyin hasarının şiddeti arasındaki ilişkiyi daha net değerlendirebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda epilepsi (%85,7) ve serebral palsy (%33,3) oranını yüksek olarak gözlemledik. Serebral palsy tanılı yedi hastanın 36 haftalık doğan bir tanesi hariç, tüm hastalar zamanında doğmuştu. Bu yüksek oranların; neonatal hipogliseminin ciddiyetine, eşlik eden diğer durumlara (hipoksemi, iskemi) ve ayrıca sadece radyolojik neonatal hipoglisemi sekeli olan hastaların dâhil edildiği çalışmamızın hasta seçim yöntemiyle bağlanabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olan hastaların tümünün (n=11) ve yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olmayan 10 hastadan yedisinin izlemde epilepsi tanısı aldığı görüldü. Yenidoğan döneminden sonra epilepsi başlangıç yaşı medyan 19 ay olup, aralığı iki ay ile 96 ay (29,89±30,18 ay) arasında değişmekteydi ve en sık görülen başlangıç nöbet tipi fokal başlangıçlı farkındalığın korunduğu motor nöbetlerdi. Okspital lob epilepsisi için iktal kusmayı içeren tipik nöbet semiyolojisi hastalarımızın yalnızca altısında (%9,5) gözlemlendi. Çalışmamızın sonuçlarının benzerlik gösterdiği diğer yayınlarda da; medyan nöbet başlangıç yaşı 8-36 ay olup, majör nöbet tipi ise fokal başlangıçlı nöbetler olarak bildirilmiştir. (7,14,15). Dirençli epilepsi oranının %6-14 olduğu çocukluk çağı epilepsilerine kıyasla, çalışmamızda dirençli epilepsi oranı %38,1 ile daha yüksek olarak saptandı (22). Türkiye'de yapılan ve radyolojik olarak neonatal hipoglisemi ilişkili hasar kanıtı olan çocukların dâhil edildiği diğer pediatrik çalışmalarda epilepsi oranı %80-92,3 ve dirençli epilepsi oranı %38,5-63,8 olarak bildirilmiştir (12,23).

Yenidoğan hipoglisemisi sık görülmekle birlikte, neonatal hipoglisemi yaşayan tüm hastalar olası nörogelişimsel riskler açısından takip edilmemektedir. Özellikle nöbet veya gelişim geriliği başta olmak üzere

önemli nörolojik sorunları olan çocuklar çocuk nörolojisi kliniklerine getirilmektedir. Bu nedenle; buzdağının temelini değerlendirmek, ancak yenidoğan hipoglisemisi yaşayan çocuklarla ilgili ileriye dönük çalışmalarla mümkün olabilir. Hipoglisemi riski taşıyan ve doğumdan sonraki 48 saat boyunca düzenli kan şekeri ölçümleri yapılan yenidoğanlarda (gebelik yaşı ≥35 hafta) geniş bir prospektif çalışma yapılmış ve postnatal yaştan bağımsız olarak kan şekeri konsantrasyonlarını 47 mg/dL'nin üzerinde tutacak şekilde tedavi uygulanmıştır. İki yaşındaki nörogelişimsel sonuçlar; hipoglisemi kanıtı olmayan bebekler ile hipoglisemi için müdahale yapılan bebekler kıyaslandığında benzer olarak bildirilmiştir (24). Bununla birlikte; 4,5 yaşında yapılan takip değerlendirmelerinde, neonatal hipoglisemi nedeniyle tedavi edilen çocukların daha zayıf yürütücü ve görsel motor işlevlere sahip olduğunu göstermiştir (25).

Steninger ve ark., diyabetik annelerin hipoglisemi yaşayan bebeklerinin dikkat, motor kontrol ve algı açısından minimal beyin fonksiyon bozukluğu/eksikliği geliştirdiğini göstermiştir (26). Mikrocefalinin yanı sıra, öğrenme bozuklukları, davranış sorunları ve otistik davranışlar daha önce bildirilmiştir (12,13,15,23,27). Çalışmamızda iki hastada otistik özellikler, dört hastada ise dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu mevcuttu. Ayrıca 5 hastada özgül öğrenme gücünü tespit edildi. Bu bilgiler ışığında; olası öğrenme güçlükleri ve davranış problemlerinin erken dönemde tespiti için, bu bebeklerin uzun süreli nörogelişimsel takibinin yapılması gerektiğini öneriyoruz.

Önceki yayınlarda neonatal hipoglisemi ile ilişkili optik sinir hipoplazisi bildirilmiştir (28). Per ve ark., neonatal hipoglisemi yaşayan 60 olgunun 19'unda ezotropya/ekzotropya ve 11'inde optik atrofi tespit etmişlerdir (13). Çalışmamızda önceki çalışmalara benzer şekilde 20 hastanın altısında optik diskte solukluk ve birinde optik atrofi saptandı. Hastalarımızda ve literatürdeki verilerde klinik görme kaybı olmasa bile anormal VEP prevalansının yüksek olması; yüksek riskli yenidoğanların erken rehabilitasyona yönlendirilebilmesi için, neonatal hipoglisemi öyküsü olan tüm hastalarda VEP yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır.

Emzirme Tıbbi Akademisi (The Academy of Breastfeeding Medicine, ABM) term ve geç preterm olarak doğan yenidoğanlarda kan şekeri izleme ve hipoglisemi tedavisi için kılavuzlar oluşturmuştur. ABM sağlıklı term bebeklerde normal emzirme düzenine zarar verebilecek rutin kan şekeri takibini önermemektedir. Bunun yerine "risk altındaki bebeklerin taranmasını, gerektiğinde takip edilmesini ve klinik belirtiler varsa veya önerilen eşik değerlere ulaşırsa tedavi edilmesi gerektiğini" vurgulamaktadırlar (29). Bizim çalışmamızdaki tüm hastalar bir sağlık merkezinde doğmuştu ve hemen hemen hepsinde hipoglisemi için risk faktörleri bulunmaktaydı, ancak neonatal hipoglisemiye sekonder beyin hasarı yaşamış oldukları gözlemlendi. Kan şekeri takibi açısından ABM önerilerine katılıyoruz; ancak sağlık çalışanları hipoglisemi riski altındaki bebeklerin daha fazla farkında olmalı, hipogliseminin klinik belirtilerini erken tanımalı ve kılavuzlara göre tedavi etmelidir. Hipoksi ve iskemi gibi eşlik eden durumların varlığı beyin hasarını belirgin şekilde artırdığından ve nörolojik sonuçları kötüleştirebileceğinden, her hastada 'güvenli kan şekeri düzeyi' bireyselleştirilmelidir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, geriye dönük olarak yapılan tıbbi kayıt incelemelerinden glukoz seviyeleri elde edildi. İkincisi, epileptik olmayan hasta sayısının azlığı nedeniyle epilepsinin gelişimi/seyri ile hipogliseminin şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıramadık.

Yenidoğan hipoglisemisine sekonder beyin hasarı olan çok sayıda hastanın gelişimsel gecikme, mikrocefali, öğrenme gücünü, davranış problemleri, görme bozukluğu ve epilepsi gibi sorunlarla karşı karşıya kaldığı iyi bilinmektedir. Çalışmamızdaki bulgular bu verileri birçok yönden doğrulamaktadır. Ayrıca belgelenmemiş hipoglisemili hasta sayısının, belgelenmiş hipoglisemili hasta sayısı kadar fazla olduğuna

inaniyoruz. Bu hastaların bir kısmına farklı yaşlarda çeşitli nörolojik şikâyetlerle çocuk nörolojisi polikliniğine başvurdıklarında geriye dönük olarak tanı konulduğunu gözlemliyoruz.

## SONUÇ

Neonatal hipoglisemiye bağlı beyin hasarı olan çok sayıda hastada gelişimsel gecikme, mikrosefali, öğrenme güçlükleri, davranış problemleri, görme bozukluğu ve epilepsi gibi sorunların gözlemlendiği iyi bilinmektedir. Çalışmamızdaki bulgular bu verileri birçok yönden doğrulamaktadır. Ek olarak; gösterilemeyen ancak hipoglisemi yaşamış olan hasta sayısının, kanıtlanabilen hipoglisemili hasta sayısı kadar fazla olduğuna inanıyoruz. Bu hastaların bir kısmına farklı yaşlarda çeşitli nörolojik şikâyetlerle çocuk nörolojisi polikliniğine başvurdıklarında, geriye dönük olarak tanı konulduğunu gözlemliyoruz.

Her yenidoğan hipoglisemi yaşayabilir; bu nedenle tüm yenidoğanların yakın izlemi gereklidir. Beyin hasarının meydana geldiği kesin olan bir eşik değer bulunmamaktadır; ancak neonatal hipogliseminin tanınması ve erken tedavisi, uzun vadeli nörolojik sekelleri önlemek veya en aza indirmek için çok önemlidir. Ayrıca emzirme danışmanlığının önemi vurgulanmalı ve ebeveynler hipoglisemi semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Bu sayede, beslenme gücüne bağlı hipoglisemi önlemek ve hastaneye yatmamış olan yenidoğanların ebeveynlerinde farkındalık oluşturmak mümkün olabilir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay Tarihi: 29.04.2014-10/3).

**Hasta Onamı:** Bu çalışma retrospektif bir tasarıma sahip olduğu için, hasta onamı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - EUY, BK; Tasarım - EUY, BK; Denetleme - BK, YA; Kaynaklar - EUY, HMG, AB; Malzemeler - EUY, AB; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - EUY, AB, YA; Analiz ve/veya Yorum - EUY, HMG, YA, BK; Literatür Taraması - EUY, HMG; Yazıyı Yazan - EUY, HMG; Eleştirel İnceleme - BK, YA.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

**Finans Destek:** Yok.

## KAYNAKLAR

- Volpe JJ. Hypoglycemia and brain injury. In: Volpe JJ, editor. Neurology of the Newborn, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.497-520.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988;297:1304-1208. [Crossref]
- Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22:36-41. [Crossref]
- Thornton PS, Stanley CA, DeLeon DD, Harris D, Haymond MV, Hussain K ve ark. Pediatric Endocrine Society Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr* 2015;167:238-245. [Crossref]
- Adamkin DH; Committee on Fetus and Newborn. Clinical report-postnatal glucose homeostasis in late-term and preterm infants. *Pediatrics* 2011;127:575-579. [Crossref]
- Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008;122:65-74. [Crossref]
- Caraballo RH, Sakr D, Mozzi M, Guerrero A, Adi JN, Cersósimo RO ve ark. Symptomatic occipital lobe epilepsy following neonatal hypoglycemia. *Pediatr Neurol* 2004;31:24-29. [Crossref]

- Barkovich AJ, Ali FA, Rowley HA, Bass N. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:523-528. <http://www.ajnr.org/content/ajnr/19/3/523.full.pdf>
- Murakami Y, Yamashita Y, Matsuishi T, Utsunomiya H, Okudera T, Hashimoto T. Cranial MRI of neurologically impaired children suffering from neonatal hypoglycemia. *Pediatr Radiol* 1999;29:23-27. [Crossref]
- Filan PM, Inder TE, Cameron FJ, Kean MJ, Hunt RW. Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury. *J Pediatr* 2006;148:552-555. [Crossref]
- McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Rev* 1990;15:41-70. [Crossref]
- Yalınzoglul D, Haliloglul G, Turanlı G, Cila A, Topcu M. Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. *Brain Dev* 2007;29:285-292. [Crossref]
- Per H, Kumandas S, Coşkun A, Gümüş H, Öztop D. Neurologic sequelae of neonatal hypoglycemia in Kayseri. *J Child Neurol* 2008;23:1406-1412. [Crossref]
- Montassir H, Maegaki Y, Ohno K, Ogura K. Long term prognosis of symptomatic occipital lobe epilepsy secondary to neonatal hypoglycemia. *Epilepsy Res* 2010;88:93-99. [Crossref]
- Karimzadeh P, Tabarestani S, Ghofrani M. Hypoglycemia-occipital syndrome: a specific neurologic syndrome following neonatal hypoglycemia. *J Child Neurol* 2011;26:152-159. [Crossref]
- Tam EWY, Widjaja E, Blaser SI, MacGregor DL, Satodia P, Moore AM. Occipital lobe injury and cortical visual outcomes after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008;122:507-512. [Crossref]
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE ve ark. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522-530. [Crossref]
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L ve ark. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521. [Crossref]
- Udani V, Munot P, Ursekar M, Gupta S. Neonatal hypoglycemic brain injury: a common cause of infantile onset remote symptomatic epilepsy. *Indian Pediatr* 2009;46:127-132. <http://www.indianpediatrics.net/feb2009/127.pdf>
- Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics* 2004;114:361-366. [Crossref]
- Anderson JM, Milner RD, Strich SJ. Effects of neonatal hypoglycemia on the nervous system: a pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30:295-310. [Crossref]
- Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EJ, Schmitz PIM ve ark. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Brain* 2004;127:1774-1784. [Crossref]
- Arhan E, Öztürk Z, Serdaroglu A, Aydın K, Hirfanoglu T, Akbaş Y. Neonatal hypoglycemia: A wide range of electroclinical manifestations and seizure outcomes. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21:738-744. [Crossref]
- McKinlay CJ, Alswelker JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD ve ark; CHYLD Study Group. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med* 2015;373:1507-1518. [Crossref]
- McKinlay CJD, Alswelker JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG ve ark; Children With Hypoglycemia and Their Later Development (CHYLD) Study Team. Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatr* 2017;171:972-983. [Crossref]
- Stenninger E, Flink R, Eriksson B, Sahlen C. Long term neurological dysfunction and neonatal hypoglycemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F174-F179. [Crossref]
- Cowan F. Neonatal hypoglycemia: role in infantile epilepsy. *Indian Pediatr* 2009;46:122-123. <http://www.indianpediatrics.net/feb2009/122.pdf>
- Fahnehjelm KT, Jacobson L, Hellstrom A, Lewensohn-Fuchs I, Ygge J. Visually impaired children with posterior ocular malformations: pre- and neonatal data and visual functions. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:361-372. [Crossref]
- Wight N, Marinelli KA; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol #1: guidelines for blood glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late-preterm neonates, revised 2014. *Breastfeed Med* 2014;9:173-179. [Crossref]