

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**Hipoglisemi, Hiperglisemi, Hiponatremi veya  
Hipernatremisi Olan Yenidoğanların Beyin Difüzyon  
Manyetik Rezonans ile Değerlendirilmesi**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mümtaz AKTAŞ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. Cengiz YAKINCI**

**MALATYA- 2011**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**Hipoglisemi, Hiperglisemi, Hiponatremi veya  
Hipernatremisi Olan Yenidoğanların Beyin Difüzyon  
Manyetik Rezonans ile Değerlendirilmesi**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mümtaz AKTAŞ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. Cengiz YAKINCI**

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipoglisemi, en sık karşılaşılan metabolik bozukluklardan biridir. Hipoglisemi yüzyıllardan beri çocuklarda bilinmektedir [1]. Yenidoğanlarda kan şekeri ölçümü 1911'den beri yapılmakta olup yenidoğan hipoglisemisi ilk kez 1937'de bildirilmiştir [2]. Hipogliseminin etiolojisiyle ilgili yapılan bir çalışmada, önemli bir kısmının kriptojenik veya idiyopatik hipoglisemi olduğu belirlenmiştir. Yenidoğan hipoglisemisinin 1950'lerin ortalarında morbidite ve mortaliteyle olan ilişkisi ortaya koyulmuştur. Dünya çapında geçici yenidoğan hipoglisemileri 1959'da bildirilmeye başlanmıştır [2]. Kan şekeri 50 mg/dl'den (2,5 mmol/l) daha düşük olan değerler her zaman ciddi tedavi gerektiren acil bir durumdur [5, 6].

Hiperglisemi, kanda glikoz seviyesinin yükselmesiyle ifade edilen bir terimdir. Devamlı yüksek kan glikozu, vücut yeterli insülin salgılayamadığında veya insülin uygun bir şekilde kullanılmadığı zaman olabilmektedir [18]. Hiperglisemi yenidoğan döneminde küçük erken doğan ve hasta bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak görülmektedir. Hipergliseminin çoğunlukla altta yatan önemli bir sebebi olacağı akılda tutulmalıdır.

Hipernatremi, serum sodyum ( $\text{Na}^+$ ) seviyesinin 150 mEq/l'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Yenidoğanın sık görülen sıvı ve elektrolit denge bozukluklarından biri olan hipernatremi, ciddi sorunlara, nörolojik hasarlara ve ölüme neden olabilen son derece önemli bir sorundur. Hipernatremik dehidratasyon olgularının etiolojilerinde anne sütü yetersizliğinin, anne sütü sodyum içeriğinin normalden yüksek oluşunun ve anne memesi ile bebek arasındaki uyum zayıflığının sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.

Hiponatremi hastanede yatan çocuklarda sık görülen bir elektrolit bozukluğudur. Serum sodyum düzeyinin <130 mEq/l olmasıdır. Serum sodyumundaki ani değişiklikler (<120 ve >160 mEq/l) merkezi sinir sistemi hücre hacmindeki ani değişiklikler nedeni ile belirgin nörolojik yan etkilere neden olur.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme temel özelliği doku içindeki su moleküllerinin hareketlerini yansıtması, böylece doku hakkında bilgi sağlamasıdır. Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin doku içindeki dağılımı olayının, elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme çok güçlü manyetik farklar eşliğinde su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır.

Bu Çalışmamız ile; yenidoğan hipoglisemisi, hiperglisemi, hiponatremi veya hipernatremisi ile klasik MRG ve Difüzyon ağırlıklı MRG yöntemlerini kullanarak gelişen beyin hasarının yerini ve büyüklüğünü saptamayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi, en sık karşılaşılan metabolik bozukluklardan biridir. Hipoglisemi yüzyıllardan beri çocuklarda bilinmektedir [1]. Yenidoğanlarda kan şekeri ölçümü 1911'den beri yapılmakta olup yenidoğan hipoglisemisi ilk kez 1937'de bildirilmiştir [2]. Hipogliseminin etiolojisiyle ilgili yapılan bir çalışmada, önemli bir kısmının kriptojenik veya idiyopatik hipoglisemi olduğu belirlenmiştir. Yenidoğan hipoglisemisinin 1950'lerin ortalarında morbidite ve mortaliteyle olan ilişkisi ortaya koyulmuştur. Dünya çapında geçici yenidoğan hipoglisemileri 1959'da bildirilmeye başlanmıştır [2]. Hormon ve organik asit gibi metabolitlerin ölçümleri gibi yeni gelişmeler hipogliseminin sebebini anlamamızı sağlamıştır. İlave olarak, glikoz dengesini daha iyi anlamamız hipogliseminin sınıflandırılmasında ve daha özel tedavilerde yol gösterici olacaktır. Hipogliseminin tanımı, bebeklerin olgunluğuna göre değişkenlik gösterir. Bebeklerin düşük kan glikoz seviyelerine tahammülü yaşla birlikte azalmaktadır [3, 4].

Kan şekeri 50 mg/dl'den (2,5 mmol/l) daha düşük olan değerler her zaman ciddi tedavi gerektiren acil bir durumdur [5, 6]. Sağlıklı bireylerde normal plazma glikoz düzeyin idamesi:

- (a) substrat mobilizasyonunun düzenlenmesi ve substratların kullanılması için normal bir endokrin sisteme,
- (b) glikojenoliz, glikojen sentezi, glikoliz, glukoneogenez ve diğer metabolik yakıtların oksidasyonu ve depolanması için işlevsel enzimlere,

- (c) ihtiyacı karşılayacak yeterli endojen yağ, glikojen ve potansiyel glukoneojenik substratlara (amino asitler, gliserol ve laktat gibi) bağlıdır [5, 7].

Normal şartlarda her hücreye sürekli glikoz desteği sağlanır. Diyet desteği ile uyku ve egzersiz gibi doku talebinde değişiklik olmasına karşın, vücut kan glikoz düzeyi nispeten dar bir aralıkta sürdürür. Bu olaya glikoz dengesi denir. Glikozun korunması çeşitli endokrin ve nöral faktörlerin etkisi ile sağlanır ve karaciğer bu dengenin sağlanmasında önemli rol oynar. Karaciğerde bulunan glikojen depolarından glikoz salınarak (glikojenoliz); karaciğerde laktat, gliserol ve amino asitlerden glikoz sentezleyerek (glukoneogenez); ve glikoz desteğinin azaldığı durumlarda alternatif yakıt olarak yağ dokusu depolarından yağ asitleri serbest bırakarak (lipoliz) kan glikoz seviyesinde düşme (hipoglisemi) önlenir.

Glikoz metabolizmasını düzenleyen hormonlar iki gruba ayrılır: İnsülin ve karşı düzenleyici (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) hormonlardır [1, 8]. Bu hormonların salınımını esas olarak tokluk ve açlık durumu belirler [9].

Tokluk durumunda; beslenme sırasında diyetteki karbonhidratlarla alınan glikoz bir taraftan dokularda kullanılırken, bir taraftan da karaciğer ve kasta glikojen olarak depolanır. Beslenme ile alınan aminoasitler protein sentezinde kullanılır. Lipitler karaciğer tarafından alınır ve lipoprotein olarak yağ dokusuna taşınır. Fazla glikoz ve aminoasitler lipite dönüşür ve yağ dokusunda depolanır [9].

Açlık durumunda; kısa süreli açlıkta özellikle karaciğerdeki glikojen yıkılarak dolaşıma glikoz sağlanır. Glikojen depolarının az olması ve göreceli olarak beyin için glikoz gereksiniminin yüksek olması nedeniyle, çocuklarda ancak 4-6 saat açlığa yetecek kadar glikojen deposu vardır [9].

Başlıca karşı düzenleyici hormonlar, glukagon ve adrenalindir [1, 9]. Bunlar glikojenolitik enzimleri aktive ederek (glukagon, epinefrin); glukoneojenik enzimleri uyararak (glukagon, kortizol); kastan glikoz alımını inhibe ederek (epinefrin, büyüme hormonu, kortizol); glukoneogenez için kastan amino asit mobilizasyonunu sağlayarak (kortizol); lipolizi aktive ederek glukoneogenez için gliserol ve ketogenez için yağ asitleri sağlayarak (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu, glukagon); insülin salınımını inhibe ederek ve büyüme hormonu ve glukagon sekresyonunu yükselterek (epinefrin) kan glikoz düzeyini yükseltirler [8]. Böbrek üstü bezinin aynı zamanda periferik  $\beta$

reseptör stimülasyonu aracılığıyla periferik dokulardan glikojenik substratların (laktat ve alanin) salınımını artırır [1]. Çocuklarda erişkinlere göre daha yüksek glikoz düzeylerinde (60-70 mg/dl) en az iki misli epinefrin salgılanır. Bu da, hem çocuğun hipogliseminin olumsuz etkilerinden erken korumasına, hem de belirtilerin erken ortaya çıkmasına neden olur. Ancak gece uykuda epinefrin salınımı düşüktür ve bu durum hipogliseminin gece uykuda daha fazla olmasını ve daha ağır geçmesini açıklar [9].

Glukagon ve katekolaminler insüline karşı dakikalar içinde gelişen hızlı yanıt oluştururken, kortizol ve büyüme hormonu saatler içinde gelişen geç yanıt oluşturur. Tiroit hormonları yavaş etkili olup glikoneogenez, glikojenoliz, lipoliz ve ketogenezi arttırır. Somatostatin ise büyüme hormonu, glukagon ve insülini baskılar. Parasempatik uyarı, karaciğerde glikojeni arttırarak karaciğerden glikoz çıkışını azaltır [9].

Glikoz, amino asitler ve laktat, fetal yaşamda temel enerji substratlarıdır; glikoz, total enerji gereksiniminin yaklaşık yarısını sağlar [1]. Stresin olmadığı durumlarda, fetal glikoz anneden plasental yol ile sağlanır [8, 9]. Glikoz, maternal ve fetal plazma arasındaki bir gradiyent farkıyla kolaylaştırılmış diffüzyonla plasentadan geçer ve fetal glikoz düzeyi annenin insülin düzeyine bağımlı değildir [1, 8, 9]. Fetal plazma glikoz düzeyi, maternal glikoz düzeyinin %70-80'dir [1, 8]. Fetal karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizde yer alan enzimler vardır, fakat bu enzimler annenin şiddetli açlığı dışında inaktif kalır. Ağırlık arttıkça, fetal karaciğer erişkin karaciğerinden yaklaşık üç kat daha fazla glikojen içerir ve yenidoğanın enerji rezervinin yaklaşık %1'i hepatic glikojen deposundan oluşur [1].

Fetal endokrin çevrede etkin olan insülin, plasentadan geçmez. İnsülinin fetal salgılanımı, hem fetal plazmadaki aminoasitlerden hem de glikozdan etkilenir. Bu yüzden fetal insülin, anneden bağımsızdır. Bu insülin, göreceli olarak gebeliğin geç dönemlerinde glikoza cevap olarak fetal pankreasın  $\beta$  hücrelerinde üretilir ve  $\beta$  hücrelerinin kitlesi gebeliğin son üç ayında belirgin olarak artar [1]. İnsülin, kas ve yağ dokusuna glikoz girişini uyararak fetüste anabolizmayı artırır. Böylece, gebeliğin son üç ayında fetal büyüme hızlı bir periyoda girer, özellikle yağ dokusunda yağ depolanır; bu yolla doğum için enerji depoları oluşur [1].

Hipoksi gibi stres durumlarında ortaya çıkan katekolamin salınımı, fetal karaciğer ve yağ dokusunda  $\beta$  adrenerjik mekanizmalar ile fetal serbest yağ asitleri ve glikoz seviyelerini düzenler. Katekolaminler ayrıca fetal insülini inhibe ederler ve

glukagon salınımını stimüle edebilirler [8]. Erken postnatal dönemde ilk iki saatte kort kanında kan glikoz düzeyi miat bebeklerde 80-90 mg/dl'den 50 mg/dl'ye ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise 40 mg/dl'ye düşer. Doğumdan 4-6 saat sonra karaciğerden glikojen yıkımı ile dolaşıma glikoz sağlanır ve kan glikozu yükseltilmeye çalışılır. Glikojen deposu tükenince glukoneogenez başlar [9].

Doğumda fetüse maternal glikoz transferinin ani olarak kesilmesi hızlı endojen glikoz yüklemesini gerektirmektedir. Bu geçişi hızlandıran üç durum:

- a) Hormonlardaki değişiklikler,
- b) Hormon reseptörlerindeki değişiklikler
- c) Anahtar enzim aktivitesindeki değişiklikler.

Doğumdan çok kısa bir süre sonra, glukagon oranında 3-5 kat artış olur. Başlangıçta insülin düzeyleri genellikle düşer ve daha sonra bazal seviyede kalır. Epinefrin  $\alpha$ -adrenerjik mekanizmalara bağlı olarak büyüme hormonu sekresyonunu arttırabilir; büyüme hormon düzeyleri doğumda yükselir. Doğumdaki bu hormonal değişiklikler glikojenoliz ve glukoneogenezi düzenler, lipolizi aktive eder ve ketogenezi artırır. Bunun sonucunda doğumdan sonra geçici olarak aniden azalan plazma glikoz oranı korunmuş olur. Doğumdan sonraki saatler içinde karaciğer glikojen depoları hızlı bir şekilde azalır [8, 9]. Esas glukoneojenik amino asit olan alanin, yenidoğanlarda glikoz döngüsünün yaklaşık %10'unda rol oynamaktadır. Keton cisimciklerindeki artışı takiben serbest yağ asiti düzeyi glukagon ve epinefrindeki dalgalı artışla birlikte yükselmektedir. Serbest yağ asiti oksidasyonunda nikotinamid adenin dinükleotitin (NAD<sup>+</sup>) indirgenmiş şekli olan NADH ve asetil CoA gibi önemli glukoneojenik faktörler, serbest yağ asitleri ve keton cisimleri, kas içine alınarak glikoza dönüştürülür ve beyin glikozu alıp kullanması sağlanmış olur [8].

Erken postnatal dönemde pankreas glukagon sekresyonunu sağlayarak kan glikoz oranının düzenlenmesinde yardımcı olmaktadır. Doğumdan sonra glikojen sentaz enzim aktivitesinde hızlı bir düşüş ve fosforilazda keskin bir artış vardır. Benzer şekilde glukoneogenezi sınırlayan enzimler, fosfoenolpirüvat karboksikinaz doğumdan sonra dramatik olarak artar. Ayrıca glukagon artışı ve insülindeki azalış da kısmen aktive olur. Bu durum, hormon sekresyonundaki değişiklikler ve yağ asidi şeklinde salınan lipid depoları, kasta glukoneogenez için amino asit kaynağı, hepatik glikojen formları



şeklindeki depolarda olan değişiklikler yenidoğan hipoglisemisinin birçok nedenini açıklar [8].

Glikojen sentezi esnasında ve yemeklerden sonra hızlı glikojen yıkımı ve sonrasında glikoneogenez döngüsü hormonlar tarafından yönetilir ve bunların merkezinde de insülin yer almaktadır. Beslenme sonrası artan plazma glikozu ve aminoasitler, pankreasın  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımını artırır [1, 9]. Plazma insülini 50-100  $\mu\text{U/ml}$ 'deki pik düzeylerine yükselir. Açlık durumunda, lipoliz ve ketogenezin aktivasyonunu, glikojen sentezinin engellenmesini, glukojenoliz ve glukoneogenezin oluşmasını sağlayarak glikozun sabit düzeyde tutulmasını temin eder [8].

Sonuç olarak beslenme sırasında artan insülin glikozun depolanmasını ve periferde kullanımını arttırarak kan şekerini düşürürken, açlıkta artan karşı düzenleyici hormonlar hepatic glikozun açığa çıkmasını arttırarak ve glikoz kullanımını azaltarak kan glikoz düzeyini arttırırlar. Glukagon ve epinefrin eksikliği bir diğerinin işlevi ile giderilirken, benzer şekilde büyüme hormonu ve kortizol de birbirlerinin eksikliklerinde hipoglisemiye yanıtta birbirlerini desteklerler [9].

### **2.1.1. Klinik Belirtiler**

Klinik özellikler genellikle iki sınıfa ayrılır: nöroglikopeni belirtileri ve hipoglisemiye otonomik cevap olarak görülen belirtilerdir [7-9]. Hipoglisemide ilk klinik bulgular, otonom sinir sistemi aktivasyonu ile epinefrin salgılanmasına bağlıdır [7, 8]. Kanda glikozun hızlı düşmesiyle (1,5 mg/dl/dk) ortaya çıkar (glikoz düzeyinin  $<50$  mg/dl olması gerekmez) [8]. Bu otonomik belirtiler titreme, solukluk, terleme, kalp çarpıntısı, halsizlik, evham, açlık hissi, bulantı, kusma ve karın ağrısıdır [7-9]. Hipoglisemideki nöroglikopeni belirtileri, kan glikoz düzeyinde yavaş düşme ve/veya uzun süreli düşük plazma glikoz düzeyi nedeniyle beyin glikoz kullanımının azalması ile ilişkili hipoglisemi (nöroglikopeni) belirtileridir. Bu belirtiler, apne, morarma, gevşeklik, baş ağrısı, uyku hali, yorgunluk, görme bozukluğu, konuşma, düşünme ve yoğunlaşmada güçlük, aşırı hareketlilik, aşırı duyarlılık, bilinç değişikliği, hipotermi, titreme, nöbet, anormal motor ve duyuşal bulgular, davranış anormallikleri [7-9, 11]. Yenidoğan ve küçük süt çocuklarında, hipogliseminin klasik klinik bulguları ile kan glikoz düzeyi arasında her zaman belirgin bir ilişki yoktur [3, 7-9, 12]. Yenidoğan hipoglisemilerinde, aşırı duyarlılık, titreme, beslenme güçlüğü, morarma, hızlı soluk alıp verme ve hipotermi gibi daha az özellikli belirtiler görülebilmektedir [7, 13].

Bununla birlikte septisemi, doğumsal kalp hastalığı, ventriküler kanama ve solunumsal distres sendromu gibi diğer hastalıkların erken klinik bulguları arasında görülebilir [7]. Herhangi bir yaştaki çocuğun merkezi sinir sistemi hasarının önlenmesi için hipogliseminin erken tanınması ve tedavisi gereklidir. Nöbet, koma, zeka geriliği veya kasılma gibi klinik olarak önemli olan bulguların belli bir plazma glikoz değeri ile ilişkilendirilmesinin güç olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, bu durum olasılıkla yüksek morbiditeye neden olan hipogliseminin şiddeti kadar, süresine de bağlıdır. Sonuçta, hipoglisemi tanımında, eşik plazma glikoz düzeyi pratikte çok geniş bir değişkenlik göstermektedir [12]. Bunun sonucu olarak erken doğan bebeklerde, miat bebeklere göre güvenli kan glikozunun eşik değeri daha yüksektir [12]. Kritik hipoglisemi değerlerinin beyni etkilediğine dair bazı uyarılmış potansiyel bulguları olduğu gösterilmiştir. Kan glikozu <41,5 mg/dl olan miat bebeklerin uyarılmış somatosensöryal potansiyelleri (SEP); kan glikozu <45 mg/dl olan miat bebeklerin uyarılmış beyin sapı potansiyellerinde (BAEP) anormallikler olduğu bildirilmiştir. Bu seviyelerde uyarılmış görsel potansiyeller (VEP) normal kalmıştır. Ayrıca Pryds ve arkadaşları [14] yaptıkları bir çalışmada karmaşık olmayan hipoglisemi sırasında serebral kan akımının destekleyici artışının beyin metabolizmasını düzenlediğini bildirmişlerdir [14].

Nörofizyolojik bozuklukla kan glikoz düzeyi ile ilişkisi belirsizdir ve miad ve/veya erken doğan bebekler için güvenli eşik değeri gösteren çalışmalar da oldukça azdır [12]. Nörogelişimsel prognozda, hipoglisemisi olan bebekler ile kan glikozu normal olan bebekler karşılaştırılmıştır. Lucas ve ark. [15] doğum ağırlığı <1850 g olan 661 erken doğan bebeklerde plazma glikoz düzeyi nörogelişimsel sonuçların ilişkisinde Bayley motor-mental gelişim skoru, cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, ventilasyon uygulaması ve diğer tespit edilebilir perinatal ve sosyal risk faktörlerini incelemişlerdir. Sık aralıklarla orta derecede hipoglisemisi olanlarda [kan glikozu <47 mg/dl (<2,6 mmol/l)] gelişimsel bozukluğun, ağır hipoglisemisi olanlardan daha fazla olduğu bulunmuştur. Kan glikozu normal olan bebekler ile plazma glikozu beş veya daha fazla gün <47 mg/dl (<2,6 mmol/L) olan bebekler arasında büyük farklılıklar olduğu görülmüştür. Plazma glikoz düzeyin >45 mg/dl'de (>2,5 mmol/l) idame ettirilmesi nörogelişimsel hasarın önlenebileceği anlamına gelmeyebilir [12]. Sınırlı bilgiler hem ketogenezin olağan olmadığı erken doğan bebeklerde, hem de plazma glikoz konsantrasyonu <47 mg/dl (<2,6 mmol/l) olanlarda kötü nörogelişimsel

sonuçların olduğunu göstermiştir [12, 16-20]. Hipoglisemili semptomatik miat bebeklerin nörogelişimsel sonucu asemptomatik hipoglisemililerden daha kötüdür. Bu durumlarda sebebe yönelik herhangi bir kanıt yoktur; ancak var olan belirtiler dikkatlice değerlendirilmeli ve saptanabilen eşik değeri tanımlanmadığı için ölçülen değer dikkate alınmadan kan glikoz düzeyini arttırmak amacıyla hızlı bir şekilde tedaviye başlanmalıdır [12].

Sonuç olarak, özellikle yenidoğanlarda hipogliseminin tanımı konusunda geçmiş yıllarda çelişkiler yaşanmışsa da günümüzde miat veya erken doğan bütün yenidoğanlarda ve her yaştaki çocukta kan şekeri 47 mg/dl'nin (2,6 mmol/l) altı hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır [9]. Bu değeri 50 mg/dl (2,8 mmol/l) olarak kabul eden yazarlar da vardır [8, 9, 21]. Belirti olsun veya olmasın bu değer altında uyarılmış beyin yanıtlarında değişiklikler saptanmıştır [9].

Hipoglisemi, en sık yenidoğan döneminde görülür [9, 22, 23]. Yenidoğanlarda semptomatik hipoglisemi insidansı 1000 canlı doğumda 1-3'tür. Bu insidans, yüksek riskli yenidoğan grupta belirgin şekilde artmaktadır [6]. Yenidoğan dönemi dışında hipoglisemi, hastanede yatan hastalarda 2-3/1000 oranında görülmektedir (2).

Gutberlet ve Cornblath (34) hipogliseminin (serum glikoz düzeyi <30 mg/dl) 1000 canlı yenidoğanda 4,4 olduğunu bildirmişlerdir (düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda 15,5/1000). Başka bir araştırmada ise daha yüksek seviyeler bildirilmiştir [12]. Başka bir çalışmada hipoglisemi insidansı miad bebeklerde %0-8 [12]. Finlandiya'da Kinnala ve ark. [24] gestasyon yaşına göre normal 40 erken doğan bebeklerde yaptıkları bir çalışmada, ilk 3 günde bebeklerin %42'sinde orta derecede hipoglisemi [kan şekeri <2,5 mmol/l (45 mg/dl)] ve %10'unda ağır derecede hipoglisemi [kan şekeri <0,6 mmol/L (10,8 mg/dl)] tespit etmişlerdir. İtalya'da Zanardo ve arkadaşları [25] 1500 erken doğan (gebelik yaşı <37 hafta) bebekte yaptıkları hipoglisemi çalışmasında vakaların %35'inde hipoglisemi tespit etmişler ve hipoglisemili bebeklerin %9'unda kan şekerini <20 mg/dl bulmuşlardır.

Holtrop [26] kan şekerinin stripe ölçülenlerde 40 mg/dl'nin altı, serum değerinin ilk 3 saatte 35 mg/dl, 3-24 saatte 40 mg/dl, 24 saatten sonra 45 mg/dl'nin altı olarak tanımladıkları hipogliseminin, gestasyon yaşına göre büyük yenidoğanların (LGA) %8,1'inde ve gestasyon yaşına göre küçük yenidoğanların (SGA) %14,7'sinde olduğunu bildirmişlerdir.

Cécile ve ark. [27] 85 SGA'lı erken doğan bebeğin %72,9'unda hipoglisemi [kan glikoz düzeyi <2,6 mmol/L (47 mg/dl)] saptamışlardır. Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan hipoglisemisinin insidansı hakkında bilgi oldukça sınırlıdır. Anderson ve ark. [28] Kathmandu Nepal'de zamanında doğumların %7'sinde yaşamın ilk 50 saatinde kan glikoz düzeyi <36 mg/dl iken %38'inde kan glikoz düzeyi <47 mg/dl olarak tespit etmişlerdir. Singhal ve arkadaşlarının [29] Yeni Delhi'de 2247 bebek üzerinde yaptıkları bir çalışmada vakaların %4,8'inde hipoglisemi bulunduğunu (kan şekeri <30 mg/dl) bildirmişlerdir. Solomon ve arkadaşlarının [30] Mozambik'te 603 çocukta yaptıkları bir çalışmada vakaların %7,1'inde hipoglisemi saptamışlardır. Pal ve ark. [31] Kathmandu Nepal'de doğumların %41'inde yaşamın ilk 48 saatinde hafif hipoglisemi [kan şekeri <47 mg/dl] ve %11'inde orta derecede hipoglisemi [kan şekeri <36 mg/dl] tespit etmişlerdir.

### **2.1.2. Tanı**

Riskli yenidoğanların tespiti için strip glikoz ölçümü 1970'lerde başlamış olup, bu durum yenidoğan hipogliseminin klinik sınıflandırmasına da neden olmuştur [1]. Yenidoğan hipogliseminin esas sebepleri dört sınıfta ele alınmaktadır [10]:

1.Geçici-uyum hipoglisemisi: Karışık bir grubu tanımlamaktadır, nispeten sık görülen bir durumdur; doğumdan çok kısa bir süre sonra başlar, süresi kısadır, derecesi hafiftir, glikoza cevap hemen olur. Bu grupta, diyabetik anne bebekleri, eritroblastozis fetalisli bebekler bulunur. Bu gruptakiler nadiren belirti verir.

2.İkincil nedenlere eşlik eden hipoglisemi: Oksijensiz kalma, beyin kanaması, sepsis ve doğumsal bozukluklar gibi hastalıklarla birliktelik gösteren ikincil hipoglisemili bebekleri kapsar. Etkilenen yenidoğanlarda belirtiler tipik olarak doğumdan sonraki ilk günün sonunda ortaya çıkar, hipogliseminin süresi kısadır, derecesi oldukça hafiftir ve glikoz tedavisine hemen cevap verir. Bu gruptaki bebeklerin neredeyse yarısı nörolojik belirtiler gösterir.

3.Klasik geçici yenidoğan hipoglisemisi: Esas olarak intrauterin olgunlaşmaya maruz kalan düşük doğum ağırlıklı bebekleri içerir. İlk iki gruba göre oldukça az görülür. Çoğu etkilenen bebekler belirti verir. Belirtiler tipik olarak yaşamın ilk gününün sonuna doğru görülür. Hipogliseminin derecesi göreceli olarak ağırdır, süresi uzayabilir, uzun süre glikoz tedavisi gerekebilir.

4.Ağır tekrarlayıcı hipoglisemi: En az görülen gruptur. Bu gruptaki bebeklerin çoğunda glikoz dengesinin birincil bozukluğu vardır. Bunlar, Beckwith-Wiedemann sendromu,  $\beta$ -hücreli nesidioblastozis,  $\beta$ -hücre çoğalması, endokrin eksiklikler ve metabolik hastalıklardır. Belirtiler kişiden kişiye değişir ve çocuğun gelişim evresine ve o sırada mevcut alternatif yakıt varlığına bağlı olarak farklılıklar gösterir [9].

### **2.1.3. Tedavi**

Esas tedavi etiyolojiye yöneliktir. Hipoglisemi, sepsis gibi bir hastalığın bulgusu olabilir. Kan şekerinin düzeltilmesi kadar, sebebin tespiti ve tedavisi de önemlidir. Hafif hipoglisemili (kan glikoz düzeyi 35-45 mg/dl) yenidoğanlarda, oral tedavi olarak genellikle %5 dekstroz veya hazır mamalar önerilmektedir. Orta dereceli asemptomatik hipoglisemide, ilk tercih edilmesi gereken tedavi enteral beslenme olmalıdır. Eğer bu yaklaşım yetersizse damaryolu ile tedaviye geçilmelidir. Bazı yazarlar 10 ml/kg'dan %10 dekstrozla ağızdan beslemeyi önermektedir. Diğerleri, anne sütünün (10 ml/kg) daha yoğun enerjiye sahip olduğunu ve hem ketogenezin gelişmesine yardımcı olacağını ve hem de glikozun hücre içine alınmasını azaltacağını belirtmişlerdir. İster glikoz, isterse anne sütü verilsin, bir saat içerisinde kan glikoz düzeyi tekrar ölçülmelidir. Sık besleme yapılmalı ve beslenme öncesi kan glikoz ölçümlerine (en az her 3 saatte bir) devam edilmelidir [1]. Enteral beslenmenin yetersiz kaldığı durumlarda ve ağır hipoglisemisi [kan şekeri <1,1 mmol/L (<20 mg/dl)] ve semptomatik hipoglisemisi olan bebeklerde damar yolundan tedavi uygulanmaktadır. Bolus uygulamasını, idame glikoz infüzyonu (4-8 mg/kg/dk) izlemelidir. İnfüzyonun hızı, plazma glikoz konsantrasyonu düzelineye veya normal oluncaya kadar ayarlanması gerekebilir. İnfüzyon hızı 10-12 mg/kg'a çıkılabilir ve sebebin araştırılması için ileri araştırma ve tedavi gerekebilir. Glikoz infüzyonu aniden kesilmemeli; infüzyon kesilirken enteral beslenmenin miktarı arttırılmalı, glikoz infüzyon oranı azaltılmalıdır [1]. Beyin, glikoz tüketiminin esas yeri olduğundan dolayı, açlıkta düşük kan glikozundan en fazla etkilenen yerdir [1, 4]. Erişkinlerde toplam asgari glikoz dönüşümünün büyük kısmını beyin metabolize eder. Bebek ve küçük çocuklarda endojen karaciğer glikoz üretiminin çoğu, beyin metabolizması için kullanılmaktadır. İlâveten tüm yaş gruplarında, glikoz üretimi ile beklenen beyin ağırlığı arasında uyum mevcuttur [8]. Beyin yaşamın ilk yılı içinde hızlı şekilde büyür ve glikoz dönüşümünün büyük kısmı beyin metabolizması için kullanılır. Yenidoğanlarda semptomların

olmaması, glikoz düzeyinin normal olduğunu ve beyin metabolizmasını sağlamak için uygun seviyede olduğunu göstermez [1, 8]. Devamlı veya tekrarlayıcı hipoglisemi, bebek ve çocuklarda beyin gelişimi ve işlevlerini geciktirebilir [8]. Yenidoğan döneminde geçirilen hipoglisemik ataklar sonucu nöromotor gelişme geriliğinin ve baş küçüklüğünün geliştiği birçok çalışmada gösterilmiştir [8, 9, 17, 19, 32-36]. Büyük çocuklarda hipoglisemi sonrası lokal nörolojik kayıp ve hareket bozuklukları hasar olarak kalabilir. Hızlı büyüyen beyinde glikoz, zar lipitleri ve protein sentezi için de bir kaynak oluşturur. Yapısal proteinler ve miyelinasyon, normal beyin olgunlaşması için önemlidir [8, 9]. Hipoglisemili çocuklarda santral pontin miyelinozis bildirilmiştir [9]. Hipoglisemi, hipoksi ve iskemisi olan hastalarda beyin harabiyetini artırır [8, 9]. Hipoglisemi sırasında mevcut alternatif yakıt varlığı, hipogliseminin olumsuz etkisini belirlemede çok önemlidir [9, 37]. Ağır ve uzamış hipogliseminin en önemli uzun dönem sonucu, zeka geriliği ve/veya nöbetlerdir [8, 21, 29, 38]. Beyin gelişiminin en hızlı olduğu dönem olan yaşamın ilk 6 ayında, ağır tekrarlayan hipoglisemisi olan hastaların yarısından fazlasında kalıcı nörolojik hasarlar gelişir [8]. Çocukların daha sonraki nörolojik gelişiminde hipogliseminin süresi ve ciddiyetinin ne oranda etkili olduğu bilinmemektedir [7, 8]. Daha büyük çocuklarda hipoglisemi uzun süreli nörolojik kayıplara yol açabilir [8, 32, 38]. Bunun nedeni nöronal hücre ölümü [37] veya hipoglisemi sırasında oluşan uyarıcı nörotoksinlerin salınımı olabilir [1, 8, 9] .

#### **2.1.4. Hipoglisemi Sonrası Gelişen Beyin Hasarının Fizyolojisi**

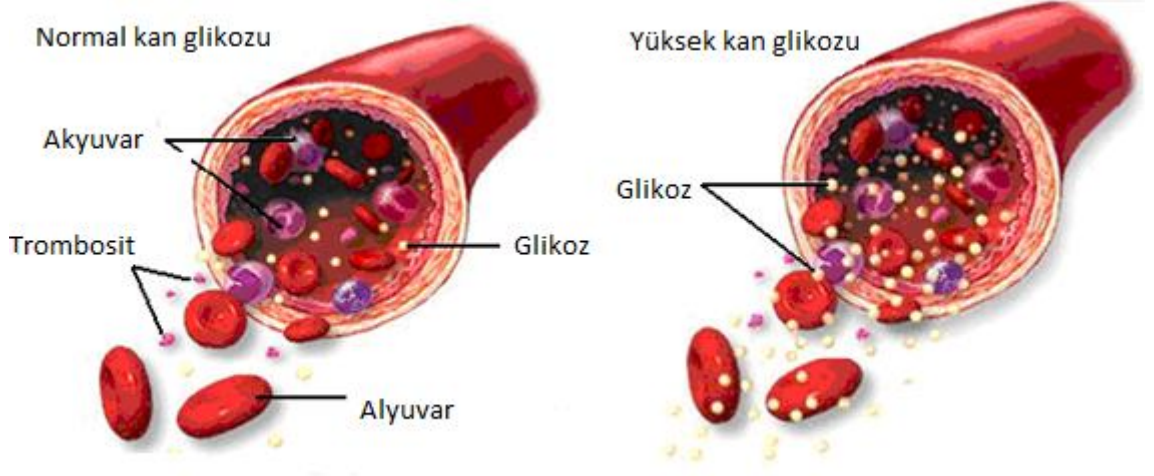
Glikoz, sinir hücresi metabolizması için şarttır [9, 33]. Ağır ve uzamış hipoglisemi durumunda, beyin yapısal yakıtları laktat, piruvat, amino asitler ve ketoasitler gibi enerji için kullanılabilen ara maddelere yıkılabilirler. Bu maddeler beyin metabolizmasında kullanılırlar [1, 9]. Yenidoğan beyninin keton cisimlerini alıp oksitleme yeteneği erişkin beyninden beş kat daha fazladır; bununla birlikte yenidoğan döneminde karaciğerin keton cisimlerini üretme yeteneği sınırlıdır. Bu durum, özellikle ani olarak karaciğer glikoz alımı, lipoliz ve ketogenezi inhibe eden hiperinsülinemi varlığında önemlidir. Böylece beynin farklı yakıt kaynakları azalmış olur. Hipoglisemi sırasında beynin ana enerji kaynağının azalması ve hiperinsülinemi sırasında farklı yakıt kaynaklarının sınırlı olması beyin gelişimi ve metabolizması üzerine ters etkilerle sahiptir. Bu etkiler beyin oksijen tüketimini azaltır ve işlevsel zarar yıkımı ile birlikte endojen yapısal parçaların yıkımı artar [8]. Böylece hipoglisemi beyin gelişimi ve

işlevinde kalıcı yıkıma yol açar [8, 39, 40]. Hipoksinin destekleyici etkileri, beyin hasarını arttırabilir veya klasik hipoglisemi sınırında olmasa da kan glikoz seviyeleri beyin hasarından sorumlu olabilir [8].

Hipoglisemiye bağlı sinir hücresi ölümü basitçe metabolik hasar sonucunda olmaz, fakat bu durum eksitotoksik olayı aktive eder. Bu tablo elektron mikroskopik incelemede karakteristik olarak akson ayrılması, dentritik hasar şeklinde görülmektedir. Sinir hücresi kaynaklı harabiyet, uyarıcı amino asitlerin (özellikle glutamat) artışı ve bu artan amino asitlerin özellikle N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörünün çalışmasına neden olması sonucu gelişir [1, 9, 18]. Bu algaçların sürekli uyarımı hücre depolarizasyonuna, hücre şişmesine, lipaz ve proteazların aktivasyonuna neden olur [9]. Hücresel hasarın doğasının anlaşılması, hipoglisemiye bağlı beyin hasarının önlenmesinde önemlilik arz etmektedir. Tedavi için, hücre kültürü ve hayvan modellerinde NMDA karşıtı ilaçlar kullanılmıştır [1]. Glikoz düzeyinde hafif düşme, hücre harabiyeti yapmadan dendrit gelişmesini bozar [9]. Hipoglisemik beyinde; patolojik olarak gri cevherde küçülme, beyaz cevherde azalmış miyelinasyon ve kortekste küçülme görülür. Oksijensizlik ve iskemi tabloya karışmadıysa infarktlar görülmez. Sadece hipoglisemi varsa, beyincik etkilenmemektedir [8]. Kortikal hasarlar çoğunlukla insular ve pariyeto-okspital bölgelerde görülür. Bu farklılık hipoksik-iskemik hasarın yaygınlığına bağlıdır. Dentat girus kısmi olarak nadiren iskemiye bağlı etkilenir, fakat karakteristik olarak hipoglisemiyle hasarlanır. Hipoglisemiye bağlı beyin sapı ve arka boşluk yapıları en son etkilenmektedir [1]. Doğumsal hipoglisemisi olan hastaların görüntüleme çalışmaları, difüz beyin hasarının patolojik bulgularını yansıtır. Çok ağır hasarlar, birincil olarak beynin pariyetal ve oksipital korteksinde gelişir. Ani dönemde, korteks ve altındaki beyaz cevherde ödem görülür. Subakut dönemde, kortekste noktasal kanamalar görülür. Kronik dönemde, korteks ve altındaki beyaz cevherde küçülme ve atrofi olur [3]. Yenidoğan hipoglisemisinin beyin görüntülemeleri, sıklıkla beyaz cevher ve talamik lezyonlarla birliktedir. Bu lezyonlar tedaviyle düzelme eğilimindedir [9, 41]. Yapılan çalışmalarda hipogliseminin özellikle pariyeto-okspital periventriküler derin beyaz cevherde miyelinasyon anormalliğine neden olduğu belirtilmiştir [42-45]. Yapılan başka çalışmalarda da hipogliseminin miyelinasyonun gecikmesine ve özellikle oksipital lopta kortikal atrofiye sebep olabileceği bildirilmiştir [3, 41, 44, 46].

## 2.2. Hiperglisemi

Hiperglisemi, kanda glikoz seviyesinin yükselmesiyle ifade edilen bir terimdir. Devamlı yüksek kan glikozu, vücut yeterli insülin salgılayamadığında veya insülin uygun bir şekilde kullanılmadığı zaman olabilmektedir [18].



Şekil 1: Normoglisemi ve hipergliseminin damar içindeki etkisi

Glikoz, yenidoğanların beyin gelişimi ve büyümesi için hayati bir öneme sahiptir. Glikoz metabolizmasının herhangi bir aşamasında ortaya çıkan aksaklık hipo veya hiperglisemiye neden olmaktadır [47]. Hiperglisemi yenidoğan döneminde küçük erken doğan ve hasta bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak görülmektedir. Hipergliseminin çoğunlukla altta yatan önemli bir sebebi olacağı akılda tutulmalıdır.

### 2.2.1. Klinik Belirtiler

Hiperglisemide, hiperosmolarite ve osmotik kayma nedeniyle beyin kanaması riski artmaktadır [48]. Bazen de osmotik diürezli glikozüri, elektrolit dengesizliği, ventrikül içi kanama, immün baskılanma, sepsis ve ölüm ile nadiren erken doğum retinopatisi ve zeka geriliği gibi uzun dönem komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir [49, 50]. Ertl ve ark. [51] yaptığı bir çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı hiperglisemik bebeklerde retinopati sıklığının arttığı yönündedir.



### 2.2.2. Tanı

Yenidoğan bebeklerde plazma glikoz değerinin 150 mg/dl üzerinde olması hiperglisemi kabul edilir [52]. Yenidoğan hiperglisemisi çoğunlukla geçici bir durum olup, çok nadir olarak kalıcı “diabetes mellitus” un bir belirtisi olabilir. Literatürde, gebelik yaşına bakılmaksızın hiperglisemi için düşük doğum ağırlığı birinci, erken doğum ise ikinci derecede risk etmeni olarak kabul edilmektedir [49, 53]. Hiperglisemi sıklığı ile doğum ağırlığı arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Doğum ağırlığı >2000 g olanlarda hiperglisemi oranı %2 iken, düşük doğum ağırlığı olanlarda %45 ve çok düşük doğum ağırlığında ise %80 olarak bildirilmiştir [54]. Diğer çalışmalarda ise yenidoğan hiperglisemisi sıklığı %0,9-2 çok düşük doğum ağırlığında %2,9 [55, 56]. Çeşitli ilaçların yenidoğanlarda hiperglisemiye neden olduğu bilinmektedir [57, 58]. Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan hiperglisemi ile steroid, diazoksit, aminofilin gibi ilaçların kullanımı ve total parenteral beslenme arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır [59, 60]. Yenidoğan döneminde hiperglisemi; glikoz infüzyonuna, doğum ağırlığına, prematüriteye, enfeksiyona, stres faktörlerine ve kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği gibi yenidoğan diabetes mellitusuda yenidoğan hiperglisemisi nedenleri arasındadır. Hipergliseminin erken ve geç dönem hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir [49, 53]. Bunlar arasında ozmotik diürezli glikozüri, ventrikül içi kanama, elektrolit dengesizliği, nadiren dirençli diyabet ve zeka geriliği sayılabilir [50, 53, 55, 59]. Özellikle çok düşük doğum ağırlığında ve erken doğmuş bebeklerde germinal matrikste olgunlaşmamış damarlar ve beynin kendini düzenlemesinin yetersiz olması nedeniyle hayatın ilk haftasında hiperglisemi ventrikül içi kanama ve ölüm için oldukça fazla risk taşımakta, ventrikül içi kanama olmayanlarda ise hastanede kalış süresini belirgin olarak uzatmaktadır [61]. Hiperglisemik yenidoğanlarda glikozüri kan glikoz düzeyine ve böbreğin tübüler geri emme yeteneğine bağlıdır. Kan şekeri 360 mg/dl’yi aşınca ozmotik diürez başlar [62]. Yenidoğan bebeklerde hangi kan şekeri düzeyinde tedavi başlanması ve kan şekerinin hangi değerler arasında tutulması konusunda sınırları tam olarak çizilmiş bir görüş birliği yoktur [63].

### 2.2.3. Tedavi

Kan glikoz düzeyi 180-200 mg/dl üzerinde olan değerleri azaltmaya yöneliktir. Özellikle dirençli hiperglisemi ya da >360 mg/dl düzeyi görüldüğünde insülin başlanması önerilmektedir [62] İnsülin tedavisi kan şekerini normale döndürmekle kalmayıp sepsis riskini azaltmakta, bebeğin kalori ve kilo alımına katkıda bulunmaktadır [62]. Yenidoğanlarda doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça hiperglisemi sıklığı artmaktadır. Yenidoğan hiperglisemisi ölüm ile sonuçlanabilmektedir [65, 66[64, 65]. Damardan glikoz infüzyonu yapılan tüm yenidoğanlar glikoz düzeyleri sabit olana kadar, günlük kan glikoz düzeyleri yakından izlenmelidir. Yenidoğanın klinik sorunlarının ciddiyeti, Apgar skoru, solunan oksijen düzeyi ve solunumsal distres skoru ile hiperglisemi arasında pozitif bir ilişki varken, hematokrit değeri, serum bilirubin seviyesi ve plazma total protein seviyeleri arasında negatif bir uyum vardır.

### 2.3. Hipernatremi

Son yıllarda miat ve miada yakın doğan sağlıklı yenidoğan bebeklerin, hastane masraflarının azaltılması ve yoğun hasta başvurularına cevap verilebilmesi için hastaneden erken taburcu edilmeleri sonucunda hiperbilirubinemi ve beslenme problemleri nedeniyle hastaneye yeniden yatışlar artmaktadır. Erken taburculuk uygulamaları sonucunda, yenidoğan servislerine tekrar yatışın en sık iki nedeni; hiperbilirubinemi ve dehidratasyondur [66]. Anne sütüyle beslenmenin birçok yararına rağmen sadece anne sütüyle beslenen ancak yeterli beslenme eğitimi verilmeyen ve antenatal desteğin sağlanmadığı annelerin yenidoğan bebeklerinde ani böbrek yetersizliği, yaygın damariçi pıhtılaşma, nöbet, yaygın beyin damarı komplikasyonlarıyla giden, önemli morbidite ve hatta mortaliteye neden olduğu gösterilen hipernatremik dehidratasyon olgularında artış bildirilmektedir [67-71]. Hipernatremi, serum sodyum ( $\text{Na}^+$ ) seviyesinin 150 mEq/l'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Yenidoğanın sık görülen sıvı ve elektrolit denge bozukluklarından biri olan hipernatremi, ciddi sorunlara, nörolojik hasarlara ve ölüme neden olabilen son derece önemli bir sorundur. Hipernatremik dehidratasyon olgularının etiyolojilerinde anne sütü yetersizliğinin, anne sütü sodyum içeriğinin normalden yüksek oluşunun ve anne memesi ile bebek arasındaki uyum zayıflığının sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Sodyum, damar dışı sıvının en önemli katyonudur ve hücre dışı ozmolalitenin ana

belirleyicisidir. Bu nedenle sodyum damar içi hacmin idamesi için gereklidir. Sodyumun düzeyi, hücre içi sodyumu hücre dışı potasyum ile değiştiren  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPaz pompası ile korunmaktadır. Yüksek hücre dışı sodyum düzeyi ve düşük hücre içi sodyum düzeyi ile oluşturulan kimyasal fark, çeşitli maddelerin hücrelerin içine hareketi için enerji sağlamaktadır. Alınan sodyum miktarını çocuğun diyeti belirlemekte ve bu da büyük çocuklarda çoğunlukla kültürel olarak belirlenmektedir. Nadiren, altta yatan bir tuz kaybettiren hastalığa bağlı olarak çocukta tuz azlığı olabilir. Sodyum, kısıtlı bir düzenleme ile tüm mide-bağırsak sistemi boyunca emilmektedir. Klinik önemi az olsa da mineralokortikoidler vücut içinde sodyum naklini artırır. Glikoz varlığı, ko-transport sistem varlığına bağlı olarak sodyum emilimini artırmaktadır. Bu nedenle ağızdan tamamlama sıvılarına sodyum ve glikoz katılmaktadır. Sodyum atılımı dışkı ve terle olur. Ancak sodyum dengesini düzenleyen böbrek normalde sodyum atılımının ana bölgesidir. Dışkıda bir miktar sodyum kaybı olur. Ancak ishal mevcut değilse bu kayıp asgari düzeydedir. Normalde ter 5-40 mEq/l sodyum içerir. Kistik fibroz, aldosteron eksikliği, psödohipoaldosteronizm olan çocuklarda terdeki sodyum düzeyi artmıştır. Bu hastalıklardaki yüksek ter kaybı, sodyum kaybının nedeni olabilir veya katkıda bulunabilir. Sodyum düzeyini, sodyum dengesi değil su dengesi belirler. Normalde sodyum düzeyi arttığında ortaya çıkan yüksek plazma ozmolalitesi susamanın ve ADH salınımının artmasına yol açarak suyun böbrekten tutulumunu sağlar. Her iki mekanizma vücudun su içeriğini artırır ve sodyum düzeyi normale döner. Hiponatremi esnasında plazma ozmolalitesindeki azalma ADH salınımını durdurur ve sonuç olarak böbrekten su atılımı ile sodyum düzeyi artar. Su dengesi genellikle ozmolalite ile düzenlense de hacim kaybı susamay, ADH salınmasını ve böbrekten su tutulumunu uyarır. Gerçekten de hacim kaybı ozmolaliteden önce gelmektedir. Hacim kaybı hastada hiponatremik olsa dahi ADH salınımını uyarır.

Böbreklerden sodyum atılımı plazma ozmolalitesi ile düzenlenmemektedir. Hastanın etkili plazma hacmi idrardaki sodyum miktarını belirlemektedir. Bu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve böbrek içi mekanizmalar gibi çeşitli düzenleyici sistemler aracılığıyla olmaktadır. Hiponatremi veya hipernatremide altta yatan fizyopatoloji, serum sodyum düzeyi değil üriner sodyum miktarını belirlemektedir.

Hafif dereceli hipernatremi çocuklarda oldukça yaygındır; özellikle de ishallerde sık görülür. Hastanedeki hastalarda bulunan hipernatremi sıklıkla

iyatrojeniktir; yetersiz su verilmesi veya aşırı sodyum uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Orta dereceli veya şiddetli hipernatremi, altta yatan hastalığın, hipernatreminin beyin üzerindeki etkilerinin ve çok abartılı bir şekilde durumun düzeltilmesine bağlı risklerin sonucunda önemli derecede morbiditeye sahiptir.

Hastane ortamında, sodyum bikarbonat ile metabolik asidozun düzeltilmesinin bir sonucu olarak sodyum zehirlenmesi sıklıkla iyatrojeniktir. Karbonat, mide bozukluklarında kullanılan bir ilaç olarak kabul edilmektedir ve bir diğer sodyum bikarbonat kaynağıdır; hipernatremiye belirgin metabolik alkaloz eşlik etmektedir. Hiperaldosteronizmde, böbrekten aşırı sodyum tutulumu olmaktadır.

Su eksikliğine bağlı hipernatreminin esas nedenleri nefrojenik ve merkezi diabetes insipidustur. Diabetes insipidustaki hipernatremi sadece hasta, nörolojik bozukluk, kusma ya da anoreksiye bağlı olarak yeterli miktarda su içemediğinde ortaya çıkmaktadır. Mümkünse hipernatreminin altta yatan nedenini belirlemek önemlidir. Bebekler kendi başlarına su alımlarını denetleyemedikleri için yüksek risk altındadır. Santral diabetes insipidus ve nefrojenik diabetes insipidusun genetik biçimleri genellikle ağır üriner su kayıplarına ve çok seyreltik bir idrara yol açarlar. Tam tersine nefrojenik diabetes insipidus; tıkaçıcı üropati, böbrek gelişme geriliği veya orak hücreli anemi gibi hastalıklara ikincil olduğunda su kayıpları daha azdır ve idrar sıklıkla plazma ile aynı ozmolaliteye sahiptir. Su kaybının diğer nedenleri de kayıplar ve alım arasındaki dengesizliğe ikincildir. Yenidoğanlar özellikle de erken doğanlar hissedilmeyen su kayıplarına sahiptir. Daha sonra radyant ısıtıcı altında iken veya hiperbilirubinemi için fototerapi aldıklarında bu su kaybı daha da artar.

**Tablo 1: Hipernatremi nedenleri**

<b>Sodyum alımı</b>	<b>Su kaybı</b>	<b>Su ve sodyum kayıpları</b>
<ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Uygun şekilde karıştırılmamış mamalar</b></li><li><b>2. Aşırı sodyum bikarbonat</b></li><li><b>3. Deniz suyu veya sodyum klorür tüketimi</b></li><li><b>4. Tuz zehirlenmesi</b></li><li><b>5. Damar içi hipertonic salin</b></li><li><b>6. Hiperaldosteronizm</b></li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Nefrojenik diabetes insipidus</b></li><li><b>2. Santral diabetes insipidus</b></li><li><b>3. Artmış hissedilemeyen kayıplar</b></li><li><b>4. Erken doğan bebekler</b></li><li><b>5. Radyant ısıtıcılar</b></li><li><b>6. Fototerapi ve yetersiz alım</b></li><li><b>7. Verimsiz bir şekilde emzirme</b></li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Mide/bağırsak kayıpları/ishal</b></li><li><b>2. Kusma/ NG aspirasyon</b></li><li><b>3. Ozmotik katartikler</b></li><li><b>4. Deri kayıpları/yanıklar/terleme</b></li><li><b>5. Ozmotik diüretikler</b></li><li><b>6. Diabetes mellitus</b></li><li><b>7. Ani tübüler hasar (poliürik fazi)</b></li></ol>

Sodyum ve su kaybı ile birlikte olan hastalıklarda hipernatremi ortaya çıktığında su kaybı sodyum kaybını aşmaktadır. Bu durum sadece hasta yeterli miktarda su içemediğinde ortaya çıkmaktadır. İshal hem sodyum hem de su kaybı ile sonuçlanmaktadır. İshal hipotonik olduğundan su kayıpları sodyum kayıplarını aşmakta ve hipernatremiye yol açabilmektedir. Dışkı ile su kayıplarını kompanse etmek için yeterli hipotonik sıvı içtiklerinden dolayı ishalleri pek çok çocukta hipernatremi gelişmemektedir. Su, meyve suyu ve mama gibi sıvılar dışkı kayıplarından daha hipotonik olup su kaybının düzeltilmesini sağlarlar ve hatta hiponatremiye yol

açabilirler. Hipernatremi muhtemelen kusma, su alamama veya anoreksiye bağlı olarak yetersiz alımı olan ishali çocukta ortaya çıkar.

Diabetes mellitusta, mannitol veya glikoz içeren ozmotik ajanlar su ve sodyumun böbrek yoluyla aşırı kaybına yol açmaktadır. Ozmotik diürez esnasında idrar hipotonik olduğundan su kayıpları sodyum kayıplarını aşar ve yeterli miktarda su alamadığında hipernatremi ortaya çıkabilir. Bazı devam eden böbrek hastalıkları (böbrek displazi ve obstrüktif üropati gibi) tübüler işlev bozukluğu ile ilişkili olup aşırı su ve sodyum kayıplarına yol açarlar. Bu tür pek çok çocukta orantısız su kaybı bulunur ve özellikle de ishal eklenmişse bu çocuklar hipernatremik dehidratasyon açısından risk altındadır. Benzer mekanizmalar ani tübüler hasarın poliürik safhasında ve üriner tıkanmanın iyileşmesini takiben ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda, ürenin üriner kayıplarından kaynaklanan osmotik diürez ve tübüler işlev bozukluğuna bağlı su tutamama olabilir.

### **2.3.1.Klinik Belirtiler**

Hipernatremili çocukların çoğu dehidrate olup dehidratasyonun tipik bulgu ve belirtilerine sahiptir. Hipernatremik dehidratasyonlu çocuklar, hücre içi aralıktan damar dışı aralığa su geçişinden ötürü damar içi hacmi daha iyi korumaya meyillidir. Hipernatremisi olan ve anne sütü emen bebekler genellikle belirgin derecede dehidratedir. Olasılıkla hücre içi su kaybından ötürü, dehidrate ve hipernatremik bebeğin çimdiklenen karın cildi "hamurumsu" bir his verir [70].

Hipernatremi, dehidratasyonsuz olsa dahi, sodyum yüksekliği derecesine ve bu artırma keskinliğine paralel olarak merkezî sinir sistemi belirtilerine yol açar [70]. Hipernatremili hastalarda nörolojik bulgular ön plandadır. Bunun nedeni hücrel dehidratasyondur. Uykuya meyil, hiperrefleksi, sinirlilik, nöbet, koma ve hatta ölüm oluşturabilir. Belirtiler beyin hücrelerinden çıkan suyun hızından çok mutlak hipernatremi seviyesiyle yakından ilişkilidir. Beyin hacminin hızlı azalması beyin toplardamarlarının yırtılmasına ve lokal beyin içi ve subaraknoit kanama ile sonuçlanabilir. Plazma sodyumunun 158 mEq/l'yi aşması halinde özellikle çocuk hastalarda koma ve ciddi nörolojik hasarlanmalar yaygın olarak görülür. Kronik hipernatremi akut hipernatremiye göre daha iyi tolere edilir. Hücre içi ozmolalite 24-48 saat sonra, hücre içi glutamin ve taurin gibi amino asitlerin ve inositolin artışı sonucu olarak artmaya başlar. Hücre içi madde düzeyinde artış ile nöronal su içeriği yavaşça normale döner [70].

Hastalar sinirli, huzursuz, halsiz ve uykuya meyillidir. Bazı bebeklerde tiz bir ağlama ve solunum sayısında artış bulunur. Bulantı mevcut olsa da uyanık hastalar çok susamış durumdadır. Pek çok hastada ateşe katkıda bulunan altta yatan bir süreç olsa dahi hipernatremi ateşe yol açmamaktadır. Hipernatremi, hiperglisemi ve hafif dereceli hipokalsemi ile ilişkilidir; mekanizmalar bilinmemektedir. Dehidratasyon hasarından ayrı olarak, beyin haricindeki organlar ve dokular üzerine hipernatreminin doğrudan net bir etkisi bulunmamaktadır [70].

Beyin kanaması, hipernatreminin en yıkıcı sonucudur. Hücre dışı ozmolalite arttıkça beyin hücrelerinden su dışarı çıkar ve sonuç olarak beyin hacmi azalır. Bu durum da beyin, kafatasından ve beyin zarından uzaklaştıkça beyin toplardamalarının yırtılmasına ve kan damarlarının birbirine bağlanmasına yol açabilir. Hastalar subaraknoit, subdural ve parankimal kanamalara sahip olabilir. Tedavi sırasında nöbetler daha yaygın olsa da nöbetler ve koma kanamanın olası hasarıdır.

Beyin omurilik sıvı proteini genellikle bebeklerde önemli ölçüde hipernatremi ile birlikte yükselir; bu durum olasılıkla zarar görmüş kan damarlarının sızıntı yapmasına bağlıdır. Yenidoğanlar, özellikle erken doğanlar, hipernatremiye ve aşırı sodyum alımına özellikle hassastırlar. Yenidoğanlarda hızlı veya hiperosmolar sodyum bikarbonat uygulaması ile intraventriküler kanama gelişimi arasında bir ilişki bulunmaktadır. Merkezî pontin miyelinoliz (MPM) klasik olarak hiponatreminin çok hızlı bir şekilde düzeltilmesi ile ilgili olsa da hem MPM hem de ekstrapontin miyelinoliz hipernatremili çocuklarda ortaya çıkabilir. Şiddetli hipernatremik dehidratasyonda trombotik sorunlar ortaya çıkmakta ve bunlar arasında inme, dural sinüs tromboz, çevresel tromboz ve renal ven trombozu bulunmaktadır. Bu durum dehidratasyona ve muhtemelen hipernatremi ile ilişkili olan aşırı pıhtılaşmaya ikincildir [70].

### **2.3.2. Tanı**

Hipernatremi sebebi genellikle öyküden kolayca anlaşılmaktadır. Su kaybına bağlı hipernatremi sadece suya erişemeyen veya su içemeyen hastalarda ortaya çıkmaktadır. Dehidratasyon yokluğunda sodyum alımı ile ilgili sorular sormak önemlidir. Aşırı sodyum alımı olan çocuklar, başka bir süreç mevcut değilse dehidratasyon bulgularına sahip değildir. Şiddetli sodyum zehirlenmesi, akciğer ödemi gibi hacim aşırı yükü

bulgularına yol açmaktadır. Hiperaldosteronizmde hipernatremi genellikle hafif derecedir ya da bulunmaz ve hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkaloz ile ilişkilidir [70].

İzole su kaybı olduğunda hacim kaybı bulguları başlangıçta genellikle daha az şiddetlidir; çünkü kaybın çoğu hücre içi aralıktan kaynaklanmaktadır. Saf su kaybı dehidratasyon bulgularına yol açtığına hipernatremi ve su kaybı genellikle şiddetlidir. Böbrek su kaybı olan çocukta ister merkezi ister nefrojenik diabetes insipidus olsun idrar uygunsuz bir şekilde seyreltiktir ve idrar hacmi düşük değildir. Bu kayıplar böbrek dışı ise veya yetersiz alıma bağlı ise idrar azami derecede yoğundur ve idrar hacmi düşüktür. Böbrek dışı su kayıplarında idrar ozmolalitesi 1,000 mosm/kg'den yüksek olmalıdır. Diabetes insipidustan şüphe edildiğinde, değerlendirme ADH durumunu ve su kısıtlama testini de içermelidir. Bu test, nefrojenik ve merkezi diabetes insipidusu ayırt etmek amacıyla desmopressin asetat (sentetik ADH analogu) çalışmasını içermektedir. Hastada aynı zamanda hipernatremi varsa ve idrar düşük yoğunlukta ise (idrara ozmolalitesi plazma ozmolalitesinden daha azsa) su kısıtlama testi gereksizdir. Merkezi diabetes insipidusu olan çocuklarda desmopressin asetat uygulanması idrar ozmolalitesini plazma ozmolalitesinin üzerine yükseltir. Ancak azami ozmolalite hemen ortaya çıkmaz; zira devamlı ADH yokluğundan ötürü böbrek medullasının ozmolalitesi azalmıştır. Merkezi diabetes insipiduslu çocuklarda idrar desmopressin asetat verildiğinde yoğun olur; ancak nefrojenik diabetes insipiduslu çocuklarda böyle bir yanıt bulunmamaktadır [70].

### **2.3.3. Tedavi**

Birlikte sodyum ve su eksikliklerinde idrarın analizi böbrek ile ilgili olan ve olmayan sebepleri ayırt etmektedir. Kayıplar böbrek dışı olduğunda böbrek hacim kaybına düşük idrar hacmi, yoğun idrar ve sodyum tutulumu ile yanıt vermektedir (idrara sodyumu 20 mEq/l'den azdır). Böbrek nedenli sebeplerde idrar hacmi uygun bir şekilde düşük değildir, idrar azami derecede yoğun değildir ve idrar sodyumu uygunsuz bir biçimde yükselmiştir [70].

### **2.4. Hiponatremi**







Hastanede yatan çocuklarda sık görülen bir elektrolit bozukluğudur. Serum sodyum düzeyinin <130 mEq/l olmasıdır. Serum sodyumundaki ani değişiklikler (<120 ve >160 mEq/l) merkezi sinir sistemi hücre hacmindeki ani değişiklikler nedeni ile



belirgin nörolojik yan etkilere neden olur. Toplam vücut sodyum ve suyu birlikte serum sodyum yoğunluğunu belirler. Hiponatremi suyun sodyuma olan yoğunluğunda artma nedeni ile oluşur. Bu nedenle düşük, normal veya yüksek vücut sodyumu ve düşük, normal veya yüksek vücut suyu olduğu durumlarda gelişebilir. Hiponatremi mekanizması genelde şöyledir:

1. Su fazlalığında sodyum kaybı
2. Sodyum fazlalığında suyun artımı

**Tablo 2: Hiponatremi nedenleri**

1.Psödohiponatremi	2.Hiperozmolalite	3.Hipovolemik Hiponatremi		4.Övolemik hiponatremi	5.Hipervolemik hiponatremi
 <b>a. Yüksek protein yoğunluğu</b>  <b>b. Hiperlipidemi</b>  <b>c. Hiperglisemi</b>				 <b>a. Uygunsuz ADH salınımı</b>  <b>b. Uygunsuz antidiürez</b>  <b>c. Desmopresin asetat</b>  <b>d. Glukokortikoit eksikliği</b>  <b>e. Hipotiroidi</b>	 <b>a. Konjestif kalp yetmezliği</b>  <b>b. Siroz</b>  <b>c. Nefrotik sendrom</b>  <b>d. Böbrek yetmezliği</b>  <b>e. Sepsise bağlı kapiller geçiş</b>  <b>f. Protein kaybettiren enteropati</b>
		<b>a. Böbrek dışı kayıplar</b>   <b>I. Kusma ve ishal</b>  <b>II. Deri terleme, yank</b>  <b>III. Üçüncü boşluk kayıpları</b>	<b>b. Böbrek kayıpları</b>   <b>I. Tiazit ve halka diüretikler</b>  <b>II. Ozmotik diürez</b>  <b>III. Tıkanma sonrası diürez</b>		

Psödohiponatremi şeklindeki hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperproteinemide olan laboratuvar hatası, doğrudan iyon selektif elektrotlarla sodyum düzeyinin belirlenmesi nedeni ile artık görülmemektedir [72].

Hiponatremide su dengesi azalmış veya artmış olabilir, fakat sodyum kaybı su kaybından fazladır. Böbreğe bağlı sodyum kayıplarında idrar sodyumu  $>20$  mEq/l'dir. Aldosteron sodyum tutulumu için gereklidir [73, 74]. Doğumsal 21 hidroksilaza bağlı böbrek üstü bezi yetersizliğinde de aldosteron eksikliği hiponatremiyi oluşturur.

Hipervolemik hiponatremide su ve sodyum fazlalığı vardır, ancak su fazlalığı daha çoktur. İdrar  $Na < 10$  mEq/l'dir. Uygunsuz ADH sendromunda, düşük ozmolalite veya artmış damar içi hacme karşın, ADH salgılanması baskılanmaz. Su atılımı yapılamaz ve sonuçta serum sodyumunun seyreltik olması ve hiponatremi gelişir. Üre ve ürik asit düzeyleri de düşük bulunabilir. Hücre dışı alanda sıvı artımı hücre içi sıvının da artmasına neden olur ve böbrekler hücre içi hacmi azaltmak için sodyum atılımını artırır, bu nedenle bu hastalarda ağır bir hiponatremi gelişmez. Uygunsuz ADH sendromu daha çok merkezî sinir sistemi hastalıklarında ve akciğer hastalıklarında görülür. Nefrojenik sendrom ender olarak görülen böbrekteki ADH işlevinde artışa yol açan bir değişimdir ve uygun olmayan antidiüreze neden olarak hiponatremiye yol açar [73, 74]. Uygunsuz ADH sendromu genellikle hipotonik hücre içi sıvıların verilmesi ile oluşur. Damardan sıvıların verilmesinin yakın izlem gerektirdiği unutulmamalıdır. Sentetik olarak ADH, merkezi diabetes insipidus ve gece idrar kaçırma verilir, sıvı alımı da uygun olarak kısıtlanmazsa hiponatremi gelişebilir [75, 76].

Özellikle bebeklerde fazla su alımında, sodyum ve proteinin yeterli alınmadığı durumlarda böbreklerde yeterli su atılım yeteneği henüz gelişmediğinden hiponatremiye neden olur. Gukokortikoid eksikliği ve hipotiroidizmdeki hiponatremi mekanizması henüz bilinmemektedir. Bazı ilaçlar hiponatremiye yol açar. Korpropamit, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, siklofosfamid, opiatlar, nikotin, kolşisin, barbitüratlar ADH salınımını artırır. Klorpropamit, tolbutamid, fenformin ADH etkinliğini artırır. Oksitosin, tiazit diüretikler ve NSAID'lar ADH'dan bağımsız olarak böbrek su atılımını azaltır ve hiponatremiye neden olurlar.

### 2.4.1. Klinik Belirtiler

Serum Na'nun 120 mEq/l'nin olduğu durumların %50'sinde hiponatremik ensefolopati gelişir. Hiponatremi hücre dışında yoğunluğu azaltır ve sıvı hücre dışından hücre içine akar. Hücreler şişer; birçok dokuda bu durum önemli değilken beyinde ani hiponatremi herniasyona ve solunum durmasına neden olur [74]. Hiponatreminin nörolojik belirtileri şunlardır: İştahsızlık, bulantı-kusma, halsizlik, uykuya meyillik, dalginlık, baş ağrısı, sinirlilik, nöbetler, reflekslerde azalma, kas kasılmaları, hipotermi, komadır.

Yavaş gelişen hiponatremiye beyin hücreleri ozmolalitelerini azaltarak, hücre içi sodyum, potasyum, klor ve daha da uzun sürerse amino asit atılımı ile uyum sağlar. Bu nedenle hiponatremide belirtiler, serum sodyum düzeyi yanı sıra düşme hızına da bağlıdır ve yavaş gelişen hiponatremi semptomsuz olabilir [73]. Hipoksi, semptom veren hiponatremili hastalarda ölümün güçlü önceden belirleyicisidir.

### 2.4.2. Tanı

Öyküde ishal, diüretik alımı, fazla idrar çıkarımı, idrar kaçırma, hipotiroidizm, böbrek üstü bezi yetersizliği, beyin hasarı, kalp, karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği bulguları, ağızdan ve damardan sıvı alımı öyküsü sorgulanır.

### 2.4.3. Tedavi

Öncelikle hiponatreminin altta yatan nedeni tedavi edilmelidir ve serum sodyum düzeyi yakından izlenmeli ve hızla düzeltilmemelidir. Şok, nöbet gibi bulgular olduğunda hipertonic NaCl verilerek hızlı ve az miktarda düzelme sağlanır.

**Sodyum açığı (mmol/l):  $(140-sNa^+)$  X 0,65 X vücut ağırlığı (kg) şeklinde hesaplanır.**

İlk olarak hiponatreminin nedeninin ve oluş süresinin saptanması ve hipovolemi, normovolemi ya da hipervolemi olup olmadığının belirlenmesi olmalıdır [77, 78]. Daha sonraki aşamada sıvının ağız ya da damar yollarından hangisi ile verileceğine, hangi sürede verileceğine, kolloit sıvı verilip verilmeyeceğine karar verilmelidir. Yeni ağızdan tamamlama sıvıları 60-90 mmol/l sodyum içermektedir. Çocuk şokta değilse ağızdan tamamlama sıvıları güvenli ve etkilidir. Şoktaki çocuktaki hipovolemik hiponatremide izotonik NaCl ile hücre içi alan doldurulmalıdır. Ringer laktat veya 20 ml/kg %0,9

serum fizyolojik İV olarak 30 dk'da verilir ve gerekirse ikinci kez tekrarlanır. Daha sonra 24 saat daha ağızdan tamamlama sıvısı verilerek kayıplar karşılanır. İshale bağlı dehidratasyonda 6 saatte hızlı hidrasyon gerekebilir.

Fazla hacme bağlı hiponatremide sıvı ve tuz kısıtlaması yapılmalıdır. Günlük alması gerekenin %25'i kısıtlanmalıdır. Özellikle nefrotik sendromda diüretiklerin ve gerekirse %20'lik albumin verilmesinin yararı olur. Böbrek yetersizliğinde sıvı kısıtlaması etkili olmazsa diyaliz gerekebilir. Hekim hatasına bağlı hiponatremi, hipotonik sıvıların verilmesi ile oluşur. Belirti var ise %3 NaCl verilebilir. Hipotiroidi ya da kortizon eksikliğine bağlı ise hormon yerine koyma tedavisi yapılır.

Uygunsuz ADH sendromunda su fazlalığı vardır, böbrekler fazla suyu atamaz. Öncelikle altta yatan neden tedavi edilmelidir. Bu durumda tedavide sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Belirtisiz hastada sıvı %25 kısıtlanmalıdır. Sıvı alımı fark edilmeyen kayıptan az olduğunda sodyum düzeyi yükselecektir. Uygunsuz ADH sendromunda serum fizyolojik verilirse verilen sodyum yine böbrekle atılacak, su birikmeye devam edecek ve kan basıncı yükselecektir. Uygunsuz ADH sendromunda furosemit (1-2 mg/kg/gün) verilmesi yararlı olabilir. Birlikte ağızdan NaCl 1-2 g/gün verilebilir. Eğer belirtiler çok şiddetli ise %3'lük NaCl 4-6 ml/kg/saatte verilmelidir. Devamlı uygunsuz ADH sendromunda çocuklarda sürekli sıvı kısıtlaması mümkün değildir. Yetişkinde kullanılan ADH'nın etkisini bozan demoklosiklin ve lityum uygulaması çocuklarda toksik etkileri nedeni ile sorunlara yol açar.

Normovolemik dehidratasyonda sıvı fazlalığı ve hafif hiponatremi vardır. Sıvı kısıtlaması ile 3-6 saat içinde düzelir. Ani sıvı yüklenmesi ve beyin ödemi varsa hipertonic serum fizyolojik verilir. Normovolemik hastalarda *conivpan* da önerilebilir. V2 reseptör antagonisti olarak toplayıcı kanalların suya geçirgenliğini azaltır. Normovolemik hastaların hiponatremisinde kısa süreli tedavisinde kullanılır. Susama yan etkisi vardır. Kalp yetmezliği ve sirozdaki hipervolemik hiponatremide de gelecekte kullanılabileceği düşünülmektedir. Kapiller kaçak sendromunda diüretikler hipovolemiyi artırır, mannitol kullanılabilir. Gerekirse hemodiyafiltrasyon yapılır. Konjestif kalp yetersizliğinde sıvı kısıtlaması, halka diüretikler ve ACE inhibitörleri plazma sodyumunu düzeltir.

Hiponatreminin hızlı ya da yavaş düzeltilmesini önerenler vardır. Hızlı düzeltilmesini önerenler hiponatreminin merkezi sinir sisteminde ödem ve oksijenezasyonun azalması direkt etkisi ile nöbetlere veya kalp ve solunum durmasına yol açtığını ileri sürerler. Yavaş düzeltilmesini önerenler de beyin hücre hacminin hiponatremiye göre uyum sağladığını, hiponatreminin hızlı düzeltilmesi ile beyin hücre dehidratasyonu ile ozmotik demiyelinazasyon sendromu gelişebileceğini ileri sürerler.

Bu konudaki kaynakları göz önünde tutarak hiponatreminin özelliklerine göre davranmak daha doğru olacaktır. Hiponatremi 12 saatten hızlı gelişmişse beyin ödemi riski olduğu için %3'lük NaCl ile (513 mmol/l) sodyum düzeyi 3-5 mmol/l yükseltilmelidir. Kısmi düzeltmeden sonra hiponatremi daha yavaş düzeltilmelidir. Eğer hiponatremi 12 saatten uzun sürede gelişmişse ve nörolojik bulgu yoksa, hiponatreminin hızlı düzeltilmesi merkezi pontin miyelinolizisine (MPM) ve ekstrapontin miyelin taşıyan nöronların demiyelinasyona neden olur. Bu sendromda dalgınlık, sinirlilik, felç ve ölüm olabilir. MPM kronik hiponatremide daha çok görülür. Çünkü kronik hiponatremide beyin hücreleri uyum sağlayarak, hücre içi ozmolaliteyi azaltır. Bu durum onları dehidratasyona hassas yapar, ani olarak hücre dışı sodyum düzeltilmesi bu nedenle MPM'e neden olur. MPM manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile görüntülenir. T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens simetrik hasarlar görülür. Bu hasarlar difüzyon ağırlıklı görüntüleme de daha erken gösterilebilir. Her ne kadar MPM çocuklarda enderse de günde 12-15 mEq/l'nin üzerinde ya da 1-2 mmol/l/saatin üzerinde sodyum yükseltilmemelidir. Su zehirlenmesi ile olan ani hiponatremi ise beyin ödemi gelişeceğinden hemen düzeltilmelidir. Hiponatremiye bağlı beyin ödemi gelişti ise, nöbet ve koma söz konusu ise hızla düzeltilmelidir. Damardan hipertonic NaCl verilmelidir. Belirti veren hiponatremili hastalar ilk birkaç ay hatta yıl nörolojik yönden yakından izlenmelidir. Çünkü nörolojik sekel sinsi ve geç gelişebilir.

## **2.5. Merkezî Sinir Sisteminin Gelişimi**

Merkezî sinir sisteminin gelişimi oldukça karmaşık bir süreçtir ve birçok hücresel sürecin bütünlüğünü gerektirir. Bu hücresel mekanizmalardan birinde oluşacak bozulma belirgin ve aynı tip malformasyonların oluşumu ile sonuçlanır [79, 80]. Tüm bu olaylar

gebeliğin ikinci ayı ile perinatal dönem arasındaki süreçte gerçekleşir. Serebral korteksin maturasyonu şu basamakları izleyerek gerçekleşir:

- 1) Nöronal proliferasyon: Hücre proliferasyonu gelişen prozensefalonun germinal tabakalarında yer alır. Asıl proliferatif olaylar başlangıç olarak gebeliğin iki ile dördüncü ayları arasında olur ve tepe yaptığı dönem üç ve dördüncü aylardır. Benzer şekilde serebellum eksternal granül hücreleri gibi bir kısım nöronal oluşum, gebeliğin dördüncü ayından sonra olur. En son olarak vasküler ağacın proliferasyonu göze çarpar ki, arterler venlerden önce proliferer olurlar [79].
- 2) Nöronal migrasyon: Nöronal migrasyon bir dizi olaydan oluşur. Milyonlarca sinir hücresi ventriküler ve subventriküler bölgedeki kaynak yerlerinden, merkezî sinir sistemindeki yerlerine hareket ederler. Bu olayların olduğu tepe zaman periyodu gebeliğin üçüncü ve dördüncü aylarıdır. Bu mekanizmalar doğumsal genetik bozukluklar kadar dış zedelenmeler ile de değişikliğe uğrayabilir [79]. Hücre migrasyonunun radial ve tanjansiyel olmak üzere iki temel tipi tanımlanmıştır ve en karakteristik şekli radyal migrasyondur. Ayrıca migrasyonun olabilmesi için bazı reseptörler ve ligantlar da gerekir [79-82].
- 3) Kortikal organizasyon: Organizasyonel olaylar gebeliğin beşinci ayı ile doğum sonrası birkaç yılı kapsar.

Kortikal organizasyondaki temel gelişimsel tablo şunları içerir:

1. Alt tabaka nöronlarının yerleşmesi ve farklılaşması
2. Kortikal nöron tabakalarının dizilmesi ve tabakaların oluşumu
3. Dentritik ve aksonal dallanma
4. Sinapsların oluşumu
5. Hücre ölümü ve sinapsların seçici eliminasyonu
6. Gliyal proliferasyon ve farklılaşma.

Bu işlevlerden sonra en son gelişimsel olay miyelinasyondur. İnsanda miyelinasyon zamanı çok uzundur ve gebeliğin ikinci üç ayında, ön beyinde başlar ve erişkin yaşama kadar devam eder. Doğum sonrası altı ay ile iki yaş arasında yaklaşık olarak % 50'den fazla artar. Gebeliğin 38-40. haftalarında hemen hemen normal erişkin sulkus yapısı oluşur.

### 2.2.5.1. Miyelin Yapısı ve Fonksiyonu

Beyaz cevher başlıca miyelinden meydana gelmektedir. Miyelinasyon, intrauterin dönemde 2. ayda başlayarak doğumdan sonra erişkin döneme kadar devam eden dinamik bir süreçtir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, olgunlaşmanın bir göstergesi olan miyelinasyon doğumdan sonraki ilk iki yılda en hızlıdır [83]. Beyaz cevherin temel bileşeni olan miyelin, aslında oligodendrositlerin uzantılarıdır. Aksonların etrafını saran ince sitoplazmik uzantıların migrasyonu ile çoklu lameller tabakadan oluşan miyelin meydana gelir. Her oligodendrosit yaklaşık 50 akson ile temas eder. Aksonları çevreleyen miyelin kılıf sürekli değildir ve Ranvier düğümleri denilen bölgelerde kesintiye uğrar, bu bölgelerdeki iletim çok sayıdaki sodyum kanalları ile gerçekleştirilmektedir. Miyelin oldukça iyi bir yalıtkan madde olup, düşük enerji düzeyleri ve Ranvier düğümlerindeki sıçrayıcı tarzındaki iletim sayesinde yüksek hızda uyarının iletimini sağlar. Elektron mikroskopik incelemeler, miyelinin en küçük biriminin protein-lipit-protein-lipit-protein şeklinde beş tabakadan oluştuğu anlaşılmıştır. Miyelindeki lipit molekülleri hidrokarbon zincirleri, kolesterol, fofolipit ve glikolipitten oluşan bilaminer tabakalanma gösterir. Miyelindeki başlıca protein, *miyelin basic protein* (MBP) olup, sitoplazmada yer alır ve hücre zarının iç kesimine bağlıdır. Proteolipit protein (PLP) ise hücre zarının dış kısmına bağlıdır ve ekstrasellüler mesafede yer alır.

PLP, miyelin ağırlığının %50'sini oluşturur. Bu homofilik ilişki yaparak, miyelin spirallerinin dış membranlarının sıkıca birbirine yaklaşmasını sağlar. PLP'de yer alan lipofilik triptofan, özellikle sıkı miyelin yapısı ve stabilizasyonunda önemlidir. MBP ise miyelin proteinlerinin ağırlığının %30-40'nı oluşturur. MBP'nin (-) yüklü lipitler ile ilişkiye girerek miyelin spiralini stabilize ettiği söylenmektedir [83]. PLP ve MBP dışında kalan küçük grupta ise en önemli protein yapısı olarak *miyelin-associated glycoprotein* (MAG) göze çarpar. Miyelin kılıfı gelişiminde rol oynar ve aksonal-gliyal temasın en önemli mediyatörüdür.

Miyelinasyon farklı bölgelerde farklı hızlarda devam eden ve bu nedenle de topografik farklılıklar gösteren bir süreçtir. Gebeliğin ikinci yarısından başlayarak doğumdan sonraki ilk birkaç yıl boyunca miyelinasyon en hızlıdır.

Buna göre:

1. Filogenetik olarak en eski olan yapılar, en erken miyeline olur.

2. Miyelinasyon periferik sinir sisteminde, merkezî sinir sisteminden önce başlar.
3. Traktusların miyelinasyonu, fonksiyonel olacakları dönemde başlar.
4. Duyu bölgelerindeki miyelinasyon, motor bölgelerden öncedir.
5. MSS'de asıl işlev bölgelerinin miyelinasyonu, asosiasyon liflerinden önce başlar.
6. Miyelinasyon çoğu zaman uyarı iletim yönünde devam eder.
7. Miyelinasyon omurilikten beyine, merkezden çevreye ve arkadan öne doğrudur.

En aktif miyelin sentezi doğumdan sonraki ilk 8 ayda gerçekleşmektedir. Olgunlaşmanın en aktif olduğu dönem ise 8-15. aylardır. Miyelin olgunlaşması artıktıkça önce proteinler, sonra lipitler olgun şekline ulaşır. Kronolojik yaşa uygun invivo miyelin olgunlaşması standartlarını gösteren çok çeşitli temalar kullanılmaktadır.

Kronolojik dizi ile miyelin oluşumu arasında korelasyon vardır ve MRG ile takip edilebilir. Erken doğan çocuklarda miyelinasyonun değerlendirilmesi daha zordur. Değerlendirme gestasyonel yaşa göre ya da düzeltilmiş yaşa göre yapılabilir. Ancak pratik olarak erken doğan çocuklar, artmış endojen steroid salınımı ve hızlı miyelinasyon süreci ile 2. ayda miat yenidoğan miyelin formuna ulaşmaktadır [83].

Miyelinasyonun gerçek anlamda değerlendirilmesi MRG'nin klinik kullanıma girmesi ile olmuştur. Bundan önce BT (bilgisayarlı tomografi) ve USG kullanılarak, beyaz cevher değerlendirilmeye çalışılmış ancak sınırlı kalmıştır. Günümüzde miyelinasyonun invivo değerlendirilmesine olanak tanıyan tek yöntem MRG'dir. MRG ile detaylı olarak incelenebilen miyelinasyon, miyelin molekülünün serbest su içeriğindeki farklılıklar ve su moleküllerinin miyelin lifleri boyunca anizotropik difüzyonunu temel alan, manyetizasyon transfer ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerle değerlendirilebilmektedir.

## **2.6. Görüntüleme Yöntemler**

### **2.6.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir [84].

T1 ağırlıklı görüntülerde yağ dokuları hiperintens, BOS hipointens görülür. Kontrast madde tutan dokular hiperintensdir. Subakut kanama iyi görüntülenir.



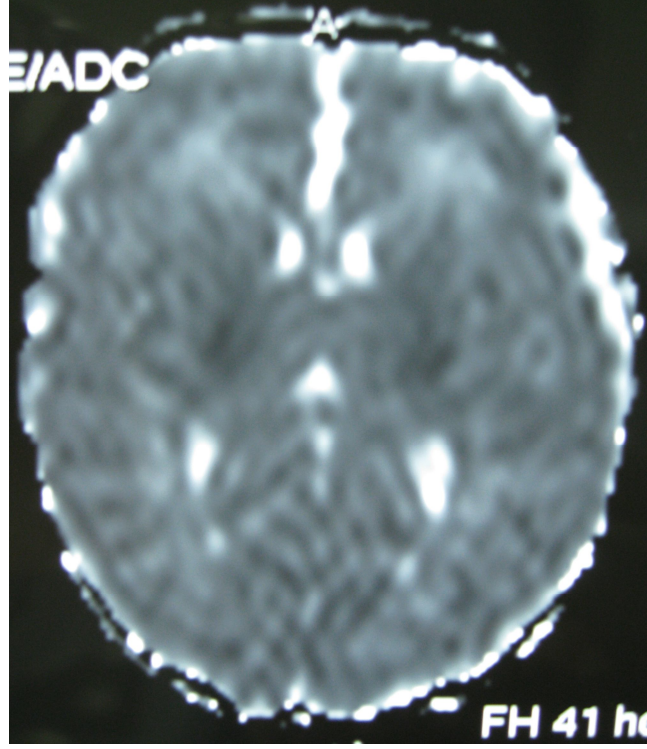
Anatomik detay en fazladır. T2 ağırlıklı görüntülerde beyin omurilik sıvısı ve birçok patolojik lezyon hiperintens görülür. Patolojiyi saptamada duyarlıdır.

### **2.6.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)**

Moleküler dağılımın, MRG üzerindeki etkisini, ilk olarak Erwin Hahn tanımlamıştır. Hahn'ın, suyun ve diğer sıvıların iç dağılımlarını MRG ile değerlendirme çalışmaları, 1950'li yıllara uzanmaktadır. Carr ve Purcell MRG kullanarak su ve diğer sıvıların iç dağılımlarını ölçmüştür. Daha sonra dağılımına bağlı rastgele hareketlerin, MRG'de amplitüdünde azalma ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Herhangi bir engelle karşılaşmayan serbest su için görünen dağılım katsayısının (ADC) değerini  $2,5 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak tanımlanmıştır. Ayrıca sıvı dağılımının karmaşık ortamlarda doğru değerlendirilebilmesi için, sıvının iç dağılımının değerlendirme dışı bırakılması gerektiğini farketmiş, ADC bunun yerine kullanımı önerilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ilk olarak 1985 yılında uygulanmış olmakla birlikte, klinik kullanıma geçmesi 3. kuşak MRG tarama cihazları ile mümkün olmuştur.

DAG temel özelliği doku içindeki su moleküllerinin hareketlerini yansıtması, böylece doku hakkında bilgi sağlamasıdır. Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin doku içindeki dağılımı olayının, elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. DAG'de çok güçlü manyetik farklar eşliğinde su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır. Güçlü manyetik alan farklarını belli yönlerde (x, y, z eksenlerinde) harekete geçirerek 'su dağılımı' baskın hale getirilir ve bu da direkt olarak görüntülenir.

Bu mekanizma, temelde, özel olarak değiştirilebilen güçlü bir manyetik alanda su moleküllerindeki protonların dağınık hareketlerinin birbirlerini etkilemeleri sonucu oluşan hissedilmeyen sinyal kaybının MRG ile gösterilmesine dayanır [84, 85].



Şekil 2: Normal difüzyon ağırlıklı ADC

Dağılım, Brownian hareket de denen, moleküllerin ısı enerjisi ile rastgele hareketidir. Dağılım organizmalarda, kısa mesafelerde taşıma amacı ile kullanılmaktadır. Enerji kullanan ve kullanmayan dağılımı birbirinden ayırmak mümkün olmadığı için dağılım katsayısından bahsedildiği zaman görünürdeki dağılım katsayısı (ADC) kastedilmektedir [84].

ADC sıvının iç dağılımı ile yer değişiminin ortalamasının karesinin dağılım zamanının iki katına oranı hesaplanarak işlem dışı bırakılmasıyla elde edilir. Moleküllerin içerisinde dağılıma uğradığı yapının kompozisyonu ve mikroyapısına duyarlıdır [84].

Tanner tarafından tanımlanmış olan 'b faktörü' dağılım ağırlığının ölçütü olup, ADC'yi MRG sinyal kaybına bağlamaktadır [85].

$$SI = SI(0) * e^{-b*ADC}$$

S: Ölçülen eko magnitudü (sinyal intensitesi)

S(0): Dağılım farkları olmadan ölçülen eko magnitudü (b=0)

b: Dağılım ağırlığının derecesinin ölçütü

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \gamma/3)$$

$\gamma$ : Giromanyetik oran

G: Amplitüt

$\delta$ : Dağılım fark süresi

$\Delta$ : Dağılım farkları arasındaki süre

Dağılım faktörü olan b, milimetre kare/saniye olarak ölçülür. Formülden de anlaşılacağı gibi, b değerini etkileyen faktörlerin değiştirilmesi ile farklı b değerleri elde edilebilir [86].

SI = SI(0) \* e<sup>-b\*ADC</sup> formülünden de anlaşılacağı gibi, sabit bir b faktörü kullanılırsa, yüksek ADC'li dokulardan daha düşük sinyal ortaya çıkacaktır. Eğer farklı b değerleri ile dağılım ağırlıklı imajlar alınacak olursa, bunlarda piksellerdeki sinyal yoğunluklarına değerler atanarak, her pikselde gerçekleşen dağılım ağırlığı hesaplanabilir. Bu yöntemle elde edilen sonuca ADC haritası adı verilir ve bu haritalar herbir voksel için 3 farklı yönde (x, y, z) hesaplanmış ADC değerlerinin ortalaması oluşturularak elde olunur [86, 87]. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme kullanılan sekanslarda T2 ağırlığı da olduğundan, etkisini ortadan kaldırmak için, sadece ölçülen difüzyonun görülebilmesi içinde ADC haritaları kullanılır [87, 88]. Eğer formüle ADC = -ln (SI/SI<sub>b=0</sub>)/b açısından bakarsak, artmış ADC'nin difüzyon ağırlıklı görüntülerde azalmış sinyal intensitesine yol açacağı fark edilebilir [86]. Bu nedenle ADC haritalarında dağılım kısıtlamaları, difüzyon ağırlıklı görüntülerin aksine hipointens olarak izlenmektedir. Gene aynı formülden düşük b değerlerinde T2'nin etkisinin arttığı çıkarılabilir. Kantitatif analiz yapılmak istenirse ilgi alanı anlamına gelen (ROI) belirlenerek, bu alan içerisinde kalan voksellerde ortalama ADC değerleri ölçülebilmektedir.

Su moleküllerinin hareketinin üç boyuttan herhangi biri ya da daha fazlası yönünde kısıtlanmasına anizotropi denilir. İzotropik ortamlarda (beynin gri maddesi, karaciğer dokusu gibi) ADC dokunun organizasyonundan bağımsız olup, rahatlıkla

ölçülebilmektedir. Oysa beyaz cevherde veya kas dokusunda ortam anizotropik olduğundan ADC dokunun yönelimine bağlıdır [88].

### **2.6.2.1. DAG'in Uygulama Alanları**

DAG kısa sürede elde edilebilen, kontrast maddeye gereksinimi olmayan bir işlevsel MRG yöntemidir [89]. Klinikte en sık kullanım yeri beyin olup, beyin dışında da yeni kullanım alanları bildirilmektedir [90]. DAG'nin sitotoksik ödem ile vazojenik ödemi, kistik tümör ile apseyi, kontrastlanmayan tümör infiltrasyonu ile vazojenik ödemi ve demiyelinizasyon ile dismiyelinizasyonu ayırmada yararlı olduğu bildirilmektedir [91].

DAG başlıca, sitotoksik ödemden vazojenik ödemin ayırımını yaparak, akut iskeminin belirlenmesinde kullanılmaktadır [92]. Sitotoksik ödem beyinin hücresel elementleri tarafından anormal su alımı ile karakterizedir. Vazojenik ödem kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması nedeniyle oluşmaktadır. Bir diğer ödem tipi hücreler arası ödemdir ve hidrosefalide, su zehirlenmelerinde veya plazma hipoosmolarite durumlarında görülür. T2 ağırlıklı görüntüler sıklıkla bu ödem tiplerinin farklılıklarının belirlenmesinde yardımcı değildir. Sitotoksik ödemde DAG'de hiperintens olarak izlenen ADC azalması, hücre dışı alandan hücre içi alana su geçişi olması ve dağılımın kısıtlanmasıdır. Vazojenik veya hücreler arası ödemde, damarlardan veya ventrikülden hücreler dışı alana su geçişi olur ve hücreler dışı alanda hacim artışı izlenmektedir. Buna bağlı olarak da ADC artmış izlenmektedir [93].

Ani beyin iskemisinin belirlenmesinde konvansiyonel MRG ile infarkt alanları sıklıkla olayın başlamasından en az altı saat sonra görüntülenebilmektedir. DAG ile iskemik doku erken dönemde net olarak gösterilmektedir. DAG dışında şu anda, hiçbir görüntüleme yöntemi iskemik dokuyu daha hızlı ve daha özel olarak göstermemektedir. ADC değerleri iskeminin başlamasından sonraki çok kısa zaman içerisinde düşmekte ve kendisini DAG'lerde hiperintens sinyaller olarak göstermektedir. Ani beyin iskemisinde ADC değerlerinin düşme nedeninin sitotoksik ödeme bağlı olduğu düşünülmektedir. ADC değerlerindeki düşüşün fokal beyin iskemisine özel olmadığı akılda tutulmalıdır. Benzer ADC düşüşü yaygın iskemide, hipoglisemide, status epileptikusta da görülebilir. ADC düşüşünün potansiyel mekanizması olan hücre dışı mesafeden hücre içi mesafeye ani su geçişi tüm bu patolojilerin ortak özelliğidir.

Hücre içi mesafedeki suyun hareketinin azalması ya da hücre içi viskozitenin artışı, beyin iskemide görülen ADC düşüşünün diğer olası mekanizmasıdır. DAG iskemik lezyonların geri dönüşümlü olup olmadığını belirleyerek prognoz hakkında bilgi verir. Sitotoksik ödeme bağlı sinyal artışı lezyonun geri dönüşümsüz olduğuna işaret etmektedir [93].

Akut beyin iskemisi ile başvuran hastalarda erken tanı ve tedavi kararını ve tedavinin etkinliğini belirlemede DAG yarar sağlamaktadır. Böylece, akut iskeminin erken teşhis edilmesi ile kalıcı beyin hasarının en aza indirgenmesi ve belki de tamamen önlenmesi açısından DAG oldukça büyük önem taşımaktadır.

Epidermoit tümörler, kolestrol kristallerinden zengin yüksek yoğunluktaki keratohyalin içeriği nedeni ile DAG'lerde hiperintens sinyal özelliğine sahiptir. Epidermoit tümörler, bu özellikten dolayı araknoit kist, dermoit ve diğer kistik lezyonlardan ayırt edilebilmektedir [85, 89].

Miyelinize beyaz cevher ADC'yi azaltıp dağılım anizotropisi meydana getirerek su hareketlerine karşı bir bariyer oluşturur. Ani MS plakları çoğunlukla patolojik olarak yangı hücre infiltrasyonu, vazojenik ödem ve azalmış anizotropi ve artmış ADC'ye sebep olan aksonal korunmayla birlikte miyelin yıkımını gösterir. Devamlı MS plakları aksonal ve gliyal atrofi ile azalmış anizotropi ve artmış ADC'ye sebep olan kistik değişiklikler gösterir. Bununla birlikte nadiren ADC azalması ile ilişkili DAG'de hiperintens bir MS plağı ile karşılaşılabılır [92].

Bir çalışmada beyindeki çeşitli lezyonlar, ADC değerlerine göre sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada lezyonlar ADC değerlerine göre 5 sınıfa ayrılmıştır.

1. ADC değeri normal beyaz cevher ile benzer olanlar (atrofi, lipoma, dermoit, nöronal migrasyon anomalisi)
2. ADC değeri normal beyaz cevherden düşük olanlar (iskemi ya da ani infarkt, subakut kanama, venöz trombozis, epidermoit, normal demir birikimi, hipoglisemi)
3. ADC değeri normal beyaz cevherden yüksek olanlar (genişlemiş Virchow-Robin alanları, lökoriazis, transependimal geçiş, radyasyon nekrozisi, periventriküler lökomalazi, Rasmussen ensefaliti, MS, ivergen dissemine ensefalomiyelit, Leigh hastalığı, Alexander hastalığı, mukopolisakkaridozlar)

4. ADC değeri BOS'a benzer olanlar (araknoit kist, hitadik kist, kistik tümör, makrokistik ensefalomalazi)
5. Belirgin çok düşük ya da çok yüksek ADC değeri olanlar (çok düşük ADC=0; kalsifikasyon, hemosiderin, lipom ve büyük venöz yapılar, ADC değeri çok yüksek; kistik tümör, tümör nekrozisi, makrokistik ensefalomalazi ve genişlemiş ventriküller) şeklindedir [85].

DAG daha seyrek olarak karında ve iskelet sisteminde kullanılmaya başlanmıştır. İki çalışmada üst karın organların normal ve patolojik durumlarında DAG'nin faydalı olduğu gösterilmiştir [94]. DAG'nin karaciğer apsesi ile kistik ya da nekrotik tümörlerin ayırımında yararlı olduğu gösterilmiştir [95].

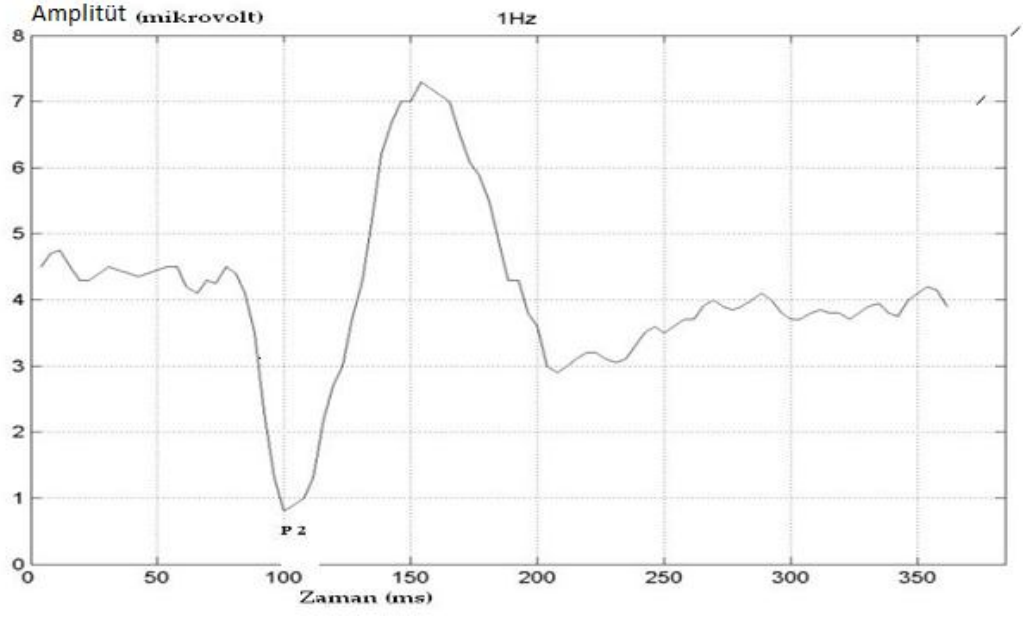
DAG'nin lökomotor sistemde de yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Normal kas, kemik iliği ve yağ dokusunun farklı difüzyon özelliğine sahip olduğu bildirilmektedir [96]. Aynı zamanda kanserler, tedavi sonrası yumuşak doku değişiklikleri ve yangı değişiklikler DAG ile birbirinden ayrılabilir. DAG ile diz eklemdeki sıvının karakterizasyonunun yapılabildiği gösterilmiştir [97].

## **2. 7. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP)**

Görsel uyarılmış potansiyeller (*visually evoked potentials* -VEP), görsel uyarılmış kortikal potansiyeller (*visually evoked cortical potentials*-VECP), görsel uyarılmış yanıt (*visually evoked response*-VER) aynı anlamda kullanılan tanımlardır. VEP, 1982 uyarılmış potansiyeller kongresinde daha çok taraftar bulmuştur. Görsel uyarılar sağlam uyanık insanda duyuşsal algılamalara neden olur. Nörofizyolojik olarak ilk kez 1934'de Adrian ve Matthews ışık uyarılar uygulandıktan sonra oksipital EEG'de eşit frekansta potansiyel değişimler olduğunu göstermişlerdir [98]. VEP, görme yollarının gözden başlayarak beyine kadar olan mesafedeki olayların görsel uyarı verilerek incelenmesi esasına dayalı bir yöntemdir. VEP testi; çakma şeklinde ışık yakıp-söndürme ile oksipital korteksin görme işlevine verdiği cevabın ölçülmesi ilkesine dayanır. Yüzey elektrotlarının kullanımında kafa derisi alkolle temizlenerek yağ ve ölü deri dokusundan arındırılır. Elektrot direncini düşürmek için jel kullanılır. Aktif elektrot orta hatta, *protuberencia oksipitalisin* 2-3 cm üzerine konur. İnaktif elektrot mastoit, kulak veya alına konur. Aktif elektrot nöral sinyalleri ve çevre parazitleri, inaktif elektrot ise nöral potansiyeller haricindeki tüm potansiyelleri toplar. Bu iki elektrot arasındaki fark yalnızca oksipital korteksin belirli bölgesinin nöral aktivitesini

yansıtır. En iyi referans elektrot yeri retinaya olan uzaklığın makul ölçülerde olması nedeniyle kulak memesidir. Çakma uyarım kullanıldığında VEP'in normal olması için ise retinanın ışığa duyarlı olması, görme sinirinden oksipital kortekse kadar iletim hızının normal olması, kortikal görme merkezinin ve yüksek merkezlerle bağlantısının normal olması gerekmektedir [99]. Elektrotların kaydettiği dalgaların latansı ve amplitütü ölçülür, bu dalgalar sade ve basittir. Latans, uyarı verildiği andan dalganın pik yaptığı ana kadar geçen zamandır. Amplitüt, izoelektrik hat ile dalganın tepe noktası arasındaki değerdir. Birimler, latanslar için ms, amplitüdü için ise  $\mu$ V cinsindedir. VEP aracılığıyla verilen ardışık sinyallerle yapılan kayıtlar sonucu görme sisteminin herhangi bir bölgesindeki patolojiyi ortaya çıkarılır. Çakma, VEP çocuk yaş grubuna uyumluluğu nedeniyle diğer VEP tekniklerine tercih edilir. Çakma, VEP göze karanlık ortamda 15-40 dakika arasında sinyal gönderilerek yapılır. Retinada ışık uyarımı ile kışkırtılan potansiyel, görme siniri, kiyazma ve görme yolları ile korpus genikulat lateral cisme gelir. Buradan kaynaklanan genikülökalkınarius lifleri, optik radyasyon içinde birincil görme korteksinde (Alan 17) sonlanır. Buradan da ikincil görme korteksi (Alan 18) ve tersiyer görme korteksi (Alan 19) görme korteksine bağlantı sağlanır. VEP'in amacı retinokortikal iletimi ve görme korteksindeki aktiviteyi de kapsayan yüksek alıcı görme merkezlerinin durumunu bildirir verileri elde etmektir. Ölçülen P2 amplitüdülerinde her iki göz arasında %50-60 oranında fark varsa önemlidir. Tek taraflı P2 latansının uzaması optik kiyazmanın ön bölgesindeki patolojiyi gösterir (Şekil 2). İki taraflı P2 latans gecikmesi her iki gözde patoloji olduğunu gösterir. VEP gangliyon hücreleri ile oksipital korteks arasındaki görme yolları bozukluklarının tanısında kullanılmaktadır. Optik sinir liflerinde iletimin bozulduğu durumlar, lateral genikulat cisim patolojilerinde, optik radyasyo ve oksipital korteks bozukluklarında ve düzeltilmemiş refraksiyon kusurlarında VEP'den elde edilen cevaplarda amplitüt ve latansda çeşitli değişiklikler oluşarak tanıya götürücü olmaktadır [99]. Akut optik nöritte, tekrarlayan VEP' te P2 amplitüdün düşük çıkması görmenin etkilendiğini gösterir. Akut dönemi takiben VEP' te bir miktar düzelme olur ama görme işlevi tam olmadığı sürece VEP' te bozukluk devam eder. Optik nöritte değişken paternli VEP %100 anormaldir. Daha klinik bulgular ortaya çıkmadan VEP' te anormallik gösterilebilir. Geri dönüşümlü paternli VEP demiyelinizan hastalıklarda yüksek duyarlılığa sahipken, multipl sklerozda özellikli değildir. Nadir vakalarda VEP normal

olmasına karşın kortikal görme kaybı saptanır, çünkü oksipital lopta lokalize olan 17. 18. ve 19. alanlarda yıkım vardır [100].



Şekil 3: Bir VEP örneğinde P2 latansı



### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Aralık 2009 ve Aralık 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ile Radyoloji Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Çalışmamızın yapılabilmesi için 12.01.2010 tarihinde 2009/168 araştırma protokol kodu ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamıza hipoglisemisi, hiperglisemi, hipernatremisi veya hiponatremisi olan 36 miat yenidoğan dahil edildi. Hastaların 26'sında hipoglisemi, 2'sinde hiponatremi, 7'sinde hipernatremi, 1'inde hiperglisemi mevcuttu.

Merkezi sinir sistemi gelişimsel anormalliği, prematürite, sepsis, mekonyum aspirasyonu, respiratuvar distres sendromu, major kardiyak anomali, multiple konjenital anomali veya hipoksik iskemik ensefalopati gibi ek hastalıkları olan bebekler çalışma dışı bırakıldı. İzole sodyum veya glikoz anormalliği olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hipoglisemi, hiperglisemi, hipernatremi veya hiponatremi tespit olunan hastalara tespit edildiği ilk 24 saatte beyin MRG ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG çekildi. Çekilen MRG'ler manyetik optik diske (MOD) daha sonra değerlendirilmek üzere kaydedildi. Hastaların 3. ayını tamamlamasından sonra kontrol beyin MRG çekildi ve MOD'e kaydedildi. Kaydedilen MRG görüntülerinin tamamı difüzyon kısıtlaması ve ADC değerleri açısından yeniden değerlendirildi. Sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Hastaların tamamına 3. ayını tamamlamalarından sonra İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalına bağlı olan VEP laboratuvarında VEP çekildi. Çekilen VEP değerlendirmeleri her hasta için ayrı ayrı raporlandı.

Hastalar üç gruba ayrıldı. Birinci grup, hipoglisemisi ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de difüzyon kısıtlaması olan 9 hastadan oluşmaktadır. İkinci grup, hipoglisemisi olan ancak difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de difüzyon kısıtlaması olmayan 17 hastadan oluşmaktadır. Üçüncü grup, hipernatremisi ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de difüzyon kısıtlaması olan veya olmayan 7 hastadan oluşmaktadır. Çalışmamız

sırasında bir hastamızda hiperglisemi ve iki hastamızda da hiponatremi tespit edildi. Hiperglisemisi ve hiponatremisi olan hastalarımız sayısal olarak az olması sebebiyle ayrı bir grupta değerlendirilmek yerine, bu hastalarımız kendi kontrol değerleriyle değerlendirmeye alındı.

MRG tetkiki 1.5T whole-body imager (Gyrosan Intera Master, Philips) ile yapıldı. ADC haritası *software* kullanılarak otomatik olarak elde edildi. ADC değerleri her iki oksipital bölgeden *region of interest* (ROI) yerleştirilerek hesaplandı.

VEP tetkiki ise Nihon Kohden EMG cihazı ile yapıldı. Hastaların her iki gözüne LED-GOOGLE uyarı ile VEP incelemesi yapıldı ve bilateral P100 latansı ile değerlendirmeye alındı.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Veriler istatistiksel değerlendirmesinde *Statistical package for social sciences* (SPSS) 11,5 istatistik programı kullanıldı. Öncelikle tüm gruplardaki ortalama ADC değerleri normal dağılıma uygunluk yönünden test edildi ve değerlerin normal dağılıma uymadığı belirlendi. Bu nedenle gruplar arası karşılaştırmalarda nonparametrik testler kullanıldı. Grupların karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis ve Wilcoxon Signed Ranks testleri kullanıldı. Tüm testler için p değeri verildi ve istatistiksel olarak  $p < 0,05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

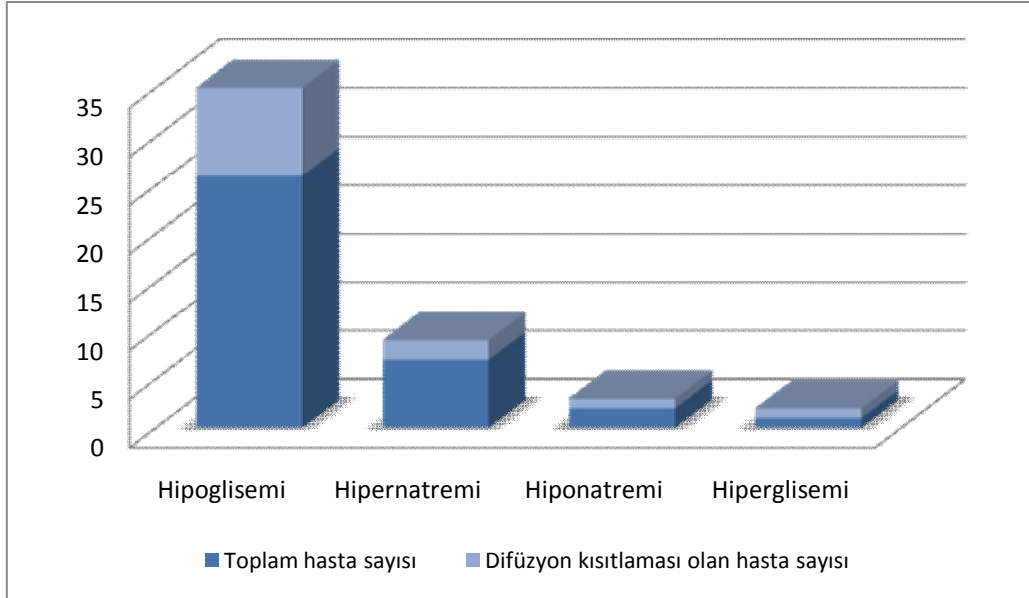
#### 4. BULGULAR

Hastalarımızın çekilen beyin MRG ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG'leri incelendiğinde, hiç bir hastamızın beyin MRG'sinde patoloji tespit edilemedi. Ancak difüzyon ağırlıklı beyin MRG incelemesinde 36 hastamızın 13'ünde difüzyon kısıtlaması tespit edildi. Difüzyon ağırlıklı beyin MRG incelemesinde difüzyon kısıtlaması olan 13 hastamızın 9'unda hipoglisemi, ikisinde hipernatremi, birinde hiponatremi ve birinde hiperglisemi mevcuttu (Tablo 3, Grafik 1).

**Tablo 3: Difüzyon MRG incelemesinde difüzyon kısıtlaması olan hastalar**

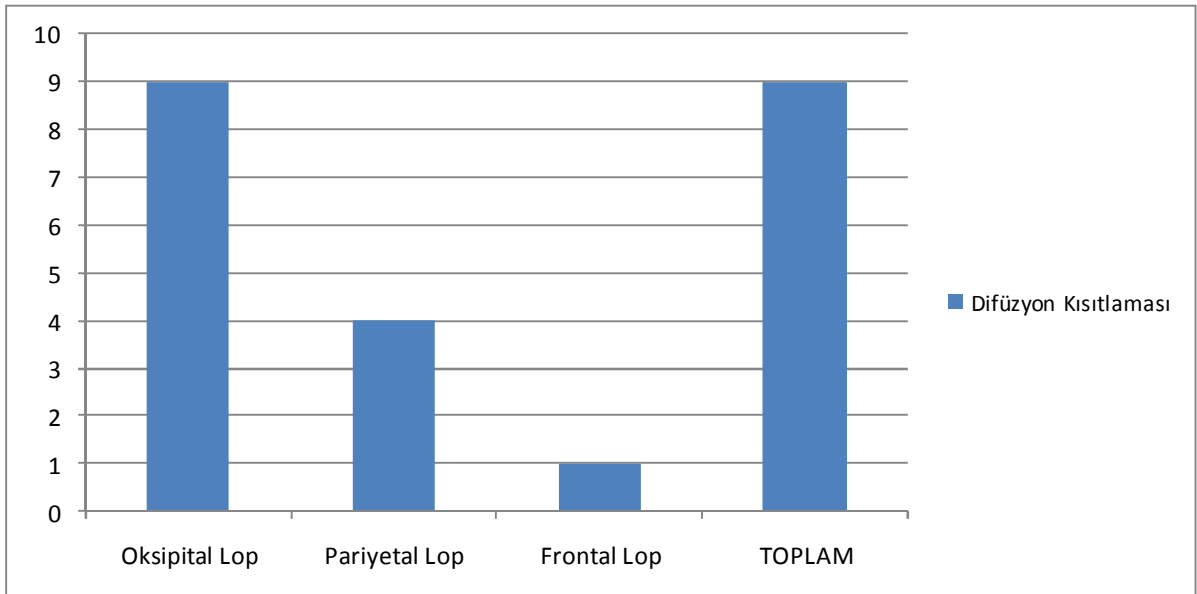
	Hasta sayısı	Difüzyon kısıtlaması	
		Hasta sayısı	%
Hipoglisemi	26	9	%34
Hipernatremi	7	2	%28
Hiponatremi	2	1	%50
Hiperglisemi	1	1	%100
TOPLAM	36	13	%36

**Şekil 4: Difüzyon MRG incelemesinde difüzyon kısıtlaması olan hastalar**



Birinci grubu oluşturan, difüzyon ağırlıklı beyin MRG’de difüzyon kısıtlaması olan hipoglisemik 9 hastamızın hepsinde oksipital lopta difüzyon kısıtlaması mevcuttu. Aynı hastalarımızın 4’ünde ise hem oksipital lopta hem de pariyetal loptada difüzyon kısıtlaması mevcut. Bir başka hastamızda ise oksipital, frontal ve pariyetal lopta difüzyon kısıtlaması mevcuttu (Grafik 2).

**Şekil 5: Hipoglisemi ve difüzyon kısıtlaması olan hastaların lezyon bölgeleri**



Üçüncü grubu oluşturan, difüzyon ağırlıklı beyin MRG’de difüzyon kısıtlaması olan hipernatremik 2 hastamızın birinde lezyon bilateral internal kapsül lokalizasyonunda diğerin de ise bilateral hipotalamus lokalizasyonunda difüzyon kısıtlaması mevcuttu.

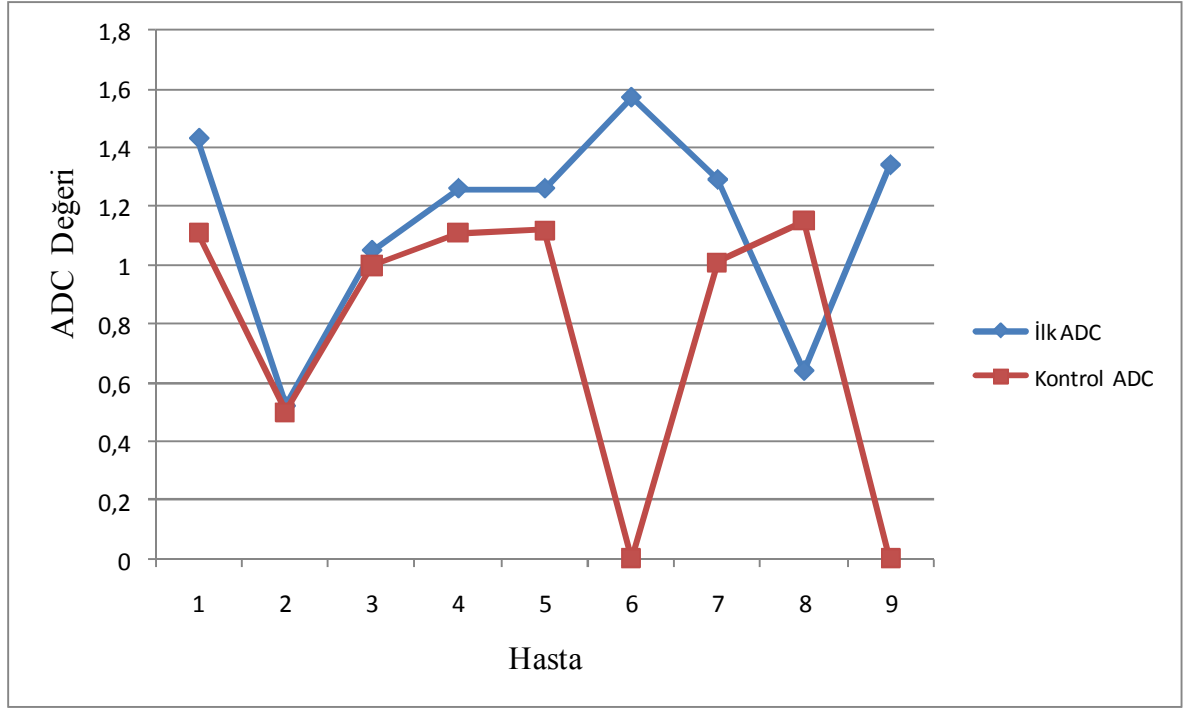
Difüzyon ağırlıklı beyin MRG’de difüzyon kısıtlaması olan hipornatremik 1 hastamızda ise bilateral oksipital boynuz lokalizasyonunda difüzyon kısıtlaması mevcuttu. Tüm hastalarımıza üçüncü ayını tamamlamalarından sonra çekilen difüzyon ağırlıklı beyin MRG’lerde, difüzyon kısıtlaması görülmedi. Takibe aldığımız üç hastamıza, takiplerinde ölmesi sebebiyle kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG çekilemedi. Ölen hastalarımızın 2’sinde hipoglisemi birinde hiponatremi mevcuttu. Çalışmada elde edilen ADC değerleri ve gruplar arası karşılaştırmaların anlamlılık düzeyleri aşağıdaki tablolarda ve grafiklerde sunulmuştur (Tablo 4-6, Grafik 3-7).

**Tablo 4: Birinci grubu oluşturan hastaların ADC değerleri**

Hasta	İlk ADC değeri	Kontrol ADC değeri
1	1,43	1,11
2	0,52	0,50
3	1,05	1,00
4	1,26	1,11
5	1,26	1,12
6	1,57	Eksitus
7	1,29	1,01
8	0,64	1,15
9	1,34	Eksitus

(p<0,05)

Şekil 6: Birinci grubu oluşturan hastaların ADC değerleri



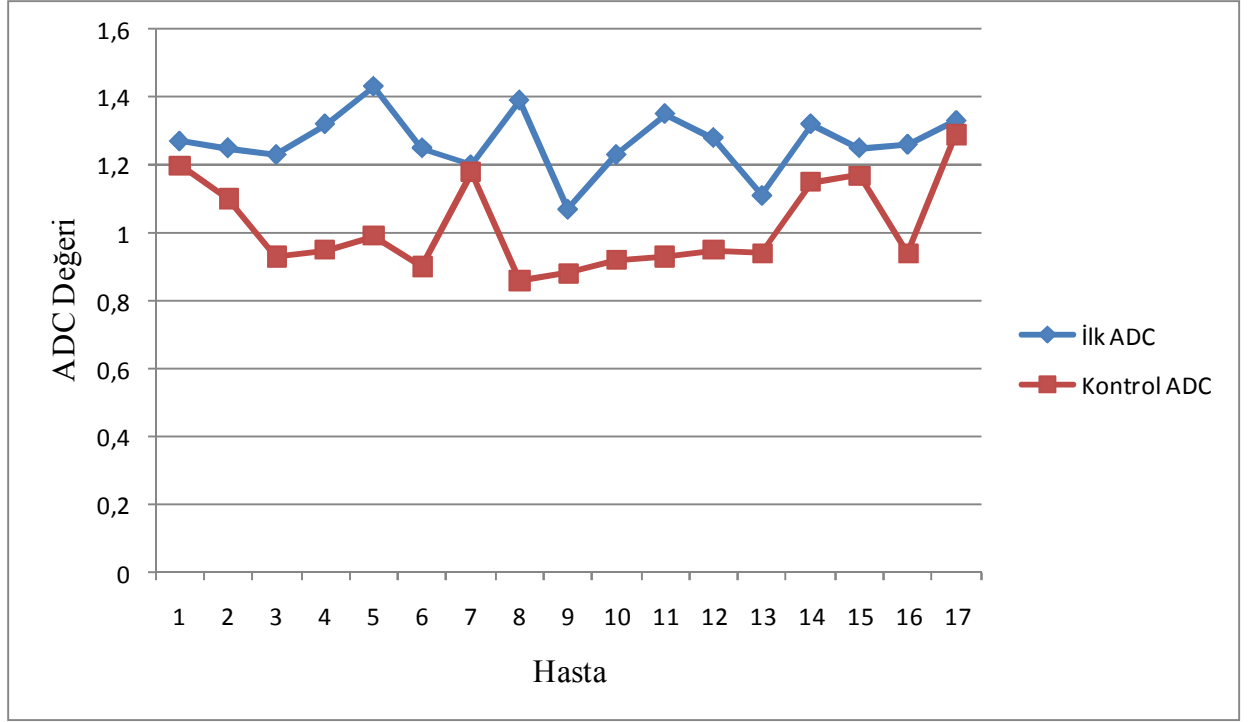
Hipoglisemi ve difüzyon kısıtlaması nedeniyle birinci grubu oluşturan hastaların ilk ve kontrol ADC değerleri arasında istatistiksel olarak ADC değerlerinin azalması açısından anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 4, Grafik 3) ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 5: İkinci grubu oluşturan hastaların ADC değerleri**

<b>Hasta</b>	<b>İlk ADC değeri</b>	<b>Kontrol ADC değeri</b>
1	1,27	1,20
2	1,25	1,10
3	1,23	0,93
4	1,32	0,95
5	1,43	0,99
6	1,25	0,90
7	1,20	1,18
8	1,39	0,86
9	1,07	0,88
10	1,23	0,92
11	1,35	0,93
12	1,28	0,95
13	1,11	0,94
14	1,32	1,15
15	1,25	1,17
16	1,26	0,94
17	1,33	1,29

(p<0,05)

**Şekil 7: İkinci grubu oluşturan hastaların ADC değerleri**



Hipoglisemisi olan ancak difüzyon kısıtlaması olmayan hastaların oluşturduğu ikinci grubun, ilk ve kontrol ADC değerleri arasında istatistiksel olarak ADC değerlerinin azalması açısından anlamlı fark görülmüştür (Tablo 5, Grafik 4), ( $p<0,05$ ).

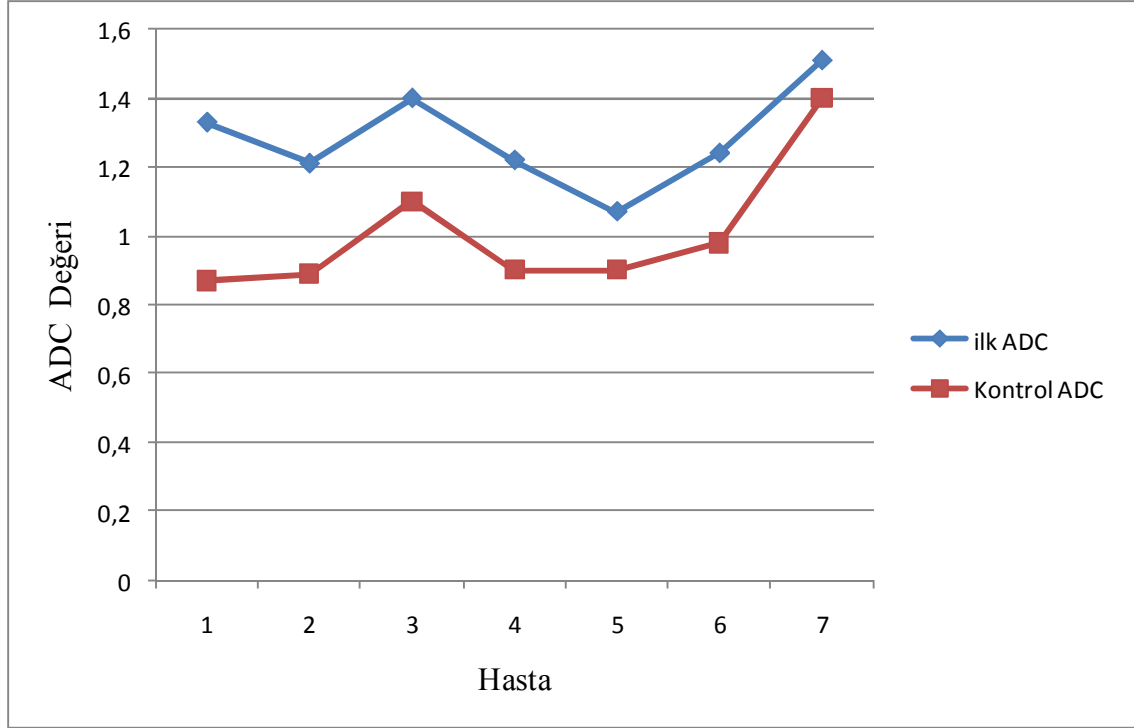
**Tablo 6: Üçüncü grubu oluşturan hastaların ADC değerleri**

Hasta	İlk ADC değeri	Kontrol ADC değeri
1	1,33	0,87
2	1,21	0,89
3	1,40	1,1
4	1,22	0,9
5	1,07	0,9
6	1,24	0,98
7	1,51	1,4

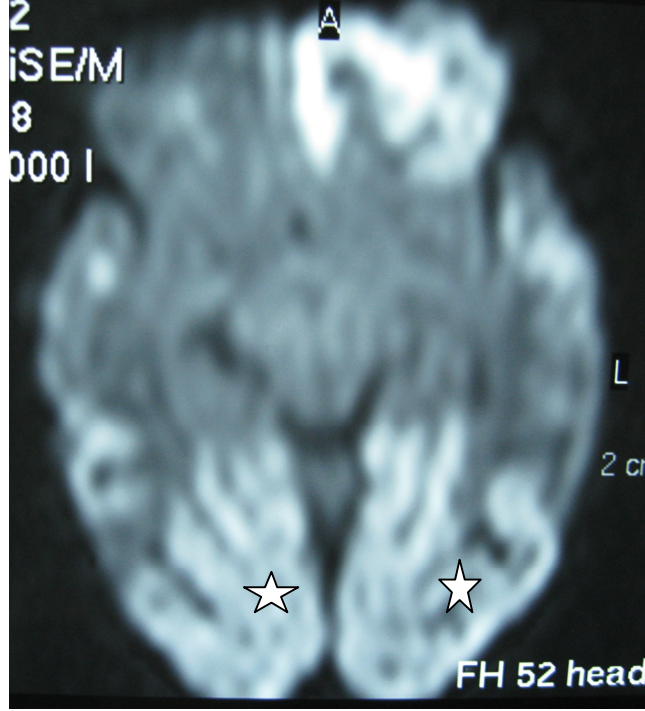
( $p<0,05$ )



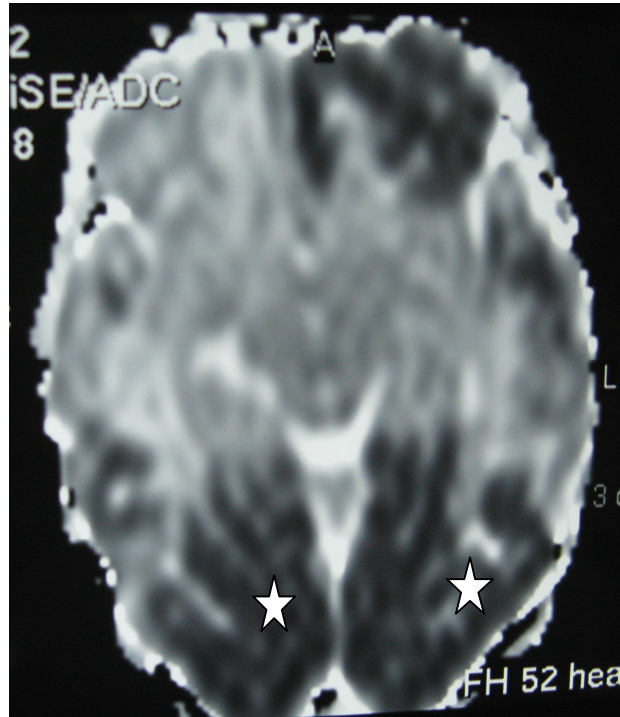
**Şekil 8: Üçüncü grubu oluşturan hastaların ADC değerleri**



Hipernatremisi ve difüzyon kısıtlaması olan veya olmayan hastaların oluşturduğu üçüncü grubun ilk ve kontrol ADC değerleri arasında istatistiksel olarak ADC değerlerinin azalması açısından anlamlı fark görülmüştür (Tablo 6, Grafik 5) ( $p < 0,05$ ).

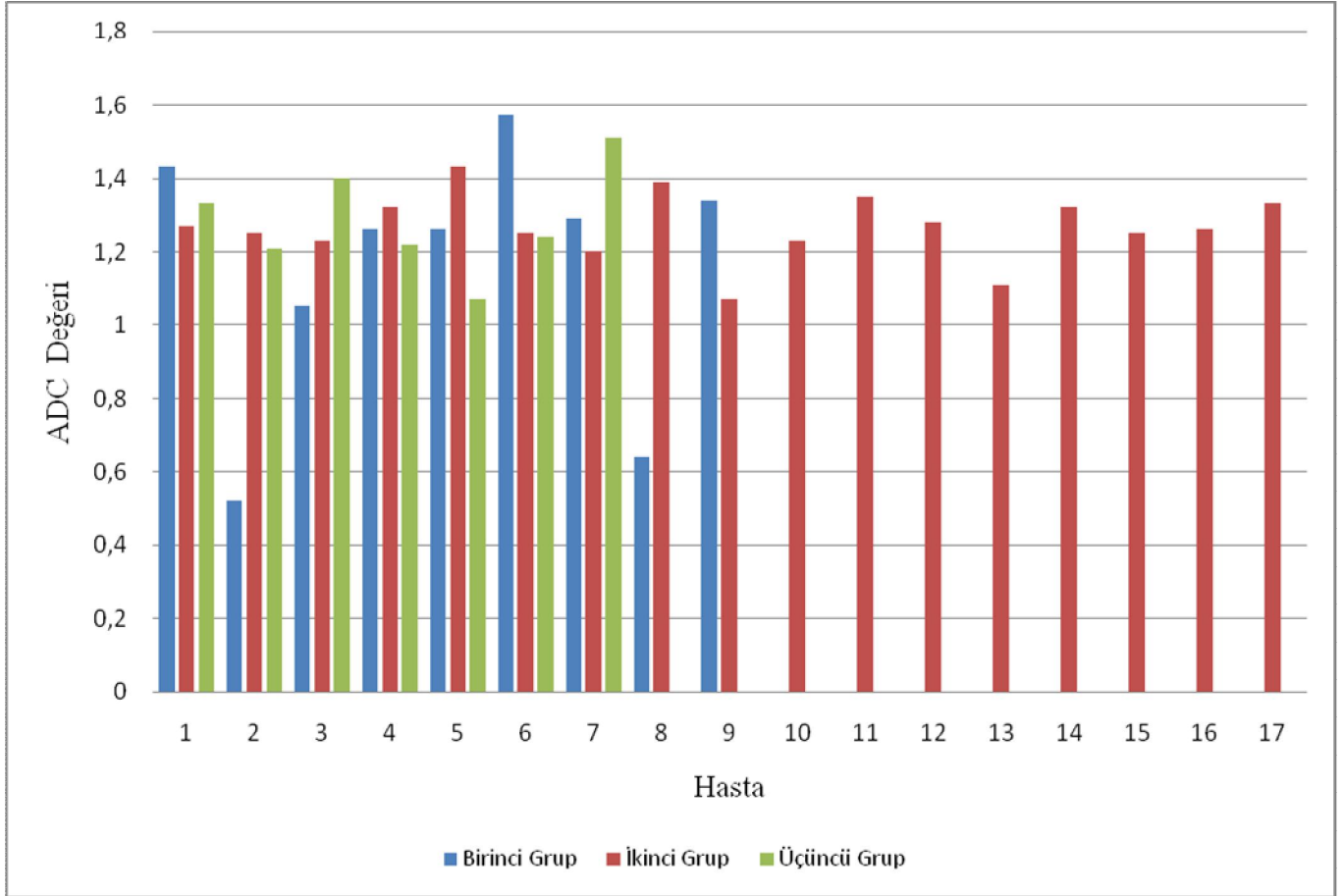


Şekil 9: Hipoglisemisi olan hastamızın, bilateral oksipital lopta difüzyon kısıtlaması (☆) gösteren difüzyon ağırlıklı beyin MRG'si.



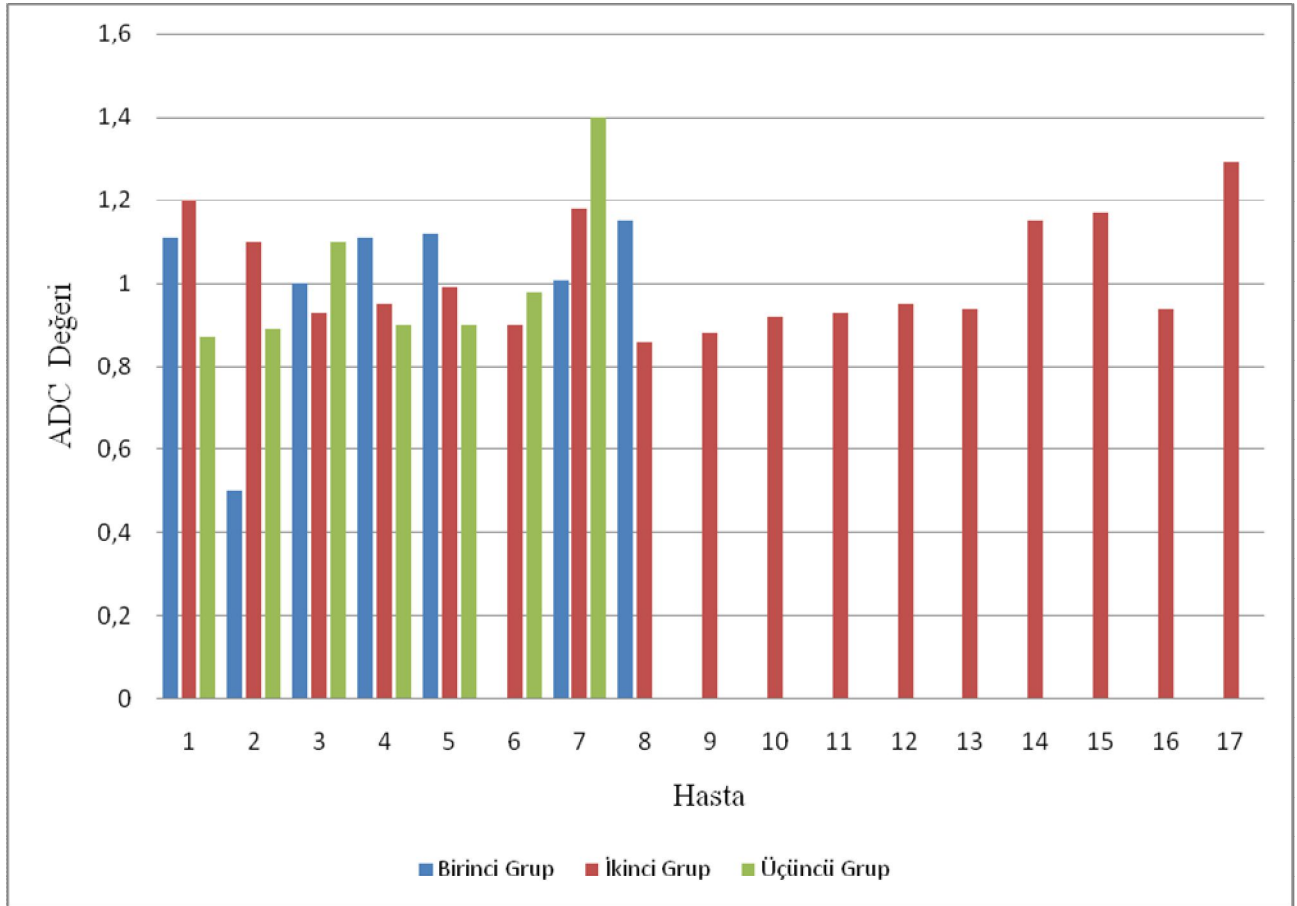
Şekil 10: Hipoglisemisi ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG'sinde bilateral oksipital lopta difüzyon kısıtlaması olan hastamızın ADC değerinin hesaplandığı (☆) ADC görüntülemesi.

Şekil 11:Grupların ilk ADC değerleri



Üç grubun ilk ADC değerleri kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (Grafik 6) ( $p < 0,05$ ).

Şekil 12: Grupların kontrol ADC değerleri



Üç grubun kontrol ADC değerleri kendi aralarında kıyaslandığında ADC değerlerinin azalması yönünden birinci grup ile ikinci grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (Grafik 7) ( $p<0,05$ ). Yine birinci grup ile üçüncü grup arasında ADC değerlerinin azalması yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ( $p<0,05$ ). Ancak ikinci grup ile üçüncü grup arasında kontrol ADC değerlerinin azalması yönünde istatistiksel olarak fark görülmemiştir ( $p<0,05$ ).

Çalışmamız sırasında iki hastamızda hiponatremi ve bir hastamızda hiperglisemi tespit edildi. Hiponatremisi tespit olunan iki hastamızın birinin beyin MRG'sinde difüzyon kısıtlaması tespit edildi. Ancak hastanın servisteki takibinde sepsis gelişmesi ve sonrasında eksitus olması sebebiyle kontrol beyin MRG çekilemedi. Hiponatremisi olan diğer hastamızın ilk ve kontrol beyin MRG'sinde patoloji tespit edilemedi. Hiperglisemisi olan bir hastamızın ilk difüzyon ağırlıklı beyin MRG'sinde difüzyon kısıtlaması tespit edildi ancak kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG'sinin normal olduğu görüldü.

**Tablo 7: Tüm hastalarımızın verileri**

Hasta	Kan Şekeri	Serum Sodyumu	Difüzyon Ağırlıklı Beyin MRG			VEP	Lezyon* Bölgeleri	Beyin MRG
			Difüzyon Kısıtlaması	İlk ADC	Kontrol ADC			
1	35		+	1,43	1,11	Normal	O	Normal
2	27		+	0,52	0,50	Normal	O+P	Normal
3	37		+	1,05	1,00	Normal	O	Normal
4	39		+	1,26	1,11	Normal	O	Normal
5	42		+	1,26	1,12	Normal	O+P	Normal
6	12		+	1,57	Eksitus	Normal	O+P+F	Normal
7	38		+	1,29	1,01	Normal	O+P	Normal
8	5		+	0,64	1,15	Normal	O+P	Normal
9	34		+	1,34	Eksitus	Normal	O	Normal
10	38			1,27	1,20	Normal		Normal
11	36			1,25	1,10	Normal		Normal
12	22			1,23	0,93	Normal		Normal
13	33			1,32	0,95	Normal		Normal
14	26			1,43	0,99	Normal		Normal
15	24			1,25	0,90	Normal		Normal
16	37			1,20	1,18	Normal		Normal
17	30			1,39	0,86	Normal		Normal
18	33			1,07	0,88	Normal		Normal
19	12			1,23	0,92	Normal		Normal
20	25			1,35	0,93	Normal		Normal
21	28			1,28	0,95	Normal		Normal
22	30			1,11	0,94	Normal		Normal
23	36			1,32	1,15	Normal		Normal
24	20			1,25	1,17	Normal		Normal
25	10			1,26	0,94	Normal		Normal
26	40			1,33	1,29	Normal		Normal
27		165		1,33	0,87	Normal		Normal
28		162		1,21	0,89	Normal		Normal
29		164		1,40	1,1	Normal		Normal
30		158		1,22	0,9	Normal		Normal
31		175	+	1,07	0,9	Normal	İK	Normal
32		173	+	1,24	0,98	Normal	H	Normal
33		168		1,51	1,4	Normal		Normal
34		107	+	1,49	Eksitus	Normal	OB	Normal
35		114		1,8	1,08	Normal		Normal
36	560		+	1,22	1,05	Normal	T	Normal

\* O:Oksipital, P: Pariyetal, F: Frontal, H:Hipotalamus, İK: Internal Kapsül, T: Talamus, OH:Oksipital

Boynuz

## 5. TARTIŞMA

Yenidoğan hipoglisemisi, göreceli olarak sık, ciddi, heterojen ve çoğunlukla da geçici bir sorundur. Hipoglisemi glikoneogenez ve ketogenezde ki olgunlaşmama nedeniyle ortaya çıkar [101, 102]. Miadında bebeklerde glikoz düzenleyici mekanizmalar olgunlaşmış olduğundan, yaşamın ilk 12-24 saati içinde böylesi atakların riski azdır [102]. Eğer yenidoğan hipoglisemisi dirençli ise, büyük olasılıkla altta yatan neden hiperinsülinizm olmaktadır [102-104]. Yenidoğan hipoglisemisi tanısında anneye ait detaylı öykü ve bebeğin ayrıntılı fizik muayenesi gereklidir. Ailevi diyabet, glikoz intoleransı, ilaç alımı, kan grubu uyumsuzluğu, preeklampsi, gebelikte hipertansiyon ve doğum sırasında uygulanan dekstroz infüzyon oranını içeren anne öyküsü, yenidoğanda gözlenen hipogliseminin potansiyel mekanizması olarak uyarıcı olmalıdır. Yenidoğanların büyük çoğunluğunda hipoglisemi asemptomatik olduğundan, hipoglisemi için yüksek riskli gruptaki bebekler yakından izlenmelidir. Ayrıca klinik olarak iyi olsalar bile total parenteral beslenen küçük erken doğan bebeklerin de kan glikoz düzeyi yakından takip edilmelidir. Hipoglisemi riski olan asemptomatik bebeklerde de kan glikozu doğumdan sonra ki ilk bir kaç saatte beslenme sağlanıncaya kadar yakından takip edilmelidir. Cornblath ve Schwartz [2] yaptıkları bir çalışmada yenidoğan hipoglisemilerini dört gruba ayırmışlardır. Birinci grubu uyum hipoglisemisi oluşturmaktadır. Bu kategori, doğumdan sonraki erken dönemde ortaya çıkan hafif düzeyde, kısa süreli olan hipoglisemi şeklindedir ve glikoz tedavisine çoğunlukla hızlı yanıt verir. Bu bebekler genellikle diyabetik anne bebekleri ve eritroblastozis fetalisi olan bebeklerdir. Doğum sonrası hayata geçişte uyum sorunu yaşamaları sebebiyle ortaya çıkmaktadır. İkinci grubu yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkan kısa süreli hipoglisemiler oluşturmaktadır. Glikoz tedavisine hızlı yanıt verirler. Bu gruptaki hastalar genellikle merkezi sinir sistemi hastalıkları örneğin hipoksik iskemik ensefalopati, beyin kanaması gibi hastalıkları olan hastalardan oluşur. Üçüncü grup geçici hipoglisemidir. Bu

gruptaki hipoglisemi, doğum sonrası birinci günün sonuna doğru ortaya çıkan orta-ağır hipoglisemi grubudur. Tedavileri uzun sürebilir ve yüksek miktarda glikoz ile ancak yanıt alınabilen gruptur. Genellikle bu grubu prematüre doğan bebekler oluşturur. Dördüncü grup hipoglisemi, genellikle miat bebeklerden oluşur, ağır tekrarlayıcı ve uzun sürelidir. Başlangıç dönemi genellikle değişkendir. Genellikle glikoz düzenleyici mekanizmalardan kaynaklı nedenler sebebiyle ortaya çıkmaktadır. Bu hastalar genellikle Beckwith-Wiedemann sendromu, konjenital hiperinsülinizm sendromu,  $\beta$  hücre hiperplazisi, endokrin hastalıklar ve metabolik hastalıklara sahiptirler. Bizim yaptığımız çalışmada ise hastalarımız bu yaklaşımlara göre birinci ve ikinci gruba dahil olmaktadır.

Yenidoğan hipoglisemisine ikincil, beyinde histopatolojik ve radyolojik olarak sekeller bildirilmiştir. Hipoglisemi etkilenme düzeyi ise olgunlaşma ile birlikte değişiyor. Örneğin prematürelere hipoglisemiye daha dayanıklı iken yenidoğanlar prematürelere göre hipoglisemiye daha hassastırlar. Erişkin beyinde ağır hipoglisemi anında fosfokreatin ve ATP hızla azalıyor [105, 106]. Sırasıyla proteinler ve fosfoliptler endojen amino asitlere ve serbest yağ asitlerine parçalanıyor. Bu da enerji için alternatif yolun devreye girmesine neden oluyor. Enerji için proteinler ve serbest yağ asitleri kullanılmaya başlayınca ortaya çıkan araşidonik asit, amonyak hücresel hasara neden oluyor [106-108]. Eğer hipoglisemi devam ederse zar geçirgenliği bozuluyor ve geri dönüşsüz hücresel hasarlar ortaya çıkıyor. Ancak olgun olmayan yenidoğan beyinde, ATP ve fosfokreatin düzeyi düşük glikoz düzeyine rağmen korunur [109].

Çok düşük glikoz düzeylerinde dahi yenidoğanlar bilinçlerini, olgun beyinlere göre daha iyi korurlar. Olasılıkla hipoglisemi anında bebekler enerji kaynağı olarak laktatı kullanıyorlar, bu yolla hipoglisemiye karşı hücresel hasardan olgun beyinlere göre daha iyi korunuyor olabilirler [109, 110]. Literatür incelendiğinde de özellikle hipogliseminin ısrarla devam etmesi halinde bir eksotoksin olan aspartat düzeyinin arttığı ve yenidoğan hipoglisemisinde hasardan sorumlu olduğu düşünülmüştür [111-114]. Hipoglisemi anında artan aspartat, glutamat gibi amino asitler nöronal sinaptik aralığı giriyorlar ve seçici olarak sinaps sonrası nöronların ölümüne neden olurlar [115-117].

Otoriteler tarafından yenidoğan döneminde yoğun migrasyon ve aksonal sinaptogenezis nedeniyle oksipital lop duyarlılığının arttığı kabul edilmektedir. Yenidoğan köpekler ile yapılan deneysel çalışmalar sonucunda damarsal

otoregölasyonun düşükölüğü sebebiyle beynin serebral korteks, talamus, hipokampus gibi bölgelerinde hipogliseminin nöronol hasara neden olduğu tespit edilmiştir [3, 41, 46]. Özellikle yenidoğan hipoglisemisi sonrasında pariyetal ve oksipital loplarda etkilenme olmaktadır [118]. Hipoglisemik değişikliklere neden özellikle oksipital lobun daha duyarlı olduğu net değildir. Bununla ilgili hipotezlerden biri, oksipital lop metabolik yıkım ürünlerinin fazla olması ve kanlanması serebral korteks, talamusla aynı olan posterior serebral arterden olmasıdır. Buna ek olarak ön dolaşıma göre daha fazla metabolik aktivitenin olması nedeni ile oksipital lobun daha çok etkilendiği düşünölmektedir. Bir başka görüşe göre ise yenidoğan döneminde oksipital lobun hipoglisemiden daha fazla etkilenmesi, bu bölgede yoğun şekilde aksonal migrasyon olmasına ve sinaptogeneze bağlanmaktadır. Dolayısıyla sinaptik bağlantı oksipital lopta, beynin diğer bölgelerine göre daha fazla olduğu için oksipital lop bizim çalışmamızda da göröldüğü gibi hipoglisemiden daha fazla etkilenmiş oluyor. Diğer beyin dokularıyla kıyaslanınca beyaz cevherin hipoglisemiden daha fazla etkilenmesinin sebebi ise abartılı patofizyolojik yanıt olabilir.

Araştırmacılar yenidoğan hipoglisemisi sonrası oluşan serebral lezyonları tanımlamada MRG'nin esas olduğunu bildirmişlerdir [43].

Traill ve arkadaşları [45] neonatal hipoglisemisi olan iki vakada beyin MRG'sinde kortikal ve beyaz cevherdeki serebral hasarın en çok oksipital loplarda olduğunu göstermişlerdir. Her iki vakada da pariyetooksipital korteks ve altındaki beyaz cevherde akut safhada ödem gösterilmiş olup, kronik safhada ise bu bölgelerde belirgin atrofi tespit edilmiştir. Yalınzoğlu ve arkadaşlarının [119] yaptığı bir çalışmada, yenidoğan hipogliseminin tipik beyin MRG bulguları olan ve çocuk nöroloji polikliniğine başvuran 24 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 13'ünde nörolojik sekel tespit edilmiş. Yenidoğan hipogliseminin erken teşhis ve tedavisinin özellikle de ek perinatal risk faktörü olan hastalarda ileriki nörolojik sekelleri önlemede hayati öneme sahip olduğu vurgulanmıştır. MRG'de 10 hastada ağır oksipital veya pariyetooksipital gliosis, üç hastada da unilateral pariyetooksipital tutulum saptanmıştır.

Bademci ve arkadaşları [120] nesidioblastozise bağlı hipoglisemik atakları olan bir yenidoğan bebek bildirmişlerdir. Hastanın yenidoğan döneminde çekilen beyin MRG'de sentrum semiovale ve pariyetooksipital derin beyaz cevherde kistik lezyonlar



saptanmıştır. Beş aylıkken çekilen beyin MRG’de ise lezyonlarının düzeldiği görülmüştür. Bir yaşında MRG’de gecikmiş miyelinizasyonu gösteren periventriküler beyaz cevherde yaygın hiperintensite, iki yaşındaki MRG’de periventriküler lökomalazi ve ventriküler düzensizlik tespit edilmiş olup, takipte beyaz cevherin gri cevhere göre hacminin giderek azaldığını bildirmişlerdir. Pariyeto-oksipital loplarda daha ağır bir şekilde etkilendiği, difüz kortikal veya subkortikal beyaz cevher hasarı olduğunu görmüşlerdir. Sonuçta, yenidoğan hipoglisemisine bağlı beyin lezyonlarının karakteristik özelliklerinin ve lezyonların ağırlığının gösterilmesinde, tercih edilen tedavinin etkinliğinin karar vermesinde ve nörolojik sonuçların tahmin etmesinde beyin MRG’lerin çok önemli yeri olduğunu belirtmişlerdir.

Kılıçkesmez ve arkadaşları [121] iki günlükken emmede azalma ve jeneralize nöbetle başvuran, kan şekeri 28 mg/dl saptanan ve tedaviye rağmen nöbeti üç gün devam eden hastanın beyin MRG bulgularını incelemişlerdir. Hastaya 17. günde çekilen MRG’de bilateral pariyeto-oksipital loplarda hiperintens lezyonlar, 7 aylıkken çekilen beyin MRG’de pariyeto-oksipital atrofi ve büzülme tespit etmişlerdir.

Kinnala ve ark. [41] yaptıkları çalışmada hipoglisemisi saptanan 18 yenidoğanı incelenmeye almışlar ve MRG’nin beyin lezyonlarını göstermede ultrasonografiden daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada beyin lezyonu olan altı hastanın dördünde oksipital periventriküler beyaz cevherde ve talamusta T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens lezyonlar, ikisinde ise tek taraflı lateral ventrikülde dilatasyon saptamışlardır. Bazı yayınlar semptomatik yenidoğanlarda beyin zedelenmesinin %50-60 kadar yüksek olabileceğini ileri sürmektedir [122].

Montassir ve ark.[123] hipoglisemisi ve beyin MRG’lerinde lezyonu olan 12 yenidoğan ile yaptıkları bir çalışmada, hastalarının %50’sinde oksipital ve pariyetal lop lezyonu geliştiğini ortaya koymuşlardır. Aslan ve Dinç [124] yaptıkları bir çalışmada 10 günlük hipoglisemik bebeği beyin MRG ile değerlendirmişler ve yaygın parenkimal kayıp, her iki oksipital bölgede enfarkt, lateral ventrikül oksipital boynuzlarda MRG’de dilatasyon tespit etmişler. Aynı hastanın 4. ayında bakılan kontrol MRG’inde oksipital kortekste atrofının geliştiğini görmüşlerdir.

Murakami ve ark.[44] semptomatik hipoglisemisi olan 8 yenidoğanı takibe almışlar. Hastalarına beyin MRG çektirmişler ve hastalarında pariyeto-oksipital derin beyaz cevherde anormal miyelinsiyonun ve miyelin kaybının söz konusu olduğu vaka

bildirimi yapmışlardır. Barkovic ve ark. [3] semptomatik 5 hasta üzerinde retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada hastalarına beyin MRG çekirmişler. Hastalarında pariyetal ve oksipital lop hasarı olduğunu görmüşlerdir. Araştırmacılar bu MRG sinyal değişikliklerinin peteşiyal hemoraji, kalsifikasyon ve miyelin kaybı ile ilgili olabileceğini ortaya koymuşlardır.

Kinala ve ark. [41] yaptıkları bir çalışmada hipoglisemisi olan 18 yenidoğanı çalışmaya almışlar. Hastalarını beyin MRG ve US ile değerlendirmişler. Hastalarından dördünde oksipital lopta ve periventriküler alanda lezyonların olduğunu görmüşler. Çalışmalarının sonunda en iyi olasılıkla bu lezyonların ikinci ayda düzelebileceğini ortaya koymuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada ise hipoglisemisi olan 26 hastamızın hiçbirinde T1, T2 ağırlıklı ve Flair beyin MRG'sinde lezyon tespit edilememiştir. Yüksek olasılıkla hastalarımız uzun süre hipoglisemiye maruz kalmamış oldukları için beyin MRG'leri normal olmuş olabilir.

Bebeklerde beyaz cevherdeki akut değişiklikleri difüzyon görüntüleme tespit edebilmektedir [125]. Tam ve ark. [126] yaptığı bir çalışmada hipoglisemisi olan 45 yenidoğanın T1 ve T2 ağırlıklı beyin MRG'sini ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG'lerini retrospektif olarak incelemişler. Hastalarının beyin MRG'lerinde lezyon tespit edememişler. Ancak hastaların 8'inin (%20) difüzyon beyin MRG'lerinde oksipital lopta difüzyon kısıtlaması olduğunu ortaya koymuşlardır.

Alakalay ve ark. [40] ise hipoglisemisi olan bir yenidoğan ile ilgili yaptıkları vaka bildirimi yayınlamışlardır. Vakalarında miat ve hipoglisemisi olan bir yenidoğanı çalışmalarına almışlar. Hastalarını beyin MRG ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG ile değerlendirmişler. Semptomatik olan hastalarında beyin MRG'de oksipital ve pariyetal lop posteriyor bölgesinde lezyon olduğunu tespit etmişler. Aynı hastanın difüzyon ağırlıklı beyin MRG'sinde oksipital lopta ve pariyetal lop posteriyor bölgesinde difüzyon kısıtlaması olduğunu görmüşler. Difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de de lezyonun olduğu oksipital loptan ve posteriyor pariyetal loptan baktıkları ADC değerinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 26 hastamızın hipoglisemisi tespit edildi ve bu hastalarımızın 9'unda (%34) difüzyon kısıtlaması olduğu görüldü. Aynı zamanda çalışmamızda difüzyon kısıtlaması olan hastalarımızın 5'inde (%55) oksipital lopta difüzyon kısıtlaması olduğu tespit edildi. Literatür verilerinin ve kendi çalışmamızın sonuçlarının da gösterdiği gibi yenidoğan hastaların

hipoglisemi anında çekilen beyin MRG'sinde lezyon olmayabileceği ancak difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de difüzyon kısıtlamasının olabileceği anlaşılmaktadır. Dolayısıyla hastaların akut dönemde mutlaka difüzyon ağırlıklı beyin MRG ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmış bulunuyoruz.

Genel olarak yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde ADC, difüzyon ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile yapılan MRG değerlendirmelerinin, hastalığın gidişatı hakkında daha iyi bilgi verdiğini ortaya koymuştur. Yenidoğanlarda doğum sonrası yaşın artmasıyla birlikte ADC değerinin azaldığı görülmüştür [127]. DAG, biyolojik dokulardaki su moleküllerinin difüzyonunu nicel ve noninvaziv olarak ölçebilen bir MRG tekniğidir. Vücut dışında su moleküllerinin hareketi kısıtlanmadığından, bu hareketliliğe serbest difüzyon adı verilir. Ancak in vivo ortamda makromoleküller ve hücre zarı nedeniyle difüzyon kısıtlıdır. Difüzyon kısıtlaması hiposelüler dokularda daha da fazladır. Aksine, hiposelüler ve geniş ekstraselüler boşluğa sahip dokularda ve hücre membran hasarında difüzyon daha az kısıtlanır [128]. Difüzyon ağırlıklı görüntüler görsel olarak difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki hiperintensite ile kısıtlanmış difüzyon değerlendirilebilir. Yine difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden yüksek işlem kapasiteli bilgisayarlarca otomatik olarak ADC haritaları oluşturulmakta ve bu haritalar üzerinden ölçümler yapılabilmektedir. Kısıtlanmış difüzyon alanları düşük ADC değeri gösterirler. Difüzyonun nicel analizi ise; bu haritalar üzerinden bir ROI yardımıyla yapılabilmektedir. ADC, hücre dışı ve damar dışı boşluktaki su difüzyonunu ve kılcal damarların perfüzyonu niceliksel olarak ölçebilen bir parametredir. Böylece dokudaki normal ve anormal yapıları birbirinden ayırt edebilir ve karakterizasyonunu yapabilir [129]. Bu nedenle ADC hem gerçek difüzyonu hem de perfüzyonu gösterir. Erken doğan ve miat yenidoğanlarda ADC haritalarında hipointens gri cevher ile hiperintens beyaz cevher arasındaki belirgin kontrast farkı, ilk yıl içinde matürasyondaki artışa paralel olarak azalır ve beyinin büyük bölümü 9. ay civarında izointens hale gelir. Doğumdan itibaren yaşla birlikte toplam su miktarı azalırken, miyelinizasyon ve yolakların organizasyonu artar. Bu anatomik gelişim sonucu yaşla ADC azalır. Bunun aksine yaşa bağlı beyaz cevher dejenerasyonu yaklaşık 40 yaş üzerinde başlar. Miyelin ve aksonal yıkım sonucu çocukluk dönemindeki aksine hücre dışı sıvı artar ve sonuçta da ADC değerinde artışa neden olur. Bizim çalışmamızda da difüzyon kısıtlaması olmayan 22 hastamızın ilk ADC

değeri ile kontrol ADC değerleri arasında ADC değerlerinin azalması açısından anlamlı fark bulunmuştur. Bu da bize beyin olgunlaşma sürecinde miyelinasyon ile birlikte ADC değerinin azaldığını göstermektedir ve sonucumuz literatürü desteklemektedir.

Tam ve ark.[126] beyin MRG difüzyon ile değerlendirdikleri 45 hipoglisemik yenidoğanı retrospektif olarak değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlar. Yaptıkları bu çalışmada hipoglisemi miat bebeklerin %50'sinden oksipital lopta difüzyon kısıtlamasının ortaya çıktığını tespit etmişlerdir. Difüzyon kısıtlaması olan hastalarında ilk ADC değerlerinin difüzyon kısıtlaması ile uyumlu olarak düşük olduğunu görmüşler ve oksipital lop difüzyon kısıtlamasının farklı derecelerde, dağılımda olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Ancak hastanın takibinde kontrol ADC değerinin olmaması bu çalışmanın bir eksikliği olarak kabul edilebilir.

Bizim çalışmamızda da ADC değerlerinin difüzyon kısıtlaması olmayan grupta, ilk ve kontrol ADC değerleri arasında anlamlı fark tespit edilebilirken difüzyon kısıtlaması olan grupta ilk ve kontrol ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu da bize difüzyon kısıtlaması olan grupta miyelinasyonun yeterli oranda olmadığını göstermiştir ve hastaların takibinin devam etmesi gerektiğini düşündürmüştür. Ancak hastaların çekilen kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG'lerinde patolojilerin düzeldiği görülmüştür. Bu nedenle kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG normal olması, hipoglisemisi ve difüzyon kısıtlaması olan hastaların takibinde beyin MRG ile birlikte ADC değerinin de değerlendirmeye alınması gerektiği sonucuna ulaşmamızı sağlamıştır.

Hipernatremi, plazma  $Na^+ > 145$  mmol/l olmasıdır; tesadüfen saptanabilir veya yenidoğan kollapsla birlikte olan veya olmayan dehidratasyon tablosuyla gelebilir. Ayırıcı tanıda yetersiz sıvı alımı, artmış sıvı kaybı, bağırsaktan ve ciltten kayıp araştırılmalıdır. Miat bebeklerde en yaygın neden yetersiz süt alımıdır [130]. Yapılan çalışmalar hipernatremide, ilk bebek olmanın hipernatremi gelişiminde erkek cinsiyetin ise nörolojik bulguların gelişiminde bir risk etmeni olduğunu göstermiştir.

Hipernatremiye bağlı hipertonsite de su hücre içinden hücre dışına kayar ve sonuçta hücre içinde dehidratasyon olurken, hücre dışı bölüm kısmen korunur. Yenidoğanda kronik ve ağır hipernatremik dehidratasyonun klinikte belirgin bulgu vermemesinin nedeni budur. Hipernatremik dehidratasyonda sodyum konsantrasyonu damar içinde yükselirken, su ozmotik fark doğrultusunda nöronlardan beyin damar dışı alanlara doğru

yer değiştirir. Beynin ilerleyen dehidratasyonunda beyin hacmi küçülür, büzüşür, kafatasından uzaklaşır. Subaraknoit, subdural ve parankim içine kanamalar olur. Ayrıca beyin damarlarında, özellikle köprü venlerinde yırtılmalar ve dural ven trombozları görülebilir. Hipernatremi sırasında merkezî pontin myelinozis ve ekstrapontin miyelinozis görülebilir ve sonunda nörolojik hasar ortaya çıkar [131].

Karadag ve ark. [132] yaptığı bir çalışma, hipertansiyona bağlı sagittal veya diğer venöz sinüs trombozu, subdural kapiller hemoraji, beyaz cevher hasarı olabileceğini ortaya koymuştur. Hipernatremiye bağlı yenidoğan mortalitesi yaklaşık %10'dur [133]. Yenidoğan hipernatremisinde beyin ödemi, beyinin çeşitli alanlarında kanama, hemorajik, enfarkt ve sinüs trombozları gelişebilir [133-136].

Duran ve ark. [137] yaptığı bir çalışmada da hipernatremik dehidratasyon sonrası sinüs ven trombozunun gelişebileceğini bildirmişlerdir. Nörolojik bulgular, sinüs ven trombozunda beyin halen olgunlaşmamış olduğu için yenidoğan dışı döneme göre nöbet, letarji, hipotoni gibi silik olarak ortaya çıkıyor [138]. Hartfield ve ark. [139] yaptıkları bir çalışmada hipernatremik bir yenidoğana çektikleri beyin MRG'de her iki talamik bölgede geçici sinyal değişlikleri olduğunu bildirmişlerdir.

Yine yapılan başka bir çalışmada da hipernatremik dehidratasyonu olan bir yenidoğana çekilen beyin MRG'de T1 ve T2 görüntülemelerinde, parietookspital lopta ve sağ temporal lopta çok sayıda lezyonun geliştiğini oraya koymuşlar ve hastaların düzenli takibinin gerektiği sonucuna ulaşmışlardır [133].

Musapaşaoğlu ve ark. [140] onsekiz günlük hipernatremik miat bir yenidoğan ile ilgili vaka bildirimini yapmışlardır. Yapılan çalışmada hipernatremik yenidoğana hastaneye yatışının onuncu gününde beyin MRG çekilmiş. Hastanın beyin MRG'sinde T1, T2 ve Flair görüntülemelerinde bilateral frontal, pariyetal, oksipital ve temporal lobe beyaz ve gri cevher geçiş bölgelerinde çok sayıda hiperintens çizgisel lezyonlar ve serebral ödem tespit etmişlerdir. Hastalarına 2 ay sonra çektikleri kontrol beyin MRG'de parietookspital bölgede ventrikülomegali ve ensefalomalaziden oluşan sekel lezyon olduğunu göstermişlerdir. Hipernatremiye bağlı lezyonlar genellikle gri ve beyaz cevher geçiş bölgelerinde ortaya çıkıyor, bunun sebebi olarak bu geçiş bölgelerinde kapiller bağlantıların yoğun olarak bulunması olabilir [140]. Bizim çalışmamızda ise hipernatremisi olan 7 hastamıza akut dönemde çekilen beyin MRG'lerde lezyon tespit edilememiştir.

Karadag ve ark.[141] hipernatremik dehidratasyonu ve hiperbilirubinemisi olan bir miat yenidoğan ile ilgili vaka çalışması yayınlamışlar. Yenidoğan hastalarına çektikleri difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de periventriküler beyaz cevherde difüzyon kısıtlaması olduğunu tespit etmişler. Takiplerinde ve tedavilerinin devamında hastalarında serebral tuz kaybının geliştiğini ortaya koymuşlardır.

Righini ve ark.[142] hipernatremik dehidratasyonu olan bir yenidoğan ile ilgili vaka bildirimini yapmışlardır. Yirmi günlük yenidoğanı hipernatremik dehidratasyon nedeniyle servislerine yatırmışlar. Serum Na<sup>+</sup>:208 mmol/l olan hastaya yavaş rehidratasyona başlamışlar. Yatışının 38. saatinde hastaya beyin MRG ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG çekmişler. Beyin MRG' de hafif düzeyde subdural kanama ve yaygın beyin ödemi olduğunu görmüşler. Aynı hastada yaygın olarak beyaz ve gri cevherde ADC değerinde azalma olduğunu tespit etmişler. Hastaya 200. saatinde çektikleri kontrol beyin MRG ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de ADC değerinin normale geldiği, difüzyon kısıtlamasının olmadığı ve beyin MRG'de anormalliğin olmadığını görmüşler. Hasta onikinci ayında çocuk nörolojisi kliniğinde muayene edilmiş ve normal olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada ADC değerindeki bu azalmanın yaygın olan beyin ödemeine bağlı olduğu sonucuna ulaşmışlar. Aynı şekilde status epileptikus ve hayvan modellerindeki uzamış nöbetlerde de geçici ADC değeri düşüklüğü olduğu bildirilmiştir. Burada da yine geçici olan ADC değeri düşüklüğünün beyin ödemi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [143].

Literatür incelendiğinde ağır hipernatremisi olan yenidoğan hastaların merkezî sinir sistemi görüntülemeleriyle ilgili verilerin kısıtlı olduğu görülecektir. Özellikle de beyin ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG ile ilgili çok az sayıda literatür çalışmasının olduğu anlaşılmaktadır. Bu açıdan bakıldığında da çalışmamızın önemi bir kat daha artmaktadır. Bizim çalışmamızda da 36 hastamızın 7'sinde hipernatremi tespit edilmiştir. İki hastamızda difüzyon kısıtlaması olduğu görülmüştür. Bu hastalarımızın çekilen kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG'lerinde patoloji tespit edilememiştir. Kontrol ADC değerlerinde azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu nedenle hipernatremisi olan miat yenidoğanlar tedavileri sonrasında kontrol ADC değerleri hesaplanarak değerlendirilmeyebilir. Ancak bu açıdan çok daha kesin ifadelerde bulunabilmemiz için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Hastalarımızın tamamının hipernatremik dehidratasyon sonrasında hipernatremisi

gelişmiştir. Çalışmamızda hipernatremisi gelişen hastaların Na<sup>+</sup> düzeyinin yavaş bir şekilde düzeltilmesi ve nöbet gibi belirgin nörolojik bulgular tespit edilen hastaların, beyin MRG ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG ile değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Glikoz metabolizması açısından yenidoğan; fetüsün tam bağımlılığı ile erişkinin bağımsızlığı arasındaki geçiş dönemini yaşamaktadır. Özellikle hasta veya düşük doğum ağırlıklı bebeğin normoglisemiyi sağlaması olgun bebeğe göre daha zor olabilir. Glikoz metabolizmasında önemli olan ara yolların gelişimi, yenidoğanın kan şekeri dengesinin oluşumu için gereklidir. Doğumdan hemen sonra karbonhidrat metabolizmasının dengelenmesi; insülin, kortizol glukagon ve katekolaminlerin gösterdiği değişikliklere hepatik glikojenoliz ve glikoneogenezin verdiği yanıtı bağlıdır. İlk bir kaç gün içinde enteral alımın artması ve hepatik glikoneogenezin olgunlaşması ile kan şekeri dengelenir. Bu dönem içerisinde geçici glikoz metabolizma değişiklikleri olabilmektedir. Erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebekler gibi metabolik rezervin düşük olduğu veya sepsis, doğum asfiksisi, hipotermi gibi enerji harcanmasının yüksek olduğu durumlarda bu değişiklikler daha belirgindir [144].

Yenidoğan bebekte hiperglisemi; morbidite ve mortalite için ciddi bir risk faktörüdür. Ancak yapılan çalışmalarda aşırı glikoz yapımına neden olan fizyolojik ve biyokimyasal mekanizmaların; insülin direnci veya glikoz intoleransı sonucu ortaya çıktığı ve yenidoğanda normoglisemi oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Miat bebeklere göre erken doğan bebeklerde insülin duyarlı adipoz doku, iskelet ve kardiyak kaslar daha azdır. İnsülin direnci ile beraber bu olay periferik glikoz kullanımını azaltır ve hiperglisemiye neden olur [145]. Hiperglisemi insidansı çok değişkendir ve 2000 gramın üzerindeki bebeklerde %2 iken, 1000 gramın altında %45'tir. Hipergliseminin olgunlaşmamış beyinlerde serebral iskemi konusunda sorumlu olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur [146]. Yapılan hayvan modeli çalışmalarında da serebral iskeminin etkisinin artmasında hipergliseminin katkısının olduğu ortaya konulmuştur [147]. Hiperglisemi anında hiperozmolarite ile birlikte intrakraniyal kanama olabileceği unutulmamalıdır. Tüm bunlara rağmen hipergliseminin miat yenidoğan beyni üzerindeki etkisini ortaya koyan çalışmalar yok denecek kadar azdır [148].

Alexandrou ve ark. [149] düşük doğum ağırlıklı 94 bebekle ilgili bir çalışma yayınlamışlardır. Hiperglisemisi olan bu 27 haftalık bebekleri miat dönemine kadar

takibe almışlar. Bebeklerin düzeltilmiş yaşları miat ile uyumlu olduğu dönemde bebeklere beyin MRG çektirmişler. Hastalarında hipergliseminin beyaz cevherde değişikliklere neden olduğunu görmüşlerdir. Yapılan çalışmalar da beyin hücrelerine olumsuz etkileri olan oksidatif faktörlerin ortaya çıkması ile beyin hücrelerinde hasarların oluştuğu sonucuna varılmıştır. Bu da oligodentrositlerin kendilerini koruma mekanizmalarının tam olarak olgunlaşmaması ile ilişkilendirilmiştir [150-152].

Efron ve ark. [148] yirmibir günlük miat bir yenidoğanı kusma şikayeti nedeniyle servislerine yatırmışlar. Hastaya damar yolundan sıvı başlamışlar. Takiplerinde hastanın genel durumunda kötüleşme ve sonrasında solunum durması gelişmiş, bunun üzerine hastalarını entübe edip yenidoğan yoğun bakım servislerine almışlar. Hastanın baktıkları kan şekerinin çok yüksek olduğunu görmelerinden sonra hastanın iyatrojenik hiperglisemi nedeniyle kötüleştiğini ortaya koymuşlar. Hastalarına kötüleşmesinin 5. gününde beyin MRG çektiriyorlar. Beyin MRG'de bazal ganliyonlarda sinyal değişiklikleri ve bilateral oksipital, pariyetal lopta enfarkt tespit ediyorlar. Aynı zamanda hastalarına beyin MRS çekiyorlar ve bilateral oksipital lop, bazal ganliyonlarda laktat düzeyinin yüksek olduğunu tespit ediyorlar. Hastalarına 3 hafta sonra çektirdikleri beyin MRG'de enfarkt alanlarda kistik ensefalomalazik değişikliklerin geliştiğini ortaya koymuşlar. Hastalarını uygun tedavilerden sonra taburcu ediyorlar ve altıncı ayda hastalarına yaptıkları kontrol muayenelerinde mikrosefali, ağır kortikal görsel körlük, yaygın gelişimsel gerilik tablosunun geliştiğini görüyorlar. Aynı çalışmanın sonunda hipergliseminin serebral iskemi için potansiyel bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hipergliseminin beyin hasarları ile ilgili bilgiler genellikle erişkin ve hayvan modelleri üzerinden yapılan tecrübeler dayanmaktadır. Hipergliseminin beyin hasarı üzerine etkisi net değildir ancak görüşler çoğunlukla dokularda artan laktik asidozun beyin hasarından sorumlu olduğu yönündedir [153-155].

Lugt ve ark. [156] iki yaşındaki 859 hastayı değerlendirmeye almışlar. Bu hastalar yenidoğan döneminde çok düşük doğum ağırlıklı olması sebebiyle takip edilmiş. Retrospektif olarak incelendiğinde 859 hastanın 66'sında yenidoğan döneminde hipergliseminin olduğu tespit edilmiş. Hiperglisemisi olan 66 hastanın 27'si (%41) ölmüş. Özellikle 1000 g altında ya da 24-28 hafta aralığında hiperglisemisi olan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite riskinin aynı kilo ve haftası olan kontrol grubu ile



kıyaslığında daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlar. Aynı şekilde 1000g üzerinde ya da 29-32 hafta aralığında hiperglisemisi olan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsis riskinin aynı kilo ya da haftası olan kontrol grubu ile kıyaslığında daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Hastalarını iki yaşında nörolojik açıdan tekrar değerlendirmişler ve yenidoğan döneminde hiperglisemiye maruz kalan bebeklerde büyümenin normal ancak nörolojik, davranışsal gelişim sorunları sıklığının yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Hays ve ark. [61] 2001 yılı içerisinde takip ettikleri düşük doğum ağırlıklı 93 bebek ile ilgili bir çalışma yayınlamışlardır. Hastalarının %25’de kan şekerinin 200 mg/dl olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta hastalarını değerlendirdiklerinde kan glikoz düzeyi yüksekliğinin erken ölümler ve ağır ventiküler kanamalar üzerinde anlamlı etkilerinin olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada da 36 bebek arasında bir hastamızda hiperglisemi tespit edilmiştir. Hastamızın çekilen difüzyon ağırlıklı beyin MRG’de difüzyon kısıtlaması olduğunu tespit ettik. Hastamızın çekilen kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG’de ve ADC değerindeki azalmanın normal düzeyde olduğunu gördük. Hastanın kontrolde nörolojik muayenesinin normal olduğunu tespit ettik.

Literatür incelendiğinde miat yenidoğan hiperglisemi ve görüntüleme yöntemleri ile ilgili yayınların kısıtlı olduğu görülecektir. Yayınlar çoğunlukla hiperglisemisi olan düşük doğum ağırlıklı bebeklerle ilgilidir. Bu açıdan bakıldığında hiperglisemisi olan miat yenidoğanla ilgili difüzyon ağırlıklı beyin MRG’nin birlikte olduğu ilk yayındır. Ancak vaka sayımızın az olması yayının bir eksikliğidir. Hipergliseminin morbidite ve mortalite üzerinde önemli bir risk faktörü olması sebebiyle yenidoğan hiperglisemisi ve beraberinde görüntüleme yöntemlerini içeren daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Serum  $Na^+ < 130$  mEq/l olması hiponatremidir, total vücut  $Na^+$  azlığı (artmış tuz kaybı) veya su yüklenmesine (artmış alım veya yetersiz atılım) bağlı olabilir. Yenidoğanda genellikle serum  $Na^+ < 120$  mEq/l olduğunda konvülsiyon oluşması olasıdır ve yüksektir ve tedavisi acildir. Yenidoğanda en sık hiponatremi nedeni, fazla sıvı verilmesidir. Eğer serum  $Na^+ < 120$  mEq/l ise %3’lük saline solusyonu (513 mEq/l NaCl) ile 120 mEq/l’nin üzerine çıkana kadar 4-6 saatte düzeltme önerilir. Hiponatremiye bağlı ilk semptomlar genellikle serebral ödemden kaynaklanmaktadır.

Gradyent farkı sebebiyle suyun hücre içerisine hareketiyle beyin parankim hücrelerinde şişme ve sonucunda beyin ödemi ortaya çıkıyor. Büyük çocuklarda beyin ödemi nedeniyle beyin içi basınç artıyor, fitikve sonrasında ölüm ortaya çıkıyor. Beyin hücrelerinin hiponatremiye esas uyum mekanizması hücre içi elektrolitleri ve organik osmolalitleri hücre dışına vermektir. Beyin ödemi bu sırada hücre içi osmalitleri oluşturan aspartat ve glutamat gibi eksitator amino asitlerin hücre dışına salınmasıyla nöbetleri tetikleyebilir [157]. Hiponatremik ensefalopatileri ortaya koymada beyin tomografisi yeterli değildir, dolayısıyla uygun olan yöntem hastaların difüzyon ağırlıklı beyin MRG ile değerlendirilmesidir [158, 159]. Büyük çocuklarda hiponatremik ensefalopati riskini esas olarak hipoksi, dişi cinsiyet steroidleri ve anjiyotensin-vazopressin hormon düzeylerindeki yükseklik arttırmaktadır. Bu nedenle üreme çağındaki kadınlarda hiponatremik ensefalopati gelişme riski daha fazladır [160]. Hiponatremi sonrasında gelişen beyin demiyelinizasyonu genellikle ağır malnütrasyon, alkolizm, karaciğer hastalıkları, hipoksi ya da 24-48 saatte 25 mEq/l'nin üzerinde serum sodyumunda düzelme gibi kronik hiponatremilerde ortaya çıkıyor [161].

Literatür ayrıntılarıyla incelendiğinde hiponatremik miat yenidoğan görüntülemeleri ile ilgili verilerin çok kısıtlı olduğu anlaşılmaktadır. Çoğunlukla veriler hipoksik iskemik yenidoğan, büyük çocuk ya da erişkin, kaynaklıdır. Dolayısıyla bu açıdan bakıldığında çalışmamızdaki hiponatremisi olan hastaların beyin difüzyon ile birlikte değerlendirilmesi ve ek olarak ADC değerlerinin hesaplanmış olması literatüre bu açıdan önemli bir katkı sunacağını düşünüyoruz. Çalışmamızda iki hastamızda hiponatremi tespit edilmiştir. Bu hastalarımızdan birinde çekilen difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de difüzyon kısıtlaması olduğunu gördük. Hastamızın çekilen kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de ADC değerindeki azalmanın normal düzeyde olduğunu tespit ettik. Bir hastamızda ise ilk difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de patoloji tespit edilemedi ancak hastamızın yenidoğan yoğun bakımdaki sonraki takiplerinde gelişen nöroloji dışı nedenlerden dolayı kaybedilmiş olması nedeniyle kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG ve ADC değeri ile değerlendiremedik. İlk hastamızın kontrol ADC değerinin normal olması sebebiyle hiponatremisi olan miat yenidoğanlar kontrol ADC ile yeniden değerlendirilmeyebilir. Ancak daha kesin konuşabilmemiz için daha fazla yayına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

VEP, görme yollarının gözden başlayarak beyine kadar olan mesafedeki olayların görsel uyarı verilerek incelenmesi esasına dayalı bir yöntemdir. VEP testi; çakma şeklinde ışık yakıp-söndürme ile oksipital korteksin görme işlevine verdiği cevabın ölçülmesi ilkesine dayanır. Yapılan bazı çalışmalarda da yenidoğan hipoglisemisi sonrasında optik sinir hipoplazisinin geliştiği sonucuna ulaşılmıştır [162].

Polat ve ark. [163] 2-12 ay aralığında hipernatremik dehidratasyonun VEP üzerine olan etkisini değerlendirdikleri 15 bebek ile ilgili bir çalışma yayınlamışlardır. Hastalarına hipernatremik oldukları dönemde ve serum Na<sup>+</sup> değerinin normale geldiği dönemde olmak üzere tüm hastalarına toplam ikişer kez olmak üzere VEP yaptırmışlardır. En son olarak ilk ve ikinci VEP değerlerini karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark görememişlerdir. Sonuç olarak çalışmalarında hipernatreminin VEP testleri üzerinde bozukluğu neden olmadığını düşündüklerini belirtmişlerdir. Olgu sayısının azlığı ve geç komplikasyonların araştırılamamış olması nedeniyle, bu konuda daha geniş kapsamlı ve uzun takipli çalışmaların gerekli olduğu kanısında olduklarını ifade ederek çalışmalarını sonlandırmışlardır.

Tam ve ark.[126] yaptığı çalışmada ise hipoglisemisi olan 45 yenidoğan ile ilgili yaptıkları çalışmada hastalarının 25'inde difüzyon kısıtlaması olduğu tespit etmişler. Difüzyon kısıtlaması olan 20 hastalarına bir hafta sonra VEP testi yaptırabilmişler. VEP testi yapılan hastalarının 11'inde VEP testine kortikal yanıtta zayıflık tespit etmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda hipoglisemisi olan hastalarımıza 3. ayını tamamlamalarından sonra geldikleri kontrollerinde yaptığımız VEP testinde bozukluk olmadığı görülmüştür. Aynı zamanda çalışmamızda da hipernatremisi, hiperglisemisi ve hiponatremisi olan tüm hastalarımıza kontrollerde VEP testi yapıldı. Difüzyon kısıtlaması olan ya da olmayan tüm hasta gruplarında VEP testinin değerlendirilmesinde anormallik tespit edilemedi. Dolayısıyla bizim çalışmamızda hipoglisemi, hipernatremi, hiperglisemi ve hiponatremi ile kortikal görsel kayıp arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada elde ettiğimiz veriler şu şekilde sıralanabilir;

1. Çalışmamız 0-28 günlük miat bebekler arasında yapıldı. Çalışmamıza hipoglisemisi olan 26, hipernatremisi olan 7, hiponatremisi olan 2, hiperglisemi olan 1 bebek dahil edildi.
2. Akut dönemde 36 hastamıza çektiğimiz T1 ve T2 ağırlıklı beyin MRG'lerde patoloji tespit edemedik.
3. Yaptığımız çalışmada 26 hipoglisemisi olan hastamızın 9'unda (%34) hipoglisemisi olduğu anda çekilen difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de difüzyon kısıtlaması olduğunu tespit ettik.
4. Hipoglisemisi olan hastalarımızın tamamına 3. ayını tamamlamalarından sonra difüzyon ağırlıklı beyin MRG çektik. Hipoglisemi ve difüzyon kısıtlaması olan hastalarımızın çekilen kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG'lerinde difüzyon kısıtlamasının olmadığı gördük. İlk ADC değerlerine göre kontrol ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmadığını gördük.
5. Hipoglisemi ve difüzyon kısıtlaması olan hastalarımızın kontrol ADC değeri ile hipoglisemisi olupta difüzyon kısıtlaması olmayan ve hipernatremisi olan hastalarımızın kontrol ADC değeri karşılaştırıldığında, ADC değerinin azalması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.
6. Hipoglisemisi olan hastaların akut dönemde difüzyon ağırlıklı beyin MRG, kontrolde de miyelinsasyon açısından difüzyon ADC değeri ile takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.
7. Hipoglisemisi olan hastalarımıza 3. ayını tamamlamalarından sonra kontrolde VEP testi uyguladık ve tüm hipoglisemik hastalarımızın VEP testinin normal olduğunu tespit ettik.

8. Hipoglisemisi olan yenidoğan hastalarımızda VEP testini normal tespit etmemize rağmen hipogliseminin kortikal körlük yaptığı konusunda kuvvetli literatür verilerinin olması nedeniyle bu hastaların akut dönemde ve sonrasında VEP testi ile değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız.
9. Hipernatremisi olan 7 hastamızın 2'sinde akut dönemde çektiğimiz difüzyon ağırlıklı beyin MRG'lerinde difüzyon kısıtlaması olduğunu tespit ettik.
10. Hipernatremisi olan 7 hastamızın 3. ayını tamamlamalarından sonra çekilen kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG'lerinde patoloji tespit edemedik.
11. Hipernatremisi olan hastalarımızın kontrol ADC değerlerinde ilk ADC değerlerine göre azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük.
12. Hipernatremisi olan hastalarımızın kontrol ADC değeri ile hipoglisemisi olup da difüzyon kısıtlaması olmayan hastalarımızın kontrol ADC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ADC değerinin azalması açısından anlamlı fark olmadığını gördük.
13. Hipernatremisi olan miat yenidoğan hastaların kontrol ADC değerlerinin normal olması sebebiyle kontrollerde ADC ile değerlendirilmeyebilir.
14. Hipernatremisi olan hastalarımızda 3. ayını tamamlamalarından sonra kontrolde VEP testi uyguladık ve normal olduğunu tespit ettik.
15. Hiponatremisi olan 2 hastamızın birinde akut dönemde çektiğimiz difüzyon ağırlıklı beyin MRG'lerinde difüzyon kısıtlaması olduğunu tespit ettik.
16. Hiponatremisi olan hastamızın 3. ayını tamamlamasından sonra çekilen kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG'sinde patoloji tespit edemedik. Hiponatremisi olan diğer hastamız eksitus olması sebebiyle kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG ile değerlendirilemedi.
17. Hiponatremisi olan hastamızın kontrol ADC değerlerinde ilk ADC değerlerine göre azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük.
18. Hiponatremisi olan miat yenidoğan hastaların kontrol ADC değerlerinin normal olması sebebiyle kontrollerde ADC ile değerlendirilmeyebilir. Ancak daha bu konuda net bir yorum yapabilmemiz için daha çok çalışmanın yapılması gerekmektedir.
19. Hiponatremisi olan hastamıza 3. ayını tamamlamalarından sonra kontrolde VEP testi uyguladık ve normal olduğunu tespit ettik

20. Hiperglisemisi olan bir hastamıza akut dönemde çektiğimiz difüzyon ağırlıklı beyin MRG'sinde difüzyon kısıtlaması olduğunu tespit ettik.
21. Hiperglisemisi olan hastamızın 3. ayını tamamlamasından sonra çekilen kontrol difüzyon ağırlıklı beyin MRG'sinde patoloji tespit edemedik.
22. Hiperglisemisi olan hastamızın kontrol ADC değerlerinde ilk ADC değerlerine göre azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük.
23. Hiperglisemisi olan miat yenidoğan hastamızın kontrol ADC değerinin normal olması sebebiyle kontrollerde ADC ile değerlendirilmeyebilir. Ancak daha bu konuda net konuşulabilmesi için daha çok çalışmanın yapılması gerekmektedir.
24. Hiperglisemisi olan hastamıza 3. ayını tamamlamalarından sonra kontrolde VEP testi uyguladık ve normal olduğunu tespit ettik.
25. Sodyum ve glikoz düzeyi anormalliği olan miat yenidoğan hastalarımızın akut dönemde difüzyon ağırlıklı beyin MRG ile değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız.
26. Önümüzdeki süreçte nöroradyolojide sodyum ve glikoz düzeyi anormalliği olan bebeklerin yenidoğan döneminden itibaren miyelinasyonunun takibinde difüzyon ADC değerinin öneminin artacağını düşünüyoruz.

## 7. ÖZET

### **HİPOGLİSEMİ, HİPERGLİSEMİ, HİPONATREMİ VEYA HİPERNATREMİSİ OLAN YENİDOĞANLARIN DİFÜZYON MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hipoglisemi, en sık karşılaşılan metabolik bozukluklardan biridir. Hipoglisemi yüzyıllardan beri çocuklarda bilinmektedir. Hipogliseminin etiyojisiyle ilgili yapılan bir çalışmada, önemli bir kısmının kriptojenik veya idiyopatik hipoglisemi olduğu belirlenmiştir. Kan şekeri 50 mg/dl'den (2,5 mmol/l) daha düşük olan değerler her zaman ciddi tedavi gerektiren acil bir durumdur. Hiperglisemi, kanda glikoz seviyesinin yükselmesiyle ifade edilen bir terimdir. Glikoz, yenidoğanların beyin gelişimi ve büyümesi için hayati bir öneme sahiptir. Hiperglisemi yenidoğan döneminde küçük erken doğan ve hasta bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak görülmektedir. Hipernatremi, serum sodyum ( $\text{Na}^+$ ) seviyesinin 150 mEq/l'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Yenidoğanın sık görülen sıvı ve elektrolit denge bozukluklarından biri olan hipernatremi, ciddi sorunlara, nörolojik hasarlara ve ölüme neden olabilen son derece önemli bir sorundur. Hiponatremi, hastanede yatan çocuklarda sık görülen bir elektrolit bozukluğudur. Serum sodyum düzeyinin <130 mEq/l olmasıdır.

Çalışmamıza hipoglisemisi, hiperglisemi, hipernatremisi veya hiponatremisi olan 36 miat yenidoğan dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı. Birinci grup, hipoglisemisi ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de difüzyon kısıtlaması olan, ikinci grup, hipoglisemisi olan ancak difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de difüzyon kısıtlaması olmayan, üçüncü grup, hipernatremisi ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de difüzyon kısıtlaması olan veya olmayan hastalardan oluşmaktadır. Hastalara sodyum ve glikoz anormalliğinin tespit olduğu ilk 24 saatte beyin MRG ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG çekildi.

Çalışmamızın sonucunda sodyum ve glikoz düzeyi anormalliği olan miat yenidoğan hastaların akut dönemde difüzyon ağırlıklı beyin MRG ile değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Hipoglisemi, Hiperglisemi, Hipernatremi, Hiponatremi, Difüzyon ağırlıklı görüntüleme.



## 8. ABSTRACT

### **THE EVALUATION OF HYPOGLYCEMIA, HYPERGLYCEMIA, HYPONATREMIA, OR HYPERNATREMIA IN NEWBORN WITH DIFFUSION MRI**

Hypoglycemia is one of the most common metabolic disorders. Hypoglycemia is known to children for centuries. Determined to be an important part of the etiology of idiopathic hypoglycemia. The blood glucose values lower than 50 mg/dl are emergency and should be treated. Hyperglycemia, a term that referred to the rise in blood glucose levels. Hyperglycemia in the neonatal period is an important cause of morbidity and mortality. Over serum sodium (Na<sup>+</sup>) level of 150 mEq / l is on is called hypernatremia. Hypernatremia is one of the most common fluid and electrolyte balance disorders of the newborn period and an extremely important problem that can cause death. Hyponatremia is a common electrolyte disorder in hospitalized children. Hyponatremia is over serum sodium level 130 mEq / l. Our study includes 36 hypoglycemic, hyperglycemic, hypernatremic, hyponatremic term newborns. The patients were divided into three groups. The first group consists of patients with hypoglycemia and diffusion restriction on diffusion-weighted brain MRI. The second group consists of patients with hypoglycemia and without diffusion restriction on diffusion-weighted brain MRI. The third group consists of patients with hypernatremia. The patients were evaluated with brain MRI and diffusion-weighted brain MRI in the acute period.

As a result of our study, in term newborns patients with sodium and glucose levels abnormalities should be evaluated with acute diffusion-weighted brain MRI

**Keywords:** Hypoglycemia, Hyperglycemia, Hypernatremia, Hyponatremia, Diffusion-weighted imaging

## 9. KAYNAKLAR

1. Williams AF. Hypoglycaemia of the newborn: a review. Bull WHO 1997; 75: 261-290.
2. Cornblath M. Neonatal hypoglycemia 30 years later: does it injure the brain? Historical summary and present challenges. Acta Paediatr Jpn 1997; 39 (Suppl 1): S7-S11.
3. Barkovich AJ, Ali F.A., Rowley HA, et al. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19: 523-528.
4. Vannucci RC., Vannucci SJ., Hypoglycemic brain injury. Semin Neonatol 2001; 6: 147-155.
5. Nuoffer, J.M. and P.E. Mullis, Hypoglycaemia--diagnosis and therapy in emergencies. Ther Umsch, 2005. 62(8): p. 543-8.
6. Schwartz, R.P., Hypoglycemia in infancy and childhood. Indian J Pediatr, 1997. 64(1): p. 43-55.
7. Haymond, M.W., Hypoglycemia in infants and children. Endocrinol Metab Clin North Am, 1989. 18(1): p. 211-52.
8. Sperling, M.A. and R.K. Menon, Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. Pediatr Clin North Am, 2004. 51(3): p. 703-23, x.
9. Darendeliler, F., Fournet, J. C., Bas, F. et al., ABCC8 (SUR1) and KCNJ11 (KIR6.2) mutations in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and evaluation of different therapeutic measures. J Pediatr Endocrinol Metab, 2002. 15(7): p. 993-1000.
10. Rivkin, M.J., Flax, J., Mozell, R. et al., Oligodendroglial development in human fetal cerebrum. Ann Neurol, 1995. 38(1): p. 92-101.

11. Upadhyay, A., Aggarwal, R., Deorari, A. K. et al., Seizures in the newborn. *Indian J Pediatr*, 2001. 68(10): p. 967-72.
12. Williams, A.F., Neonatal hypoglycaemia: clinical and legal aspects. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2005. 10(4): p. 363-8.
13. Heinrichs, C., Hypoglycemia in children. *Rev Med Brux*, 1997. 18(5): p. 339-46.
14. Pryds, O., G. Greisen, and B. Friis-Hansen, Compensatory increase of CBF in preterm infants during hypoglycaemia. *Acta Paediatr Scand*, 1988. 77(5): p. 632-7.
15. Lucas, A., R. Morley, and T.J. Cole, Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*, 1988. 297(6659): p. 1304-8.
16. Aynsley-Green, A. and J.M. Hawdon, Hypoglycemia in the neonate: current controversies. *Acta Paediatr Jpn*, 1997. 39 Suppl 1: p. S12-6.
17. Fugelseth, D., Neonatal hypoglycemia. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2001. 121(14): p. 1713-6.
18. Mohnike, K. and A. Aynsley-Green, Hypoglycemia in childhood. *Kinderarztl Prax*, 1993. 61(9): p. 316-22.
19. Sinclair, J.C., Approaches to the definition of neonatal hypoglycemia. *Acta Paediatr Jpn*, 1997. 39 Suppl 1: p. S17-20.
20. Vukovic, D., Vlaski, J., Nikolic, N. et al., Hypoglycemia in childhood. II. Clinical aspects and therapy of hypoglycemia in childhood. *Med Pregl*, 1990. 43(5-6): p. 252-6.
21. LaFranchi, S., Hypoglycemia of infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am*, 1987. 34(4): p. 961-82.
22. Armentrout, D. and J. Caple, Newborn hypoglycemia. *J Pediatr Health Care*, 1999. 13(1): p. 2-6.
23. Brooks, C., Neonatal hypoglycemia. *Neonatal Netw*, 1997. 16(2): p. 15-21.
24. Kinnala, A., Ekblad, H., Kero, P. et al., Hypoglycemia is common in preterm infants in intensive care. *Ann Chir Gynaecol Suppl*, 1994. 208: p. 103-5.
25. Zanardo, V., Cagdas, S., Golin, R. et al., Risk factors of hypoglycemia in premature infants. *Fetal Diagn Ther*, 1999. 14(2): p. 63-7.
26. Holtrop, P.C., The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. *Am J Perinatol*, 1993. 10(2): p. 150-4.

27. Duvanel, C.B., Fawer, C. L., Cotting, J. et al., Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr*, 1999. 134(4): p. 492-8.
28. Anderson, S., Shakya, K. N., Shrestha, L. N. et al., Hypoglycaemia: a common problem among uncomplicated newborn infants in Nepal. *J Trop Pediatr*, 1993. 39(5): p. 273-7.
29. Singh, M., Singhal, P. K., Paul, V. K. et al., Neurodevelopmental outcome of asymptomatic & symptomatic babies with neonatal hypoglycaemia. *Indian J Med Res*, 1991. 94: p. 6-10.
30. Solomon, T., Felix, J. M., Samuel, M. et al., Hypoglycaemia in paediatric admissions in Mozambique. *Lancet*, 1994. 343(8890): p. 149-50.
31. Pal, D.K., Manandhar, D. S., Rajbhandari, S. et al., Neonatal hypoglycaemia in Nepal 1. Prevalence and risk factors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2000. 82(1): p. F46-51.
32. Cowett, R.M. and J.L. Loughhead, Neonatal glucose metabolism: differential diagnoses, evaluation, and treatment of hypoglycemia. *Neonatal Netw*, 2002. 21(4): p. 9-19.
33. Flykanaka-Gantenbein, C., Hypoglycemia in childhood: long-term effects. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2004. 1 Suppl 3: p. 530-6.
34. Kinnala, A., H. Korvenranta, and R. Parkkola, Newer techniques to study neonatal hypoglycemia. *Semin Perinatol*, 2000. 24(2): p. 116-9.
35. Narayan, S., Aggarwal, R., Deorari, A. K. et al., Hypoglycemia in the newborn. *Indian J Pediatr*, 2001. 68(10): p. 963-5.
36. Yamaguchi, K., Mishina, J., Mitsuishi, C. et al., Follow-up study of neonatal hypoglycemia. *Acta Paediatr Jpn*, 1997. 39 Suppl 1: p. S51-3.
37. Land, J.M., Hypoglycaemia in the neonate: how and when is it important? *Dev Neurosci*, 1994. 16(5-6): p. 307-12.
38. Limesand, S.W. and W.W. Hay, Jr., Adaptation of ovine fetal pancreatic insulin secretion to chronic hypoglycaemia and euglycaemic correction. *J Physiol*, 2003. 547(Pt 1): p. 95-105.
39. Alkalay, A.L., Flores-Sarnat, L., Sarnat, H. B., et al., Plasma glucose concentrations in profound neonatal hypoglycemia. *Clin Pediatr (Phila)*, 2006. 45(6): p. 550-8.

40. Alkalay, A.L., Flores-Sarnat, L., Sarnat, H. B. et al., Brain imaging findings in neonatal hypoglycemia: case report and review of 23 cases. *Clin Pediatr (Phila)*, 2005. 44(9): p. 783-90.
41. Kinnala, A., Rikalainen, H., Lapinleimu, H. et al., Cerebral magnetic resonance imaging and ultrasonography findings after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*, 1999. 103(4 Pt 1): p. 724-9.
42. Cakmakci, H., Usal, C., Karabay, N. et al., Transient neonatal hypoglycemia: cranial US and MRI findings. *Eur Radiol*, 2001. 11(12): p. 2585-8.
43. Caraballo, R.H., Sakr, D., Mozzi, M. et al., Symptomatic occipital lobe epilepsy following neonatal hypoglycemia. *Pediatr Neurol*, 2004. 31(1): p. 24-9.
44. Murakami, Y., Yamashita, Y., Matsuishi, T. et al., Cranial MRI of neurologically impaired children suffering from neonatal hypoglycaemia. *Pediatr Radiol*, 1999. 29(1): p. 23-7.
45. Traill, Z., M. Squier, and P. Anslow, Brain imaging in neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998. 79(2): p. F145-7.
46. Spar, J.A., J.D. Lewine, and W.W. Orrison, Jr., Neonatal hypoglycemia: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1994. 15(8): p. 1477-8.
47. McGowan, J.E. and J.M. Perlman, Glucose management during and after intensive delivery room resuscitation. *Clin Perinatol*, 2006. 33(1): p. 183-96, x.
48. Finberg, L., Dangers to infants caused by changes in osmolal concentration. *Pediatrics*, 1967. 40(6): p. 1031-4.
49. Blanco, C.L., Baillargeon, J. G., Morrison, R. L. et al., Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol*, 2006. 26(12): p. 737-41.
50. Stonestreet, B.S., Rubin, L., Pollak, A. et al., Renal functions of low birth weight infants with hyperglycemia and glucosuria produced by glucose infusions. *Pediatrics*, 1980. 66(4): p. 561-7.
51. Ertl, T., Gyarmati, J., Gaal, V. et al., Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate*, 2006. 89(1): p. 56-9.

52. Yeung, M.Y., Glucose intolerance and insulin resistance in extremely premature newborns, and implications for nutritional management. *Acta Paediatr*, 2006. 95(12): p. 1540-7.
53. Kao, L.S., Morris, B. H., Lally, K. P. et al., Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*, 2006. 26(12): p. 730-6.
54. Tyralla, E.E., X. Chen, and G. Boden, Glucose metabolism in the infant weighing less than 1100 grams. *J Pediatr*, 1994. 125(2): p. 283-7.
55. Louik, C., Mitchell, A. A., Epstein, M. F. et al., Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10% dextrose infusion. *Am J Dis Child*, 1985. 139(8): p. 783-6.
56. Pati, N.K., R. Maheshwari, and R.N. Salhan, Transient neonatal hyperglycemia. *Indian Pediatr*, 2001. 38(8): p. 898-901.
57. al-Rubeaan, K. and E.A. Ryan, Phenytoin-induced insulin insensitivity. *Diabet Med*, 1991. 8(10): p. 968-70.
58. Halliday, H.L., R.A. Ehrenkranz, and L.W. Doyle, Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): p. CD001146.
59. Diderholm, B., U. Ewald, and J. Gustafsson, Effect of theophylline on glucose production and lipolysis in preterm infants (< or = 32 weeks). *Pediatr Res*, 1999. 45(5 Pt 1): p. 674-9.
60. Sokolov, E.I., Davydov, A. L., Starkova, N. T. et al. Glucose metabolism in healthy subjects and in patients with carbohydrate and lipid metabolism disorders. *Fiziol Cheloveka*, 2002. 28(6): p. 115-8.
61. Hays, S.P., E.O. Smith, and A.L. Sunehag, Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*, 2006. 118(5): p. 1811-8.
62. Kairamkonda, V.R. and M. Khashu, Controversies in the management of hyperglycemia in the ELBW infant. *Indian Pediatr*, 2008. 45(1): p. 29-38.
63. Alsweiler, J.M., C.A. Kuschel, and F.H. Bloomfield, Survey of the management of neonatal hyperglycaemia in Australasia. *J Paediatr Child Health*, 2007. 43(9): p. 632-5.

64. Collins, J.W., Jr., Hoppe, M., Brown, K. et al., A controlled trial of insulin infusion and parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with glucose intolerance. *J Pediatr*, 1991. 118(6): p. 921-7.
65. Meetze, W., Bowsher, R., Compton, J. et al., Hyperglycemia in extremely- low-birth-weight infants. *Biol Neonate*, 1998. 74(3): p. 214-21.
66. Hall, R.T., S. Simon, and M.T. Smith, Readmission of breastfed infants in the first 2 weeks of life. *J Perinatol*, 2000. 20(7): p. 432-7.
67. Anand, S.K., Sandborg, C., Robinson, R. G. et al., Neonatal hypernatremia associated with elevated sodium concentration of breast milk. *J Pediatr*, 1980. 96(1): p. 66-8.
68. Arboit, J.M. and E. Gildengers, Breast-feeding and hypernatremia. *J Pediatr*, 1980. 97(2): p. 335-6.
69. Clarke, T.A., Markarian, M., Griswold, W. et al., Hypernatremic dehydration resulting from inadequate breast-feeding. *Pediatrics*, 1979. 63(6): p. 931-2.
70. Cooper, W.O., Atherton, H. D., Kahana, M. et al., Increased incidence of severe breastfeeding malnutrition and hypernatremia in a metropolitan area. *Pediatrics*, 1995. 96(5 Pt 1): p. 957-60.
71. Rowland, T.W., Zori, R. T., Lafleur, W. R. et al., Malnutrition and hypernatremic dehydration in breast-fed infants. *JAMA*, 1982. 247(7): p. 1016-7.
72. Saito, T., Disorders of fluid-electrolyte metabolism and acid-base balance in diabetes. *Nippon Rinsho*, 2002. 60 Suppl 8: p. 179-85.
73. Coulthard, M.G. and G.B. Haycock, Distinguishing between salt poisoning and hypernatraemic dehydration in children. *BMJ*, 2003. 326(7381): p. 157-60.
74. Hoorn, E.J., Geary, D., Robb, M. et al., Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics*, 2004. 113(5): p. 1279-84.
75. Neville, K.A., Verge, C. F., Rosenberg, A. R. et al., Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomised study. *Arch Dis Child*, 2006. 91(3): p. 226-32.
76. Trachtman, H., Sodium and water homeostasis. *Pediatr Clin North Am*, 1995. 42(6): p. 1343-63.

77. Moritz, M.L. and J.C. Ayus, Hospital-acquired hyponatremia--why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007. 3(7): p. 374-82.
78. Ray, P.E., Neurological complications from dysnatremias in children: a different point of view. *Pediatr Nephrol*, 2006. 21(7): p. 1048-9; author reply 1050-1.
79. Barkovich, A.J., P. Gressens, and P. Evrard, Formation, maturation, and disorders of brain neocortex. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1992. 13(2): p. 423-46.
80. Pilz, D., N. Stoodley, and J.A. Golden, Neuronal migration, cerebral cortical development, and cerebral cortical anomalies. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002. 61(1): p. 1-11.
81. Barkovich, A.J., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D. et al., Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*, 2001. 57(12): p. 2168-78.
82. Kato, M. and W.B. Dobyns, Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet*, 2003. 12 Spec No 1: p. R89-96.
83. Barkovich, A.J., Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000. 21(6): p. 1099-109.
84. Burdette, J.H., Ricci, P. E., Petitti, N. et al., Cerebral infarction: time course of signal intensity changes on diffusion-weighted MR images. *AJR Am J Roentgenol*, 1998. 171(3): p. 791-5.
85. Sener, R.N., Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph*, 2001. 25(4): p. 299-326.
86. Moritani, T., Smoker, W. R., Sato, Y. et al., Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005. 26(2): p. 216-28.
87. Bammer, R., Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*, 2003. 45(3): p. 169-84.
88. Turner, R., Le Bihan, D., Maier, J. et al., Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology*, 1990. 177(2): p. 407-14.
89. Ebisu, T., Naruse, S., Horikawa, Y. et al., Discrimination between different types of white matter edema with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 1993. 3(6): p. 863-8.



90. Ebisu, T., Tanaka, C., Umeda, M. et al., Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging*, 1996. 14(9): p. 1113-6.
91. Tien, R.D., Felsberg, G. J., Friedman, H. et al., MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol*, 1994. 162(3): p. 671-7.
92. Beaulieu, C., Beaulieu, C. F., Argiro, V. et al., Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: theory and potential applications to child neurology. *Semin Pediatr Neurol*, 1999. 6(2): p. 87-100.
93. Moritani, T., Shrier, D. A., Numaguchi, Y. et al., Diffusion-weighted echo-planar MR imaging: clinical applications and pitfalls -- a pictorial essay. *Clin Imaging*, 2000. 24(4): p. 181-92.
94. Ichikawa, T., Haradome, H., Hachiya, J. et al., Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging*, 1999. 24(5): p. 456-61.
95. Chan, J.H., Tsui, E. Y., Luk, S. H. et al., Diffusion-weighted MR imaging of the liver: distinguishing hepatic abscess from cystic or necrotic tumor. *Abdom Imaging*, 2001. 26(2): p. 161-5.
96. Baur, A. and M.F. Reiser, Diffusion-weighted imaging of the musculoskeletal system in humans. *Skeletal Radiol*, 2000. 29(10): p. 555-62.
97. Eustace, S., DiMasi, M., Adams, J. et al., In vitro and in vivo spin echo diffusion imaging characteristics of synovial fluid: potential non-invasive differentiation of inflammatory and degenerative arthritis. *Skeletal Radiol*, 2000. 29(6): p. 320-3.
98. Odom, J.V. and M. Green, Visually evoked potential (VEP) acuity: testability in a clinical pediatric population. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1984. 62(6): p. 993-8.
99. Khedr, E., El-Nasser, W. A., Abdel Haleem, E. K. et al., Evoked potentials and electroencephalography in stuttering. *Folia Phoniatr Logop*, 2000. 52(4): p. 178-86.
100. Ono, J., Harada, K., Mano, T. et al., Differentiation of dys- and demyelination using diffusional anisotropy. *Pediatr Neurol*, 1997. 16(1): p. 63-6.
101. Stanley, C.A., Anday, E. K., Baker, L. et al., Metabolic fuel and hormone responses to fasting in newborn infants. *Pediatrics*, 1979. 64(5): p. 613-9.

102. Stanley, C.A. and L. Baker, The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med*, 1999. 340(15): p. 1200-1.
103. Dekelbab, B.H. and M.A. Sperling, Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: the challenge continues. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004. 20(3): p. 189-95.
104. Hoe, F.M., Thornton, P. S., Wanner, L. A. et al., Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr*, 2006. 148(2): p. 207-12.
105. Auer, R.N., Progress review: hypoglycemic brain damage. *Stroke*, 1986. 17(4): p. 699-708.
106. Auer, R.N. and B.K. Siesjo, Biological differences between ischemia, hypoglycemia, and epilepsy. *Ann Neurol*, 1988. 24(6): p. 699-707.
107. Ferrendelli, J.A., Cerebral utilization of nonglucose substrates and their effect in hypoglycemia. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 1974. 53: p. 113-23.
108. Ferrendelli, J.A. and M.M. Chang, Brain metabolism during hypoglycemia. Effect of insulin on regional central nervous system glucose and energy reserves in mice. *Arch Neurol*, 1973. 28(3): p. 173-7.
109. Hernandez, M.J., Vannucci, R. C., Salcedo, A. et al., Cerebral blood flow and metabolism during hypoglycemia in newborn dogs. *J Neurochem*, 1980. 35(3): p. 622-8.
110. Vannucci, R.C., E.E. Nardis, and S.J. Vannucci, Cerebral metabolism during hypoglycemia and asphyxia in newborn dogs. *Biol Neonate*, 1980. 38(5-6): p. 276-86.
111. Auer, R., Kalimo, H., Olsson, Y. et al., The dentate gyrus in hypoglycemia: pathology implicating excitotoxin-mediated neuronal necrosis. *Acta Neuropathol*, 1985. 67(3-4): p. 279-88.
112. Papagapiou, M.P. and R.N. Auer, Regional neuroprotective effects of the NMDA receptor antagonist MK-801 (dizocilpine) in hypoglycemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1990. 10(2): p. 270-6.
113. Tasker, R.C., J.T. Coyle, and J.J. Vornov, The regional vulnerability to hypoglycemia-induced neurotoxicity in organotypic hippocampal culture: protection by early tetrodotoxin or delayed MK-801. *J Neurosci*, 1992. 12(11): p. 4298-308.

114. Wieloch, T., Hypoglycemia-induced neuronal damage prevented by an N-methyl D-aspartate antagonist. *Science*, 1985. 230(4726): p. 681-3.
115. Faden, A.I. and R.P. Simon, A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol*, 1988. 23(6): p. 623-6.
116. McDonald, J.W. and M.V. Johnston, Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Brain Res Rev*, 1990. 15(1): p. 41-70.
117. Rothman, S., Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J Neurosci*, 1984. 4(7): p. 1884-91.
118. Auer, R.N., Wieloch, T., Olsson, Y. et al., The distribution of hypoglycemic brain damage. *Acta Neuropathol*, 1984. 64(3): p. 177-91.
119. Yalnizoglu, D., Haliloglu, G., Turanli, G. et al., Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. *Brain Dev*, 2007. 29(5): p. 285-92.
120. Bademci, G., Batay, F., Vural, E. et al., Microsurgical anatomical landmarks associated with high bifurcation carotid artery surgery and related to hypoglossal nerve. *Cerebrovasc Dis*, 2005. 19(6): p. 404-6.
121. Kilickesmez, O., Sanal, H. T., Haholu, A. et al., Coexistence of pleomorphic xanthoastrocytoma with Sturge-Weber syndrome: MRI features. *Pediatr Radiol*, 2005. 35(9): p. 910-3.
122. Koivisto, M., M. Blanco-Sequeiros, and U. Krause, Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia: a follow-up study of 151 children. *Dev Med Child Neurol*, 1972. 14(5): p. 603-14.
123. Montassir, H., Maegaki, Y., Ogura, K. et al., Associated factors in neonatal hypoglycemic brain injury. *Brain Dev*, 2009. 31(9): p. 649-56.
124. Aslan, Y. and H. Dinc, MR findings of neonatal hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997. 18(5): p. 994-6.
125. Mazumdar, A., Mukherjee, P., Miller, J. H. et al., Diffusion-weighted imaging of acute corticospinal tract injury preceding Wallerian degeneration in the maturing human brain. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003. 24(6): p. 1057-66.
126. Tam, E.W., Widjaja, E., Blaser, S. I. et al., Occipital lobe injury and cortical visual outcomes after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*, 2008. 122(3): p. 507-12.

127. Miller, S.P., Vigneron, D. B., Henry, R. G. et al., Serial quantitative diffusion tensor MRI of the premature brain: development in newborns with and without injury. *J Magn Reson Imaging*, 2002. 16(6): p. 621-32.
128. Koh, D.M., Scurr, E., Collins, D. J. et al., Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*, 2006. 16(9): p. 1898-905.
129. Thoeny, H.C., De Keyzer, F., Oyen, R. H. et al., Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology*, 2005. 235(3): p. 911-7.
130. Holler, B., Omar, S. A., Farid, M. D. et al., Effects of fluid and electrolyte management on amphotericin B-induced nephrotoxicity among extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2004. 113(6): p. e608-16.
131. Finberg, L., Neonatal neurologic damage after dehydration. *J Pediatr*, 2007. 151(2): p. 110-1.
132. Karadag, A., Uras, N., Odemis, E. et al., Superior sagittal sinus thrombosis: a rare but serious complication of hypernatremic dehydration in newborns. *J Perinat Med*, 2007. 35(1): p. 82-3.
133. Korkmaz, A., Yigit, S., Firat, M. et al., Cranial MRI in neonatal hypernatraemic dehydration. *Pediatr Radiol*, 2000. 30(5): p. 323-5.
134. Al Orainy, I.A., A.M. O'Gorman, and M.K. Decell, Cerebral bleeding, infarcts, and presumed extrapontine myelinolysis in hypernatraemic dehydration. *Neuroradiology*, 1999. 41(2): p. 144-6.
135. Han, B.K., M. Lee, and H.K. Yoon, Cranial ultrasound and CT findings in infants with hypernatremic dehydration. *Pediatr Radiol*, 1997. 27(9): p. 739-42.
136. Mocharla, R., S.M. Schexnayder, and C.M. Glasier, Fatal cerebral edema and intracranial hemorrhage associated with hypernatremic dehydration. *Pediatr Radiol*, 1997. 27(10): p. 785-7.
137. Duran, R., Aladag, N., Vatansever, U. et al., Cranial MR venography findings of severe hypernatremic dehydration in association with cerebral venous thrombosis in the neonatal period. *Pediatr Hematol Oncol*, 2007. 24(5): p. 387-91.
138. deVeber, G., Andrew, M., Adams, C. et al., Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med*, 2001. 345(6): p. 417-23.

- 139.Hartfield, D.S., J.A. Loewy, and J.Y. Yager, Transient thalamic changes on MRI in a child with hypernatremia. *Pediatr Neurol*, 1999. 20(1): p. 60-2.
- 140.Musapasaoglu, H., Agildere, A. M., Teksam, M. et al., Hypernatraemic dehydration in a neonate: brain MRI findings. *Br J Radiol*, 2008. 81(962): p. e57-60.
- 141.Karadag, A., Tabel, Y., Dogan, D. G. et al., Fludrocortisone therapy in a newborn with cerebral salt wasting due to hypernatremia and severe hyperbilirubinemia. *Med Hypotheses*, 2010. 75(6): p. 677-9.
- 142.Righini, A., Ramenghi, L., Zirpoli, S. et al., Brain apparent diffusion coefficient decrease during correction of severe hypernatremic dehydration. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005. 26(7): p. 1690-4.
- 143.Kim, J.A., Chung, J. I., Yoon, P. H. et al., Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001. 22(6): p. 1149-60.
- 144.Hume, R., Burchell, A., Williams, F. L. et al., Glucose homeostasis in the newborn. *Early Hum Dev*, 2005. 81(1): p. 95-101.
- 145.Mitanchez, D., Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res*, 2007. 68(6): p. 265-71.
- 146.Vannucci, R.C., Cerebral carbohydrate and energy metabolism in perinatal
- 147.Vannucci, R.C., R.M. Brucklacher, and S.J. Vannucci, The effect of hyperglycemia on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996. 16(5): p. 1026-33.
- 148.Efron, D., South, M., Volpe, J. J. et al., Cerebral injury in association with profound iatrogenic hyperglycemia in a neonate. *Eur J Paediatr Neurol*, 2003. 7(4): p. 167-71.
- 149.Alexandrou, G., Skiold, B., Karlen, J. et al., Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics*, 2010. 125(3): p. e584-91.
- 150.Back, S.A., Gan, X., Li, Y. et al., Maturation-dependent vulnerability hypoxic-ischemic brain damage. *Brain Pathol*, 1992. 2(3): p. 229-34.
- of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *J Neurosci*, 1998. 18(16): p. 6241-53.

151. Back, S.A., Han, B. H., Luo, N. L. et al., Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci*, 2002. 22(2): p. 455-63.
152. Back, S.A., Luo, N. L., Borenstein, N. S. et al., Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci*, 2001. 21(4): p. 1302-12.
153. Marsh, W.R., R.E. Anderson, and T.M. Sundt, Jr., Effect of hyperglycemia on brain pH levels in areas of focal incomplete cerebral ischemia in monkeys. *J Neurosurg*, 1986. 65(5): p. 693-6.
154. Nedergaard, M., Goldman, S. A., Desai, S. et al., Acid-induced death in neurons and glia. *J Neurosci*, 1991. 11(8): p. 2489-97.
155. Smith, M.L., R. von Hanwehr, and B.K. Siesjo, Changes in extra- and intracellular pH in the brain during and following ischemia in hyperglycemic and in moderately hypoglycemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1986. 6(5): p. 574-83.
156. van der Lugt, N.M., Smits-Wintjens, V. E., van Zwieten, P. H. et al., Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study. *BMC Pediatr*, 2010. 10: p. 52.
157. Kimelberg, H.K., Increased release of excitatory amino acids by the actions of ATP and peroxynitrite on volume-regulated anion channels (VRACs) in astrocytes. *Neurochem Int*, 2004. 45(4): p. 511-9.
158. Schoonman, G.G., Sandor, P. S., NirKKO, A. C. et al., Hypoxia-induced acute mountain sickness is associated with intracellular cerebral edema: a 3 T magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008. 28(1): p. 198-206.
159. Sundgren, P.C., Reinstrup, P., Romner, B. et al., Value of conventional, and diffusion- and perfusion weighted MRI in the management of patients with unclear cerebral pathology, admitted to the intensive care unit. *Neuroradiology*, 2002. 44(8): p. 674-80.
160. Ayus, J.C., J.M. Wheeler, and A.I. Arieff, Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med*, 1992. 117(11): p. 891-7.
161. Ayus, J.C., R.K. Krothapalli, and A.I. Arieff, Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med*, 1987. 317(19): p. 1190-5.

- 162.Fahnehjelm, K.T., Jacobson, L., Hellstrom, A. et al., Visually impaired children with posterior ocular malformations: pre- and neonatal data and visual functions. *Acta Ophthalmol Scand*, 2003. 81(4): p. 361-72.
- 163.Polat, S., Tezic T., Gurer, YKY. et al., Brain stem auditory evoked potentials in hypernatremic dehydration, *Anatolian J Pediatr* 1994, 3:109-113

## EK 1. Hasta / Veli Bilgilendirilme Formu

Yenidođan kan řekeri dűşűklűđű ve yűksekliđi, serum elektrolit dűzensizliđi nűrolojik sorunlara sebep olmaktadır. Hastanın nűrolojik geliřimi hakkında erkenden bilgi sahibi olmak ve geliřebilecek rahatsızlıkları ۆnceden tedavi edebilmek műmkűn olabilecektir. Yapılacak bu çalıřmada çocuklarınıza herhangi bir zarar verilmeden beyin manyetik rezonans gűrűntűlemeleri çekilecektir. Fakűltemiz etik kurulu tarafından, bu çalıřmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere gűre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduđu belirtilmiřtir. Bu çalıřmaya katılmakta karar tamamen size aittir.

Hastanın yakını (Baba veya Anne)

Ad-Soyad:

Tarih.....imza

Sorumlu Doktor

Ad-Soyad:

Tarih.....imza