

BÖLÜM 4

KONJENİTAL HİPERİNSÜLİNİZMDE TANI VE TEDAVİ

Leyla Gizem BOLAÇ ÖZYILMAZ¹

GİRİŞ

Pankreasta bulunan β hücreleri tarafından salgılanan insülin sayesinde plazma glikoz seviyeleri fizyolojik aralıkta (63-99 mg/dl) tutulmaktadır(1). Hiperinsülinemik hipoglisemi (HI), plazma glikoz seviyesi düşükken uygunsuz insülin salınımı sonucu yenidoğan ve çocuklarda şiddetli ve kalıcı hipoglisemiye neden olmaktadır. Konjenital HI'de altta yatan moleküler mekanizmalardan sorumlu β hücrelerinden insülin salgılanmasının düzenlenmesinde rol alan 12 farklı gende (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, UCP2, HNF4A, HNF1A, HK1, PGM1 ve PMM2) mutasyon tariflenmiştir. Ayrıca HI'de glikoz seviyesinden bağımsız yüksek insülin salınımının lipoliz ve ketogenez üzerindeki inhibitör etkisi olduğundan hipoglisemi durumunda keton cisimciği oluşmadığından hipoglisemik beyin hasarı riskinde artışa neden olmaktadır. HI'nin hızlı teşhis ve tedavisi hipoglisemik beyin hasarı ve uzun vadeli nörolojik komplikasyonlardan kaçınmak açısından çok önemlidir. Özellikle moleküler genetikteki gelişmeler, görüntüleme teknikler (18F-DOPA pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi taraması), tıbbi tedavi ve cerrahi gelişmeler (laparoskopik ve açık pankreatektomi) HI'li hastalarda tanı ve tedavi yönetimini değiştirmiş olup prognozu iyileştirmiştir(1,2).

GENEL BİLGİLER

Konjenital HI'nin tahmini insidansı genel popülasyonda 28.000 ile 50.000 canlı doğumda 1 iken akraba evliliğinin sık olduğu popülasyonda 2700'de 1'e kadar çıkmaktadır (3,4).

Pankreatik β hücrelerinden insülin, insanlarda plazma glukoz seviyesine bağlı olarak sekrete edilmektedir. Glikoz, β hücrelerine glikoz taşıyıcıları ile girer ve adenosin trifosfat (ATP) oluşturmak için metabolize edilir(5). Bu süreçte ATP-adenosin difosfat (ADP) oranındaki artışla, ATP duyarlı potasyum (KATP) ka-

¹ Uzm. Dr., SBU Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, gizembolac@gmail.com

nalının kapanmasını tetikleyerek membran depolarizasyonuna neden olur. Bu depolarizasyon ile voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılır ve sitozolik kalsiyum artışı, insülin sekresyonuna yol açar. Bu yolaktaki defektler HI'ya neden olmaktadır(6).

KLİNİK PREZENTASYON

Konjenital hiperinsülinizm (HI) bir dizi spesifik genle ilişkilendirilmiş olmakla birlikte Beckwith-Wiedemann sendromu, Kabuki sendromu, Sotos Sendromu ve Turner sendromu gibi çeşitli genetik sendromlar da HI ile birliktelik göstermektedir. Monogenik formlarda ise insülin salgılanması ve β hücre gelişimi ile ilişkili genlerdeki mutasyon konjenital HI ile sonuçlanır. Monogenik HI'nın en yaygın ve şiddetli formu, KATP-HI olarak bilinen adenozin trifosfata duyarlı potasyum kanalının (KATP) işlev bozukluğundan kaynaklanır. KATP-HI, histolojik tipe göre de yaklaşık olarak eşit oranlarda bulunan fokal ve diffüz formlar olarak sınıflandırılabilir (2).

Adenozin trifosfata duyarlı potasyum kanalının (KATP) işlev bozukluğuna bağlı HI tanılı hastalar doğumu takibinden semptomatik olup gebelik yaşına göre doğum ağırlıkları fazladır (LGA) ve yüksek glukoz infüzyon hızı (GIH) >10 mg/kg/dk gerektiren ciddi hipoglisemileri vardır. Bununla birlikte, HI'nın klinik spektrumu geniştir ve hastalar normal doğum ağırlığı ile doğup minimum dekstroz desteğine ihtiyaç duyabilir veya bebeklik dönemi dışında da semptomatik olabilirler. Diffüz HI formuna sahip çocukların LGA doğma olasılığı daha yüksek olup GIH ihtiyaçları da daha fazladır(7). Buna karşılık, fokal HI'li çocukların yaklaşık %50'si LGA olup vakaların doğum sonrası taburcu olduktan sonra hipoglisemik nöbetlerle başvurma olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, klinik prezentasyon tek başına HI'nın diffüz ve fokal formlarını ayırt etmek için kullanılamaz(2).

TANI

Konjenital hiperinsülinizmin laboratuvar bulguları, saptanabilir insülin düzeyi ve/veya C-peptit, suprese beta-hidroksibutirat (BOHB), serbest yağ asitleri (FFA) ve hipoglisemi anında glukagona glisemik bir yanıtı içerir (Tablo 1).

Suprese BOHB ve FFA : İnsülin, lipoliz ve ketogenezi baskılayarak hipoglisemi anında düşük BOHB ve FFA seviyelerine neden olur. 1,8 mmol/L'den düşük BOHB konsantrasyonu, HI için yüzde 100'lük bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir [45]. 1,7 mmol/L'den düşük plazma FFA konsantrasyonu, sırasıyla yüzde 87 ve 100'lük bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir(8).

Tablo 1: Konjenital Hiperinsülinizm Laboratuvar Bulguları

Plazma Glukoz <50 mg/dl olduğunda	
Laboratuvar Test	Eşik Değer
Betahidroksibutirat	<1.8 mmol/L
Serbest yağ asitleri	<1.7 mmol/L
İnsülin	>2 microIU/mL
Saptanabilir C-peptit	>0.5 ng/mL
Glukagona Glisemik Yanıt	Glukagon uygulamasından sonra plazma glukozunda ≥ 30 mg/dL artış

Saptanabilir insülin veya C-peptit: Plazma glukozu <50 mg/dL (2,8 mmol/L) olduğunda, herhangi bir miktarda insülin saptanması anormaldir. Bununla birlikte insülin test ölçümündeki sınırlamalar ve değişken duyarlılık oranı göz önüne alındığında, saptanamayan insülin seviyesi HI'yı ekarte etmez(9). Hipoglisemi anında saptanabilir plazma insülininin HI için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla yüzde 82,2 ve yüzde 100'dür. Benzer şekilde $\geq 0,5$ ng/mL'lik C-peptit konsantrasyonu, azalan glukoz konsantrasyonlarına yanıt olarak insülin sekresyonunun uygun şekilde baskılanmadığının kanıtıdır. 0,5 ng/mL'den yüksek plazma C-peptit konsantrasyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla yüzde 88,5 ve yüzde 100'dür(8).

Glukagona glisemik yanıt: Glukagon uygulamasından sonra glukozda ≥ 30 mg/dL'lik bir artış, karaciğer üzerindeki aşırı insülin etkisini yansıttığı için HI'i göstermektedir. İnsülin hepatik glikojenolizi baskılar, bu da hipoglisemi anında karaciğerde uygun olmayan şekilde yüksek glikojen rezervlerinin olmasına neden olur. Bu eşiği kullanarak, bu testin HI'yı saptama duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla yüzde 89 ve yüzde 100'dür(8).

Hipoglisemi saptanan her yenidoğanlarda panhipopitüitarizm dışlanmalıdır.

İLAVE TANISAL DEĞERLENDİRME

Diazoksit tedavi denemesi: Diazoksit tedavisine yanıt verebilirlik, tipik olarak konjenital HI fenotiplerini ayırt etmek için başlangıç noktasıdır, çünkü diazoksit de yanıt vermeyenlerin prognozu daha kötü olup genellikle cerrahi gerektirmektedir(2).

Genetik test: Diazoksit de yanıt vermeyen tüm hastalar için, ABCC8 ve KCNJ11 genlerinin mutasyon analizi için, hızlı (dört ile yedi gün) geri dönüş süresi ile hizmet sunan bir laboratuvar kullanılarak derhal bir kan örneği gönderilmelidir. Diazoksit de yanıt vermeyen HI'li hastalar için genetik test şarttır çünkü bu çocuk-

ların yaklaşık yüzde 90'ında adenozin trifosfata duyarlı potasyum kanalı (KATP) mutasyon tespit edilmiş olup bunların yüzde 50'den fazlasında cerrahi ile iyileşen fokal formlar vardır. ABCC8 veya KCNJ11 genlerinde baba tarafından kalıtılan tek bir resesif mutasyon, fokal HI için yüzde 94'lük bir pozitif prediktif değere sahiptir. Genetik testlerden elde edilen bulguların yorumlanması, birçok mutasyonun yeni olması nedeniyle karmaşıktır(10).

Görüntüleme: HI tanısı alan çocuklarda pankreasın rutin olarak görüntülenmesi önerilmez. Fokal HI olduğundan şüphelenilen hastalar, 18-floro-L-3,4-dihidroksifenilalanin pozitron emisyon tomografisi (PET) taramasından geçirilebilir.

TEDAVİ

Akut tedavide plazma glukozunu normal aralığa getirmek için intravenöz (IV) bir dekstroz bolusu (2 mL/kg %10 dekstroz [vücut ağırlığının her bir kg'ı için 0,2 g dekstroz]) uygulanmalıdır. İntravenöz yol kolayca sağlanamıyorsa, HI olduğu bilinen çocuklarda glukozu hızla artırmak için kas içine (IM) 1 mg glukagon verilebilir. Tedaviyi geciktirmemek kaydıyla, dekstroz bolusu uygulanmadan önce teşhis amacıyla kan örneği ("kritik numune") alınmalıdır (Tablo 1). İlk dekstroz bolusu sonrasında GIH'ı 5-6 mg/kg/dk olan IV dekstroz infüzyonu başlatılmalı ve >70 mg/dL plazma glukozu elde edecek şekilde titre edilmelidir. İlk titrasyon, normal aralıkta stabil bir plazma glukozu sağlanana kadar hızlı bir şekilde yapılmalıdır (örn: Her 30-60 dakikada bir plazma glukozu ölçülmeli ve GIH buna göre ayarlanmalıdır). HI'lı bebekler genellikle >10 mg/kg/dk GIH'larına ihtiyaç duyar. Sıvı yüklenmesini en aza indirmek için, santral venöz kateter yoluyla daha yüksek konsantrasyonlarda dekstroz (%20-50) uygulanabilir. Glikoz infüzyon hızı yüksek ve çocuk kesin tedaviyi beklerken aşırı sıvı yüklenmesi söz konusuysa eş zamanlı sürekli IV glukagon infüzyonu (örn:1 mg/gün) düşünülebilir(9). Böylelikle GIH gereksinimi azaltılarak aşırı sıvı yüklenmesi önlenabilmektedir. Zayıf solubilitesi nedeniyle, glukagon IV yol ile uygulanmalıdır. Bu nedenle uzun vadeli bir tedavi seçeneği değildir. Çözünürlüğü iyileştirilmiş yeni formülasyonlar geliştirilmekte olup, böylece bir insülin pompası yoluyla deri altı uygulamaya izin vereceği düşünülmektedir(11).

Hipoglisemi nedenli takip edilen hasta klinik olarak stabil hale geldiğinde hipogliseminin nedenlerine yönelik bir teşhis değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmede hipoglisemi epizodu sırasında alınan "kritik numune" üzerinde gerçekleştirilen testlerle HI'nın doğrulanması (tablo 1), ardından diazoksit denemesi ve diazoksit verilen yanıtı ve genetik test sonuçlarına dayalı olarak HI tipinin belirlenmesidir.

Mevcut durumda bebeğin talebi üzerine beslenmesine ve/veya yaşa ve kiloya göre uygun miktarda beslenmesine izin verilmelidir. Benzer şekilde, daha büyük çocuklar yaşa uygun bir diyetle beslenmelidir. Güçlendirilmiş enteral ürünler gibi beslenme değişiklikleri tek başına HI tedavisi için yeterli değildir. Ayrıca, zorla beslemeler veya sürekli beslemeler, zayıf beslenme becerilerine ve uzun süreli beslenme isteksizliğine yol açmaktadır (12).

Diazoksit denemesinde ise HI teşhisi konulduktan sonra, çocuğun diazoksit yanıt verip vermediğini belirlemek amaçlı kullanılır. Bu deneme, terapötik fayda sağlayacağı gibi önemli fenotipik bilgileri de sağlamaktadır. Diazoksit, HI tedavisinde birinci basamak tercih olup HI tedavisinde mevcut tek oral ajandır. Sülfonilüre reseptörünün (SUR-1) bir agonisti, KATP kanalını açar ve insülin sekresyonunu inhibe eder. KATP mutasyonu olan HI'li çocukların çoğu, beta hücre plazma zarında SUR-1 ifade etmedikleri için diazoksit yanıt vermemektedir(13).

Diazoksit tedavisine başlangıç: Diazoksit 5 mg/kg/gün (veya GIH >10 mg/kg/dk gerektiren daha şiddetli vakalarda 10 mg/kg/gün) ile başlatılır. İlk dozdan iki-üç gün sonra hipoglisemi devam ederse, diazoksit maksimum 15 mg/kg/gün'e kadar titre edilmelidir (yetişkin için maksimum doz günde iki kez 500 mg). Sabit doz ile beş gün diazoksit tedavisi alırken IV dekstroz ihtiyacı yoksa ve full enteral besleniyorsa hastaya diazoksit yanıt testi uygulanmalıdır. Bu testte açlık sırasındaki hipoketotik hipoglisemiyi düzeltip düzeltmediğini belirlemek için dikkatle izlenen bir oral alımın durdurulması ile gerçekleştirilir. Bu teste "Safety fast protokol" denilmektedir. Bu protokol:

- **Test Başlangıcı:** Oral alım genellikle akşam yemeğinden sonra durdurulur.
- **İzlem:** Plazma glukozu >70 mg/dL (3,9 mmol/L) iken her üç saatte bir, varsa yatak başı plazma glukozu ve BOHB alınır.
- **Test Bitiş Noktası:** Aşağıdaki koşullardan herhangi biri karşılandığında test sonlandırılmalıdır:
 - Plazma glukozu <70 mg/dL (3,9 mmol/L)
 - Başucu plazma BOHB >2,5 mmol/L
 - Belirli bir süreye ulaşılması (<1 yaşındaysa 12 saat, >1 yaşındaysa 18 saat)
 - Çocuk nöroglikopeni semptomları geliştirmesi
- **Testin Yorumlanması:** Diazoksit yanıtı, safety fast protokol sırasında aşağıdaki glikoz ve/veya keton düzeyi ile tanımlanır (2):
 - Plazma glikozu ≥ 70 mg/dL'de tutulması veya
 - BOHB, plazma glukozu 50-60 mg/dL'nin altına düşmeden önce >2 mmol/L'ye yükselmesi diazoksit yanıtı HI olarak kabul edilir ve tedaviye devam edilir.

Diazoksitle yanıt veren çocuklar, evde kan şekeri takibi yapılarak diazoksitle güvenli bir şekilde taburcu edilebilir. Kapsamlı HI genetik testi, prognoza yardımcı olmak ve tedavi süresinin yanı sıra gelecekteki aile planlamasına rehberlik etmek için düşünülmelidir. Diazoksit ile görülen en sık yan etki, genç hastalarda solunum ve kardiyak komplikasyonlara yol açabilen sıvı yüklenmesidir(14). Diazoksit ile tedavi edilen yenidoğanlar ve bebekler de bu riski azaltmak için klorotiazid gibi bir diüretik almalıdır (Klorotiazid dozu 10-30 mg/kg/gün, ikiye bölünmüş dozlar halinde). Diazoksit ayrıca pulmoner hipertansiyon, hipertrikoz, mide bulantısı, iştah azalması ve nadir durumlarda beslenme intoleransı ile sonuçlanabilir. Raporlar, yenidoğanlarda diazoksit kullanımının artmış nekrotizan enterokolit riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmekle birlikte bu ilişkiyi daha iyi anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (15,16).

Tablo 2: Konjenital Hiperinsülinizmde Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç İsmi	Doz	Uygulama Şekli	Yan Etki
Diazoxide	5-15 mg/kg/gün 2 dozda	Oral	Sıvı retansiyonu, pulmoner hipertansiyon, hipertrikoz, nötropeni, trombositopeni, iştahsızlık, hiperürisemi
Klorotiazid*	10-30 mg/kg/ gün 2 dozda	Oral	Elektrolit anomalisi
Oktreotid	2-20 mcg/kg/ gün 6-8 saatte bir	Subkutan	Safra taşı, aminotransferaz yüksekliği, malabsorpsiyon, hipotiroidi, tromboz, nekrotizan enterokolit
Lanreotid	60-120 mg 28 günde bir	Derin Subkutan	Safra taşı, aminotransferaz yüksekliği, malabsorpsiyon, hipotiroidi
Glukagon	1 mg/gün Devamlı infüzyon	Intravenöz	Bulantı, kusma, nekrotik gezele eritem

*Klorotiazid, sıvı yüklenmesini önlemek için diazoksit ile yardımcı tedavi olarak verilir.

Diazoksitle yanıt vermeyen çocuklarda ise beş gündür devam eden diazoksit tedavisi kesilmeli ve hızlandırılmış genetik test yapılırken hipoglisemi IV dekstroz ile tedavi edilmelidir. GIH yüksekse ve sıvı yüklenmesi bir endişe kaynağıysa, gerekirse IV glukagon infüzyonu kullanılabilir. Diazoksitle yanıt vermeyen HI'lı çocukların yaklaşık %90'ı ABCC8 veya KCNJ11 genlerinde mutasyon taşıdığından ve bu çocukların bazılarında ameliyatla tedavi edilebilecek fokal bir HI

formu olduğundan, bu çocukların hepsinde genetik test zorunludur(10). 18-floro-L-3,4-dihidroksifenilalanin pozitron emisyon tomografisi (18F-DOPA PET) taraması, ameliyattan önce fokal lezyonları lokalize etmek için kullanılır(17,18). Fokal lezyonun cerrahi rezeksiyonu küratiftir. Bu nedenle fokal HI'li hastaların belirlenmesi ve lezyonun pankreasta lokalize edilmesi kür için kritik öneme sahiptir. 18F-DOPA PET taraması için endikasyonlar şunlardır:

- Fokal HI(ABCC8 veya KCNJ11 genlerinde baba tarafından kalıtılan resesif mutasyon) ile uyumlu genetik test
- Diazokside yanıt vermeyen HI'li bir çocukta negatif genetik analiz (Hiçbir mutasyonun tanımlanmadığı vakaların yanı sıra ABCC8 veya KCNJ11'de önemi bilinmeyen varyantları olan vakaları içerir.)
- Pankreatektomi gerektiren şiddetli HI

18F-DOPA PET taramaları, diazokside duyarlı HI olan veya ABCC8 veya KCNJ11'deki bialelik resesif mutasyonlar veya GCK'deki mutasyonlar gibi genetik testi yaygın hastalıkla uyumlu olan çocuklar için endike değildir. 18F-DOPA, pankreastaki nöroendokrin doku tarafından alınır. 18F-DOPA PET taraması, öncelikle fokal HI şüphesi olan çocuklarda fokal lezyonları lokalize etmek için kullanılmalıdır. Fokal HI'de, fokal lezyona karşılık gelen pankreasın belirli bir bölgesinde artan izleyici alımı vardır. Diffüz HI'da, izleyicinin pankreas boyunca tek tip alımı vardır. Çalışmalar, fokal lezyonların %90-100'ünün pankreasta doğru şekilde lokalize olduğunu göstermiştir(19-21). Bu taramanın geliştirilmesi, cerrahiden önce lezyonun doğru lokalizasyonuna izin vererek ve rezeke edilen pankreas boyutunu en aza indirerek, fokal HI'li çocukların tedavisinde önemli bir gelişmedir(19). Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi geleneksel görüntüleme, fokal lezyonları tespit edemez ve girişimsel radyoloji teknikleri invaziv olup lezyonların lokalize edilmesinde çok az etkilidir (22). 18F-DOPA PET taraması ile belirlenen fokal HI'li hastalar, lezyonun küratif olan cerrahi rezeksiyonuna tabi tutulmalıdır. Ayrıca fokal lezyonu cerrahi sırasında belirlemek amaçlı intraoperatif ultrason kullanılabilceği gibi fokal lezyonun tamamen rezeksiyonunu doğrulamak için ameliyat sırasında frozen kesit analizi gereklidir. Pankreatektomi uygulanan HI'li çocuklarla ilgili geniş bir çalışmada, fokal HI'li çocukların %97'si kısmi pankreatektomi ile tedavi edilirken çoğunluğun pankreaslarının %50'den daha azının çıkarıldığı raporlanmıştır (2,23).

Diazokside yanıt vermeyen diffüz HI'li çocuklar için bir sonraki adım, ya yoğun tıbbi tedavi denemesi ya da subtotal pankreatektomi planlanmasıdır. Yoğun medikal tedavi, subtotal pankreatektomi ile karşılaştırıldığında genellikle daha sık hipoglisemi riski ve ayrıca uzun süreli somatostatin analogu kullanımından

kaynaklanan yan etki riski mevcuttur. Bununla birlikte invaziv bir cerrahi prosedürde de totale yakın pankreatektomi ile gelen uzun vadeli diyabet ve egzokrin pankreatik yetmezlik riski mevcuttur. Bu çocukların tedavisi oldukça karmaşık olup hastanın klinik özelliklerine (örneğin, yüksek GIH ihtiyacı cerrahi yaklaşımı desteklemektedir) ve ailenin tercihlerine göre değişen risk ve yararlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir(2,24).

Diazokside yanıt vermeyen diffüz HI'li çocuklar için, yoğun tıbbi tedavi (Tablo2):

- **Enteral dekstroz:** Nazogastrik veya gastrostomi tüpü yoluyla sürekli bir enteral dekstroz infüzyonu uygulanır. Bu tipik olarak, maksimum GIH değeri 10 mg/kg/dk olan %20'lik bir dekstroz çözeltisinden oluşur(25). Bu yaklaşım, uzun süreli beslenme isteksizliği ile sonuçlanabilecek sürekli enteral beslenmeye tercih edilmektedir. Dekstroz infüzyonu çocuğun kalori ihtiyacının küçük bir kısmını karşılarken, beslenme ihtiyacının büyük bir kısmı aralıklı ağızdan beslenme ile karşılanır.
- **Somatostatin analogları:** Kısa etkili bir somatostatin analogu olan oktreotid, refrakter hipogliseminin kısa süreli tedavisinde etkili olup kullanımında taşifilaksi ve günde birden fazla subkutan enjeksiyon zorunluluğu vardır. Doz 2-20 mcg/kg/gün olup, her 6-8 saatte bir bölünmesi (bir yetişkin için maksimum toplam doz 500 mcg/gün) önerilmektedir(2,26). Oktreotid, yenidoğan bebeklerde mortalite riski olan nekrotizan enterokolite neden olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, sekiz haftalıktan küçük bebeklerde oktreotid çok dikkatli bir şekilde ve nekrotizan enterokolit için başka risk faktörü yoksa kullanılmalıdır. Diğer potansiyel yan etkiler arasında safra taşı, aminotransferaz yükselmeleri, malabsorpsiyon ve hipotiroidizm bulunmaktadır(27-29). Uzun etkili somatostatin analogu olan lanreotid aylık enjeksiyon şeklinde uygulamakta olup doz aralığı her 28 günde bir 60-120 mg'dır(30). Oktreotid ve lanreotidin yan etki profilleri benzerdir. Bunlar, HI tedavisinde ikinci basamak ajanlar olup sadece diazokside yanıt vermeyen çocuklarda kullanımları düşünülmelidir.

Diffüz HI için kullanılan diğer ilaçlar deneme aşamasında olup sınırlı başarı bildirilmiştir. Steroidlerin HI'da etkinliği yoktur ve HI için bir tedavi olarak kullanılmamalıdır. Nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri de denenmekte olup literatürde tedavi sonuçları çelişkilidir(31,32). Rapamisin(mTOR) inhibitörünün hedefi olan sirolimusun başlangıçta etkili bir tedavi olduğu bildirilmesine rağmen sonraki çalışmalarda etkinlik gösterilememiştir. Sirolimus tedavisinin immün yetmezlik riskinden dolayı kullanımı sınırlıdır (33-35).

KAYNAKLAR

1. Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017; 30(9); 69-87.
2. De León-Crutchlow DD, Stanley CA Congenital Hyperinsulinism. New York,USA: Springer International Publishing; 2019.
3. Yau D, Laver TW, Dastamani A et al. Using referral rates for genetic testing to determine the incidence of a rare disease: The minimal incidence of congenital hyperinsulinism in the UK is 1 in 28,389. *PLoS One.* 2020 Feb 1;15(2).
4. James C, Kapoor RR, Ismail D et al. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. Vol. 46, *Journal of Medical Genetics.* 2009;46(5):289-299.
5. Berger C, Zdziebło D. Glucose transporters in pancreatic islets. *European Journal of Physiology* 2020;472(9):1249-1272 <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02383-4>
6. Senniappan S, Arya V, Hussain K. The molecular mechanisms, diagnosis and management of congenital hyperinsulinism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):19-30.
7. Lord K, Dzata E, Snider KE et al. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: A review of 223 cases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013;98(11):1786-1789. doi:10.1210/jc.2013-2094
8. Ferrara C, Patel P, Becker S et al. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. *Journal of Pediatrics.* 2016;168:212-219. doi:10.1016/j.jpeds.2015.09.045.
9. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):763-769. doi:10.1016/j.beem.2013.06.005
10. Snider KE, Becker S, Boyajian L et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013 Feb;98(2); 1161-1169.
11. Hawkes CP, de Leon DD, Rickels MR. Novel Preparations of Glucagon for the Prevention and Treatment of Hypoglycemia. Vol. 19, *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):97. doi:10.1007/s11892-019-1216-4
12. Worth C, Hall C, Wilson S et al. Delayed Resolution of Feeding Problems in Patients With Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:143. doi:10.3389/fendo.2020.00143
13. Drash A, Volf F. Metabolism Clinical and Experimental Drug Therapy in Leucine-Sensitive Hypoglycemia. *Metabolism.* 1964;964;13:487-492. doi:10.1016/0026-0495(64)90133-7
14. Herrera A, Ellen Vajravelu M, Givler S et al. Prevalence of adverse events in children with congenital hyperinsulinism treated with diazoxide. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2018;103(12):4235-372.
15. Keyes ML, Healy H, Sparger KA et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with hyperinsulinemic hypoglycemia treated with diazoxide. *Pediatrics.* 2021;147(2):e20193202. doi:10.1542/peds.2019-3202
16. Prado LA, Castro M, Weisz DE et al. Necrotising enterocolitis in newborns receiving diazoxide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(3):306-310. doi:10.1136/archdischild-2020-319057
17. Ribeiro MJ, de Lonlay ; Pascale, Thierry Delzescaux et al. Characterization of Hyperinsulinism in Infancy Assessed with PET and 18 F-Fluoro-L-DOPA, *The Journal of nuclear medicine,* 2005;46(4):560-566.
18. Otonkoski T, Nä Ntö -Salonen K, Seppä M et al. Noninvasive Diagnosis of Focal Hyperinsulinism of Infancy With [18 F]-DOPA Positron Emission Tomography. *Diabetes.* 2006;55(1):13-18.
19. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR et al. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *Journal*

- of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007;92(12):4706-4711. doi:10.1210/jc.2007-1637
20. Laje P, States LJ, Zhuang H et al. Accuracy of PET/CT Scan in the diagnosis of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):388-393. doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.11.025
 21. Barthlen W, Blankenstein O, Mau H et al. Evaluation of [18F]fluoro-L-DOPA positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2008;93(3):869-875. doi:10.1210/jc.2007-2036
 22. Stanley CA, Thornton PS, Ganguly A et al. Preoperative Evaluation of Infants with Focal or Diffuse Congenital Hyperinsulinism by Intravenous Acute Insulin Response Tests and Selective Pancreatic Arterial Calcium Stimulation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004;89(1):288-296. doi:10.1210/jc.2003-030965
 23. Adzick NS, de Leon DD, States LJ et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg.* 2019;54(1):27-32. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.10.030
 24. Palladino AA, Stanley CA. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20(1):32-37. doi:10.1053/j.sempedsurg.2010.10.008
 25. Vajravelu ME, Congdon M, Mitteer L et al. Continuous intragastric dextrose: A therapeutic option for refractory hypoglycemia in congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(1):62-68. doi:10.1159/000491105.
 26. Hirsch HJ, Loo S, Evans N, Crigler JF, Filler RM, Gabbay KH. Hypoglycemia of infancy and nesidioblastosis. Studies with somatostatin. *N Engl J Med.* 1977;296(23):1323-1326. doi:10.1056/NEJM197706092962305
 27. Hawkes CP, Adzick NS, Palladino AA et al. Late presentation of fulminant necrotizing enterocolitis in a child with hyperinsulinism on octreotide therapy. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(2):131-136. doi:10.1159/000443959
 28. Laje P, Halaby L, Adzick NS et al. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(2):142-147. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00547.x
 29. McMahon AW, Wharton GT, Thornton P et al. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(1):26-31. doi:10.1002/pds.4144
 30. Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K et al. Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (Somatuline Autogel). In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011;96(8):2312-2317. doi:10.1210/jc.2011-0605
 31. Darendeliler F, Demirkol D, Bundak R et al. Successful Therapy with Calcium Channel Blocker (Nifedipine) in Persistent Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. Vol. 12, *London Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism.* 1999;12(6):873-878. doi:10.1515/jpem.1999.12.6.873
 32. Güemes M, Shah P, Silvera S et al. Assessment of nifedipine therapy in hyperinsulinemic hypoglycemia due to mutations in the *abcc8* gene. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2017;102(3):822-830. doi:10.1210/jc.2016-2916
 33. Szymanowski M, Estebanez MS, Padidela R, Han B et al. MTOR inhibitors for the treatment of severe congenital hyperinsulinism: Perspectives on limited therapeutic success. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2016;101(12):4719-4729. doi:10.1210/jc.2016-2711.
 34. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N et al. Sirolimus Therapy in Infants with Severe Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(12):1131-1137. doi:10.1056/NEJMoa1310967.
 35. Banerjee I, de Leon D, Dunne MJ. Extreme caution on the use of sirolimus for the congenital hyperinsulinism in infancy patient. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):70. doi:10.1186/s13023-017-0621-5