

Respiratuar Distres'li Prematüre Bebeklerde Kordon Kanı İnsulin, Glukoz ve Kortizol Düzeyleri

CORD BLOOD INSULIN, GLUCOSE AND CORTISOL LEVELS IN PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS

Prof.Dr.Nuran GÜRSES, K.SARIOĞLU.K.BAYSAL, A.ALVUR,
Doç.Dr.Şükrü KÜÇÜKÖDÜK, S.ACAR, H.KOÇ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. SAMSUN

ÖZET

Doğum ağırlıkları 1000-2000 gm ve gebelik yaşı 28-36 hafta arasında değişen 20 respiratuar distres'li bebeğin kordon kanında insülin, glukoz ve kortizol düzeyleri incelendi. Gebelik yaşı bu gruba uyan 20 bebek kontrol grubu olarak alındı. Respiratuar distres'li bebek/erde kordon kanı insülin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($P<C.01$). Buna karşın aynı bebeklerde kordon kanı glukoz ve kortizol düzeylerinde kontrol grubu diğerlerine kıyasta istatistiksel olarak önemli bir değişikliğin olmadığı görüldü.

Çalışmamızda sonuçları, respiratuar distres'li bebeklerde kordon kanı insülin düzeyinin erken tanı 'da yararlanılabilecek bir yöntem olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Respiratuar Distres. İnsulin. Glukoz ve Kortizol

T Klin Araştırma 1991 9:356-361

SUMMARY

In this study insulin, glucose and Cortisol levels of the cord blood have been studied in 20 premature infants with birth weight of 1000-2000 gm and 28-36 weeks of gestational age. Twenty infants with similar gestational ages compromised the control group. Insulin levels of the study group were significantly higher than of the control group ($P<0.01$). Where as glucose and Cortisol levels did show any significant change.

The results of this study show that insulin level in the cord blood could be useful in the early diagnosis of respiratory distress.

Key Words: Respiratory Distress. Insulin. Glucose and Cortisol

Turk.I Resc Med Sci 1991. 9:356-361

Respiratuar distres güümüizdeki teknik ilerlemelere rağmen, yenidoğan dönemi hastalıkları arasında önemli bir problem olma özelliğini korumaktadır. Yenidoğan mortalitesine neden olan etmenlerin basında respiratuar distres sendromu gelmektedir. Hastalığın patofizyolojisi hakkındaki bilgilerin artması ile etkin klinik yaklaşımlar mümkün olacaktır. Risk altındaki bebeğin erken tanısının önemi vurgulanmaktadır (1,2).

(İeliş Tarihi: 19.6.1989

Kahul Tarihi: 12.10.1990

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Nuran GÜRSES
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AHD). SAMSUN

Günümü/de respiratuar distres sendromu tedavisinde akciğer prematüreliliğini önleyen ajanların yanısıra, akciğer gelişimini hızlandıran ajanların uygulanması önerilmektedir. Petal akciğer matürasyonunun kortikosteroid, tiroksin, siklik adenozin monofosfat ve estrojenlerle hızlandırıldığı gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda insülin'in akciğer matürasyonunu inhibe edici etkisinin gösterilmesi, respiratuar distres sendromu, insülin ilişkisinin olabileceğini düşündürmüştür (3,11).

Fetal immatürite riski olan gebeliklerde amniyotik sıvı insülin düzeyinin saptanmasının önemli olabileceği bildirilmiş, bu konuda yapılacak çalışmalarla konuya açıklık getirilebileceği üzerinde durulmuştur (12).

Respiratuar distres sendromlu yenidoğan bebeklerde insulin düzeyini araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Çalışmada ayrıca insulin düzeyine etkili olabilecek kortizol ve glukoz düzeyleri de çalışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız; Kasım 1986-Kasım 1987 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisi ile Samsun Doğumevinde doğan toplam 40 prematüre bebekte yapılmıştır. Tüm bebeklerden doğar doğmaz kordon kanı alındı. Daha sonra bebekler respiratuar distres belirtilerinin ortaya çıkması yönünden izlendi. Doğumhancde bebeğin Apgar değeri, cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum şekli belirlendi. Annelerde gebelik toksemisi ve erken membran rüptürü öyküsü araştırıldı. Gebelik yaşı, Dubovilz kriterleri ve annenin son menstruasyonuna göre tayin edildi (13). Respiratuar distres tanısı doğumdan sonraki ilk sekiz saat içinde aşağıdaki kriterlere göre konuldu.

- Dispne
- Takipne
- İnleme, hırıltı
- Burun kanatlarının solunuma katılması
- Retraksiyonvarlığı
- Siyanoz
- Dinlemekle yetersiz havalanma ve ince railer
- Akciğer grafisindeki bulgular (Akciğer grafisinde granuler retikuler görünümde artma, atelektazi ve infiltrasyon olumlu bulgu kabul edildi).

Çalışma grubunu 20 respiratuar distres'li premature bebek oluşturdu. Aynı şartlarda doğan 20 bebek kontrol grubu olarak alındı. Yukarıda belirtilen kriterlere uymayan diğer respiratuar distres nedenleri, bilinen diabeti olan annelerin çocukları ve annelerine kortikosteroid verilmiş bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Alınan kan örnekleri serumu ayrılarak çalışma yapıncaya kadar 120°C'de saklandı. İnsulin, kortizol, glukoz düzeyleri aşağıda belirtilen yöntemlerle çalışıldı, insulin düzeyi Diagnostic products Corporation (DPC) firmasının Cota-A-Counl insulin Cat No TKINI kiti ile Radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle tesbit edildi (14,15) (Kullanılan yöntemde insulinin normal değeri 5-35 u,ü/ml).

Kortizol düzeyi, Baxter Travenol Diagnostic Inc (Dadc) firmasının Gamma CoatTM 1 Cortisol Radioimmunoassay kit Cat No. CA 529, CA-459 ile Radioimmunoassay yöntemi kullanılarak tayin edildi (16) (Kullanılan yöntemde kortizol'un normal değeri 7-25 u.g/dl).

Glukoz düzeyi, Sclavo firmasının Glu-ciuel Cat. No 810023 kiti ile enzimatik yöntemle belirlendi (17) (Kullanılan yöntemde glukozun normal değeri 60-110mg/dl).

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Student t testi uygulandı (18).

SONUÇLAR

Respiratuar distres sendromlu prematüre bebeklerde ağırlık ortalaması 1468,5 ±66,5 gm (değişme sınırları 1000-2000 gm) bulundu. Kontrol grubu ortalama ağırlığı 1722 ±65,8 gm (değişme sınırları 1150-2100 gm) idi. İki grubun ağırlık ortalaması karşılaştırıldığında arada istatistikli olarak anlamlı fark vardı (P < 0.01) (Tablo 1).

Dubovilz kriterleri ile, annenin son menstruasyonuna göre saptanan gebelik yaşı, hasta grubunda 28-36 hafta arasında (ortalama 32±0.5 hafta) değişiyordu. Kontrol grubunda gebelik yaşı 29,9±0,4 hafta (değişme sınırları 30-36 hafta) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Erkek/kız oranı RDS'lu grupta 12/8, kontrol grubunda 11/9 idi. RDS'lu prematüre bebeklerin dört tanesi sezeryanla (%20), diğerleri spontan vaginal yolla doğmuştu. Sezeryan doğumların ikisi mükerrer idi. Hasta grubunda bir vakada ikiz doğum vardı.

RDS'lu bebeklerden sekizi eksitus (%40) oldu. Gebelik yaşı 26-28 hafta arasında mortalite %100, 29-33 haftada %36, 34 haftada ve daha fazla gebelik yaşına sahip bebeklerde %40 idi..

Tablo 1. RDS'lu Prematüre Bebeklerin Ağırlık Ortalamasının, Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	n	X	SX	t	P
RDS Ağırlık	20	1468.5	66.5		
Kontrol Ağırlık	20	1722	65.8	-2.708	p<0.01

Birinci dakika apgar skoru ortalaması RDS'lu bebeklerde $5,2 \pm 0,4$ (değişme sınırları 3-7) olarak saptandı. RDS'lu prematüre bebeklerde Silverman skoru $8,8 \pm 0,2$ (değişme sınırları 7-10) idi.

Akciğer grafisi elde edilen 13 RDS'lu prematüre bebekten sekizinde (%61) tanıya yardımcı olabilecek olumlu bulgu vardı. 20 RDS'lu prematüre bebekten 13'ünde (%65) akciğer dinleme bulguları olumlu idi. Hastalarımızda erken membran rüptürü ve gebelik toksemisi öyküsü yoktu.

Ortalama kordon kan insülin düzeyi RDS'lu bebeklerde $23,4 \pm 3,2$ u.ü/ml (değişme sınırları 3,7-45,4 jxü/ml) kontrol grubunda $6,2 \pm 1,1$ u.tü/ml (değişme sınırları 1,3-19,6 u.ü/ml) idi. Aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($P < 0,01$) (Tablo 2).

RDS'lu prematüre bebeklerin ortalama kordon kanı kortizol düzeyleri $22,2 \pm 5,3$ mg/dl (değişme sınırları 1,9-81,5 mg) kontrol grubunun ise $28,2 \pm 4,5$ mg/dl (değişme sınırları 3,5-65,5 mg) olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P > 0,01$) (Tablo 3).

Kordon kanı glukoz düzeyi ortalaması RDS'lu prematüre bebeklerde $60,9 \pm 8,1$ mg/dl (değişme sınırı 22,2-141,9 mg/dl, kontrol grubunda $60,4 \pm 5,5$ mg/dl (değişme sınırı 20,2-133,8 mg/dl) idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P > 0,01$) (Tablo 4).

Tablo 2. RDS'lu Bebeklerin Kordon Kanı İnsülin Düzeylerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	n	X	S	t	p
Hasta	20	23.4	3.2		
İnsülin	20	23.4	3.2	5.171	$p < 0.01$
Kontrol	20	6.2	1.1		
İnsülin					

Tablo 3. RDS'lu Bebeklerin Kordon Kanı Kortizol Düzeylerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	n	X	S	t	p
Hasta	20	22.2	5.3		
Kortizol				-0.868	$p > 0.01$
Kontrol	20	28.2	4.5		
Kortizol					

Tablo 4. RDS'lu Bebeklerin Kordon Kanı Glukoz Düzeylerinin, Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	n	X	S	t	P
RDS	20	60.9	8.1		
Glukoz				-0.045	$p > 0.01$
Kontrol	20	60.4	5.5		
Glukoz					

Gestasyonel yaş ve insülin değerleri arasında, gruplar arasında korelasyon saptanmadı. Silverman skoru ile insülin düzeyleri ve Apgar skoru ile insülin düzeyleri arasında ilişki görülmedi.

TARTIŞMA

Yenidoğan bebeklerin respiratuar distres sendromu hakkında klinik ve laboratuvar çalışmaları her geçen gün artmakta ve bu konunun anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. RDS'lu tedavi ve önlenmesindeki gelişmelere karşın perinatal mortalite ve morbidite açısından hala önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı düşük olan yenidoğanda RDS daha sık görüldüğü bilinmektedir. Ratner ve arkadaşları (19) yaptıkları bir çalışmada, RDS'lu bebeklerin ortalama doğum ağırlıklarını 1565 gm. gebelik yaşını ise 31 hafta bulmuşlardır. Fujivara ve arkadaşları (20), RDS'lu on bebekte yaptıkları çalışmada ortalama doğum ağırlığını 1552 ± 104 gm. gebelik yaşını $30,2 \pm 0,6$ hafta olarak saptamışlardır. RDS'lu 20 bebeği içeren çalışmamızda ise doğum ağırlığının $1468,5 \pm 666,5$ gm. ve gebelik yaşının $32 \pm 0,5$ hafta olduğu görülmüştür.

RDS'nun görülmesini etkileyen bir diğer faktör cinsiyettir. Erkek çocuklarda kızlara oranla RDS görülme sıklığının 1,8-2 kat fazla olduğu vurgulanmıştır (21,22). Hastalarımızda bu oran literatürde belirtilen değerlere kıyasla düşük bulunmuştur (1,5).

Respiratuar distres sendromunda risk faktörlerinden biri de sezeryanla doğumdur. Bu bebeklerde RDS görülme sıklığı %4'tür. Doğum eylemi başlamadan önce yapılan sezeryanlarda bu riskin özellikle yüksek olduğu bildirilmektedir (2,21,22,23). Worthington ve arkadaşları (24)

doğum eylemi ile birlikte annede yükselen maternal glukokortikoidlerin akciğer matürasyonunu artırıcı etki gösterdiğini ve doğum eylemi başlamadan yapılan sezeryanlarda bu fizyolojik hormonal stimülüsün ortadan kalktığını ileri sürsüşlerdir. Çalışmamızda hasta grubunda sezeryanla doğum oranı %20 olup, bu vakalardan ikisinde (%10) mükerrer sezeryan şeklinde idi. Bu bebeklerde RDS ortaya çıkmasında doğum şeklinin etkili olabileceği düşünüldü.

Perinatal asfiksünün RDS'unun görülme sıklığını artırdığı bilinmektedir (2,21,22,23). Asfiksünün değerlendirilmesinde sıklıkla Apgar değeri kullanılmaktadır. Bu değerlendirmede 8-10 arası bir değer çoğunun iyi durumda olduğunu, 4-7 arası çocuğun yakından takip edilmesi gerektiğini 4'ün altındaki değerler ise bebeğin durumunun ciddi olduğunu göstermektedir. Puanı 8'in altında olan bebeklerin özel bakım ve izlenimi gerekmektedir (22). Hastalarımızın birinci dakikadaki Apgar değeri 3-7 arasında değişmekte idi.

Respiratuvar distres sendromunda, klinik ve patolojik teşhis kriterleri kesin değildir (21). Hastaların değerlendirilmesi ve takibinde Silverman değeri kullanılmaktadır. Değerlendirmede yedi puan ve üzeri şiddetli respiratuvar distres olarak kabul edilmektedir (22). Vakalarımızın Silverman değeri 7-10 arasında olup, hastalarımızın ciddi respiratuvar distres tablosunda olduğunu göstermektedir.

Akciğer fizik ve radyolojik incelenmesinde RDS'u tanısında önemlidir. Dinlemekle yetersiz havalanma ve ince railer olumlu bulgu olarak kabul edilir. Akciğer grafisindeki tipik bulgular; retiküler granüler görünümde artma, küçük atelektaziler, hava bronkogramları ve her iki akciğer sahasında yaygın dansite artmasıdır (2,21,22). Gebelik yaşı ilerlemiş bebeklerde, erken ventilasyonun uygulandığında tipik radyolojik bulguların görülmediği bildirilmektedir (2). Hastalarımızdan %61'inde akciğer grafisi RDS'u ile uyumlu değişiklikler gösteriyordu. Akciğer grafisindeki değişiklikler retiküler granüler görünümde artma ve atelektaziler şeklinde idi. Akciğer grafileri tipik olmayan bebeklerin gebelik yaşının diğerlerine oranla daha yüksek olması literatürü desteklemektedir. Erken membran rüptürünün RDS'unun görülme sıklığını

azalttığı ileri sürülmektedir (2). Çalışmamızdaki hastalarda RDS riskini azaltan böyle bir faktör saptanmamıştır.

Intrauterin hayatta glukozun plasentayı geçebilmesine karşın insulinin plasentayı geçemediği bildirilmiştir (25). Bu nedenle diyabetik anne çocuklarında fetal hiperglisemi ve bunun sonucunda da fetusta sekonder hiperinsulinemi gelişmektedir (26). Diyabetik anne çocuklarında RDS'u görülme sıklığının yüksek olması son yıllarda dikkatlerin insulin ile RDS'u arasındaki ilişkiye çekilmesine neden olmuştur. Ancak insulinin RDS'luu bebeklerdeki rolü hakkındaki bilgiler oldukça kısıtlı ve çelişkilidir. Smith ve arkadaşları (10) tarafından, kortizolün, tavşan fetal akciğer hücre kültürlerinde sürfaktan sentezine stimulan etkisinin, insulin tarafından inhibe edildiğinin gösterilmesi üzerine akciğer gelişimini geciktiren majör faktör olarak hiperinsulinemi gündeme gelmiştir.

Alveolleri döşeyen ve yüzey gerilimini azaltan sürfaktanın yapısındaki en önemli eleman lesilindir. Yapılan bir çalışmada amniyotik sıvı lesitin ve insulin düzeyleri arasında belirgin bir ters orantının mevcut olduğu bulunmuş ve yüksek insulin düzeylerinin lesitin sentezini inhibe ettiği ileri sürülmüştür (12).

Reiher ve arkadaşları (27), 1984'de insuline bağımlı diyabetik annelerde yaptıkları çalışmada kordon kanı insulin düzeyi ile RDS arasında bir ilişkinin olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Bistritzer ve arkadaşları (3) da 14 RDS'lu bebek kordon kanı insulin düzeyini incelemişler ve RDS'unda insulin düzeyinin kontrol grubundan yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak çalışma grubundaki bebeklerin dördünün annelerinin deksametazon alması bu konu ile bazı tereddütlere neden olmuştur. Respiratuvar distres sendromlu prematüre bebekleri içeren çalışmada hastalarımızın kordon kanı insulin düzeyi $23,4 \pm 3,2$ miü/ml. kontrol grubunda ise $6,2 \pm 1,1$ miü/ml. olup oradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($P < 0,01$). Çalışmamız bu sonuç ile Bistritzer ve arkadaşlarının çalışmalarını destekler niteliktedir. Çalışma grubundaki annelerin kortikosteroid almamış olması, bu konuya açıklık getirmiştir. Bistritzer ve arkadaşları aynı çalışmada RDS şiddetiyle hiperinsulinemi arasında bir ilişki saptayamamışlardır.

Çalışmamızda RDS'unun şiddetiyle insulin düzeyi arasında bir ilişkinin olmadığı desteklenmiştir.

Pankreas beta hücrelerinden insulin salınması karmaşık bir mekanizma ile olmaktadır. Glukoz insulin salgılanmasını arttırır. Kortizol ise protein katabolizmasını arttırdığı için plazma amniosit düzeyini yükseltir ve onun aracılığı ile insulin salınmasını hızlandırır (28). Son yıllara kadar fetusun tüm enerji gereksinimini anneden geçen glukozdan sağladığı ve fetusun glukoz oluşturmadığı düşünülmekte idi (29). Fetusun sınırlı ölçüde glukoneogenez yapabildiği (30,31) ve hamileliğin ikinci ayında fetusun karaciğerinde glukoneogenezin dört enziminin mevcut olduğu gösterilmiştir (32). Fetus ve yenidoğanda glukoz etkisiyle insulin salınımı yavaştır. Amniositlerin insulin salınımına etkisi glukozdan daha fazladır (33,34,35). Yaşamın ilk birinci ve ikinci haftasında glukoz değişikliklerine insulin cevabı oldukça tembeldir. Bu intrauterin hayatta ve yenidoğanda endokrin sistemin immatür olmasıyla izah edilmiştir (29).

Hastalarımızın glukoz ve kortizol düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (Tablo 3-4). Bistritzer ve arkadaşları (3) çalışmalarında, insulin düzeyindeki yüksekliğin hiperglisemi ve hiperkortizolime bağlı olmadığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamız kortizol ve glukoz değerlerinin kontrol grubundan önemli bir yükseklik göstermemesi bu düşüncüyü desteklemiştir.

Respiratuar distres sendromlu prematüre bebeklerde kordon kanı insulin, glukoz, kortizol düzeylerini araştırdığımız çalışmamız sonucunda; RDS'unun erken tanımlanmasında kordon kanı insulin düzeyinin yardımcı bir kriter olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Piekkala P, Kero P, Sillanpaa M, et al: growth and development of infants surviving respiratory distress syndrome: A 2-year follow-up. *Pediatrics* 1989, 79:529.
- Stark AR, Frantz OI: Respiratory distress syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1986, 33:533.
- Bistritzer T, Itersiana I, Hagsteln R, et al: Cord blood insulin concentration in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1986, 108:293.
- Liggings GC, Howie RN: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972, 50:515.
- Kotas RV, Avery MI: Accelerated appearance of pulmonary surfactants in the fetal rabbit. *J App Physiol*, 1971, 30:358
- Cueslas RA, Lindall A, Engeli RR: Low thyroid hormones and respiratory distress syndrome of the newborn. *N Engl J Med* 1976, 295:297.
- Mashiach S, Barkai G, Sack J: Enhancement of fetal lung maturity by intraamniotic administration of thyroid hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1978, 130:289.
- Hallman M: Induction of surfactant phosphatidylglycerol in the lung of fetal and newborn rabbits by dibutylryl adenosine nonophosphat. *Biochim Biophys Res Comm* 1977, 77:1094.
- Groth PW, LeMaire MW, Monkus EF: Plasma estradiol concentration in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1973, 83:851.
- Smith BT, Giroud CUP, Robert M, et al: Insulin antagonism of Cortisol action on lecithin synthesis by cultured fetal lung cells. *J Pediatr* 1975, 87:953.
- Gross J, Smith CIVV: insulin delays the morphologic maturation fetal rat lung in vitro. *Pediatr Res* 1977, 11:515.
- Draisy TF, Gagneja GL, Thiberci RJ: Pulmonary surfactant and amniotic fluid insulin. *Obstet Gynecol* 1977, 50:197.
- Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C: Clinical assessment of gestational age in newborn infant, *J Pediatr* 1970, 77:1.
- Yalow RS, Berson SA: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960, 39:1157.
- Kehlet H, Binder CI: *Clin Endocr Metab* 1973, 36:330.
- Yalow RS, Berson SA: In *Principles of competitive protein binding assay* Odell and Daughaday (eds). Philadelphia: JB Lippincott CO Ch. 1971, 1.
- Bermeyer H: *Methods of Enzymatic Analysis*. New York: Verlag Chemie Associated Press 1974, pp.1196.
- Sümbüloğlu K: Sağlık Bilimlerinde araştırma Teknikleri ve İstatistik. Ankara: Matış Yayınları 1978, s.216.
- Rainer I, Hernandez J, Accurso F: Low peak inspiratory pressures for ventilation of infant with hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1982, 100:802.
- Fujivara T, Chida S, Watabe Y, et al: Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease, *lancet* 1980, 1:55.
- Schaffer A.I: *Disease of the newborn*. Ixmdon: WB Saunders Co 1984, pp. 133-17.

22. Tuncer M: Uyalen membran hastalığı, Katkı 1983,4:1000.
23. Vaughan VC, Berhman ER: Textbook of Pediatrics Philadelphia: WB Saunders Co 1983, pp.322-416.
24. Worthington D, Maloney GHA, Smith BT: Fetal lung maturation. I. Mode of onset of premature labor; influence of premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1977, 49:275.
25. Spellacy WN, Goetz FC, Greenberg BZ, et al: Human placental gradient for plasma insulin and blood glucose. Am J Obstet Gynecol 1964, 9:753.
26. Bourbon JR, Farrell PM: Fetal lung development in the diabetic pregnancy. Pediatr. Res 1985, 19:253.
27. Reither VH, Fuhrman K, et al: Der Einflubdes Kohlenhydrats of {Wechsels Während der Schwangerschaft insulin ablaggigr diabettkerinnen auf das Neugeborone. Zbl Gynakol 1984,106:524.
28. Kayalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. İkinci baskı, Cilt 3, Ankara: Nüve Batbaası 1983, s.1938-70.
29. Ogata ES: Carbonhydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glocoregulation. Pediatr Clin North Am 1986, 33:25.
30. Bossi E, Greebner RE: Sources of blood glucose in the rat fetus. Pediatr Res 1972. 6:765.
31. Goodner CG, Conway MJ, Werbach JN: Relation between plasma glucose levels of mother and fetus during maternal hyperglycemia and fasting in the rat. Pediatr Res 1969,3:121.
32. Greengrad O: Enzymatic differantiation of human liver comparison with the rat model. Pediatr Res 1977,11:669.
33. Grasso S, Messina A, Distefano G, et al: Insulin secretion in the premature infant. Response to glucose and aminoacids. Diabetes 1973, 22:349
34. Lilien LD, Rosenfield RL, Baccaro MM, et al: Hyperglycemia in stressed small premature neonates. J Pediatr 1979,94:454.
35. Andronikou S, Hanning I: Parantral nutrition effect on serum insulin in the preterm infant. Pediatrics 1987, 80:693.