

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA BİR RİSK ETMENİ OLARAK NEONATAL HİPOGLİSEMİ

Betül MAZLUM * , Berna PEHLİVANTÜRK ** , Kader KARLI OĞUZ ***

ÖZET

Neonatal hipoglisemi, otizm spektrum bozukluğunun (OSB) da içinde olduğu çeşitli nörogelişimsel sorunlar için bir risk etmeni olarak bildirilmektedir. Bu yazıda doğum sonrasında hipoglisemi öyküsü olan ve erken çocukluk döneminde OSB tanısı alan 2 erkek hastanın kliniğinden bahsedilecek ve olası patogenetik süreçler tartışılacaktır. Glutamat, beyinde bulunan en önemli eksitatuar nörotransmitterdir ve eksitotoksiste, perinatal beyin zedelenmelerinde önemli bir aracı mekanizma olarak anılmaktadır. Hipoksi, iskemi, hipoglisemi, kern ikterus ve travma gibi çeşitli perinatal etkenler beyinde sinaptik fonksiyonun zedelenmesine ve hücre dışında aşırı glutamat birikimine dolayısı ile bu hücrelerin aşırı uyarımına neden olabilir. Glutamat reseptörleri/iyon kanal komplekslerinin bu aşırı uyarımının ortamda kalsiyum artışına ve apoptoz veya nekroz ile sonuçlanabilecek patogenetik mekanizmalara yol açabileceği söylenmektedir. Hipoglisemiye ikincil olarak tetiklenmiş olabilecek apoptotik bazı süreçler postnatal dönemdeki nöronal apoptotik mekanizmalarda normalden sapmaya ve OSB belirtilerinde önemli bazı nöronal döngülerde kritik öneme sahip nöron gruplarında apoptoza neden olabilir. Bu teori OSB'na ilişkin nöronal görüşler ile de örtüşmektedir.

Anahtar sözcükler: Otizm, hipoglisemi, eksitotoksiste, glutamat

SUMMARY: NEONATAL HYPOGLYCEMIA AS A RISK FACTOR IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Neonatal hypoglycemia is reported to be one of the risk factors for neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorder (ASD). We present two boys with history of neonatal hypoglycemia and diagnosed as ASD at early childhood. The pathogenetic processes which might be leading to the maldevelopment of central nervous system will also be reviewed. Glutamate is the most important excitatory neurotransmitter in the brain and excitotoxicity is blamed as the major mechanism for the perinatal brain injury. Perinatal complications such as hypoxia, ischemia, stroke, kernicterus and trauma might result with disruption of the synaptic function, accumulation of glutamate in the extracellular space and overexcitation of these neurons. It is hypothesized that the overexcitation of glutamate receptor/ion channel complexes lead to the accumulation of calcium and pathogenetic mechanisms which might result with apoptosis and necrosis. These processes secondary to the hypoglycemia might deviate the postnatal programmed neuronal apoptosis from its normal course of development and might damage some neuronal groups critical for the normal functioning of circuits disrupted in the pathogenesis of ASD. This opinion overlaps with the current neuronal hypotheses for ASD.

Key words: Autism, hypoglycemia, excitotoxicity, glutamate

GİRİŞ

Neonatal hipoglisemi klinik olarak hastalarda hiçbir kalıcı probleme yol açmayabileceği gibi otizm spektrum bozukluğu (OSB) belirtilerinin de içinde olduğu çeşitli nörogelişimsel problemler için bir risk etmeni olarak bildirilmiştir (Yalnızoğlu ve ark. 2007). Yenidoğan grubu, diğer pediatrik ve erişkin hasta grubuna kıyasla hipoglisemi sonucu oluşabilecek nöronal hasar bakımından daha fazla risk altındadır (Zhou ve ark. 2008). Yazında hipoglisemiye ikincil gelişmiş, ağırlıklı olarak paryetal ve oksipital lobların

etkilendiği yaygın kortikal ve subkortikal beyaz cevher lezyonları bildirilmektedir (Barkovich ve ark. 1998, Wong ve ark. 2013). Hipoglisemik hasara ortamda biriken aşırı glutamat miktarı ile tetiklenen eksitotoksik mekanizmaların aracılık ettiği iddia edilmektedir (Johnston 2005).

OSB, oldukça sık görülen gelişimsel sorunlardan biridir ve prevalansı çalışmadan çalışmaya farklı olmakla beraber %0.6-2.6 arasında değişkenlik göstermektedir (Kim ve ark. 2011, Elsabbagh ve ark. 2012, Blumberg ve ark. 2013). OSB'nun nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber genetik, çevresel ve immünolojik etmenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöryel bir

*Uzm Dr, İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul.

**Prof Dr, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

***Prof Dr, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

MAZLUM VE ARK.

bozukluk olduğu hipotezi destek görmektedir (Essa ve ark. 2013). Eksitotoksikite ve oksidatif stres, bu farklı risk faktörlerini modüle edebilecek potansiyel mekanizmalar olarak öne sürülmektedir (Essa ve ark. 2013).

Burada doğum sonrasında hipoglisemi öyküsü olan, beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bununla uyumlu sekel lezyonları görülen ve 33 aylıkken OSB tanısı alan bir erkek vakadan ve aynı cinsiyette erkek dizigot ikiz kardeşi sağlıklı gelişim gösteren, erken doğum öyküsüne ek olarak neonatal hipoglisemi öyküsü olan ve OSB tanısı konulan diğer bir erkek çocuk hastadan bahsedilecektir. Bu vaka örneklerinden yola çıkarak OSB'nda risk etmeni olarak hipoglisemiden ve buna eşlik ettiği düşünülen eksitotoksik süreçlerden söz edilecektir.

VAKA-1

Hasta, annenin ilk ve ikiz gebeliğinden 2. yaşayan çocuk olarak dünyaya gelmiş. Ailede benzer bir hastalık tarif edilmemektedir ve anne ile baba arasında akrabalık öyküsü yoktur. Sezaryen ile 26 haftalık olarak ve 1600 gr ağırlığında dünyaya gelen hastada doğum komplikasyonu olarak solunum sıkıntısı meydana geldiği, kan şekerinin çok fazla düştüğü söylenmiş. 20 gün süre ile küvözde kalmış. Hasta, 16 aylıkken yürümüş, 1 yaşında kelimeleri, 18 aydan sonra cümleleri başlamış. Annesi, hastanın 5-6 aylık iken boş baktığını ve seslere tepki vermediğini fark etmiş. Daha sonra hastada hareketlilik ön plana çıkmış. Oyuncaklardan çok su şişesi, el feneri gibi nesnelere ilgilenirmiş. Çamaşır makinasını izler, arabanın tekerleklerini seyredirmiş. Reklamlara ve müzik kanallarına düşkünmüş. El becerileri zayıfmış. Beş yaşında iken yapılan psikometrik değerlendirmesinde standart test alamamış ve sözel becerilerinin sınırlı olduğu, göz temasının sınırlı olduğu, dönen ve renkli objelere ilgili olduğu gözlenmiş. Hastada ekolali, perseveratif davranışları ve obsesif-kompulsif davranışları gözlenmiş.

Otizm spektrum bozukluğu tanısı konulduktan sonra hastada yapılan kan-idrar aminoasit kağıt kromatografisi tetkikinde metabolik bir hastalık ile uyumlu bir görünüm saptanmamış. Beyin MRG'sinde, özellikle hemisferlerin posterior kısmında periventriküler beyaz cevherde doku kaybına neden olan sekel lezyonlar mevcutmuş. Hastanın son ruhsal durum muayenesinde hala konuşma gecikmesi mevcuttu. Göz teması, ilişki başlatması ve sürdürmesi sınırlıydı. Hastanın OSB klinik özelliklerini göstermeye devam ettiği gözlemlendi.

VAKA-2

Hasta birinci dereceden akraba olan bir anne babanın 3. yaşayan çocuğu olarak dünyaya gelmiş. Ailede benzer bir hastalık tarif edilmemektedir. Sezaryen ile zamanında ve 2900 gram olarak dünyaya gelen hastada doğum komplikasyonu olarak mekonyum aspirasyonu meydana geldiği, kan şekerinin çok fazla düştüğü söylenmiş ve 3 hafta süre ile küvözde kalmış. Hasta, zamanında yürümüş ve diğer motor gelişim basamaklarında da bir gerilik görülmemiş. Aile sorunları ilk olarak 1 yaşında fark etmeye başlamış. İlk olarak hastanın göz temasından kaçındığını daha sonra da konuşma geriliğini fark etmişler.

Hastanın yapılan muayenesinde göz temasının sınırlı olduğu, hastanın ismine bakmadığı, anlamlı kelimesinin olmadığı, ilişki başlatmada ve sürdürmede sorunları ve stereotipik hareketleri olduğu görüldü. 37 aylık iken yapılan Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeğinden (CARS) aldığı toplam puan 44 (ağır derecede otizm) olarak bulundu. OSB tanısı konulduktan sonra hastada yapılan organik incelemelerde (Tandem MS, kan-idrar aminoasit kağıt kromatografisi, idrarda organik asit değerlendirmesi) metabolik bir hastalık ile uyumlu bir görünüm saptanmadı. Anne ve babasının akraba olması sebebi ile periferik kan kültüründen yapılan kromozom analizi çalışmasında hastanın karyotipleme normaldi. Uykuda çekilen elektroensefalografisi (EEG) incelemesi normal olarak değerlendirildi. Beyin

MRG'sinde, neonatal hipoglisemi ve perinatal hipoperfüzyon-hipoksiyle ilişkili olabilecek bir bulgu olarak posteriora daha belirgin olmak üzere periventriküler beyaz cevherin sekel lezyonları mevcuttu.

TARTIŞMA

Otizm spektrum bozukluğu etiolojisinde genetik etmen oldukça önemli rol oynamasına rağmen çevresel etmenlerinde genetik yatkınlığın ifade bulmasına aracılık ettiği iddia edilmektedir. Bu bağlamda OSB etiolojisinde prenatal ve perinatal risk faktörleri de araştırılmaktadır (Kolevzon ve ark. 2007)

Neonatal hipoglisemide glutamat üzerinden nöronal hasar olduğuna dair varsayımlar bulunmaktadır (Aral ve ark. 1998, Johnston 2005, Rao ve Hershey 2012). Hipoglisemi presinaptik glutamat salınımında artışa ve ortamda ATP azalmasına ikincil olarak sinaptik bölgeden glutamatın ATP-bağımlı transportunda azalmaya yol açarak sinaptik glutamat miktarının artmasına neden olur (McGowan 1999). Glutamat, post-sinaptik reseptörlerine bağlanarak metabotropik glutamat reseptörleri aracılığı ile ikinci mesajcı sistemde salınma ve iyonotropik glutamat reseptörleri aracılığı ile de zardan iyon akımlarında değişikliğe yol açar (Levite 2014). Henüz matürasyonunu tamamlamamış beyinde en çok bulunan iyonotropik glutamat reseptörü NMDA (N-metil-D-aspartat)'dır ve reseptör hücre içine Na (sodyum) ve Ca (kalsiyum), hücre dışına K (potasyum) taşıyan bir iyon kanalı ile birlikte (Meldrum 2000). NMDA reseptörü; sinaptogenezde ve hafızada rol oynayan uzun süreli potensiyasyonun en önemli mediyatörlerindenidir. Bu reseptörler ayrıca sitoplazmik ve nükleer Ca konsantrasyonları aracılığı ile apoptotik süreçler üzerinde de etkindir. Gebeliğin son 3 ayı ve neonatal dönem beyin gelişiminde kritik süreçlerdir ve NMDA reseptörleri bu süreçlerde önemli rol oynar (Ikonomidou ve ark.1999). NMDA reseptörlerinin aşırı aktivitesi ya da blokajı bu süreçlerin normal işlevlerinde soruna yol

açar (Ikonomidou ve ark. 1999, Meldrum 2000). Hipoglisemiye ikincil aşırı glutamat artışı ve Ca artışı hücrel fosfolipazları ve proteazları aktive eder, mitokondri metabolizmasını değiştirir ve serbest radikal salınımını artırır, dolayısı ile sinaptik iletimde değişikliklere ve nihayetinde seçici nöronal nekroza yol açar. Mitokondri işlevlerinin etkilenmesi ile indirgeyici ajanların azalmış üretimi, moleküler oksijenin yeterli düzeyde indirgenememesi ve artmış serbest radikal üretimi olur ki bu mitokondriyal membran ve DNA'nın hasarına neden olabilir (Suh ve ark. 2007). Oksidatif fosforilasyon bozulunca mitokondriden sitokrom c salınımı olur ve sitokrom c salınımının apoptozu tetikleyen enzimlerin salınımı için gerekli olduğu söylenmektedir (Ferland-Drake 2003).

Hipoglisemi henüz gelişmemiş beyinde serebral hipoksinin verdiği hasarı da şiddetlendirir. Tıpkı hipoglisemide olduğu gibi serebral hipokside de yüksek enerjili fosfatlar tükenir, hücre dışı glutamat artar, hücre içi Na ve Ca artar. Ayrıca hipoksi sırasında ortaya çıkan anaerobik glikoliz de beyinde glukoz eksikliğini artırır. Böylece serebral iskemi sırasında eşlik eden hipoglisemi, hipoksik-iskemik beyin zedelenmesini artırır. Bu sebeple oluşan hipogliseminin fark edilmesi ve erkenden kontrol altına alınması da önem arz etmektedir. Bu durumda hipoksik ataklar sırasında kan glikoz düzeylerinin normal düzeylerinin korunmasının kritik öneminin varlığı anlaşılmaktadır (McGowan 1999). Diğer yandan hipoglisemik beyin hasarına eşlik eden faktörler incelendiğinde hipogliseminin süresinin daha belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir (Montasser ve ark. 2009).

Hipokampus ve diğer bazı beyin bölgelerinin hipoglisemi sonucu oluşabilecek nörodejenerasyona daha fazla duyarlı olduğu bildirilmektedir (Kim ve ark. 2005, Zhou ve ark. 2008). OSB tanısı konan hastalarda da hipokampusa ait değişiklikler bildirilmiştir (Schumann ve ark. 2004, Endo ve ark. 2007).

MAZLUM VE ARK.

Doğum hipoksisinin de içinde yer aldığı bir grup doğum komplikasyonunun otizm spektrum bozuklukları için artmış risk oluşturduğuna dair veriler artmaktadır (Kolevzon ve ark. 2007). İlk vakada mekonyum aspirasyonu öyküsü de mevcuttur ve mekonyum aspirasyonunun olası nedenlerinden biri de fetal hipoksidir (Çetin ve Altın 2006). 2. vakada da hipoglisemiye ek olarak solunum sıkıntısı öyküsü mevcuttur. Her iki hastada da hipoglisemiye eşlik etmiş olabilecek olası hipoksik-iskemik hasar ispat edilemeyeceği gibi ayrıca dışlanamaz. Ancak geniş örneklemli bir kohort çalışmasında da gösterildiği üzere posterior beyaz cevher alanını kapsayan lezyonlar klinik hipoglisemiyi yordamaktadır (Wong ve ark. 2013).

Her iki vakanın beyin görüntülemesindeki beyaz cevher lezyonları hipoglisemiye ikincil gelişmiş lezyonlar olabileceği gibi bu sadece hasarın görünen kısmı olabilir. Hipoglisemiye ikincil olarak tetiklenmiş olabilecek apoptotik bazı süreçler postnatal dönemde devam etmekte olan nöronal apoptoz mekanizmalarında sapa-maya ve OSB semptomatolojisinde önemi olan bazı nöronal döngülerde kritik öneme sahip nöronlarda apoptoza neden olabilir. Bu teori OSB'na ilişkin nöronal görüşler ile örtüşmektedir (Yorbık ve ark. 2002). Diğer yandan OSB'nda yapılan görüntüleme çalışmaları beyaz cevher anormalliklerine ilişkin bulgular sunmaktadır (Barnea-Goraly ve ark. 2004, Keller ve ark. 2007). Beyaz cevher myelinizasyonunda rol oynayan oligodendrositlerin ise hipogliseminin etkilerine oldukça duyarlı olduğuna ilişkin veriler vardır. Yan ve Rivkees (2006) yaptıkları bir çalışmada hipogliseminin oligodendrosit prekürsör hücre proliferasyonunu, maturasyonunu ve migrasyonunu azalttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada hipogliseminin apoptotik hücre ölümünü ve oligodendrosit prekürsör hücrelerde kaspaz-3 aktivasyonunu tetiklediğine dair bulgular elde etmişlerdir. Hipoglisemi sırasında salınımı artan ve selektif bir NMDA agonisti olan aspartatın beyaz cevherdeki oligodendrositler üzerindeki NMDA reseptörlerini aktive ederek eksitotoksi-

siteye aracılık ettiği de iddia edilmektedir (Yang ve ark. 2014). Bu, hipoglisemi de Bütün bu bilgiler ışığında neonatal hipoglisemi OSB'na ilişkin perinatal risk faktörleri içinde sayılabilir.

Diğer yandan dizigot ikizlerde geniş otizm fenotipi açısından eş hastalanma oranının %10'a ulaşabildiği bilinmektedir. Ayrıca OSB bakımından kız cinsiyet ile kıyaslandığında erkek cinsiyet 4 kat daha fazla risk altındadır (Nishiyama ve ark. 2009). İkinci vakada her ikisi de erkek cinsiyette dizigot ikiz kardeşlerin erken doğumun beraberinde getirdiği tüm risk etkenlerine birlikte maruz kalmalarına rağmen sadece neonatal hipoglisemi öyküsü olan hastada OSB gelişmiş olması, beyin gelişiminin önemli olduğu perinatal dönemde maruz kalınacak metabolik sorunların bu spektrum hastalıklarında etiyolojide rol oynayabileceği yönünde delil teşkil etmektedir. Nörogelişimsel bozukluklarda genetik yatkınlığın ve cinsiyete bağlı faktörlerin önemi inkar edilemez ancak perinatal metabolik risk faktörleri de önlenbilir olması sebebi ile ayrıca önem kazanmaktadır ve koruyucu tedbirlerin alınmasının gerekliliği yönünde uyarıcı olmaktadır.

KAYNAKLAR

Aral YZ, Gücüyener K, Atalay Y ve ark. (1998) Role of excitatory aminoacids in neonatal hypoglycemia. *Acta Paediatr Jpn* 40:303-306.

Barkovich AJ, Ali FA, Rowley HA ve ark. (1998) Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *Am J Neuroradiol* 19:523-528.

Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V ve ark. (2004) White matter structure in autism: Preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 55:323-326.

Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD ve ark. (2013) Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011-2012. *Natl Health Stat Report* (65):1-11.

Çetin H, Altın H (2006) Mekonyum aspirasyon sendromu. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 13:42-46.

- Endo T, Shioiri T, Kitamura H ve ark. (2007) Altered chemical metabolites in the amygdala-hippocampus region contribute to autistic symptoms of autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 62:1030-1037.
- Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ ve ark. (2012) Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* 5:160-179.
- Essa MM, Braidly N, Vijayan KR ve ark. (2013) Excitotoxicity in the pathogenesis of autism. *Neurotox Res* 23:393-400.
- Ferrand-Drake M, Zhu C, Gidö G ve ark. (2003) Cyclosporin A prevents calpain activation despite increased intracellular calcium concentrations, as well as translocation of apoptosis-inducing factor, cytochrome c and caspase -3 activation in neurons exposed to transient hypoglycemia. *J Neurochem* 85:1431-1442.
- Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M ve ark. (1999) Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 283:70-74.
- Johnston MV (2005). Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol* 15:234-240.
- Keller TA, Rajesh KK, Just MA (2007) A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport* 18:23-27.
- Kim M, Yu ZX, Fredholm BB ve ark. (2005) Susceptibility of the developing brain to acute hypoglycemia involving A1 adenosine receptor activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289:562-569.
- Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ ve ark. (2011) Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 168:904-912.
- Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A (2007) Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161:326-333.
- Levite M (2014) Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate blood brain barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy. *J Neural Transm* 121:1029-1075. doi: 10.1007/s00702-014-1193-3.
- McGowan JE (1999) Neonatal hypoglycemia. *Pediatr Rev* 20:e6-e15.
- Meldrum BS (2000) Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of physiology and pathology. *J Nutr* 130 (4S Suppl):1007:1015.
- Nishiyama T, Taniai H, Miyachi T ve ark. (2009) Genetic correlation between autistic traits and IQ in a population-based sample of twins with autism spectrum disorders (ASDs). *J Hum Genet* 54:56-61.
- Rao R, Hershey T (2012) The impact of hypoglycemia on the developing brain. *Translational Endocrinology & Metabolism: Hypoglycemia in Diabetes Update içinde, Robertson RP (ed) The Endocrine Society, Maryland, s:137-159. 6-Kasım 2014'de <http://dx.doi.org/10.1210/TEAM.9781936704200> adresinden indirildi.*
- Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL ve ark. (2004) The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci* 24:6392-6401.
- Suh SW, Hamby AM, Swanson RA (2007) Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 55:1280-1286.
- Wong DST, Poskitt KJ, Chau V ve ark. (2013) Brain injury patterns in hypoglycemia in neonatal encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:1456-1461.
- Yalnizoglu D, Haliloglu G, Turanli G ve ark. (2007) Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. *Brain Dev* 29:285-292.

MAZLUM VE ARK.

Yan H, Rivkees SA (2006) Hypoglycemia influences oligodendrocyte development and myelin formation. Neuroreport 17:55-59.

Yang X, Hamner MA, Brown AM ve ark. (2014) Novel Hypoglycemic injury mechanism: N-methyl-D-aspartate receptor-mediated white matter damage. Ann Neurol 75:492-507.

Yorbık Ö, Cansever A, Söhmen T (2002) Otizmde nöronal görüşler. Turk J Child Adolesc Ment Health 9:118-127.

Zhou D, Qian J, Liu CX ve ark. (2008) Repetitive and profound insulin-induced hypoglycemia results in brain damage in newborn rats: an approach to establish an animal model of brain injury induced by neonatal hypoglycemia. Eur J Pediatr 167:1169-1174.