

HIPOGLIKEMIA PADA BAYI DAN ANAK
Rudy Susanto
Bagian IKA FK Undip / RS Dr. Kariadi, Semarang

PENDAHULUAN

Hipoglikemia merupakan salah satu gangguan metabolik yang sering terjadi pada pada bayi dan anak, namun dalam kepustakaan tentang hipoglikemia pada bayi dan anak terutama mengenai diagnosis dalam keadaan kegawatan dan pengobatannya tetap masih kontroversi. Apalagi bila pasien datang dalam keadaan meragukan, dokter anak kadang sulit menentukan kapan mulai dilakukan pemeriksaan untuk tes diagnostik.

Penyebab hipoglikemia seringkali sangat kompleks, bermacam-macam dan unik, sehingga evaluasi dan pengelolaannya membutuhkan pengetahuan yang memadai tentang mekanisme fisiologi yang mempertahankan keadaan euglikemia.

Disini dibicarakan mengenai masalah hipoglikemia pada bayi dan anak, beberapa penyebabnya dan efek yang merugikan pada susunan syaraf pusat, sehingga dapat memberikan sumbangan pada pendekatan klinis untuk pengelolaan dan pengobatan hipoglikemia pada bayi dan anak.

SINONIM: Glukopenia

SEJARAH

Pada tahun 1914 Hilliger di Eropa telah melaporkan hubungan antara kadar gula darah rendah dan morbiditas / mortalitas pada anak wanita 5 tahun dengan muntah berulang dan ketonemia, gejalanya berulang bila puasa khususnya bila masukan karbohidrat dibatasi.

Tahun 1920 Dubreuil dan Anderodias di Prancis, pertama kali secara formal melaporkan adanya perubahan pankreas bayi yang lahir dari ibu diabetes. Dilaporkan bayi wanita berat badan 5 kg, meninggal tidak lama setelah lahir, pada pemeriksaan post mortem ditemukan hepar sangat membesar dan volume sel pankreas mencapai 8 kali normal. Mereka berpostulasi bahwa hiperglikemia maternal menyebabkan hiperplasia sel islet bayi, hal ini dihubungkan dengan kematian bayi tersebut.

Di Amerika pada tahun 1924, Ross dan Josephs di RS Johns Hopkins, melaporkan seorang anak muntah berulang dengan hipoglikemia dan (keto)asidosis metabolik saat infeksi akut, didiagnosis sebagai hipoglikemia ketotik.

Josephs pada tahun 1926, melaporkan 5 anak dengan episode muntah berulang yang berhubungan dengan hipoglikemia, kemudian dibuat hipotesis bahwa hal tersebut karena cadangan glukosa kurang setelah terkena penyakit akut dan kelaparan relatif. Pada tahun yang sama, Gray dan Feemster dari Universitas Washington melaporkan bayi wanita dari ibu berumur 44 tahun penderita diabetes tergantung insulin, kontrol sangat buruk dalam 15 tahun terakhir, menderita nefritis dan toksemia gravidarum berat, meninggal 5 hari setelah melahirkan bayi berbobot 3,300 kg pada kehamilan 36 minggu. Pemeriksaan fisik bayi saat lahir normal, pada hari ke 3 bayi mulai muntah dan berat badan menurun drastis, hari ke 4, bayi pucat yang aneh dan meninggal. Pada pemeriksaan postmortem, ditemukan "hipertrofi dan hiperplasia pulau Langerhans pankreas", juga ditemukan "hipertrofi sel medula adrenal". Diperkirakan volume jaringan pankreas 24 kali normal. Sebagai tambahan bayi tersebut mempunyai ureter dan pelvis ganda

bilateral, temuan ini banyak pada bayi dari ibu diabetes. Mereka berpostulasi, bahwa hiperglikemia maternal mungkin sebagai etiologi hipertrofi dan hiperplasia sel islet bayi. Dengan menggunakan metoda pada jaman itu, mereka melaporkan batas bawah glukosa darah normal bayi baru lahir adalah 90 mg/dL, dan dilaporkan bayi tersebut glukosa darahnya 67 mg/dL sehari sebelum meninggal.

Pada tahun 1937, Hartmann dan Jaudon berpostulasi bahwa “manifestasi klinis hipoglikemia adalah akibat kekurangan dekstroza pada sistem saraf pusat”^[1].

Pada pertengahan tahun 1950an, penelitian perintis oleh Cornblath, Lubchenko, McQuarrie dkk memperluas pemahaman kita tentang hubungan antara hipoglikemia pada bayi baru lahir dan mortalitas yang menyertainya. McQuarrie (1954) melaporkan sindroma “bayi hipoglikemia idiopatik”. Ia menguraikan konsep umpan balik hormon, yaitu kortisol, hormon pertumbuhan, glukagon, epinefrin dan mungkin tiroksin dan steroid gonad bekerja melawan insulin, dan sekresi insulin yang berlebihan atau defisiensi hormon yang melawan insulin dapat berakibat hipoglikemia. Insufisiensi adrenal, hipopituitarisme, penyakit “Glycogen storage”, hipotiroidisme, tumor sel β pankreas, galaktosemia dan bayi lahir dari ibu diabetes merupakan etiologi 15 dari 40 anak di RS Universitas Minnesota tahun 1942-1954. Duapuluh lima kasus dilaporkan sebagai hipoglikemia spontan dan persisten, dengan penyebab yang tidak diketahui^[2].

Pemahaman kita tentang etiologi hipoglikemia sekarang telah maju karena tehnik mengukur hormon dan metabolitnya lebih baik, demikian juga fisiologi homeostasis glukosa, sehingga dapat mengarah pada klasifikasi penyebab hipoglikemia yang lebih lengkap, diharapkan pengelolaannya lebih spesifik.

DEFINISI

Hipoglikemia adalah suatu sindrom klinik dengan penyebab yang sangat luas, sebagai akibat dari rendahnya kadar glukosa plasma yang akhirnya menyebabkan neuroglikopenia^[3]. Definisi hipoglikemia pada neonatus masih tidak ada kesesuaian, baik dalam buku teks maupun dalam journal, sehingga definisinya dibuat dari berbagai sudut pandang^[4-6]. Secara statistik, disebut nilai rendah bila dibawah 2 SD dari rerata populasi sehat. Dengan pendekatan ini ternyata banyak kendala bila diterapkan untuk menentukan hipoglikemia. Pertama, hasil tergantung pada asal sampel darah, metoda pemeriksaan, dan sampel diambil dari plasma atau perifer. Kedua, Dalam penelitiannya Sexson (1984) mendapatkan jadwal “early feeding” sangat berpengaruh pada kadar gula darah, dan ini sangat bervariasi dari rumah sakit satu kerumah sakit yang lain, dan jumlah ASI yang diberikan juga sangat bervariasi^[7]. Ketiga, Hawdon, dkk (1992) dalam salah satu penelitiannya menyebutkan, bahwa menentukan “bayi sehat” sangat sulit, karena dalam penelitian tersebut mendapatkan 72% bayi baru lahir mempunyai satu atau lebih risiko terjadi hipoglikemia^[8]. Keempat, bila dilakukan penelitian longitudinal untuk menentukan rentang normal kadar gula darah pada bayi sehat, ini merupakan dilemma etika, sehingga yang memungkinkan dilakukan penelitian belah lintang untuk bayi yang menyusui^[8]. Berdasar pendekatan klinis: 1. berdasar manifestasi klinis, 2. berdasar pendekatan epidemiologis, 3. berdasar perubahan akut pada respon sistem metabolik dan endokrin serta fungsi neurologik, dan 4. berdasar keluaran neurologik jangka panjang. Namun semuanya tidak ada yang memuaskan, dan semuanya sering menimbulkan interpretasi yang salah. Pendekatan berdasar gejala klinis tidak tepat karena banyak manifestasi klinis yang sama dengan problem neonatus yang lain. Pendekatan

epidemiologik dapat juga menyebabkan kesalahan interpretasi dengan menggunakan titik batas yang hampir sama antara normoglikemia dan hipo atau hiperglikemia, karena hipoglikemia menggambarkan kelainan biologik yang dapat terjadi dalam rentang ringan sampai berat serta data yang diambil hanya dalam kelompok kecil. Sedangkan berdasar keluaran neurologik, sangat terbatas karena kurangnya kontrol kasus non hipoglikemi yang diamati, dan kurangnya pemeriksaan patologi dan hanya sejumlah kecil saja kasus hipoglikemi asimtomatik yang diamati^[5]

Cornblath & Reisner (1965) pertama kali yang mempublikasikan kadar gula darah pada bayi normal, mereka mendapatkan 95% bayi cukup bulan >30 mg / dl dan 98.4% bayi prematur >20 mg / dl. Mereka mendefinisikan hipoglikemia untuk bayi cukup bulan, bila kadar gula darahnya kurang dari 30 mg / dl dalam 48 jam pertama dan 40-50 mg / dl setelah usia 48 jam setelah lahir. Bayi SGA tidak termasuk dalam kelompok ini. Untuk bayi berat badan lahir rendah, didefinisikan hipoglikemia, bila kadar gula darah <20 mg / dl. Nilai inilah yang mendominasi pendapat untuk pengelolaan hipoglikemia neonatal sampai bertahun-tahun^[9, 10]. Penelitian lain, menunjukkan bahwa kecuali pada jam pertama kehidupan, baik pada bayi prematur maupun genap bulan yang diberikan minum susu seawal mungkin sangat jarang kadar gula darahnya kurang dari 40 mg/dL^[11].

Hoseth E, dkk (2000) dalam penelitiannya pada 223 bayi sehat, aterm, dan mendapatkan ASI, kadar nilai tengah gula darah saat lahir 3,1 mmol / L (rentang 1,4 – 5,3), yang diambil dari umbilikus 4,9 mmol / L (rentang 1,9 – 7,4). Dalam 24 jam pertama, nilai tengah 3,0 mmol / L (rentang 1,4 – 4,9). Setelah 24 jam pertama setelah lahir nilai tengahnya 3,4 mmol / L (rentang 2,1 – 5,3)^[12]. Pada minggu pertama kehidupan, bayi yang mendapat ASI kadar gula darahnya lebih rendah secara bermakna (rerata 3,6 mmol/l dengan rentang 1,5 – 5,3) dibanding yang minum susu formula (rerata 4,0 mmol/L dengan rentang 2,5 – 6,2)^[13].

Bilamana glukosa dipandang dari segi sebagai bahan bakar metabolik pokok, maka sebaiknya digunakan kadar yang aman. Banyak penulis menganjurkan kriteria hipoglikemia untuk bayi dan anak bila kadar gula darah kurang dari 40 mg/dL, beberapa penulis dengan kriteria lebih tinggi, 47 mg/dL (2.6 mmol/L). Sehingga pendekatan yang aman pada bayi dan anak dengan kadar glukosa kurang dari 50 mg/dL harus dipantau dengan baik, bila kadar gula darah kurang dari 40 mg/dL, maka harus dimulai tindakan untuk menegakkan diagnosis dan mulai diberikan terapi. Bila pengukuran kadar glukosa digunakan glukometer, maka harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan yang lebih akurat, karena kadar glukosa pada “whole blood” lebih rendah 15% bila dibanding kadar dalam serum atau plasma^[14]. Dalam kesimpulan diskusi mengenai “hipoglikemia pada neonatus membutuhkan definisi yang rasional”, jangan gunakan konsep “cutoff” kadar glukosa darah untuk menentukan hipoglikemia^[4].

Dengan memperhatikan pertanyaan “kapan disebut hipoglikemia?”, kadar glukosa plasma pada bayi, anak dan dewasa kadar normalnya 70 – 100 mg/dL; ditemukan tanda hipoglikemia neurofisiologik pada kadar 50 – 70 mg/dL; definisi hipoglikemia berat bila kurang dari 40 mg/dL, dan terapi berhasil bila kadar glukosa lebih dari 60 mg/dL^[15].

INSIDENS

Di Indonesia masih belum ada data, secara umum insidens hipoglikemia pada bayi baru lahir berkisar antara 1 – 5 /1000 kelahiran hidup^[9, 16]. Pada bayi yang lahir dari ibu diabetes 8% - 25%^[6, 16], pada bayi preterm 15%, secara umum pada bayi risiko tinggi

30% terjadi hipoglikemia ^[16]. Gutbenlet and Cornbbath, mengevaluasi hipoglikemia secara prospektif dari tahun 1971 – 1973, mendapatkan insiden pada neonatus 4,4 / 1000 kelahiran hidup, untuk BBLR 15,6 / 1000 BBLR. Data pada anak yang lebih besar tidak ada, namun diperkirakan 2 – 3 /1000 anak yang dirawat di rumah sakit ^[17]. Guthrie R (1970), dalam penelitiannya pada bayi risiko tinggi, mendapatkan insidens hipoglikemia asimtomatik 7,5% ^[18]. Osler FHA, dkk. (2003), meneliti di ruang perawatan anak Rumah sakit di distrik Kilifi, Kenyan, pada pasien yang masuk di rumah sakit, mendapatkan prevalensi hipoglikemia pada non neonatus 7,3%, sebagian besar karena penyakit berat, malnutrisi dan malaria. Pada neonatus insdens 23%, sebagian besar karena berat badan lahir rendah ^[19]. Wintergerst, KA (2006) dalam penelitiannya di rumah sakit anak "Packard" (Universitas Stanford) selama satu tahun, mendapatkan 18,6% pasien PICU dengan hipoglikemia ^[20].

MORBIDITAS DAN MORTALITAS

Hipoglikemia, merupakan suatu keadaan kegawatan pada anak, walaupun banyak studi menunjukkan jaringan otak dapat melepaskan substrat selain glukosa, khususnya pada periode baru lahir dan pada saat puasa, namun tidak ada satupun substrat yang berhasil memperbaiki sekuele neurofisiologik akibat kurangnya glukosa pada sistem syaraf pusat. Efek neurologik ini menetap dan berhubungan dengan lamanya jaringan otak kekurangan glukosa, sehingga diagnosis dan pengobatan dini sangat penting ^[21, 22].

Gejala dan tanda klinis yang berhubungan dengan hipoglikemia neonatal, pertama kali dilaporkan oleh Hartmann dan Jaudon (1937), namun komplikasi neurologik belum pernah dilaporkan sampai tahun 1959 baru kemudian dilaporkan dua dari 8 neonatus dengan hipoglikemia simtomatik berat menjadi spastik dan retardasi mental. Temuan hipoglikemia neonatal merupakan penyebab potensial kerusakan otak dan kematian telah dikonfirmasi oleh banyak peneliti ^[22]. Dilaporkan dalam penelitian jangka panjang 35% hipoglikemia simtomatik dan 20% hipoglikemia asimtomatik pada bayi baru lahir meninggalkan gejala sisa, Singh, dkk (1991) dalam penelitiannya pada 107 bayi, menekankan bahwa hipoglikemia simtomatik cenderung meninggalkan gejala sisa dibanding asimtomatik ^[23]. Koivisto, dkk (1972) dalam penelitiannya pada 151 bayi yang diperiksa pada usia satu tahun dan 4 tahun, mendapatkan bayi yang hipoglikemia asimtomatik dan euglikemia tidak ada perbedaan yang bermakna pada keluaran neurologiknya, namun pada yang hipoglikemia simtomatik apalagi yang disertai kejang, insidens kelainan neurologisnya 50% ^[24]. Pildes RS, dkk (1974) dalam penelitiannya mendapatkan hipoglikemia masa neonatus setelah usia 5 – 7 tahun tinggi badan dan berat badan tidak berbeda dengan kontrol, namun lingkaran kepala lebih kecil dibanding kontrol. Pada pemeriksaan EEG tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan kontrol, namun didapatkan kelainan neurologik yang bermakna dibanding kontrol. Skor IQ pada hipoglikemia neonatal kurang dari 86 dibanding kontrol ^[1, 25, 26]. Penelitian Caraballo RH, dkk (2004) selama 13 tahun, mendapatkan 15 pasien hipoglikemi neonatal, 12 pasien (80%) didapatkan kejang fokal dan kelainan pada EEG yang dapat diatasi dengan baik, sisanya dengan kejang refrakter, 13 pasien (87%) pada pencitraan neuroradiologik didapatkan lesi parieto-occipital ^[27]. Pada bayi dan anak dengan hipoglikemia asimtomatik didapatkan defek neurokognitif, antara lain gangguan pendengaran dan respon "sensory evoke" dan gagalnya tes kinerja. Konsekuensi jangka panjang antara lain: ukuran kepala kecil, IQ rendah dan pada pemeriksaan MRI terlihat kelainan spesifik.

Karena banyaknya etiologi hipoglikemia yang mempunyai konsekuensi sama, maka untuk menetapkan penyebab sekuele sangat sulit^[28]. Penelitian di Kenya oleh Osier, dkk (2003), kematian karena hipoglikemia pada non neonatus 20,2% sebagian besar karena penyakit berat dan malnutrisi, pada neonatus kematian karena hipoglikemia 45,2%^[29]. Wysocki T, dkk (2003) meneliti 142 pasien diabetes tipe I pada anak sekolah berusia antara 6 – 15 tahun, 41% dengan episode hipoglikemia berat dengan kejang dan koma setelah 18 bulan terdapat penurunan IQ dibanding kontrol^[30]. Wintergerst, KA (2006) dalam penelitiannya di rumah sakit anak "Packard" (Universitas Stanford) selama satu tahun, mendapatkan kematian di PICU yang berhubungan dengan hipoglikemia 68%^[20]. Penelitian Melis D, dkk (2004) pada pasien glikogen storage disease tipe 1, yang terjadi hipoglikemia berat berulang, terjadi kerusakan otak yang bermakna, dengan hasil tes IQ rendah, kelainan gambaran EEG, visual, somatosensory, dan pendengarannya yang berhubungan dengan seringnya masuk rumah sakit karena hipoglikemia^[31].

PATOFISIOLOGI

Sebenarnya, pengaturan homeostasis pada janin dan bayi tidak sepenuhnya dapat dibuktikan, karena sebagian besar kesimpulan yang diambil adalah dari penelitian binatang percobaan. Walaupun demikian pada anak dan dewasa mempunyai substrat dan pengaturan metabolisme hormonal yang sama, namun homeostasis glukosa pada bayi gambarannya berbeda.

Bila seorang ibu hamil mendapatkan nutrisi yang adekuat, maka pada janin tidak akan terjadi glukoneogenesis dan ketogenesis^[14].

Selama dalam kandungan, energi pokok yang digunakan janin adalah: glukosa, asam amino dan laktat, glukosa merupakan 50% dari energi yang dibutuhkan. Glukosa ibu masuk melalui plasenta ke janin dengan difusi karena adanya perbedaan konsentrasi pada ibu dan plasma janin, kadar glukosa plasma janin 70-80% kadar dalam vena ibu. Glukosa yang masuk ke janin dalam jumlah yang proporsional untuk kebutuhan energi yang dibutuhkan janin dengan kecepatan 5 - 7 gram/kgBB/menit, sesuai dengan kecepatan produksi glukosa endogen setelah lahir. Sistem enzim yang terlibat dalam glukoneogenesis dan glukogenolisis sudah ada dalam hepar janin namun tidak aktif, kecuali apabila terangsang oleh ibu yang sangat kelaparan. Pada hewan aktivitas enzim untuk glukoneogenesis (pyruvate carboxylase, phosphoenol / pyruvate carboxykinase, glucose-6-phosphatase, dan fructose 1,6 diphosphatase) sangat penting, pada janin manusia tidak ada atau bila ada sangat rendah dan tidak meningkat sampai periode perinatal yang akan mencapai kadar dewasa hanya dalam beberapa jam sampai beberapa hari setelah kehidupan ekstrauterin. Untuk mempertahankan euglikemia, pada saat lahir tidak ada produksi glukosa oleh janin manusia, namun produksi glukosa hepar dan glukoneogenesis telah dibuktikan ada dalam beberapa jam setelah lahir, walaupun pada bayi yang sangat prematur. Enzim yang dibutuhkan untuk glikogenolisis dan sintesis glikogen sudah ada pada hepar janin sejak lama sebelum terjadi akumulasi glikogen. Hanya pada anak dengan penyakit "glycogen storage", dalam 3 – 4 minggu terakhir kehamilan, terjadi peningkatan cadangan glikogen hepar mencapai kadar saat lahir^[10, 32].

Pada saat lahir kadar glukosa plasma umbilikal 60 – 80 % dari kadar glukosa vena ibu^[6]. Pada bayi aterm sehat yang sudah lepas dari ibunya dua jam pertama setelah lahir, kadar glukosa darahnya tidak pernah dibawah 40 mg/dL, pada usia 4 – 6 jam berkisar antara 45 – 80 mg/dL. Kadar glukosa dipertahankan segera setelah lahir dengan

pemecahan glikogen hepar (glikogenolisis) karena pengaruh epinefrin dan glukagon, difasilitasi oleh turunnya kadar insulin. Namun dalam waktu 8 – 12 jam pertama glikogen berkurang, setelah itu kadar glukosa dipertahankan oleh sintesis glukosa dari laktat, gliserol dan alanin (glukoneogenesis). Setelah mendapat makanan dan masukan karbohidrat adekuat, glukoneogenesis tidak dibutuhkan lagi. Hipoglikemia disebabkan oleh berkurangnya suplai glukosa atau meningkatnya konsumsi glukosa. Karena euglikemia pada mulanya tergantung pada glikogenolisis dan glikoneogenesis, bayi yang kekurangan substrat atau jalur metaboliknya tidak normal, terjadi hipoglikemia [5, 6, 33].

Pada orang sehat, kadar glukosa darah post absorpsi tetap dipertahankan dalam rentang yang sempit, antara 60 – 100 mg /dL. Setelah makan maka kadar glukosa akan meningkat sementara antara 120 – 140 mg/dL, setelah itu kembali ke kadar semula biasanya sekitar dua jam setelah absorpsi karbohidrat terakhir. Insulin dan glukagon merupakan dua hormon yang sangat penting dalam sistem umpan balik glukosa, bila gula darah meningkat setelah makan, maka sekresi insulin meningkat dan merangsang hepar untuk menyimpan glukosa sebagai glikogen. Bila sel (khususnya hepar dan otot) kelebihan glukosa, maka kelebihan glukosa disimpan sebagai lemak. Bila kadar glukosa turun, fungsi sekresi glukagon adalah meningkatkan kadar glukosa dengan merangsang hepar untuk melakukan glikogenolisis dan melepaskan glukosa kembali ke dalam darah. Pada keadaan kelaparan, hepar mempertahankan kadar glukosa melalui glukoneogenesis. Glukoneogenesis, adalah pembentukan glukosa dari asam amino dan gliserol yang merupakan bagian dari lemak. Otot memberikan simpanan glikogen dan memecah protein otot menjadi asam amino yang merupakan substrat untuk glukoneogenesis dalam hepar. Asam lemak dalam sirkulasi di katabolisme menjadi keton, asetoasetat dan beta hidroksi butirat yang dapat digunakan sebagai pembantu bahan bakar untuk sebagian besar jaringan, termasuk otak. Hipotalamus merangsang sistem syaraf simpatis dan epinefrin yang disekresi oleh adrenal, menyebabkan pelepasan glukosa oleh hepar. Bila hipoglikemia berkelanjutan, sampai beberapa jam atau hari, maka hormon pertumbuhan dan kortisol disekresi dan penurunan penggunaan glukosa oleh sebagian besar sel tubuh [28]. Insulin merupakan hormon pengatur utama, bila tidak bekerja atau kurang maka terjadi hiperglikemia post absorpsi, jadi insulin mempertahankan euglikemia post absorpsi. Pada orang normal bila di buat hipoglikemia dengan diberikan insulin, maka pertama kali hepar yang berperan secara fisiologis terjadi respon untuk mengatasi hipoglikemia dengan mengeluarkan glukosa yang disimpan sebagai glikogen dari sel hepatosit dan merubah laktat, gliserol dan asam amino menjadi glukosa (glukoneogenesis), bila kadar glukosa darah tetap tidak mencukupi maka tubuh meningkatkan kadar glukagon, epinefrin, hormon pertumbuhan dan kortisol. Glukagon yang pertama kali mengatasi hipoglikemia, bila gagal, maka yang kedua adalah epinefrin, bila glukagon dapat mengatasi keadaan hipoglikemia, maka epinefrin tidak diperlukan, namun bila tidak ada glukagon maka epinefrin memegang peran penting [34]. Hormon pertumbuhan dan kortisol, walaupun berperan namun bekerjanya lebih lambat [3, 35]. Otak merupakan organ target khusus yang menggunakan glukosa dan atau keton sebagai sumber energi utama. Namun pada kenyataannya glukosa merupakan sumber energi tunggal, pada organ ini masuknya glukosa kedalam sel diperantarai oleh “glut3 transporter” yang mempertahankan suplai glukosa yang tetap pada sel otak sampai kadar glukosa sangat rendah (2,2 mM) [34]. Sehingga untuk mempertahankan kadar gula darah normal tergantung pada: 1. Sistem endokrin yang normal untuk integrasi dan modulasi

mobilisasi substrat, interkonversi dan utilisasi; 2. Enzim untuk glikogenolisis, sintesis glikogen, glikolisis, glukoneogenesis dan utilisasi bahan bakar metabolik lain dan penyimpanan yang berfungsi baik; 3. Suplai lemak endogen, glikogen dan substrat glukoneogenik potensial (asam amino, gliserol dan laktat) yang adekuat. Orang dewasa normal mampu mempertahankan kadar gula darah normal atau mendekati normal, kira-kira sampai seminggu, bahkan bila obes dapat sampai sebulan. Sebaliknya pada neonatus dan anak sehat, tidak dapat mempertahankan kadar glukosa normal bila dipuaskan dalam jangka pendek (24 sampai 36 jam), setelah itu terjadi penurunan kadar glukosa plasma yang progresif sampai ke kadar hipoglikemia. Kelainan sekresi hormon, interkonversi substrat dan mobilisasi bahan bakar metabolik, menyebabkan kelainan produksi dan utilisasi glukosa yang berakibat hipoglikemia pada anak. Untuk evaluasi dan pengobatan hipoglikemia pada anak diperlukan pemahaman faktor-faktor yang mengatur metabolisme glukosa pada dewasa dan aspek yang unik metabolisme glukosa pada bayi dan anak ^[35].

Dalam keadaan normal tubuh mempertahankan hipoglikemia dengan menurunkan sekresi insulin dan meningkatkan sekresi glukagon, epinefrin, hormon pertumbuhan dan kortisol. Perubahan hormonal tersebut dikombinasi dengan meningkatnya keluaran glukosa hepar, bahan bakar alternatif yang ada dan penggunaan glukosa menurun. Respon pertama kali yang terjadi adalah peningkatan produksi glukosa dari hepar dengan pelepasan cadangan glikogen hepar disertai penurunan insulin dan peningkatan glukagon. Bila cadangan glikogen habis maka terjadi peningkatan kerusakan protein karena kortisol meningkat, glukoneogenesis hepar diganti dengan glikogenolisis sebagai sumber produksi utama glukosa. Kerusakan protein tersebut digambarkan dengan meningkatnya kadar asam amino glukoneogenik, alanin dan glutamine dalam plasma. Penurunan kadar glukosa perifer pada keadaan awal menurunkan kadar insulin, yang kemudian diikuti peningkatan kadar epinefrin, kortisol dan hormon pertumbuhan. Ketiga kejadian diatas, meningkatkan lipolisis dan asam lemak bebas dalam plasma, yang dapat digunakan sebagai bahan bakar alternatif tubuh dan menghambat penggunaan glukosa. Kenaikan keton urin dan plasma menunjukkan penggunaan lemak sebagai sumber energi. Asam lemak bebas plasma juga merangsang produksi glukosa. Hipoglikemia terjadi bila satu atau lebih mekanisme keseimbangan diatas gagal, atau penggunaan glukosa yang berlebihan seperti pada hiperinsulinisme; atau produksi yang kurang seperti pada penyakit "glycogen storage"; atau kombinasi defisiensi hormon pertumbuhan dan atau kortisol ^[28,35].

ETIOLOGI

Secara garis besar, untuk mempermudah pembicaraan, maka etiologi hipoglikemia dibagi menjadi dua bagian besar, yaitu: kelainan yang menyebabkan pemakaian glukosa berlebihan dan produksi glukosa kurang.

Kelainan yang menyebabkan pemakaian glukosa berlebihan

- a. Hiperinsulinisme (bayi dari ibu penderita diabetes, hipoglikemia hiperinsulinisme menetap pada bayi, tumor yang memproduksi insulin dan "child abuse"). Hiperinsulinisme menyebabkan pemakaian glukosa yang berlebihan terutama akibat rangsang ambilan glukosa oleh otot. Pada bayi, hiperinsulinemia dapat terjadi karena defek genetik yang menyebabkan aktivasi reseptor sulfonilurea

- akibat sekresi insulin yang menetap. Kelainan ini diketahui sebagai hipoglikemia hiperinsulin endogen menetap pada bayi yang sebelumnya disebut sebagai nesidioblastosis. Bayi dari ibu penderita diabetes, juga mempunyai kadar insulin yang tinggi setelah lahir karena tingginya paparan glukosa in utero akibat jeleknya kontrol glukosa selama kehamilan, hal ini yang menyebabkan hiperinsulinemia pada bayi. Pada anak, hiperinsulinemia jarang, penyebabnya tumor yang memproduksi insulin. Penggunaan insulin eksogen atau pemberian obat yang menyebabkan hipoglikemia kadang dapat terjadi karena kecelakaan atau salah penggunaan, sehingga hal ini pada anak harus dipertimbangkan ^[28].
- b. Defek pada pelepasan glukosa (defek siklus Krebs, defek "respiratory chain"). Kelainan ini sangat jarang, mengganggu pembentukan ATP dari oksidasi glukosa, disini kadar laktat sangat tinggi ^[28].
 - c. Defek pada produksi energi alternatif (defisiensi Carnitine acyl transferase, defisiensi HMG CoA, defisiensi rantai panjang dan sedang acyl-coenzym A dehydrogenase, defisiensi rantai pendek acyl-coenzyme A dehydrogenase). Kelainan ini mengganggu penggunaan lemak sebagai energi, sehingga tubuh sangat tergantung hanya pada glukosa. Ini akan menyebabkan masalah bila puasa dalam jangka lama yang seringkali berhubungan dengan penyakit gastrointestinal ^[28].
 - d. Sepsis atau penyakit dengan hipermetabolik, termasuk hipertiroidisme ^[28].

Kelainan yang menyebabkan kurangnya produksi glukosa

- a. Simpanan glukosa tidak adekuat (prematurn, bayi SGA, malnutrisi, hipoglikemia ketotik). Kelainan ini sering sebagai penyebab hipoglikemia, disamping hipoglikemia akibat pemberian insulin pada diabetes. Hal ini dapat dibedakan dengan melihat keadaan klinis dan adanya hipoglikemia ketotik, biasanya terjadi pada anak yang kurus, usia antara 18 bulan sampai 6 tahun, biasanya terjadi akibat masukan makanan yang terganggu karena bermacam sebab ^[28, 36]. Penelitian terakhir mekanisme yang mendasari hipoglikemia ketotik adalah gagalnya glukoneogenesis ^[36].
- b. Kelainan pada produksi glukosa hepar, antara lain: defisiensi Glukose-6-phosphatase (glycogen storage disease tipe 1), defisiensi debrancher (glycogen storage disease tipe 3), defisiensi phosphatase hepar (glycogen storage disease tipe 6, defisiensi glycogen synthase, defisiensi fructose 1,6 diphosphatase, defisiensi phospho-enol pyruvate, defisiensi pyruvate carboxylase, galactosemia, intoleransi fruktose heredit, penyakit maple urine syrup). Kelainan ini menurunkan produksi glukosa melalui berbagai defek, termasuk blokade pada pelepasan dan sintesis glukosa, atau blokade atau menghambat gluikoneogenesis. Anak yang menderita penyakit ini akan dapat beradaptasi terhadap hipoglikemia, karena penyakitnya bersifat kronik ^[28].
- c. Kelainan hormonal (panhypopituitarisme, defisiensi hormon pertumbuhan, defisiensi kortisol dapat primer atau sekunder. Hal ini karena hormon pertumbuhan dan kortisol berperan penting pada pembentukan energi alternatif dan merangsang produksi glukosa. Kelainan ini mudah diobati namun yang sangat penting adalah diagnosis dini ^[28].

- d. Toksin dan penyakit lain. (etanol, salisilat, propanolol, malaria). Etanol menghambat glukoneogenesis melalui hepar sehingga dapat menyebabkan hipoglikemia. Hal ini khususnya pada pasien dengan diabetes yang diobati insulin yang tidak dapat mengurangi sekresi insulin sebagai respon bila terjadi hipoglikemia. Intoksikasi salisilat dapat menyebabkan hipo ataupun hiperglikemia. Hipoglikemia karena bertambahnya sekresi insulin dan hambatan pada glukoneogenesis [28].

KLASIFIKASI

Klasifikasi hipoglikemia, sangat bermacam-macam, karena penulis membuat klasifikasi dari berbagai pandangan (pendekatan klinis, menetap / transien, dan banyak lagi) [9, 20, 37, 38]. Namun untuk mempermudah, klasifikasi bedasar timbulnya hipoglikemia (lihat tabel 1) [9]. Pada neonatus hipoglikemia transien, perlu perhatian khusus karena mungkin asimtomatik.

Tabel 1.

Klasifikasi hipoglikemia pada bayi dan anak

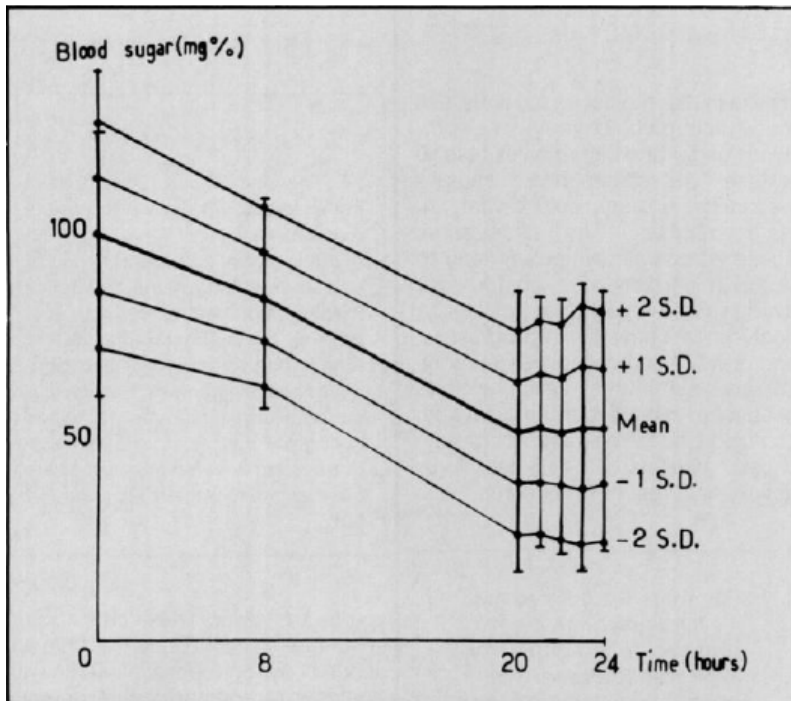
Neonatus Transien	Neonatus / bayi atau anak menetap
1. Berhubungan dengan tidak adekuatnya fungsi substrat atau enzim <ol style="list-style-type: none"> Prematuritas SGA Bayi kembar kecil Bayi dengan distres respirasi berat Bayi dari ibu toksemia gravidarum 2. Berhubungan dengan hiperinsulinemia <ol style="list-style-type: none"> Bayi dari ibu Diabetes Eritroblastosis foetalis 	1. Hiperinsulinemia <ol style="list-style-type: none"> Nesidioblastosis Hiperplasia sel beta Adenoma sel beta Sindroma Beckwith-Wiedemann Sensitif terhadap leucine 2. Defisiensi hormon <ol style="list-style-type: none"> Panhipopituitarisme Defisiensi hormon pertumbuhan Defisiensi ACTH Penyakit Addison Defisiensi glukagon Defisiensi epinefrin 3. Kekurangan substrat <ol style="list-style-type: none"> Hipoglikemia ketotik Penyakit "Maple syrup urine" 4. Penyakit "Glycogen storage" <ol style="list-style-type: none"> Defisiensi Glucose-6-phosphatase (tipe I) Defisiensi Amylo-1,6-glucosidase (tipe III) Defisiensi Liver phosphorilase (tipe IV) Defisiensi glicogen synthetase 5. Gangguan gluconeogenesis <ol style="list-style-type: none"> Intoksikasi alkohol akut Hypoglycin, defisiensi carnitine dan stactyloside Intoksikasi salisilat Defisiensi Fructose-1,6-diphosphatase Defisiensi Pyruvate carboxylase Defisiensi phosphoenolpyruvate-carboxykinase (PEPCR)

	6. Defek ensim yang lain a. Galactosemia b. Intoleransi fruktose
--	--

(dikutip dari: Sperling MA (1986) dengan modifikasi)

GEJALA

Hipoglikemia, walaupun jarang terjadi pada anak, tetapi banyak pada bayi. Namun masih tetap merupakan problem untuk dokter anak, karena: Pertama, gejalanya samar-samar dan tidak spesifik, maka untuk membuat diagnosis tergantung pada indeks kepekaan yang tinggi. Kedua, mekanisme yang menyebabkan hipoglikemia sangat banyak dan kompleks [39, 40]. Penelitian Wintergerst KA, dkk (2006) pada 56 anak normal, ternyata dapat mentoleransi puasa sampai 24 jam tanpa gejala hipoglikemia, walaupun kadar gula darah kurang dari 40 mg/dL (1,67 mmol/L), (lihat gambar 1) [39, 41]. Pada bayi yang berusia lebih dari dua bulan, anak dan dewasa, penurunan gula darah kurang dari 40 mg/dL (2,2 mmol/L) dapat menimbulkan rasa lapar dan merangsang pelepasan epinefrin yang berlebihan sehingga menyebabkan lemah, gelisah, keringat dingin, gemetar dan takikardi. Gejala adrenergik cenderung terjadi pada hipoglikemia postprandial. Sebaliknya, pada hipoglikemia karena kelaparan umumnya bertahap namun progresif dan menyebabkan gejala neuroglukopenia [39]. Gejala hipoglikemia, dapat diklasifikasikan dalam dua kelompok besar, yaitu: berasal dari sistem syaraf autonom dan berhubungan dengan kurangnya suplai glukosa pada otak (neuroglukopenia) [3, 6]. Gejala akibat dari sistem syaraf autonom adalah berkeringat, gemetar, gelisah dan nausea. Akibat neuroglukopenia adalah pening, bingung, rasa lelah, sulit bicara, sakit kepala dan tidak dapat konsentrasi. Kadang disertai rasa lapar, pandangan kabur, mengantuk dan lemah [3, 39]. Pada neonatus tidak spesifik, antara lain tremor, peka rangsang, apnea dan sianosis, hipotonia, iritabel, sulit minum, kejang, koma, tangisan nada tinggi, nafas cepat dan pucat. Namun hal ini juga dapat terjadi pada bayi yang tidak hipoglikemia, misal kelainan bawaan pada susunan syaraf pusat, cedera lahir, mikrosefali, perdarahan dan kernikterus. Demikian juga dapat terjadi akibat hipoglikemia yang berhubungan dengan sepsis, penyakit jantung, distres respirasi, asfiksia, anomali kongenital multipel atau defisiensi endokrin. Kadang hipoglikemia juga asimtomatik, misalnya pada "glycogen storage disease" tipe I [21, 42].



Gambar 1. Rerata nilai gula darah dengan standard deviasi dan nilai ekstrem selama 24 jam puasa pada 56 anak normal usia antara 2 tahun – 17 tahun, gula darah antara 33 – 77 mg/dL, berkorelasi erat dengan usia ^[41].

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pemeriksaan laboratorium yang dikombinasi dengan riwayat klinis sangat penting untuk menegakkan diagnosis hipoglikemia. Pemeriksaan kadar gula darah pertama yang diambil pada saat ada gejala atau kecurigaan hipoglikemia, dan pemeriksaan yang lain adalah: Beta hidroksi butirat, asam laktat, asam lemak bebas, asam amino (kuantitatif) dan elektrolit (untuk melihat anion gap). Pemeriksaan hormonal: insulin, kortisol, hormon pertumbuhan. Pemeriksaan faal hepar. Pemeriksaan urin: keton dan asam amino (kuantitatif) ^[21, 43].

Apabila pada pemeriksaan awal tidak terdiagnosis atau pasien asimtomatik, maka dilakukan pemeriksaan lanjutan. Bila berhubungan dengan puasa, maka pasien dipuasakan dan dipantau dalam 24 jam selama puasa, atau bila ada indikasi puasa dapat diperpanjang. Pemeriksaan ini harus dengan rawat inap, dipasang akses intravena dan diberikan heparin pada jalur intravenanya untuk pengambilan sampel darah dan bila perlu untuk pemberian dekstrose 25% bila timbul gejala hipoglikemia. Diambil plasma darah secara sekuensial untuk pemeriksaan glukosa plasma, beta hidroksibutirat, dan insulin pada jam 8, 16 dan 20, kemudian diberikan glukagon 30 – 100 pg/kgBB intra muskuler sampel diambil setiap jam sampai pemeriksaan berakhir. Sampel pertama dan terakhir harus diperiksa kadar hormon pertumbuhan dan kortisol. Bila dicurigai defek pada ensim tertentu, maka diperlukan pemeriksaan analisa asam organik plasma dan atau urin ^[21].

Pemeriksaan lain yang diperlukan adalah tes stimulasi glukagon, tes toleransi leucine untuk menentukan diet dikemudian hari dilakukan setelah pasien normoglikemi,

tes toleransi tolbutamide nilainya kurang untuk menemukan adenoma pankreas, pemeriksaan fungsi adrenal ^[43].

PENCITRAAN

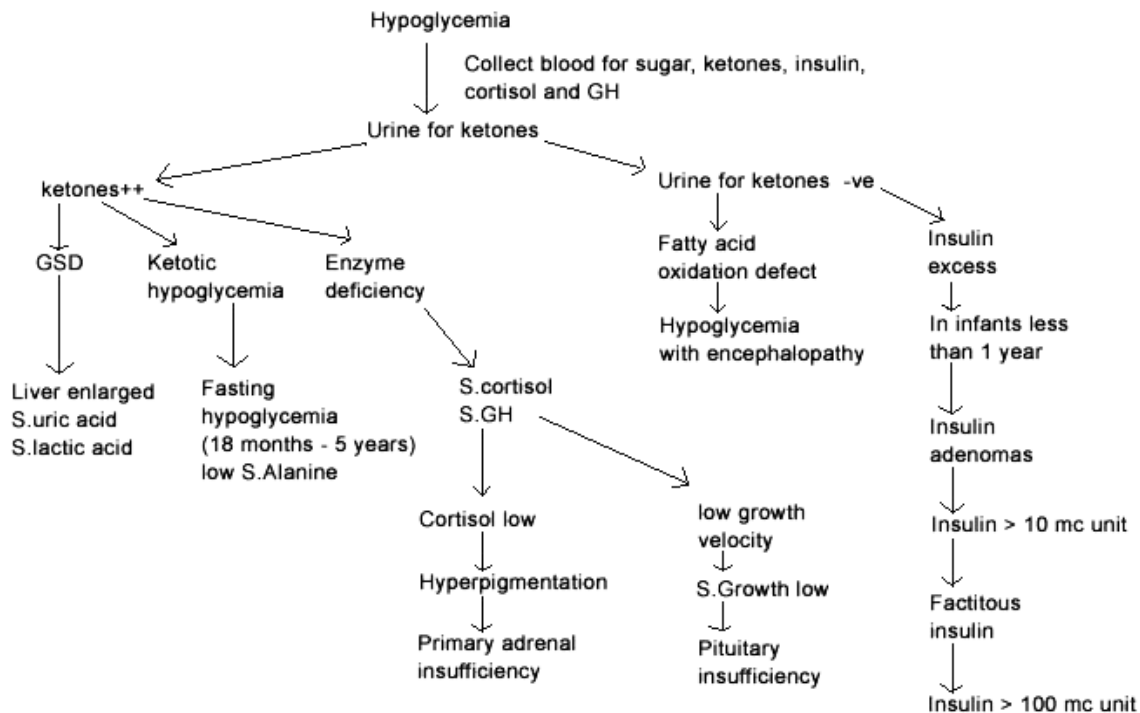
Bila hipoglikemi hiperinsulinisme menetap, maka dilakukan pemeriksaan USG abdomen, CT Scan dan MRI hanya sedikit membantu untuk membedakan bentuk fokal atau difus. Bila dicurigai hipopituitarisme, dilakukan MRI kepala, untuk melihat tumor pada hipofisis atau hipotalamus, atau mungkin ada kelainan bawaan ^[28, 44]. Bilamana pemeriksaan non invasif tidak berhasil maka dilakukan pemeriksaan invasif dengan endoscopic ultrasound, namun hasilnya tergantung operatornya. Bila masih belum berhasil untuk menegakkan diagnosis dapat dilakukan transhepatic venous sampling ^[44].

DIAGNOSIS

Untuk menetapkan diagnosis hipoglikemia secara benar harus dipenuhi trias Whipple's yaitu: 1. manifestasi klinis yang khas, 2. kejadian ini harus bersamaan dengan rendahnya kadar glukosa plasma yang diukur secara akurat dengan metoda yang peka dan tepat, dan 3. gejala klinis menghilang dalam beberapa menit sampai beberapa jam setelah normoglikemia. Bila ketiganya dipenuhi maka diagnosis klinis hipoglikemia dapat ditetapkan ^[5]. Berdasar pada klinis, hasil pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang yang lain untuk menetapkan etiologi ^[45]. Untuk menetapkan diagnosis hipoglikemia asimtomatik lebih sulit, walaupun juga sebagai penyebab kerusakan otak ^[5]. Dengan teknik pemeriksaan mikro untuk mengukur kadar hormon dan substrat dalam plasma, maka menjadi mungkin untuk memperluas definisi dan pengembangan protokol hipoglikemia dan mencari mekanisme yang mungkin menyebabkan turunnya gula darah. Jadi yang diukur adalah respon hormon yang meningkat saat terjadi hipoglikemia, antara lain epinefrin, hormon pertumbuhan, kortisol dan glukagon, bersama dengan substrat, antara lain: asam lemak bebas, gliserol dan badan keton ^[5, 45].

Pendekatan yang dilakukan bilamana dicurigai hipoglikemia, adalah anamnesis yang teliti dilanjutkan pemeriksaan fisik dengan ini dapat memberikan petunjuk penting kearah diagnosis. Hipoglikemia yang dipicu oleh komponen makanan tertentu dapat mengarahkan pada "inborn error of metabolism", seperti galaktosemia, penyakit "maple syrup urine" dan intoleransi fruktose. Obesitas yang mencolok saat lahir menyokong kearah hiperinsulinisme. Kolestasis dan mikropenis pada hipopituitarisme. Hepatomegali seringkali terjadi pada "glycogen storage disease" atau defek pada glukoneogenesis. Miopati merupakan gambaran dari defek oksidasi asam lemak dan "glycogen storage disease" ^[14].

Secara ringkas dapat digunakan alur diagnosis pada gambar 2.



Gambar 2.
Skema alur diagnosis hipoglikemia dikutip dari [45]

PENGOBATAN

Tujuan utama pengobatan hipoglikemia adalah secepat mungkin mengembalikan kadar gula darah kembali normal, menghindari hipoglikemia berulang sampai homeostasis glukosa normal dan mengkoreksi penyakit yang mendasari terjadinya hipoglikemia. Sehingga harus diketahui status klinis dan penyebab hipoglikemia [3].

Medikamentosa

Bila pasien tidak ada kelainan neurologik yang mengganggu proses menelan, hipoglikemia simptomatik diberikan karbohidrat oral dengan hasil yang memuaskan dan tidak ada perbedaan bermakna dengan yang diberikan dektrosa intravena [46]. Bila tidak dicurigai intoleransi fruktose hereditas dapat diberikan sari jeruk ditambah sukrose (dua sendok teh setiap gelas) biasanya efektif. Bila perlu dapat diberikan dektrosa 15 – 20 % intravena secara cepat, dengan dosis 0,25 – 0,50 gram/kgBB. Karena dapat terjadi "rebound" hipoglikemia maka harus dilakukan pemberian rumatan dektrosa 4 – 6 mg/kgBB/menit sampai pasien stabil euglikemia.

Pada neonatus, bila hipoglikemia terjadi pada bayi aterm asimtomatik, berikan larutan glukosa atau susu formula, bila memungkinkan minum ASI, bila tidak dapat minum jangan berikan dengan pipa nasogastrik, berikan akses intravena [47]. Terapi pertama yang dianjurkan adalah pemberian infus glukosa intravena 1 gram/kgBB (glukosa 50%, 2 ml/kgBB), diikuti dengan 10 mg/kgBB/menit (glukosa 30%, 50 ml/kgBB/24 jam). Harus diingat, bahwa ini adalah dosis perkiraan, sehingga gula darah harus dipantau terus menerus paling sedikit selama 24 jam setelah gula darah stabil, walaupun umumnya hipoglikemia pada bayi baru lahir sebagian besar transien. Kemudian infus glukosa diturunkan perlahan-lahan sesuai dengan meningkatnya

kemampuan minum peroral. Bila glukosa dihentikan secara mendadak mungkin dapat terjadi hipoglikemia berulang. Infus jangka lama dengan glukosa yang kental tersebut dapat menyebabkan komplikasi trombosis dan masukan cairan yang berlebihan, sehingga pemberian cairan juga harus diperhatikan. Bila dengan terapi diatas tidak berhasil, banyak penulis menganjurkan diberikan hidrokortison 5 mg/kgBB/24 jam dalam dosis terbagi, dapat pula diberikan glukagon secara intramukuler 50 ug/kgBB setiap 4 jam karena dapat meningkatkan enzim phosphoenolpyruvate carboxykinase^[16, 17, 21].

Bila terjadi hipoglikemia akut, diberikan bolus intravena dekstrose 10%, 2,5 ml / kgBB., diikuti dengan pemberian infus intravena sesuai dengan produksi glukosa hepar. Pada bayi, kira-kira 5 – 8 mg/kgBB/menit, pada anak 3 – 5 mg/kgBB/menit. Dengan cara ini dapat mempertahankan kadar glukosa plasma diatas 2,5 mmol/L. Anak dengan hiperinsulinemia, kebutuhannya lebih tinggi. Pengobatan jangka panjang pada anak dengan hipoglikemia bervariasi tergantung etiologinya^[21].

Hipoglikemia ketotik, kelainan “glycogen storage”, defek pada metabolisme asam lemak bebas, dan hiperinsulinisme ringan, hipoglikemia dapat dicegah dengan pemberian makan yang frekuen dengan diet yang di rancang khusus dan dapat diberikan dektrose parenteral yang dapat memberikan respon cepat bila makan kurang adekuat atau problem gastrointestinal atau penyakit yang lain. Untuk defisiensi fructose diphosphatase, hindarkan diet yang mengandung fruktose^[45].

Untuk hiperinsulinisme, maka digunakan pendekatan bertahap. Tahap pertama, biasanya dengan pemberian makan yang frekuen. Tahap selanjutnya biasanya diberikan diazoxide (15 – 20 mg/kgBB/hari). Octreotide (25 - 100 ug/kgBB/hari) biasanya merupakan obat pilihan kedua. Nifedipine merupakan “calcium channel blocker” juga dapat digunakan. Pembedahan direkomendasikan bila pengobatan gagal atau dicurigai adanya tumor yang memproduksi insulin. Hormon pertumbuhan dan atau kortisol merupakan pengobatan spesifik untuk anak dengan hipoglikemia dengan hipopituitarisme atau insufisiensi adrenal. Bayi yang lahir prematur dan SGA harus diberikan intravena atau peroral segera setelah lahir untuk mencegah hipoglikemia.

Untuk pasien hipoglikemia dan diabetes, pengobatan tergantung dari kesadaran penderita, bila pasien dalam keadaan sadar, berikan 15 gram karbohidrat (3 sendok teh gula atau tablet glukosa) melalui mulut. Yang penting adalah harus ditunggu selama 15 menit sesudah pemberian pengobatan awal sebelum dilakukan pemeriksaan gula darah ulangan, karena kemungkinan terjadi pengobatan yang berlebihan yang seringkali malah menyebabkan hiperglikemia. Bila lebih dari satu jam sebelum jadwal makan berikutnya diberikan tambahan 15 gram karbohidrat dengan tambahan protein (roti, biskuit, dll) mungkin dapat membantu. Bila kesadaran pasien menurun, maka harus hati-hati terjadi aspirasi, pengobatan tergantung pada keadaan pasien.

Bila dirumah, glukagon intramuskuler merupakan pengobatan pilihan, keluarga atau orang terdekat dengan pasien diabetes yang diberikan insulin harus dapat melakukan hal ini. Bila dirumah sakit, maka diberikan larutan dekstrose 25%. Dekstrose tidak menyebabkan mual dan mutah seperti pada pemberian glukagon. Glukagon harus diberikan bilamana akses intravena mengalami kesulitan. Setelah pengobatan hipoglikemia, maka perlu diperhatikan diet dan pola aktivitas untuk menentukan penyebabnya agar tidak terjadi hipoglikemia berulang.

Pengobatan hormonal, diberikan untuk terapi pengganti bilamana defisiensi hormonal, kortisol, hormon pertumbuhan, atau untuk menekan produksi hormon yang

berlebihan, yaitu Somatostatin (Octreotide) merupakan obat pilihan kedua, merupakan peptida dengan kerja farmakologik sama dengan somatostatin, dengan menghambat sekresi insulin. Diazoxide merupakan obat anti hipertensi yang dapat menekan sekresi insulin. Nifedipine, merupakan “calcium channel blocker” yang menurunkan sekresi insulin ^[28, 45, 48].

Pembedahan

Pembedahan untuk hiperinsulinisme biasanya dilakukan bilamana terapi medikamentosa gagal atau bilamana pasien anak dengan kemungkinan tumor yang memproduksi insulin. Biasanya operasi bayi dengan hipoglikemia hiperinsulinisme menetap pankreas diambil 89 - 95%. Bilamana dengan ini tidak berhasil, maka ditambahkan obat-obatan atau dilakukan pengangkatan pankreas total. Pada anak dengan tumor yang memproduksi insulin, hanya tumor saja yang diangkat ^[28, 43, 44].

Dietetik

Terapi dietetik pada pasien hipoglikemia, tergantung pada penyebabnya, pada pasien dengan penyakit metabolik, hindari bahan spesifik yang dapat menyebabkan hipoglikemia. Pada pasien hipoglikemia ketotik, penyakit ”glycogen storage”, dan penyakit lain yang harus menghindari puasa, harus dihindarkan puasa dalam jangka waktu lama dan disediakan makanan yang berbasis karbohidrat ^[28].

KONSULTASI

Evaluasi dan pengobatan anak dengan hipoglikemia, membutuhkan pendekatan tim. Biasanya pada evaluasi pertama adalah ahli endokrin anak dan pengobatan tergantung dari hasil evaluasi. Sebaiknya bilamana didapatkan kelainan metabolik familial dibantu oleh ahli genetik. Ahli gizi, diperlukan untuk memberikan masukan untuk menjamin masukan kalori pada anak dengan cadangan gula yang tidak adekuat ^[28].

PROGNOSIS

Tergantung penyebab yang mendasarinya. Untuk penyakit ”inborn errors of metabolism” dan defisiensi hormonal, membutuhkan pengobatan selama hidup, sebaliknya hipoglikemia ketotik umumnya menghilang sekitar umur 5 tahun bila anak diberikan nutrisi yang adekuat untuk mencegah hipoglikemia. Untuk hiperinsulinemia, tergantung pada beratnya penyakit, respon terhadap pengobatan, dan lesinya fokal atau difus. Pada lesi fokal umumnya dapat diobati dengan pembedahan. Hiperinsulinisme ringan yang memberikan respon dengan diazoxide, membutuhkan pengobatan jangka panjang, tetapi anak dapat hidup normal. Pada lesi difus yang tidak memberikan respon dengan pengobatan, tidak sepenuhnya dapat diobati dengan pankreatektomi dan akan timbul problem hipoglikemia dan gangguan perkembangan yang berkelanjutan ^[28].

RINGKASAN

Walaupun merupakan obyek yang sangat menarik, hipoglikemia pada bayi dan anak masih merupakan tantangan untuk kita. Keadaan hipoglikemia harus cepat didiagnosis dan diobati dan tentunya harus dicari penyebabnya. Kelambatan pengobatan dapat menyebabkan kerusakan otak, bahkan sampai kematian, khususnya pada bayi prematur dan bayi baru lahir.

KEPUSTAKAAN

- [1] Kappy MS. Carbohydrate metabolism and hypoglycemia. In: Michael S Kappy RMB, Claude J Migeon, ed. *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. 4 ed. Springfield, Illionis, USA: Charles C Thomas Pub 1994:919 - 59.
- [2] Cornblath M. Clinical Conference: Infant of Diabetic Mothers. *Pediatrics*. 1961;28:1024 - 6.
- [3] Service FJ. Hypoglycemic disorders. *The New England Journal of Medicine*. 1995;332:1144 - 52.
- [4] Marvin Cornblath RS, Albert Aynsley-Green, June K Lloyd. Hypoglycemia in Infancy: The Need for a Rational Definition. *Pediatrics*. 1990;85:834 - 7.
- [5] Marvin Cornblath JMH, Anthony F Williams, Albert AynsleyGreen, Martin P WardPlatt, Robert Schwartz, Satish C Kalhan. Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycemia: Suggested Operational Thresholds. *Pediatrics*. 2000;105:1141 - 5.
- [6] Ilene Claudius CF, Richard Boles. The Emergency Department Approach to Newborn and Childhood Metabolic Crisis. *Emerg Med Clin N Am*. 2005;23:843 - 83.
- [7] Sexson W. Incidence of neonatal hypoglycemia: A matter of definition. *Journal of pediatrics*. 1984;105:149 - 50.
- [8] Hawdon JM WPM, McPhail S, Cameron H, Walkinshaw SA. Prediction of impaired metabolic adaptation by antenatal Doppler studies in small for gestational age fetuses. *Arch Dis Child*. 1992;67:789 - 92.
- [9] Sperling MA. Hypoglycemia in infant and children. In: Lavin N, ed. *Manual of Endocrinology and Metabolism*. 1st ed. Boston, Toronto: Little, Brown and Company 1986:443 - 53.
- [10] WHO. Hypoglycemia of the newborn: A review of literature. 1997:1-55.
- [11] G Srinivasan RP, G Cattamanchi, et al. Plasma glucose values in normal neonates: A new look. *J Pediatr*. 1986;109:114.
- [12] Eva Hoseth AJ, Finn Ebbesen, Margrethe Moeller. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2000;83:117 - 9.
- [13] Nicholl R. What is the normal range of blood glucose concentrations in healthy term newborns? *Arch Dis Child*. 2003;88:238 - 9.
- [14] Aida N Lteif WS. Hypoglycemia in infants and children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:619 - 46.
- [15] Stanley CA. Hypoglycemia. In: Sally Radovick MHM, ed. *Pediatric Endocrinology: Practical Clinical Guide*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003:511 - 21.
- [16] McGowan JE. Neonatal Hypoglycemia. *NeoReviews*. 1999:6 - 15.
- [17] Ronald L Gutberlet MC. Neonatal Hypoglycemia Revisited, 1975. *Pediatrics*. 1976;58:10-7.
- [18] Richard Guthrie GVI, Linda Glenn. The Frequency of Asymptomatic Hypoglycemia in High Risk Newborn Infants. *Pediatrics*. 1970;46:933 - 6.
- [19] F H A Osier JAB, A Ross, F Sanderson, S Mohammed, C R J C Newton. Abnormal blood glucose concentrations on admission to a rural Kenyan district hospital: prevalence and outcome. *Arch Dis Child*. 2003;88:621 - 5.
- [20] Kupper A. Wintergerst BB, Laura Gandrud, Becky J. Wong, Saraswati Kache, Darrell M. Wilson. Association of Hypoglycemia, Hyperglycemia, and Glucose Variability With Morbidity and Death in the Pediatric Intensive Care Unit. *PEDIATRICS*. 2006;118:173 -9.
- [21] Robert E Greenberg RC. The critically ill child: Hypoglycemia. *PEDIATRICS*. 1970;46:915 - 20.
- [22] Nicole Boluyt AvK, Martin Offringa. Neurodevelopment After Neonatal Hypoglycemia: A Systematic Review and Design of an Optimal Future Study. *PEDIATRICS*. 2006;117:2231 - 43.
- [23] Singh M SP, Paul VK, Deorari AK, Sundaram KR, Ghorpade MD, Agadi A. Neurodevelopmental outcome of asymptomatic and symptomatic babies with neonatal hypoglycaemia. *Indian journal of medical research*. 1991;94:6 - 10.
- [24] Koivisto M B-SM, Krause U. Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycemia: A follow-up study of 151 children. *Dev Med Child Neurol*. 1972;14:603 - 14.
- [25] Rosita S. Pildes MC, Irvina Warren, Edward Page-El, Salvatore di Menza, Doris M. Merritt, Antonia Peeva. A Prospective Controlled Study of Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics*. 1974;54:5 - 14.
- [26] Hermansen MC. Perinatal Causes of Cerebral Palsy. *Clin Perinatol*. 2006;33:15 - 6.
- [27] Roberto H. Caraballo DS, Marcela Mozzi, Alberto Guerrero, Javier N. Adi, Ricardo O. Cerso'simo, Natalio Fejerman. Symptomatic Occipital Lobe Epilepsy Following Neonatal Hypoglycemia. *Pediatr Neurol*. 2004;31:24 - 9.
- [28] Hoffman RP. Hypoglycemia. *EMedicine* 2007 [cited; Available from: <http://www.emedicine.com/ped/topic1117.htm>
- [29] F H A Osier JAB, A Ross, F Sanderson, S Mohammed, C R J C Newton. Abnormal blood glucose concentrations on admission to a rural Kenyan district hospital: prevalence and outcome. *Arch Dis Child*. 2003;88:621 - 5.
- [30] Tim Wysocki MAH, Nelly Mauras, Larry Fox, Alexandra Taylor, S. Craig Jackson, Neil H. White. Absence of Adverse Effects of Severe Hypoglycemia on Cognitive Function in School-Aged Children With Diabetes Over 18 Months. *Diabetes Care*. 2003;26:1100 - 5.
- [31] Daniela Melis GP, Roberto Della Casa, Michelina Sibilio, Alfonso Romano, Francesco Di Salle, Raffaele Elefante, Giuseppina Mansi, Lucio Santoro, Anna Perretti, Roberto Paludetto, Luigi Sequino, Generoso Andria. Brain Damage in Glycogen Storage Disease Type I. *J Pediatr*. 2004;144:637 - 42.
- [32] Agneta Sunehag MWH. Approach to hypoglycemia in infants and children. 2007 [cited; Available from: <http://patients.uptodate.com/print.asp?print=true&file=pediendo/12220>
- [33] Chan SW. Neonatal hypoglycemia. 2007 [cited; Available from: <http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=neonatal/5898>
- [34] Be'atrice Desvergne LM, Walter Wahli. Transcriptional Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*. 2006;86:465 - 514.
- [35] Luc Tappy EJ, Philippe Schneider. Autoregulation of Glucose Production. *News Physiol Sci*. 2000;15:198 - 202.
- [36] Lorentz WB. Ketotic Hypoglycemia and Hypopituitarism. *Pediatrics*. 1979;63:414 - 5.
- [37] Charles A Stanley LB. The Causes of Neonatal Hypoglycemia. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340:1200-1.
- [38] Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:501 - 17.
- [39] Philip A Gruppuso RS. Hypoglycemia in Children. *pediatrics in review*. 1989;11:117 - 24.
- [40] Aideen M. Moore MP. Symptomatic Hypoglycemia in Otherwise Healthy, Breastfed Term Newborns. *Pediatrics*. 1999;103:837 - 9.

- [41] Chaussain JL. Glycemic response to 24-hour fast in normal children: III. Influence of age. *J Pediatr* 1977;91:711 - 4.
- [42] Schwartz R. Hypoglycemia in neonatal period. *Pediatrics*. 1961;28:523-4.
- [43] James P. Hamilton LB, Robert Kaye, C. Everett Koop. Subtotal pancreatectomy in the management of severe persistent idiopathic hypoglycemia in children. *Pediatrics*. 1967;39:49 - 58.
- [44] Emily Finlayson OHC. Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin N Am*. 2004;84:775 – 85.
- [45] Shah I. Approach to Hypoglycemia. 2001 18-09-2001 [cited; Available from: http://www.pediatriconcall.com/fordocor/DiseasesandCondition/approach_to_hypoglycemia.asp
- [46] Hubert Barennes IV, Nicolas Nagot, Philippe Van de Perre, Eric Pussard. Sublingual Sugar Administration as an Alternative to Intravenous Dextrose Administration to Correct Hypoglycemia Among Children in the Tropics. *Pediatrics*. 2005;116:648 - 53.
- [47] Nancy Wight KAM, and The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. Guidelines for Glucose Monitoring and Treatment of Hypoglycemia in Breastfed Neonates. *Breastfeeding Medicine*. 2006;1:178 - 84.
- [48] Charlotte Kane KJL, Paul R.V. Johnson, R.F.L. James, Peter J. Milla, Albert Aynsley-Green, Mark J. Dunne. Therapy for Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy: Understanding the Responsiveness of β Cells to Diazoxide and Somatostatin. *J Clin Invest*. 1997;100:1888 – 93.