

## اثر پانکراتکتومی ساب توتال و تقریباً کامل در درمان شیرخواران

### مبتلابه هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک

#### مرکز طبی کودکان

۷۹ - ۱۳۶۴

دکتر جواد احمدی (دانشیار)\*، دکتر مهدی کلانتری (دانشیار)\*

بخش جراحی کودکان، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**مقدمه:** در درمان هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک قبلاً از جراحی ساب توتال استفاده می‌شده که به دلیل عود بالا از جراحی نزدیک به کامل (near total) استفاده نگردیده که این مطالعه استفاده از این روش را در نزدیولاستوزیس نشان می‌دهد.

**مواد و روشها:** مطالعه در ۱۵ بیمار مرکز طبی کودکان که دچار هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک بوده‌اند که در سال ۱۳۶۴ تا ۱۳۷۹ در این مرکز تحت جراحی قرار گرفته‌اند.

**یافته‌ها:** از ۱۵ موردیکه تحت جراحی قرار گرفتند ۳ مورد ساب توتال پانکراتکتومی انجام شد که هر سه مورد عود کرد ولی در ۱۲ بیماری که جراحی نزدیک به کامل انجام شد عودی وجود نداشت. در مجموع فقط یک مورد مورتالیتی بعلت سپسیس وجود داشت و عوارض بعد از عمل نیز نسبتاً کم بود و شایعترین یافته بعد از عمل هیپوگلیسمی گذرا بعد از عمل بود.

**نتیجه گیری و توصیه‌ها:** انجام جراحی نزدیک به کامل به دلیل بهبودی و کنترل بهتر هیپرانسولینسم نتایج عالی بهمراه دارد و در صورت مهارت جراح و دقت کافی یک روش safe و مطمئن با عوارض کم برای درمان هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک می‌باشد.

هیپرانسولینمیک از نظر بافت شناسی سندرم اختلال تکامل سلولهای جزیره‌ای پانکراس می‌باشد که بصورت هی پانکراس و آدنوم پانکراس و نزدیولاستوزیس خود را نشان می‌دهد (۲). امروزه ترم نزدیولاستوزیس بکار برده نمی‌شود و به جای آن هیپرانسولینسم نوزادی یا فامیلایل گفته می‌شود (۱). در این بیماری اشکال اساسی اختلال در تنظیم ذخایر انسولین و آزادسازی آن است. سندرم کلینیکی هیپرانسولینسم نوزادی بعلت موناسیون در ۴ ژن مختلف می‌باشد به روش غالب یا مغلوب منتقل می‌شود.

### مقدمه

هیپوگلیسمی نوزادی ناشی از هیپرپلازی جزایر لانگرهانس سلولهای بتا موجب حملات نشننجی ناشی از افت قند خون شده و برای ممانعت از بروز عوارض مغزی لازم است تشخیص و درمان زود هنگام صورت گیرد (۱). یکی از علل هیپوگلیسمی

این یافته‌ها به انتخاب روش مناسب درمانی کمک کرده است ولی با این حال هنوز منشاء متابولیک اصلی این بیماری در حدود ۵۰ درصد موارد ناشناخته است (۳). این بیماری حدود ۱ درصد همه موارد هیپوگلیسمی را شامل می‌شود و شایعترین علت هیپوگلیسمی نوزادی مقاوم به درمان می‌باشد (۴) و این بیماری یک علت مهم برای تأخیر جدی رشد مغزی و اپی‌لپسی می‌باشد در بیمارانی که با روش جراحی درمان می‌شوند بیش از بیمارانی است که با روش درمانی طبی کنترل می‌شوند (۵).

علائم هیپوگلیسمی در شیرخواران ارتباط قوی با سیستم عصبی مرکزی دارد (۱) و با تشخیص سریع و درمان به موقع بیماری می‌توان تا حدودی جلوی عوارض اپی‌لپسی و عوارض نورولوژیک گرفته شود (۶). ندرتاً بیماری می‌تواند تا زمان بروز یک استرس مثل عفونت بدون علامت باشد (۱). موارد شدید هیپوگلیسمی ناشی از هیپیرانسولینسم مدت کوتاهی بعد از تولد بصورت تشنج و Irritability خود را نشان می‌دهد (۱) و بیشتر این نوزادان در زمان تولد بزرگتر از وزن متوسط دیگر نوزادان می‌باشند (۱).

امروزه تست سرکوب (c- Peptide Suppression test) CPR یک روش سریع و انتخابی برای تشخیص بیماری و برای تعیین میزان پانکراتکتومی می‌باشد (۶) و علیرغم توجهات زیادی که به این بیماری شده است حدود یک سوم بیماران درجاتی از تأخیر رشد مغزی در زمان تشخیص بیماری دارند که بعلت حملات هیپوگلیسمی می‌باشد و تشخیص باید هر چه سریعتر بر اساس سطح بالای انسولین پلاسما در ضمن حملات هیپوگلیسمی داده شود (۷). درمان شامل تجویز قند ۱۵ تا ۲۰ درصد بطور مداوم می‌باشد و داروها کورتون دیازوکساید گلوکاگون هم بکار برده شود و اساس درمان طبی مصرف دیازوکساید است (۱) بر اساس مطالعات روی استفاده از سوماتواستاتین کوتاه اثر و طولانی اثر در درمان هیپیرانسولینسم مادرزادی نشان داده شده است که پانکراتکتومی زودرس باید در مواردی که نگهداری قند خون در حد نرمال به سادگی مقدور نیست انجام گیرد (۸). در یک مطالعه استفاد از اکروتاید قبل از عمل جراحی در بیمار با هیپوگلیسمی هیپیرانسولینمیک مداوم پیشنهاد شده است و به دنبال آن عمل پانکراتکتومی نزدیک کامل انجام شده است و به این صورت هر چند قبل از عمل هیپوگلیسمی بطور کامل کنترل شده است ولی میزان نیاز به قند کاهش چشمگیری یافته است (۹) درمان جراحی

کافی شامل پانکراتکتومی ۹۰ درصد تا ۹۵ درصد که شاه ۲۰۳ پانکراس می‌باشد به جز باقیمانده پانکراس روی مجرای صفراوی مشترک در طول C لوپ دنونوم (۱۰) در مطالعات روش پانکراتکتومی ۹۵ درصد به عنوان روش انتخابی ذکر شده است که عارضه نسبتاً کمی دارد و در صورت عود به درمان طبی با دیازوکساید بخوبی جواب می‌دهد (۱۱) و در بررسی‌ها نشان داده شده است که با توجه به اختلالات آناتومیک پانکراس در کودکان مختلف انتخاب ورید مزانتریک فوقانی به عنوان نشانه اصلی رزکسیون ۷۵ درصد کافی نمی‌باشد و برای تعیین میزان رزکسیون لازم است تمامی پانکراس از جمله سر پانکراس و همچنین زائده Uncinate پانکراس دیده شود و سپس بر اساس آن میزان رزکسیون تعیین شود (۱۲) شیرخوارانی که تحت عمل جراحی پانکراتکتومی نزدیک به کامل قرار گرفته‌اند تکامل نرمال را در آینده خواهند داشت اما بهر حال نقص در منحنی رشد بیماران دیده می‌شود و همچنین اختلال ترشح انسولین و کاهش تولید IGE-1 علیرغم پاسخ نرمال هورمون رشد به تحریک می‌باشد (۱۳). بعد از عمل این بیماران اغلب بصورت گذرا هیپرگلیسمی پیدا می‌کنند. تمامی بیماران بعد از رزکسیون حجم وسیع پانکراس در معرض بروز دیابت در طول سالهای بعد می‌باشند در موارد پاسخ ناکافی گاهی نیاز به رزکسیون بعدی با درمان طبی کمکی با رژیم‌های تغذیه‌ای اختصاصی می‌باشد پیش‌آگهی طولانی مدت این بیماران به طور اولیه وابسته به سن شروع بیماری که نشان دهنده شدت بیماری است می‌باشد و تشخیص دقیق نیز مهم است زیرا تأخیر تشخیص باعث شیوع نقائص عصبی می‌شود. بسیاری از بیماران در طی سالها بعلت کاهش فعالیت سلولهای بتا از بیماری آزاد می‌شوند و این در واقع همان علتی است که بسیاری از بیماران در طول سالهای دبستان دچار بیماری می‌شوند (۱۰) و در نهایت آنکه برای کاهش آسیب‌مغزی در نوزادان با هیپیرانسولینسم مادرزادی رزکسیون کمتر از ۹۵ درصد ساب‌توتال و ۹۵ تا ۹۸ درصد نزدیک به کامل پیشنهاد شده است ولی بعلت آنکه دیسک عوارض جراحی و بروز دیابت در آینده با رزکسیون ۹۵ درصد چندان تغییر نمی‌کند. لذا امروزه روش انتخابی اولیه در نوزادان و شیرخواران با هیپیرانسولینسم مادرزادی رزکسیون بیش از ۹۵ درصد پانکراس می‌باشد (۱۴).

مورد از این بیماران مجدداً تحت جراحی رزکسیون پانکراس که در طی آن باقیمانده نسج پانکراس تا حدود ۹۵-۹۷ درصد رزکسیون گردید و متعاقب عمل دوم بهبودی رخ داده است. در ۱۲ بیمار عمل پانکراتکتومی نزدیک-کامل با رزکسیون حدود ۹۷ درصد پانکراس صورت گرفت که تمامی بیماران به جز یک مورد که به دلیل سپس فوت نموده است با بهبودی مرخص گردیده‌اند.

از لحاظ جنس ۷ بیمار پسر و ۸ بیمار دختر بوده‌اند. از لحاظ سن مراجعه بیماران از ۱۲ روزگی تا ۸ ماهگی بوده است که البته تمامی بیماران به جز یک مورد قبل از ۲ ماهگی بوده است و بیماری که بعد از ۲ ماهگی مراجعه کرده بود در ماه اول تشخیص داده شده بود ولی والدین بیمار بدلیل عدم رضایت به جراحی بیمارستان را ترک کرده بودند و در سن ۸ ماهگی به دلیل مشکلات ناشی از بیماری مجبور به مراجعه مجدد و جراحی شده‌اند. از لحاظ یافته‌های کلینیکی بیماران در موقع مراجعه در نمودار (۱) آمده است.

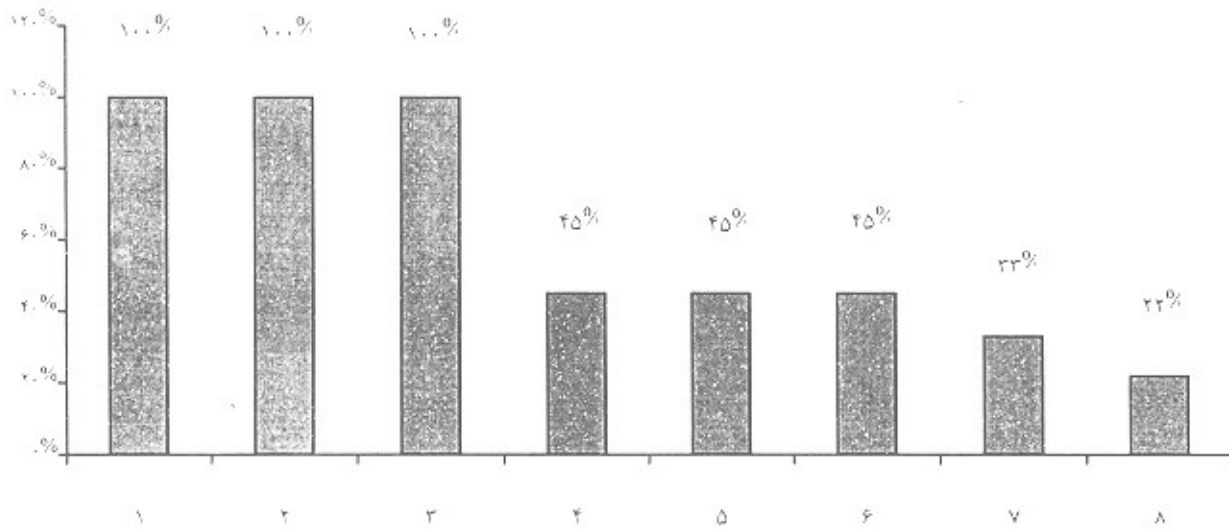
با بررسی پرونده‌ها مشخص شد که وزن تولد بیماران در ۸۸ درصد موارد بالای ۴ کیلوگرم بوده است. پس از بررسی یافته‌های پاراکلینیک بیماران مشخص شد که هیپوگلیسمی با قند خون زیر ۲۰ در همه بیماران وجود داشته است (۱۰۰ درصد) و سطوح انسولین سرم در تمامی بیماران بالا بوده است (۱۰۰ درصد) تمامی بیماران ارزیابی سونوگرافی شده بودند (۱۰۰ درصد) که هیچگونه کمکی در تشخیص هیپرپلازی پانکراس ننموده بود و در پاسخ سونوگرافی هیچ گونه پانولژیکی وجود نداشته است. پس از بررسی بیماران مشخص شد که روش جراحی در ۸۰ درصد موارد پانکراتکتومی نزدیک به کامل بوده است و ۲۰ درصد بیماران تحت عمل جراحی پانکراتکتومی ساب توتال قرار گرفته‌اند که همگی ۳ بیماریکه جراحی ساب توتال داشته‌اند به علت عود علائم نیاز به عمل جراحی مجدد یافته‌اند که پس از انجام پانکراتکتومی نزدیک به کامل در ۲ مورد بهبودی کامل رخ داده بود و یک مورد به علت سپس فوت نموده است در ۴۵ درصد بیماران مورد مطالعه فرزندان دیگری از خانواده در بدو تولد یا روزهای اولیه مرگ داشته‌اند. در ۲۲ درصد موارد نسبت فامیلی در والدین وجود داشته است. در تمامی بیماران جراحی شده بیوپسی تأیید کننده پانولژی هیپرپلازی سلولهای بتا لانگهانس در تمامی طول پانکراس بوده است (۱۰۰ درصد). با مطالعه پرونده بیماران مشخص شد

## مواد و روشها

در این مطالعه بیماران بستری در بیمارستان مرکز طبی کودکان که به دلیل هیپوگلیسمی و مشکلات ناشی از آن به سرویس کودکان مراجعه نموده‌اند و پس از اقدامات درمانی اولیه و تأثیر تشخیص به سرویس جراحی کودکان جهت انجام عمل جراحی مشاوره شده‌اند مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در بین سالهای ۱۳۶۴-۷۹ مجموعاً ۱۵ بیمار بعلت هیپوگلیسمی ناشی از هیپرانسولینمی در سرویس جراحی تحت عمل جراحی پانکراتکتومی قرار گرفته‌اند. با مطالعه پرونده‌های این بیماران شیوع فراوانی سن-جنس- یافته‌های کلینیکی و پاراکلینیک بیماران، نوع عمل جراحی انجام شده و عوارض بعد از عمل جراحی و نیاز به درمانهای کمکی بعد از جراحی مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه به صورت گذشته‌نگر و به روش توصیفی انجام شده است و جهت دستیابی به اطلاعات از پایگاهی بیمارستان مرکز طبی کودکان استفاده گردیده است. تمامی بیمارانی که بعلت هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک تحت عمل جراحی قرار گرفتند و پس از گردآوری اطلاعات و یافته‌ها و سپس پرداخت داده‌ها صورت گرفت و نتایج مطالعه مشخص گردید.

## نتایج

در این مطالعه تمامی شیرخواران که بعلت کاهش شدید قند خون دچار حملات تشنج و علائم نورولژیک شده بودند و به سرویس کودکان مراجعه کرده بودند و پس از اقدامات درمانی اولیه و بررسی قند خون مکرر بیماران همراه با بررسی میزان انسولین خون تشخیص بیماری برای آنها قطعی شده بود و بیمار به سرویس جراحی کودکان مشاوره شد و در سرویس جراحی کودکان تحت عمل جراحی پانکراتکتومی قرار گرفت. در بررسی انجام شده از سال ۱۳۶۴ تا ۱۳۷۹ پانزده بیمار شناسایی و تحت عمل جراحی قرار گرفتند که در سالهای اول ۳ مورد از بیماران تحت جراحی رزکسیون ساب توتال پانکراس که در آن ۸۵ درصد پانکراس برداشته شده بود که در هر سه بیمار عود دیده شد و دو



نمودار یافته‌های کلینیکی بیماران هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک در موقع مراجعه

۱- Malase      ۲- Fatigue      ۳- تشنج      ۴- هیپوتونی      ۵- Irritability  
 ۶- رفلکس‌های غیر طبیعی      ۷- Sweeting      ۸- Poor feeding

که از نظر یافته‌های بعد از عمل جراحی شایعترین یافته هیپرگلیسمی گذرا بعد از عمل ۷۷ درصد بوده است یافته‌های دیگر بعد از عمل جراحی در جدول ۱ آمده است.

میزان مورتالیتی (۶ درصد) بدست آمده که مورتالیتی به دلیل سپس بوده است و هیچ موردی از بروز دیابت قندی مقاوم و نیاز به انسولین بعد از عمل جراحی دیده نشد. ۲ مورد عارضه جراحی بعد از عمل دیده شد (۱۳ درصد) که یک مورد باز شدن جدار شکم بعد از عمل بوده است که نیاز به ترمیم مجدد پیدا کرد و یک مورد آسیب به کلدوک حین عمل که علاوه بر پانکراتکتومی برای بیمار کوله سیتکتومی و آناستوموز انتها به پهلوی کلدوکودنودنوستومی صورت گرفته است البته همانطور که گفته شد ۳ بیمار بعد از جراحی بعلت پانکراتکتومی نیاز به عمل جراحی مجدد پیدا کردند.

جدول ۱- بررسی یافته‌های بعد از عمل جراحی پانکراتکتومی در

شیرخواران مبتلا به هیپرگلیسمی هیپرانسولینمیک

عوارض	درصد
هیپرگلیسمی گذرا	۷۷
عدم پاسخ کافی به درمان	۴۵
نیاز به دیازوکساید کوتاه مدت	۴۵
تأخیر رشد مغزی	۱۶
آتروفی مختصر مغزی	۱۳
نیاز به جراحی دوم	۱۳

## بحث

شایعترین علت هیپوگلیسمی مداوم شیرخواری نوع هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک مداوم شیرخواری است و مطالعات نشان داده است که هرچه هیپوگلیسمی زودتر شروع شود میزان هیپرانسولینسم شدیدتر است و در موارد شدید اغلب نیاز به رزکسیون ۹۵ درصد پانکراس می‌باشد که در این موارد شانس دیابت بالاتر است ولی در موارد با شدت کمتر معمولاً میزان رزکسیون کمتر است که شانس دیابت در آینده را کمتر می‌کند (۴). در مطالعه انجام شده اکثریت بیماران سن زیر ۲ ماه داشتند و بنابراین با تشخیص هر چه سریعتر بیماران از ایجاد عوارض عصبی تا حد ممکن جلوگیری شود در مطالعات گفته شده است که در نیمی از موارد هیپرپلازی فوکال، سلولهای جزیره‌ای دیده شده است که این موارد را می‌توان با پانکراس و مطالعات بافت شناسی حین عمل از بقیه افتراق داد و با پانکراتکتومی پارشیل درمان کرد (۱۵) ولی در بیماران ما از این روشهای تشخیصی استفاده نشده است. در تمام موارد از بررسی قند خون و انسولین خون برای تشخیص استفاده شده است و در سونوگرافی انجام شده نیز نکته مثبت بدست نیامه است، لذا به نظر می‌رسد انجام سونوگرافی هیچ کمک در جهت تشخیص و تعیین میزان رزکسیون نمی‌کند از لحاظ بروز علائم بیشترین میزان را علائم عصبی همراه با ضعف و بی‌حال دارد، لذا توصیه می‌شود در هر نوزاد و شیرخوار در صورت بروز این علائم در صورتی که وزن نوزاد نیز بیش از حد معمول است که در مطالعه ما اغلب بیماران بالای ۴ کیلوگرم (۸۸ درصد) بودند به هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک شک کرده و آزمایشات لازم را انجام دهیم. در مطالعات انجام شده درمان هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک نوزادی با رزکسیون ۹۵ درصد پانکراس به عنوان روش انتخابی درمان جراحی بوده است (۱۶) و در بیماران ما نیز ۸۰ درصد بیماران با رزکسیون پانکراس نزدیک به کامل موفق به کنترل نسبی عوارض بیماری شده‌ایم هر چند که در بعضی مطالعات بعثت احتمال شکست این تکنیک تا حدود ۳۳ درصد و شانس بالای بروز دیابت پیشنهاد شده است که باید به دنبال روشهای دیگر با عوارض کمتر بود (۱۶) ولی در مطالعه ما حفظ هیپوگلیسمی گذرای بعد از عمل به میزان زیاد دیده شد (۷۷ درصد) پس این نکته قابل توجه است که در صورت بروز هیپوگلیسمی بعد از عمل به احتمال زیاد گذرا بوده و خود بخود

کنترل می‌شود و بروز عوارض مغزی و عصبی بعد از عمل که در مطالعه ما نیز وجود داشته است اغلب بعثت عوارضی است که بعثت حملات هیپوگلیسمی قبل از عمل روی فونکسیون مغزی و عصبی ایجاد شده است و با عمل جراحی تقریباً پیشرفت این عوارض کنترل شده است. در مطالعات قبلی شانس بروز دیابت بعد از رزکسیون پانکراس تا میزان کمتر از ۹۵ درصد به میزان ۴۵ درصد ذکر شده است و در صورت رزکسیون نزدیک به کامل ۸۶ درصد ذکر گردیده (۱۷) ولی جالب است که ما هیچ موردی از دیابت به دنبال عمل جراحی نداشتیم و هیچ موردی بعد از عمل نیاز به انسولین پیدا نکرده‌اند. در بیماران مورد مطالعه در تمامی موارد با بیوپسی تأکید شد که هیپرپلازی سلولهای  $\beta$  در تمام طول پانکراس بوده است و بنابراین پیشنهاد می‌شود که پانکراتکتومی را تا حد ممکن وسیع و نزدیک به کامل انجام دهیم تا از احتمال بروز عود بیماری تا حد ممکن پیشگیری شود و اغلب در صورت بروز عود مختصر نیز با درمان طبی قابل کنترل است و اغلب اوقات برای درمان، درمان طبی از دیازوکساید با موفقیت استفاده شده است و فقط در مواردی که رزکسیون ساب توتال انجام گردیده، علت عود نیاز به عمل جراحی دوم پیدا شده است و این عمل با یک مورد مورتالیتی همراه بوده است. پس توصیه می‌شود در عمل اول تا حد ممکن از بافت پانکراس برداشته شود تا از عمل بعدی و موربیدیتی و مورتالیتی بیشتر پیشگیری شود. همانطور که در یک مطالعه روی بیماری که پانکراتکتومی ناقص انجام شده بود بعثت عدم پاسخ به درمانی طبی، عمل جراحی دوم با پانکراتکتومی ناقص تقریباً کامل انجام گرفت و بیمار از نظر رشد و نمو به حد نرمال رسید (۱۸). با توجه به اینکه در این مطالعه بیماران دچار عوارض مهمی نشدند و فقط یک مورد باز شدن زخم و یک مورد آسیب به کلدوک اتفاق افتاد لذا در صورتی که این عمل توسط جراح ماهر و با دقت انجام شد پیش‌بینی می‌شود که عمل جراحی بی‌خطر و مطمئن باشد که با عارضه کم همراه بوده و میزان موفقیت بالایی دارد.

در پایان مقاله این پیام برای همکاران جراح داده می‌شود که در صورت مواجه با نوزاد مبتلا به هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک هر چه سریعتر اقدام جراحی برای پیگیری از عوارض عصبی انجام گیرد و توصیه می‌شود عمل جراحی پانکراتکتومی تا حد ممکن وسیع و نزدیک به کامل باشد زیرا یک عمل safe و با موربیدیتی و مورتالیتی کم می‌باشد.

## منابع

1. akeshi Miyano the pancreas james A. orneill pediatric surgery fifth edition, Mosby company 1998, p: 1535-38.
2. Bjerke HS et al. Surgicl management of islet cell dysmaturation syndrome in young children. Surg. Gynecol obstet. 1990 Oct, 171(4): 321-5.
3. Glaser B. Hyperinsulinism of the newborn semin Perinatol 2000 Apr, 24(2): 150-63.
4. Mahach Oklertwattana P. et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: ling-term out come following subtotal pan createctomg J pediatr Endocrinol metal 2000 Jan, 13(1): 37-44.
5. Manni F et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia pediatrice 2001 Mar, 107(3): 476-9.
6. Izumi T et al. Prospective study of nesidioblastosis in newborns and infants hypoglycemic seizure, epileptogenesis and the significance of the c-peptide suppression test iapancreatectomy arta paediatr jpn 1997 Feb, 39(1): 10-17.
7. Spitz letal surgical treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy and chilhood arch Dis child 1992 Feb, 67(2): 201-5.
8. Raghmah R. Hayati AR. Kuhnle U. Management and short-term outcome of persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) Singapore med J 1999 Mar, 40(3): 151-6.
9. Apak RA. Et al. Preoperative use of octreotide ina newborn with persistent hyperinsulinemid hypoglycemia of infancy j pediatr endocrinolmetab 1998Mar, 11 Suppl 1: 143-5.
10. George K. Gittes lesions of the pancreas and spleen keith. W. Aschcraft et al pediatric surgery 3 rd edition W. B. Saunders company 2000, p: 627-628.
11. Haddad MJ. Mathew P.M. Role of initial near total (95%) panctea tectomy in persis tent nconatal hyperinsulinism (PNH) Eur J pediatr Surg 1996 Apr, 6(2): 82-5.
12. Reyes GA. Fowler CL. Pokorny JW. Pancreatic anatmy in children: emphasis on its importance to pancreatectomy J pediatr surgery 1993 May, 28(5): 217-225.
13. Soliman AT et al. Growth and endocrine function after near total pan createctomy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia Arch Dis child 1996 May, 74(5): 379-85.
14. Lovvon HN 3<sup>rd</sup> et al. Congenital hyperinsvlinism and the surgeo: Lessons learned over 35 years j pediatr sury 1999 May. 34(5): 786-92. Discussion 792-3.
15. Delonlay Debeneyp et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism, N engl j med 1999 Apr, 15, 340(15): 1169-75.
16. Shilyansky J et al. Endogenous hyperinsulinism, diagnosis management nand long-term follow up. Semin Pediatr surgery 1997 Auy, 6(3): 115-20.
17. Shilyansky J et al. Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of neonate? J pediatr surgery 1997 Feb, 32(2): 342-6.
18. Dohrman P. total pancreatectomy in a case of nesidioblastosis due to persisting hyperinsulinism following subtotal pancreatectomy, prog pediatr surgery 1991, 26: 92-5.