



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TEDAVİ ALTINA ALINAN
DİYABETİK KETOASİDOZ VAKALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa OĞUR

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Selçuk UZUNER

İSTANBUL

(MART-2019)

BEYAN

Bu çalışmanın bana ait olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bu çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine eklediğimi, yine bu tezin planlanması, çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edecek herhangi bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mustafa Oğur



TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Akın İŞCAN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bana çok değerli bilgi ve tecrübelerini aktaran tez
danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Selçuk UZUNER'e

Mesleki birikimlerinden çok şey öğrendiğim, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum
tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Birlikte güzel günler geçirdiğimiz değerli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte özveriyle çalıştığımız Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nin tüm hemşire ve
personellerine,

İlkokul, ortaokul, lise ve üniversitede beni hayata hazırlayan tüm hocalarıma,

Beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan, hakları ödenmeyecek annem Penbe Oğur
ve babam Ahmet Oğur'a

Sevgilerimi, minnettarlığımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	16
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1 Diyabetes Mellitus	18
2.1.1 Tanım	18
2.1.2 Sınıflama	20
2.2 Tip 1 Diyabet: İnsülin Bağımlı Diyabet	23
2.2.1 Tip 1 Diyabet epidemiyolojisi	24
2.2.2 Etiyoloji ve patogenez	25
2.2.2.1 Genetik	27
2.2.2.2 Çevresel faktörler	29
2.2.2.3 İmmünolojik faktörler	30
2.2.3 Patofizyoloji	31
2.2.4 İnsülin yapısı ve sentezi	32
2.2.5 İnsülin salınımı	34
2.2.6 İnsülin etkisi	35
2.2.7 Karşı düzenleyici hormonlar	37
2.2.8 Klinik bulgular	37
2.2.9 Tanı	40
2.2.10 Ayırıcı tanı	42
2.2.11 Diyabetin komplikasyonları	42
2.2.12 Diyabetik ketoasidoz	43
2.2.12.1 Tanım	43
2.2.12.2 Sıklık	44
2.2.12.2.1 Tanı anında sıklığı	44
2.2.12.2.2 Eski tanılılarda sıklığı	44

2.2.12.3 Patogenez	45
2.2.12.4 Klinik ve laboratuvar özellikleri	47
2.2.12.5 Ayırıcı tanı	49
2.2.12.6 İlk değerlendirme, tedavi ve takip	49
2.2.12.6.1 İlk değerlendirme	49
2.2.12.6.2 DKA'lı hasta nerede yönetilmeli?	51
2.2.12.6.3 Klinik ve biyokimyasal izlem	52
2.2.12.6.4 Tedavi	53
2.2.12.6.5 Morbidite ve mortalite	60
2.2.12.6.5.1 Beyin ödemi	60
3. GEREÇ VE YÖNTEM	64
4. BULGULAR	66
5. TARTIŞMA	72
6. KAYNAKLAR	84

KISALTMALAR

DM:	Diyabetes mellitus
T1DM	Tip 1 Diyabetes mellitus
T2DM	Tip 2 Diyabetes mellitus
DKA	Diyabetik ketoasidoz
HbA1c	Hemoglobin A1c
dL	Desilitre
mL	Mililitre
L	Litre
kg	Kilogram
sa	Saat
MODY	Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet
MHC	Ana doku uyumluluk kompleksi
ICA	Adacık hücresi stoplazmik antikoru
IAA	İnsülin otoantikoru
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz antikoru
HLA	İnsan lökosit antijeni
APS	Otoimmün poliglandüler sendrom
CTLA-4	Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4
IA-2 antikoru	Adacık antijeni 2 antikoru
PTPN-22	Reseptör olmayan protein tirozin fosfataz tip 22
RNA	Ribonükleik asit
ATP	Adenozin trifosfat
ADP	Adenozin difosfat
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
kDa	Kilodalton
SGLT-2	Sodyum glukoz taşıyıcısı 2

pCO₂	Kısmi karbondioksit basıncı
İV	İntravenöz
Na	Sodyum
K	Potasyum
Cl	Klor
Ca	Kalsiyum
HCO₃	Bikarbonat
BOHB	Beta hidroksi bitürat
NIRS	Yakın kızılötesi spektroskopi
mEq	Miliekivalan
ü	Ünite

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Diyabetes mellitus tanı kriterleri	19
Tablo 2.2: Çocuk ve adolesanlarda diyabet sınıflaması	21



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1: Serum glukoz ortalaması	68
Şekil 4.2: Serum osmolarite ortalaması	69
Şekil 4.3: pH değışimi	71



**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TEDAVİ ALTINA
ALINAN DİYABETİK KETOASİDOZ VAKALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

DKA, Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanılı çocuklarda mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Mortalite ağırlıklı olarak beyin ödemi ile ilişkilidir. Beyin ödemi, tüm DKA ataklarının %0.3 ila %1'inde görülür ve etiyolojisi, patofizyolojisi ve ideal tedavi yöntemi hâlen tam olarak anlaşılamamıştır. DKA tedavisinde kullanılan sıvı içeriği ve verilmiş hızı ile beyin ödem gelişimi arasındaki ilişki halen tartışma konusudur.

DKA tedavisi konusunda günümüzde tam bir fikir birliği yoktur. Bu çalışmada İstanbul Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım servisine, 1 Aralık 2014 ile 1 Aralık 2018 tarihleri arasında DKA atağı tanısıyla yatırılan hastaların kliniğimizde uyguladığımız tedavi ile sonuçlarını araştırmayı amaçladık. Çalışmaya tedavi edilen toplam 72 hastanın 30'u dahil edilmiştir. 42 hasta bilgileri eksik olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki serum biyokimyasal değerleri, kan gazları ve kliniğimizde uyguladığımız tedavi protokolü sonrası klinik ve laboratuvar seyirleri, ketoasidozdan çıkış süreleri ve DKA'nın komplikasyonları açısından retrospektif olarak dosya verileri incelenmiştir.

Kliniğimize DKA atağı ile başvurup protokolümüze göre tedavi edilen hastaların %50'sini yeni tanı T1DM hastaları oluşturmaktadır. Yeni tanı alan hastaların 6'sı (%40) 6 yaşın altındadır. Bu bulgu DKA'nın küçük yaşlarda T1DM'nin daha sık ilk bulgu olarak görülmesi bilgisiyile uyusmaktadır. Başvuru anındaki dehidratasyon düzeyleri incelendiğinde 11 (%36,6) hasta ağır, 11 (%36,6) hasta orta, 8 (%26,7) hasta hafif dehidrate olarak değerlendirilmiştir. Ortalama dehidratasyon derecesi $7,03 \pm 2,75$ olarak saptanmıştır. Geleneksel olarak DKA hastalarının başvuru anında %10-15 sıvı kaybı ile ağır dehidrate olduğu düşünülür. Vücut ağırlığı değişimi baz alınarak yapılan bir çalışmada ortalama dehidratasyon derecesi %5,8 ila 8,7 arasında bulunmuştur. Çalışmamızda klinik bulgulara göre belirlediğimiz dehidratasyon oranı, ağırlık değişikliğine göre dehidratasyon düzeyinin belirlendiği bu çalışmanın belirttiği

değerler arasında bulunmuştur. Hastadan hastaya değişmekle birlikte biz de genel olarak DKA hastalarımızda klinik dehidratasyon düzeyinin, daha çok orta ve/veya ağır seviyede olduğunu gördük.

Başvuru anında kan gazı değerleri incelendiğinde ortalama pH değeri $7,05 \pm 0,12$ olup en düşüğü 6,83, en yükseği 7,30 saptanmıştır. 4 (%13) hasta hafif, 5 (%17) hasta orta ve 21 (%70) hasta ağır asidoz tablosunda başvurmuştur.

İnsülin tedavisi incelendiğinde, tüm hastalara sıvı bolus tedavisi sonrasında intravenöz kristalize insülin infüzyon tedavisi başlanmıştır. Ayrıca hiçbir hastaya insülin bolusu yapılmamıştır. İnsülin infüzyonu tüm hastalara 0,1 ü/kg/sa hızında başlandığı ve ortalama $18,2 \pm 5,78$ saat sürdüğü saptanmıştır. Ortalama 16. saatte pH 7.30'un, bikarbonat 15 mEq/L'nin üzerine çıkmıştır. Hiçbir hastaya intravenöz bikarbonat tedavisi verilmemiştir.

DKA'nın başvuru anında ya da tedavisi ile beraber ciddi elektrolit bozukluğu saptanabilir. Özellikle potasyum ve fosfor düzeyleri yakından izlenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda insülin tedavisi ve asidozun giderek düzelmesiyle beraber serum potasyum düzeylerinin, potasyum replasmanına rağmen giderek düştüğü saptandı. Ancak hiçbir hastada ciddi hipopotasemi veya hiperpotasemi saptanmadı. DKA tedavisi boyunca hastaların serum potasyum düzeyleri iki veya dört saatte bir yakından izlenmeli, özellikle hipo veya hiperpotasemisi olan hastaların EKG bulguları yakından izlenmelidir. Çalışmamızda DKA tedavisi ile beraber 26 (%86,6) hastada değişik derecelerde hipofosfatemisi geliştiğini saptadık. 29 hastanın tedavi süresince fosfor replasmanı aldığı görüldü. Bu nedenle tedavi süresince, özellikle oral beslenme başlayana kadar serum fosfor düzeyi yakın izlenmeli ve fosfor replasmanı dinamik olarak yapılmalıdır.

Birçok protokol, kan şekeri 250-300 mg/dL aralığına indikten sonra yerine koyma sıvısına dekstrozu eklenmesini önermektedir. Bizim çalışmamızda, tüm hastalara yerine koyma sıvıları dekstrozlu olarak başlanmıştır. Ortalama kan şekeri düşüşünün en hızlı olduğu dönem, ilk sıvı yüklemesi sonunda olmuştur. Kan şekeri düşüşünün, insülin tedavisi ile daha da hızlanacağı düşünüldüğünde, yerine koyma sıvılarının insülin tedavisiyle beraber dekstrozlu terkip edilmesini önermekteyiz. Böylece glukozdaki hızlı düşüşe bağlı ani osmolarite düşüşünün önlenilebileceği ve beyin ödemi riskinin azaltılabileceği görüşündeyiz.

Planlanan günlük sıvı miktarı da beyin ödemi gelişiminde risk faktörüdür. Bir çalışmada 4000 mL/m²/gün'den daha fazla yapılan sıvı tedavisinin beyin ödemi gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda planlanan sıvı miktarı en yüksek 3600 mL/m²/gün, en düşük 2000 mL/m²/gün, ortalama 2770±465 mL/m²/gün olarak saptanmıştır. Bu bağlamda çalışmamızda planlanan günlük sıvı miktarının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda serum osmolaritesinde en hızlı düşüşün 2 ve 8. saatler arasında olduğu ve en düşük seviyeye 8. saatte ulaştığı görülmüştür. 1 (%3,3) hasta tedavinin 4. saatinde beyin ödemi tanısı almıştır. Hastamız beyin ödemi riski açısından literatür ile uyumlu olarak 5 yaşından küçüktür ve ağır metabolik asidoz tablosunda başvurmuştur. Tedavisi incelendiğinde hızlı hidrasyon yapılmamıştır ve serum osmolaritesinde ani düşüş olmamıştır. Bununla birlikte yeni yapılan çalışmalarda beyin hasarından tedaviye bağlı faktörlerin dışında DKA'ya özgü faktörlerin de sorumlu olduğu düşünülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda serebral hipofüzyon ve nöroinflamasyon teorileri öne çıkmaktadır. Özellikle beyin hasarı açısından riskli olan hastalar daha yakından izlenmeli ve beyin ödemi şüphesi durumunda vakit kaybetmeden tedavi başlanmalıdır.

**EVALUATION OF DIABETIC KETOACIDOSIS CASES TREATED IN THE
PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT OF BEZMIALEM VAKIF
UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE HOSPITAL**

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is the leading cause of mortality and morbidity in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Mortality is predominantly associated with cerebral oedema; such oedema develops in 0.3–1% of all patient who suffer DKA attacks. However, the aetiology and pathophysiology remain poorly understood, and there is no consensus treatment method. The relationship between the amount and administration rate of fluid used to treat DKA, and the development of brain oedema, remain a matter of debate.

Here, we report our DKA treatment and the results thereof. Our patients were admitted to the paediatric intensive care unit of the Istanbul Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine Hospital with DKA attacks between 1 December 2014 and 1 December 2018. Of 72 patients, 30 were included in the study; 42 were excluded because some medical information was missing. The hospital records were retrospectively examined in terms of demographic characteristics, serum biochemical values at the time of admission, blood gas levels, the clinical and laboratory courses after treatment, recovery from ketoacidosis, and DKA complications.

Half of all DKA patients were newly diagnosed with T1DM; six (40%) were under the age of 6 years. This finding is consistent with the literature; DKA is often the first T1DM symptom at younger ages. At admission, 11 (36.6%) patients were severely dehydrated, 11 (36.6%) moderately dehydrated, and 8 (26.7%) slightly dehydrated. The average extent of dehydration was $7.03 \pm 2.75\%$, and generally ranged withing 6–8%, as determined on a body weight change basis. Traditionally, DKA patients are viewed as severely dehydrated if the fluid loss at presentation is 10–15%. In one study that measured body weight changes, the average dehydration extent was 5.8–8.7%, similar to our findings.

The average blood pH at admission was 7.05 ± 0.12 , the lowest was 6.83, and the highest was 7.30. Four (13%) patients presented with mild, 5 (17%) with moderate, and 21 (70%) with severe acidosis. All patients were commenced on intravenous

crystallised insulin infusion after liquid bolus therapy. No insulin bolus was administered to any patient. Insulin infusion commenced at 0.1 U/kg/h in all patients and continued for an average of 18.2 ± 5.78 h. On average, after 16 h, the pH exceeded pH 7.30 and the bicarbonate level was over 15 mEq/L. No patient was given intravenous bicarbonate.

Serious electrolyte disturbances may be apparent at the time of presentation or during the treatment of DKA. The potassium and phosphorus levels must be closely monitored. We found that, despite insulin treatment and gradual improvement of the acidosis, the average potassium level slowly decreased despite potassium replacement. However, no severe hypokalaemia or hyperkalaemia was detected in any patient. During treatment, potassium levels should be closely monitored every 2 or 4 h, as must the electrographic findings, especially in patients with hypokalaemia or hyperkalaemia. Of our patients, 26 (86.6%) developed varying extents of hypophosphataemia on DKA treatment; 29 required phosphorus replacement during treatment. Serum phosphorus levels must be closely monitored throughout treatment, especially until nutrition recommences, and phosphorus replacement should be dynamic in nature.

Many protocols recommend the addition of dextrose to the replacement fluid after the blood sugar falls to within 250–300 mg/dL. In our study, all patients were commenced on replacement fluids with dextrose. The most rapid decrease in the average blood sugar level occurred at the end of the first fluid loading. As the blood sugar level will decrease further with insulin treatment, we recommend that all replacement fluids should contain dextrose. In this way, any sudden osmolarity problem attributable a rapid drop in the glucose level will be prevented and the risk of brain oedema reduced.

Excessive daily fluid administration is a risk factor for the development of cerebral oedema. One study found that more than 4,000 mL/m²/day was such a risk factor. In the present study, the highest level was 3,600 mL/m²/day, the lowest 2,000 mL/m²/day, and the average $2,770 \pm 465$ mL/m²/day; the literature indicates that these levels are acceptable. The fastest decrease in serum osmolarity occurred from 2 to 8 h; the nadir was attained at 8 h. One (3.3%) patient, younger than 5 years of age, was diagnosed with cerebral oedema at the 4-h treatment point; this was in line with the literature. He presented with severe metabolic acidosis. Rapid hydration was not performed and

there was no sudden decrease in serum osmolarity. However, recent studies suggest that, apart from treatment-related factors, factors specific to DKA also contribute to brain damage. Recent hypotheses include cerebral hypoperfusion and neuroinflammation. Patients at risk of brain damage should be meticulously monitored and treatment should not be delayed if brain oedema is suspected.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik ketoasidoz (DKA), Tip 1 diyabetes mellituslu (T1DM) çocuklarda mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Mortalite ağırlıklı olarak beyin ödemi ile ilişkilidir. Beyin ödemi tüm DKA ataklarının %0.3 ila %1'inde görülür ve etiyojisi, patofizyolojisi ve ideal tedavi yöntemi halen tam olarak anlaşılamamıştır.

DKA'nın teşhisi için biyokimyasal kriterler; venöz pH<7.3 ve/veya bikarbonat <15 mmol/L ile birlikte olan hiperglisemi (kan glukozu >11 mmol/dL veya >200 mg/dL) içerir. Beraberinde glukozüri, ketonüri ve ketonemi vardır. Nadiren, yaşı küçük veya kısmen tedavi edilen çocuklar ve hamile ergenlerde serum glukozu tanı anında normal değerlerde olabilir (öglisemik ketoasidoz).

Beyin ödemi tipik olarak tedavi başlandıktan 4-12 saat sonra ortaya çıkar, ancak tedaviye başlamadan önce mevcut olabilir veya DKA tedavisi boyunca herhangi bir zamanda gelişebilir. DKA'ya bağlı beyin ödeminin oluşumunda; beyin hipoksisi ve iskemisi, çeşitli inflamatuvar mediatörlerin üretimi, artmış beyin kan akımı, hücre membranındaki iyon transportu ve aquaporin kanallarındaki bozulma gibi çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. Ayrıca hücre içi organik osmolitlerin (miyoinositol ve taurin) ve buna bağlı olarak hücrel osmotik dengesizliklerin oluşması da mekanizmada sorumlu tutulmuştur.

Beyin ödemi gelişme riski açısından daha küçük yaşta T1DM tanısı alınması ve DKA tanısından önce uzamış semptomların olması riskli bulunmuş demografik özelliklerdir. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar ile tanı ve tedavi sırasında çeşitli potansiyel risk faktörleri tespit edilmiştir. Bunlar; başvuru anında asidozun ciddiyeti, daha yüksek kan üre azotu seviyesi, daha düşük karbondioksit seviyesi, bikarbonat tedavisi ve tedavi sırasında serum sodyum düşüşü ve/veya sodyum yükseliş hızının yavaş olmasıdır.

Beyin ödemi ve diğer komplikasyonlar için risk faktörleri hem hastaya hem de tedaviye bağlı değişkenleri içerir. İyatrojenik zarara dair endişe, bu hastaların bakımını standartlaştırmayı amaçlayan pediatrik DKA yönetim protokollerinin geliştirilmesini sağlamıştır [1]. Bu protokoller, başlangıç intravenöz sıvı tedavisinin hacmini sınırlandırmayı, sıvı açığını karşılamada izotonik sıvılar kullanılmasını, sıvı açığını 48 saat gibi uzamış bir süreçte yerine koymayı ve başlangıçtaki sıvı uygulamasının ardından düşük doz sürekli insülin infüzyonlarının uygulanmasını önermektedir [2]. Ancak halen diğerlerine üstünlüğü kanıtlanmış tek bir tedavi protokolü yoktur.

DKA tedavisi konusunda tartişmalar devam ederken, kliniğimizde uyguladığımız tedavi protokolünün hastalar üzerindeki klinik ve biyokimyasal sonuçlarını araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus

2.1.1 Tanım

Diyabet; insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisinde bozukluğa bağlı gelişen; açlık veya postprandiyal hiperglisemiyle karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluğuna yol açan kronik bir hastalıktır. Çocukluk çağında ve adolesan dönmede en sık görülen metabolik bozukluktur [3]. Diyabet gelişiminde çeşitli patolojik süreçler söz konusudur. Bunlar pankreasın beta hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanan insülin eksikliğinden, insülin etkisine direnç ile sonuçlanan anormalliklere kadar değişmektedir.

Kontrolsüz diyabetin akut, hayatı tehdit edici sonuçları ketoasidotik hiperglisemi veya ketotik olmayan hiperosmolar hiperglisemidir. Uzun süreli diyabet komplikasyonları arasında görme kaybı ile sonuçlanan retinopati, böbrek yetmezliğine yol açan nefropati, ayak ülseri, amputasyon ve Charcot eklemine neden olan periferik nöropati, gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara ve cinsel işlev bozukluğuna neden olan otonom nöropati sayılabilir. Diyabetli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arter ve serebrovasküler hastalık görülme sıklığı da artmıştır. Hipertansiyon ve lipoprotein metabolizmasının anormallikleri diyabetli kişilerde sıklıkla bulunur [4].

Diyabet vakalarının büyük çoğunluğu iki geniş etiyopatogenetik kategoriye ayrılır. Birinci kategoride, insülin salgılanmasında mutlak eksikliğe bağlı oluşan T1DM vardır. Bu tip diyabet geliştirme riski yüksek olan bireyler, genellikle pankreas adacıklarında meydana gelen otoimmün patolojik bir sürecin serolojik kanıtlarıyla ve genetik belirteçlerle belirlenebilirler. Daha yaygın olan diğer kategorideki tip 2 diyabette (T2DM) neden, insülin etkisine direnç ve yetersiz kompensatuvar insülin salgılama cevabıdır. İkinci kategoride, hiperglisemiye bağlı semptomlar olmadan ve diyabet saptanmadan önce çeşitli dokularda fizyolojik ve patolojik değişiklikler başlayabilir. Bu asemptomatik dönemde, açlık durumunda plazma glukozunun ölçülmesiyle, ağızdan glukoz tolerans testi veya hemoglobin A1C (HbA1C) testi ile karbonhidrat metabolizmasında bir anormallik göstermek mümkündür [4].

Çocuk ve adolesanlarda diyabet tanısı kan şekeri ölçümü ve semptomların varlığıyla konur. Hiperglisemi semptomları olan (poliüri, polidipsi, noktüri, enuresis, çok

yemesine rağmen kilo kaybı) hastada glukometre ile parmak ucu kan şekeri ölçümü pratik bir yöntem olmakla birlikte diyabet tanısı için laboratuvarında venöz kan şekeri ölçümü yapılmalıdır [5].

Akut metabolik dekompanzasyonun eşlik ettiği hiperglisemi durumu dışında (DKA) bu kriterlerin takip eden günlerde de doğrulanması gereklidir. Karbonhidrat metabolizmasındaki bozulma kesintisiz bir süreçtir ve öglisemi tablosundan diyabetes mellitus tablosuna doğru yavaş bir gelişim görülmektedir. Buna göre; normoglisemi: açlık kan glukoz değeri <110 mg/dL, hiperglisemi: açlık kan glukoz değeri >126 mg/dL, bozulmuş glukoz toleransı: açlık kan glukoz değeri 110-126 mg/dL şeklinde tanımlanmıştır. Oral glukoz tolerans testi değerlendirilirken; ≤ 140 mg/dL: normal değer, >200 mg/dL: diyabetes mellitus, 140-199 mg/dL: bozulmuş glukoz toleransı olarak belirlenmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı saptanan kişiler, ileri dönemde aşikâr diyabetes mellitus hastalığı gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar. Bunların arasında yılda %1,5 ila %7,3 oranında yeni diyabet vakası ortaya çıkmaktadır [6].

Tablo 2.1 Diyabetes mellitus tanı kriterleri [5]

-
- * Açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dL olması veya
 - * Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat kan şekerinin ≥ 200 mg/dL olması (1,75 gr/kg, en fazla 75gr glukoz yüklenmeli)
 - * Rasgele kan şekerinin ≥ 200 mg/dL olması ve diyabetin klasik semptomlarının olması (Poliüri, polidipsi, noktüri, enuresis, kilo kaybı, polifaji)
 - * HbA1C $> \%6,5$ olması (Tip 1 diyabet tanısında tek başına HbA1C'nin tanısasal değeri tartışmalıdır)
-

Tanının teyit edilmesi gereken durumlar

- * Tesadüfen saptanan asemptomatik hiperglisemi
- * Hafif veya atipik klinik tablo
- * Akut enfeksiyonlar, travma ve strese saptanan hiperglisemilerde geçici hiperglisemilerin ekarte edilmesi için kan şekeri takibi yapılmalıdır.

-
- * Bozulmuş açlık glukozu; açlık kan şekerinin 100- 125 mg/dL olmasıdır.
 - * Bozulmuş glukoz toleransı; OGTT'de 2. saat kan şekerinin 140- 199 mg/dL olmasıdır.
-

Diyabetes mellitus, yaygın bir hastalık olmasına rağmen rutin taramanın sadece risk altındaki kişilere yapılması önerilmektedir. Akut stres sırasında hiperglisemi gelişen çocukların çoğu genellikle diyabet hastası değildir. Acil birimlerinde tedavi edilen ve diyabetes mellitus hastalığı olmayan çocukların %3,8'inde 150 mg/dL'yi aşan hiperglisemiye rastlanmaktadır. Bu çocuklarda genellikle ciddi hastalık mevcuttur (ateş, hastaneye yatış gerektiren ağır hastalık, intravenöz sıvı tedavisi verilmesini gerektiren durumlar). Bu olguların sadece %2'sinde diyabet hastalığı vardır. Ciddi bir hastalık olmaksızın hiperglisemi görülen hastalar diyabetes mellitus açısından çok daha büyük risk altındadır [6].

2.1.2 Sınıflama

Diyabetes mellitus, glukoz toleransında bozulmaya sebep olan tek bir durumdan ziyade farklı etiyolojik ve patofizyolojik mekanizmaların ve genetik yapıların neden olduğu heterojen bir hastalık grubudur. Amerikan Diyabet Derneği tarafından 2013 Ocak ayında yayımlanan "Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Teşhisi Uzman Komitesi" raporuna dayanarak, çocuklarda diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırması kısaltılmış haliyle aşağıdaki tabloda verilmiştir [7].

Polipeptid yapıda bir hormon olan insülin pankreasın Langerhans beta- adacık hücrelerinden salgılanır ve glikoregulator fonksiyon gösterir. Karaciğer glikojenolizi ve glikoneogenezini baskılayarak glukozun kas ve yağ dokusu içine alınmasını uyarır. Periferik dokularda proteoliz ve lipolizi baskılayıp glikoneogenez için yakıt oluşturmasını engeller, protein ve yağ depolanmasını sağlar. Karaciğerde ketogenezi baskılar ve eksikliğinde ketozis gelişir [8].

İnsülin eksikliği tamamen salınım kapasitesinin tam yokluğunda ortaya çıkabileceği gibi insülin fonksiyon bozukluğu durumlarında da görülebilir. İnsülin fonksiyonuna periferde veya karaciğerde direnç gelişebilir. Normalde sağlıklı bir pankreasın dirence karşı vereceği yanıt salınımı arttırmaktır. Ancak pankreasın insülin rezervinin artmış ihtiyacı karşılayamadığı durumlarda göreceli dirençten bahsedilir. Hiperglisemi ve diyabet gelişir [8].

Tablo 2.2 Çocuk ve adolesanlarda diyabet sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (beta hücre yıkımı sonucu komplet insülin eksikliği)
a) İmmünite ilişkili
b) İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet (insülin direnci ve/veya insülin eksikliği)
III. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler
A) MODY sendromları
1) MODY 1 (HNF-4 α mutasyonu)
2) MODY 2 (Glukokinaz mutasyonu)
3) MODY 3 (HNF-1 α , TCF-1 mutasyonu)
4) MODY 4 (IPF-1 mutasyonu)
5) MODY 5 (HNF-1 β , TCF-2 mutasyonu)
6) MODY 6 (neuro-D1/beta-2 mutasyonu)
7) MODY 7 (KFL11 mutasyonu)
8) MODY 8 (CEL mutasyonu)
9) MODY 9 (Pax 4 mutasyonu)
10) MODY 10 (insülin gen mutasyonu)
11) MODY 11 (BLK gen mutasyonu)
B) Mitokondrial DNA mutasyonları (pearson sendromu, kearns-sayre, wolfram sendromu, diyabetes mellitus, sağırılık)
C) Wolfram sendromu- DIDMOAD (diyabetes insipitus, diyabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık): WFS1- Wolfrin- Kromozom 4p
1) Wolfram lokus 2- kromozom 4q22-24
2) Wolfram mitokondrial
D) Tiemin cevaplı megaloblastik anemi ile birlikte diyabet
IV. İlaç veya Kimyasal Madde İlişkili
1) Antirejeksiyon- siklosporin, sirolimus
2) Glikokortikoidler
3) L- asparajinaz
4) Beta adrenerjik blokör
5) Vacor (rodentisit)
6) Fenitoin
7) Alfa- interferon
8) Diazoksit
9) Nikotik asit
10) Tiroid hormonu
11) Tiazidler
12) Diğerleri
V. Pankreasın Ekzokron Hastalıkları

- A) Kistik fibrozis
- B) Travma- pankreatektomi
- C) Pankreatit- iyonize radyasyon
- D) Hemakromatozis
- E) Neoplazi
- F) Fibrokalkülöz pankreopati
- G) Diğerleri

VI. Enfeksiyonlar

- A) Konjenital rubella
- B) sitomegalovirüs
- C) Hemolitik üremik sendrom
- D) Enterovirüs

VII. Tip 2 Diyabet Varyantları

- A) İnsülin etkisinin genetik defektleri
 - 1) Rabson- Mendelhall sendromu
 - 2) Leprekonizm
 - 3) Lipoatrofik diyabet sendromları
 - 4) Tip A insülin direnci- akantozis
- B) İnsülin Etkisinin Edinsel Bozuklukları
- C) Endokrin tümörler- çocuklarda nadir
- D) Feokromasitoma
- E) Cushing
- F) Diğerleri
 - 1) Anti- insülin reseptör antikoları

VIII. Diyabet ve İnsülin Direnci ile Giden Genetik Sendromlar

- A) Prader- Willi sendromu, kromozom 15
- B) Down sendromu, kromozom 21
- C) Turner sendromu
- D) Klinefelter sendromu
- E) Diğerleri
 - 1) Bardet- Biedel
 - 2) Alstrom
 - 3) Werner

IX. Gestasyonel Diyabet

X. Neonatal Diyabet

- A) Geçici- kromozom 6q24, KCNJ11, ABCC8, INS, HNF1beta, diğerleri
- B) Kalıcı- pankreas agenezisi, homozigot glikokinaz eksikliği, KCNJ11, ABCC8, diğerleri

T1DM, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün bir sürecin neden olduğu beta hücre yıkımı ile karakterizedir. Başlangıcı genellikle akutur. T1DM'li kişilerin %95'inden fazlası hastalığı 25 yaşından önce geliştirir, her iki cinsiyette de eşit oranda görülür ve beyaz popülasyonda prevalansı artmıştır. Ailede T1DM, gluten enteropatisi (çölyak hastalığı) veya diğer endokrin hastalıkların öyküsü sıklıkla

bulunur. Bu hastaların çoğu, adacık hücresi antikorları ile oluşan T1DM'nin "bağışıklık aracılı formuna" ve genellikle Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo veya pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara sahiptir. Genellikle Afrika ve Asya kökenli olan bazı hastaların antikoru yoktur, ancak benzer klinik tabloları vardır; sonuç olarak bu sınıflandırmaya dahil edilirler ve hastalıkları T1DM'nin "idiyopatik formu" olarak adlandırılır [9].

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) periferik dokudaki insülin direnci ve beta hücresinin insülin salgılama defekti ile karakterizedir. Bu, diyabetes mellitusun en yaygın şeklidir ve yüksek oranda ailede diyabet öyküsü, ileri yaş, obezite ve egzersiz eksikliği ile ilişkilidir. Kadınlarda, özellikle gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda ve siyahlarda, Hispanikler'de ve yerli Amerikalılar'da daha yaygındır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi eninde sonunda bozulmuş glukoz toleransına neden olur. Kusurlu beta hücreleri, glukoz intoleransı ve hiperglisemi döngüsünü daha da artırarak tükenir. T2DM etiyolojisi çok faktörlüdür ve muhtemelen genetik zemine dayanır, ancak aynı zamanda güçlü çevresel bileşenlere sahiptir [9].

Klinik olarak otoimmün diyabetten ayrılamayan insülin bağımlı DM tipleri mitokondrial gen defektleri veya pankreas agenezisine ikincil gelişebilir. Gençlerde olgunlukla başlayan diyabet (MODY) sendromlarının ağır tipleri de insülin bağımlı olabilirler. Klinik olarak T1DM benzeri durumlar kistik fibrozis, siklosporin, takrolimus, streptozosin gibi toksik ilaç kullanımı, pankreatektomi sonrası veya hemolitik üremik sendromda görülebilir. Çocukluk çağında insüline bağımlı DM en sık T1DM şeklinde görülür [7].

2.2 Tip 1 Diyabet: İnsülin Bağımlı Diyabet

Eskiden insüline bağımlı DM veya çocukluk diyabeti olarak adlandırılan T1DM, hiç üretilmeyen veya düşük oranda üretilen endojen insülin seviyeleri ve hayatı tehdit eden komplikasyonu olan ketoasidozdan korunmak için eksojen insülin bağımlılığı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Doğal seyri 4 farklı aşamayı içerir: (1) insülin sekresyonunun ilerleyici bozulması ile prelinik β -hücre otoimmünitesi, (2) klinik diyabetin başlangıcı, (3) geçici iyileşme "balayı dönemi" ve (4) akut ve/veya kronik komplikasyonların ortaya çıkabileceği ve azalmış yaşam süresi ile yerleşmiş diyabet.

Başlangıcı ağırlıklı olarak çocuklukta görülür; ortanca yaş 7-15 yıldır, ancak herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. T1DM'nin görülme sıklığı, dünyanın hemen hemen tüm bölgelerinde istikrarlı bir şekilde artmıştır.

T1DM, pankreas adacık beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile karakterizedir. Hem genetik duyarlılık hem de çevresel faktörler patogeneze katkıda bulunur. T1DM'ye genetik duyarlılık insan lökosit antijenlerini (HLA) ifade eden majör doku-uyumluluk kompleksi sınıf 2 (MHC sınıf 2) genlerinin alelleri tarafından kontrol edilir. Etkilenen kişilerin serumlarında adacık hücresi sitoplazması antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikoru ve ICA512 gibi beta hücre antijenlerine karşı otoantikorlar T1DM'nin klinik başlangıcından aylar veya yıllar önce tespit edilebilir. T1DM; tiroidit, çölyak hastalığı ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Bazı çocuklarda ve ergenlerde beta hücre hasarı immün aracılı değildir. Bu diyabet alt tipi, Afrika veya Asya kökenli hastalarda ortaya çıkar ve etiyojisi ilaçlar, kimyasallar, virüsler, mitokondriyal gen kusurları, pankreatektomi ve iyonize radyasyon gibi bilinen beta hücre hasarı yapan nedenlerden farklıdır. Bu bireylerde ketoasidoz olabilir, ancak T2DM hastalarına benzer şekilde değişken insülin eksikliği ile birlikte geniş bir iyilik dönemleri vardır [10].

2.2.1 Tip 1 diyabet epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus prevalansı artan yaş ile oldukça ilişkilidir. Mevcut veriler, prevalansı 5 yaşında 1/1430 iken 16 yaşında 1/360 olarak göstermektedir [11]. Genel olarak dünya çapında her yıl 15 yaş altı 96.000 çocukta T1DM tanısı konulduğu düşünülmektedir [12].

Diyabet etnik farklılıklar gösterebilmektedir. Finlandiya'da ve Sardunya Adası'nda her hıl 100 000 kişide 50 yeni tanı bildirilmekteyken, Çin ve Güney Amerikada ise yıllık yeni vaka sayısı 100 000 de 1 olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık insidans 20-25/100 000 olarak verilmektedir. İncelenen tüm bölgelerde insidansı yıllık yaklaşık %2-3 oranında artmaktadır [7].

Çoğu batı ülkesinde çocukluk ve ergenlik çağı diyabetinin %90'undan, yaşam boyu diyabetli bireylerin %5-10'undan sorumludur [5]. Bununla birlikte farklı yaş ve ırk/etnik köken dağılımı olan popülasyonlarda farklı olabilir. Örneğin, ABD'de en fazla prevalansı 2.55/1000 ile beyaz gençlerde iken en düşük prevalans 0.35 ile Kızılderili gençlerinde bulunmuştur [13].

T1DM erkekler ve kızları neredeyse eşit oranda etkilenmektedir. Sosyoekonomik düzey ile sıklığı arasında açık bir ilişki gösterilememiştir. Görülme sıklığı 5-7 yaş ve pubertede zirve yapar. 5-7 yaş okula başlama ve daha çok enfeksiyöz ajanla karşılaşma yılları, puberte ise büyümenin gonadal steroidlerle ve insülin aktivitesini antagonize eden büyüme hormonuyla hızlı arttığı bir dönem olarak dikkati çekmektedir [7]. T1DM insidansı dünya genelinde, en belirgin olarak belli popülasyonlarda (örneğin Finlandiya) ve belirli yaş gruplarında (özellikle 5 yaşından küçükler) artmaktadır [11]. Daha küçük çocuklarda daha ani başlangıçlı olma ve immün belirteçlerin daha az belirgin olması gibi özellikler göstermektedir [14].

T1DM insidansında mevsimsel ve uzun dönem döngüsel farklılıklar görülmüştür. Kuzey ve güney yarım kürede yeni tanı alan vakalar daha sıklıkla sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkar. Mevsimsel değişimler en çok adelösanlarda belirgindir. Viral enfeksiyonlardan sonra diyabet görülme sıklığı arasında tutarlı bir ilişki yoktur ancak konjenital rubella enfeksiyonundan sonra diyabet görülme sıklığında artış kesindir. Görülme sıklığındaki farklılıklar ve bazı viral enfeksiyonlarla birlikte görülme sıklığının artışı duyarlı insanlarda virüslerin veya diğer mikrobik ajanların veya bunların ürünlerinin tip 1 diyabete sebep olan mekanizmaları harekete geçirdiğini ortaya koymaktadır [7].

Diyabetin oluşmasının veya artmış görülme sıklığının nedeni hala belirsizliğini korumaktadır. Özellikle yüksek riskli gruplarda 1-2 yaşlar arasındaki vaka sayısında artış vardır, düşük riskli gruplarda ortaya çıkış yaşı daha geçtir. Yüksek riskli bir ülkeye göç eden düşük riskli gruplarda risk artıyor gibi görünmektedir. Öte yandan, aynı ülkedeki çeşitli etnik gruplarda görülme oranlarında belirgin farklılıklar olabilir; örneğin, ABD’de 10-14 yaş grubundaki insidans oranları, yerli Amerikalılarda 7,1, Hispaniklerde 17,6, Afrika kökenli Amerikalılarda 19,2 ve beyazlarda 32,9 arasında değişmektedir. Bu değişimlerin nedeni şu anda hala tam olarak açıklanamamıştır [10].

2.2.2 Etiyoloji ve patogenezi

Geçtiğimiz otuz yıl boyunca, T1DM’nin doğal gelişim aşamalarını anlama becerisi, hastalığın genetik, otoantikör ve metabolik belirteçlerinin bir arada kullanılmasıyla çarpıcı biçimde gelişmiştir. Aslında, 1980’lerin ortalarında Eisenbarth tarafından bu üç özelliğin her birini birleştirmeye çalışan bir model geliştirildi [15]. T1DM’nin doğal seyrine ilişkin bu model, sabit sayıda beta hücrelerine sahip genetik olarak duyarlı

bireylerin beta hücre otoimmünitesini indüklediği varsayılan bir çevresel tetikleyiciye maruz kaldığını öne sürmektedir. Adacık hücresine duyarlı otoantikorların gelişimi ile karakterize olan bu süreçte, beta hücrelerini tahrip eden otoreaktif T hücrelerinin gelişimi sonucu olarak insülin salgılama fonksiyonunda ilerleyici bir azalma ve kayıp görülür. Bu modelde, klinik (yani semptomatik) T1DM beta hücrelerinin %80-%90'ı tahrip olana kadar mevcut değildir ve otoimmünite başlangıcı ile diyabetin ortaya çıkışı arasındaki süreç onlarca yılı bulabilir [15].

Pankreasın büyük bir kısmını çeşitli sindirim enzimlerini salgılayan ekzokrin doku oluşturur, ancak hücrelerin % 2'si Langerhans adacıkları adı verilen küçük adalarda yerleşmiştir. Her adacık insülin üreten beta hücreleri, glukagon üreten alfa hücreleri ve somatostatin üreten delta hücrelerinin bileşiminden oluşur. Adacık hücreleri zengin bir damarsal ağa, sempatik ve parasempatik nöron bağlantısına sahiptir. T1DM geliştikten kısa süre sonra ölen hastaların numunelerinin patolojik değerlendirmesinde karakteristik olarak adacıkların makrofaj, CD4 ve CD8 + ve T hücreleri ile infiltre olduğu görülmüştür. Bu da glutamik asit dekarboksilaz (GAD), adacık antijeni 2, insülin ve çinko taşıyıcısı 8 gibi adacık antijenlerine karşı oto-reaktiviteyi göstermektedir [16].

Bu süreç önceleri sessiz olarak ilerlerken, aşikar diyabet semptomlarının ortaya çıkması beta hücre rezervinin %20'den daha düşük düzeylere düşmesi ve çoğu zaman insülin ihtiyacını arttıran bir olay (enfeksiyon, travma, stres, glukokortikoid kullanımı vs.) ile başlar [17].

Pankreas beta hücre canlılığının T1DM'li bazı kişilerde uzun süre devam edebileceğini (örneğin birçok T1DM hastasında asla sifıra ulaşmaz) gösteren veriler vardır [18]. Semptomatik başlangıç için gerekli olan beta hücre yıkımının derecesi de giderek artan bir şekilde sorgulanmaktadır. Son araştırmalarda %40-%50 beta hücre canlılığının hipergliseminin başlangıcında mevcut olabileceği gösterilmiştir [19, 20]. Bu durum hastanın yaşıyla birlikte vücut kitle indeksi, fiziksel aktivitesi gibi birçok faktör ile ilişkili olabilir [20]. Bu, kalıcı otoimmüniteye rağmen, insülin salgılama fonksiyonunun T1DM'li kişilerde uzun süre stabil kalmasının nedenini açıklayabilir. Birinci faz insülin cevabı kaybını genellikle bir glukoz intoleransı süresi ve klinik olarak "sessiz" diyabet süresi izler [15]. Bazıları, hastalığın semptomatik başlangıcının

otoimmünite gibi bir relaps/ remisyon dönemi sonrasında görülebildiğini önermektedir [21].

Diyabet öncesi dönemin doğal seyrini doğru bir şekilde anlamak, T1DM'nin önlenmesine yönelik gelecekteki çalışmaların yönlendirilmesi için kritik olmaya devam etmektedir. Gerçekten de, hastalığa yatkınlığı kontrol eden genlerin devam eden tanımlanması, otoimmünite mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve hastalığı etkileyen çevresel ajanların daha fazla tanımlanması, hastalığın önlenmesi konusundaki çabalar için gerekli bilgiyi sağlayabilir. Aynı şekilde, semptomatik başlangıcı takip eden olayları anlamak da önemlidir, çünkü devam eden birçok çalışma, daha önceden tanı almış olanlarda rahatsızlığı tersine çevirmeye çalışmaktadır [15].

2.2.2.1 Genetik

T1DM, çevresel faktörlerden etkilenen poligenik bir hastalıktır. Genetik risk faktörleri hastalık için gereklidir ancak penetrasyonları düşük olduğu için yeterli değildir [22]. Kardeşlerde prevalans % 6'ya yaklaşırken, ABD'de genel popülasyondaki prevalansın sadece %0,4 olması açıkça bir ailesel kümelenme olduğunu göstermektedir. Bir ebeveyn diyabetli olduğunda diyabet riski artar ve bu risk 2 ebeveyn arasında farklılık gösterir; annede diyabet varsa risk % 3-4, babada diyabet olduğunda % 5-6'dır. Bu risk tek yumurta ikizlerinde % 30-65 arasında değişirken, çift yumurta ikizlerinde % 6-10 arasındadır. Çift yumurta ikizlerinin risk oranı diğer kardeşlerden daha yüksek olduğundan, paylaşılan genotipler dışındaki faktörler (örneğin, paylaşılan intrauterin ortam) çift yumurta ikizlerdeki artmış riskte rol oynayabilir. T1DM'de büyük bir genetik bileşen olmasına rağmen, yeni tanı almış T1DM hastalarının %85'inde T1DM'li bir aile üyesinin olmadığı unutulmamalıdır. Bu nedenle, T1DM'nin gelecekteki gelişimi için risk altında olabilecek hastaları tanımlamak için aile geçmişine güvenemeyiz, çünkü çoğu vaka böyle bir aile öyküsü olmayan bireylerde gelişir [10].

T1DM'ye yatkınlık oluşturan ana genler, çoğunlukla HLA (İnsan Lökosit Antijeni) olarak adlandırılan ve 6 kromozomun üzerinde bulunan MHC bölgesindedir. HLA kompleks polimorfik aleller, T1DM genetik riskinin % 40-50'sinden sorumludur.

T1DM'de spesifik HLA alelleri veya haplotipleri ile olan ilişkiler, otoimmün hastalıkların çoğunda olduğu gibi HLA sınıf 2 bölgeye atfedilir. HLA antijenlerinin

bazılarının bulunuşu diyabet geliştirme riskini kolaylaştırırken, bazıları engeller. T1DM'li hastaların %90'ından fazlası HLA DR3, DQB1*0201 (DR3- DQ2 olarak da adlandırılır) veya HLA-DR4, DQB1*0302 (DR4-DQ8 olarak da adlandırılır) haplotiplerine sahiptir. Bu oran sağlıklı bireylerde %40 kadardır. HLA DR3 veya DR4 antijenlerinin varlığı T1DM riskini 2-3 kat artırır, her ikisinin bulunuşu riski 7-10 kat artırır. Öte yandan, DRB1*0403, DPB1*0402, DQB1*0602 gibi bazı DR4 alellerinin varlığı, DQB1*0302 yüksek riskli alel varlığında bile T1DM gelişme riskini azaltır. Otoimmün Poliendokrin Sendrom (APS) 2 de HLA 2 genleriyle ilişkilidir. APS 2'de Addison hastalığı %70 oranında görülür ve %50'sine T1DM eşlik eder. Otoimmün tiroid hastalığı, vitiligo, alopesi, gonadal yetmezlik, çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar görülebilir ancak daha az sıklıkla ortaya çıkarlar.

İnsülin gen promoter bölgesindeki polimorfizmlerin T1DM için genetik yatkınlığın yaklaşık % 10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu bölge 11. kromozomunun kısa kolunda bulunur ve proinsülini kodlayan gene yakındır. Bu alan değişken sayıda peşpeşe sıralı tekrarları içermektedir. Küçük sınıf (26-63 tekrar, tip 1) veya büyük sınıf (140-243 tekrar, tip 3) olmak üzere sıklıkla iki yaygın sınıfta bulunur. Bu genetik alanın kendisi bir proteini kodlamaz, ancak insülinin transkripsiyon sürecini başlatmada önemli bir rol oynar. Tip 3 genel popülasyonun yaklaşık %30'unda bulunur ve bireysel HLA haplotiplerinden bağımsız olarak T1DM'den koruma sağlar. Büyük sınıf alel varlığının transkripsiyon ve epitel ekspresyonunu, dolayısıyla fetal timusta insülinin otoantijen sunumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle beta hücrelerinin otoimmün yıkımına katkıda bulunan insüline reaktif T lenfositlerin negatif seçimini ve yok edilmesini teşvik etmektedir.

CTLA-4 geni (Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4), kromozom 2'nin (2q33) uzun kolunda bulunur. Aktif T lenfositlerinde negatif sinyal iletme ve enerji oluşturma gibi baskılayıcı rolü vardır. CTLA-4'ün polimorfizmleri, T1DM ve diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir.

Son araştırmalar ile, PTPN22 (Protein Tirozin Fosfat Non-Reseptör tip 22) geninin C1858T (Arg620Trp) polimorfizmi ile T1DM ve diğer otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki gösterildi.

Kromozom 21'in (21q22.3) uzun kolunda bulunan AIRE geninde mutasyonu olan hastalar APS 1 klinik özelliklerini gösterirler. AIRE mutasyonlu hastalarda (APS 2'ye

göre daha az sıklıkla) T1DM'nin varlığı, ilgili otoantijenlerin (insülin, GAD) ekspresyonu ve sunumunun bu transkripsiyon faktörünün gözetimi altında olduğunu göstermektedir.

STAT3 transkripsiyon faktöründeki mutasyonlar, otoimmün hastalıkların monogenik nedenleri olarak tanımlanmıştır. STAT3'ün de novo aktive edici mutasyonları, T1DM ve otoimmün tiroid disfonksiyonu gibi erken başlangıçlı otoimmün hastalık spektrumuyla ilişkilidir.[23].

2.2.2.2 Çevresel faktörler

Çevresel faktörler de T1DM'nin patogenezinde önemli bir rol oynar. Bunun en güçlü kanıtı her iki kardeşle hastalığın birlikteliği %50 civarında görüldüğü ancak asla %100 görülmediği monozigotik ikiz çalışmalarından gelmektedir. İlgili çevresel faktörler arasında virüsler (kızamıkçık, coxsackievirus B, enterovirüsler), toksinler ve besinler (inek sütü, tahıllar) bulunur. Bu faktörlerin kesin etkisi belirsizliğini korumaktadır, ancak bu faktörlerin değiştirilebileceği ve muhtemelen hastalığı önleme veya tedavi çalışmalarında rol alabileceklerinden belirlenmesi önemlidir.

Virüsler T1DM patogenezinde geçmişte yapılan epidemiyolojik çalışmalarla da gösterildiği gibi önemli tetikleyiciler olarak kabul edilirler. Fetal hayatta kızamıkçık virüsüne maruz kalan çocuklar otoimmün tiroidit gibi diğer otoimmün hastalıklarla beraber T1DM görülme sıklığında bir artış gösterir. Ayrıca T1DM'li hastalarda bu gibi virüslerden gelen RNA veya proteinler, pankreasta ve diğer komşu dokularda tespit edilmiştir. Enterovirüsler, doğal bağışıklık aktivasyonu yoluyla T1DM gelişiminin erken evresinde önemli bir rol oynayabilir.

Otoimmün yanıtın virüsler tarafından tetiklenebildiği bir başka mekanizma moleküler benzerliktir. Moleküler benzerlik hipotezi, immün tepkinin virüs antijenlerine benzeyen otoantijenlere yöneldiğini ve bunun hücresel tahribata yol açtığını göstermektedir. T1DM'de en iyi çalışılmış moleküler taklit örneği Coxsackie B4 virüsünün P2-C proteindir. Amino asit sekansında Coxsackie B4 P2-C proteini ile endokrin pankreasın beta hücrelerinde bulunan Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD65) enzimi arasında anlamlı benzerlik vardır.

Aşıların, T1DM de dahil olmak üzere kronik otoimmün hastalıkların gelişmesiyle ilgili olabileceğine dair bazı endişeler vardı. Bununla birlikte, genetik yatkınlığı olan

bebeklerin (T1DM hastalarının kardeşleri) bile immünizasyonu, hastalığın gelişimi için artan risk ile ilişkili görünmemektedir.

T1DM gelişiminde diyetin önemi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, bebeğin diyetine inek sütünün erken eklenmesinin hastalığa yakalanma riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bu durum sütte bulunan insüline maruz kalmanın otoimmün cevabı tetiklediğini desteklemektedir. Ek olarak daha önceki deneysel çalışmalar, ABBOS (17peptid, 152-167 pozisyonları) olarak bilinen inek sütünde bulunan albüminin belirli bir bölümünün, pankreasın beta hücrelerinin yüzeyinde bulunan p69 proteinine benzediğinden reaktif bir antijenik molekül olarak görev görür. Tahılların diyete erken girmesi, su alımında nitrat maruziyeti, omega-3 yağ asitlerinin yetersiz alımı ve D vitamini eksikliği de sorumlu tutulmuştur. Öte yandan, gözlemsel çalışmaların meta analizi ve D vitamini takviyesi çalışmaları, D vitamini koruyucu rolünü doğrulamıyor gibi görünmektedir. Son veriler, gastrointestinal kanalda yaşayan trilyonlarca mikroorganizmanın mikrobiyotası olan bağırsak mikrobiyotasının T1DM patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Gerçekten de, T1DM'li hastalar, sağlıklı kontrollere kıyasla bağırsak mikrobiyotasında özellikle Bacteroidetes oranına göre daha düşük bir Firmicutes oranına sahiptir. Sezaryen ile doğan çocuklarda T1DM riskindeki artış nedeniyle doğum süreci bile patogeneşte rol oynuyor gibi görünmektedir. Annenin vajinal mikrobiyomuyla temasın olmaması ve anormal kolonizasyon nedeniyle bağırsak mikrobiyotasındaki devam eden farklar patojenik bir mekanizma olabilir ve normal doğum ve vajinal doğumun olası koruyucu rolünü gösterir [23].

2.2.2.3 İmmünolojik faktörler

T1DM'li hastaların otopsilerinde pankreasın histolojik incelemesinde insülinitisin gösterilmesi, eş yumurta ikizleri ve aile ağaçlarının incelenmesinde klinik T1DM ortaya çıkmadan çok önce immünolojik parametrelerin saptanması etiyolojide otoimmünitinin bir göstergesidir [24]. Beta hücre yıkımına yol açan inflamatuvar reaksiyonun tetikleyicileri tam olarak bilinmemektedir. Bir hipotez, makrofajlar gibi antijen sunan hücrelerin pankreas lenf nodlarındaki T hücrelerine spesifik adacık otoantijenleri sunması ve bu hücreleri aktive etmesidir. Bu aktive edilmiş T hücreleri daha sonra adacıkları istila eder ve beta hücrelerinin doğrudan tahrip edilmesinde rol oynayabilecek sitokinler salgılar, aynı zamanda beta hücrelerini de tahrip edebilen

sitotoksik T hücrelerini inflamasyon alanına çekmekte görev yapar. İlginç bir şekilde adacıklardaki diğer hücreler etkilenmez [25].

İnsülinitisin başlıca göstergeleri adacık hücre antikoları (ICA), insülin otoantikoları (IAA), IA-2 adı verilen bir tirozin fosfataz benzeri molekül antikoları (IA-2A) ve glutamik asit dekarboksilaz antikoları (GADA) dır. Yeni tanı alan T1DM'li hastaların yaklaşık %80-90'ında adacık hücre antikoları ortaya çıkar ve adacık hücre harabiyetinin ilerlemesiyle bu antikolar kaybolur. Yeni tanı alan diyabetlilerde ayrıca %80 oranında GAD antikoları, %30-40 oranında insülin antikoları saptanır. Otoimmün etiyojinin diğer bir göstergesi T1DM'nin hipotiroidi, Graves hastalığı, otoimmün poliglandüler sendrom 1 ve 2, pernisyöz anemi, Addison ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesidir [24].

T1DM'nin ortaya çıkışı evreler halinde gösterilebilir. Genetik yatkınlık dönemi HLA tiplerinin tayini ile belirlenebilir. Herhangi bir zamanda çevresel tetikleyiciler otoimmün süreci başlatır ve pankreas β hücrelerinin harabiyeti (insülinitis) gelişir. İnsülinitis periferik kanda otoantikoların gösterilmesiyle saptanabilir. Zamanla intravenöz glukoz tolerans testine insülin yanıtı azalır. Bunu izleyerek oral glukoz tolerans testine yanıtlar bozulur. Bu dönemde açlık glukozu yükselmiştir ancak klinik diyabet düzeyine henüz gelmemiştir. Nihayet beta hücre kütesinin %80'inin kaybıyla klinik diyabet gelişir. Klinik diyabetin başlangıcında glukagona C-peptit yanıtlarıyla gösterildiği gibi beta hücre yedeği henüz tamamıyla kaybolmamıştır. Nihayet beta hücre kütesinin tamamen harap olmasıyla uyarıya C-peptit yanıtları da kaybolur ve tam insülin eksikliği dönemine girilir [7].

2.2.3 Patofizyoloji

İnsülin, hücresel yakıtın depolanması ve kullanılmasında kritik bir rol oynar. Sekresyonu, besinsel gıdaların alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşmektedir. Normal metabolik kontrolün sağlanması için açlık ve tokluk durumlarında insülinin normal bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir.

T1DM'de hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki süregelen kayba bağlı olarak gelişen insülinopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glukozu enerji kaynağı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. İnsülinopeni gelişen olgularda karaciğerden glikojenolizis ve glikoneojenezis artarak açlık kan

şekerlerin yükselmesine neden olmaktadır. Gelişen hiperglisemi böbrek eşiğini (>180 mg/dL) aştığı durumda glukozüriye neden olarak osmotik dürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır.

Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olmaktadır. Artan insülin karşıtı hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, trigliserid, ve serbest yağ asitlerin de artmasına neden olmaktadır.

İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı arasındaki etkileşim sonucu artan serbest yağ asitleri periferik glukozun kullanılamamasına ve keton üretiminin artmasına neden olmaktadır. Artan keton ürünleri periferik kullanım ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması durumunda ketoasidoza neden olmaktadır.

2.2.4 İnsülin yapısı ve sentezi

İnsülin pankreas adacık beta hücrelerinin ribozomları üzerinde sentezlenir ve sirkülasyona içindeki disülfid köprüleri ile bağlanmış iki ayrı düz polipeptit zincirinden oluşan bir molekül olarak salınır. Bu iki zincir ayrı ayrı sentezlenmek yerine daha büyük bir öncü molekül olan proinsülinde meydana gelir. Proinsülin; A zincirinin amin terminalinin, C zincirinin karboks terminaline C-peptid olarak bilinen bir bağlayıcı peptid ile bağlandığı tek sargılı zincirdir. İlk önce A zincirinin amin terminalinde ek bir peptid zinciri içeren, daha büyük bir öncü molekül olan preproinsülin sentezlenir, ancak sentezin başlatılması için önemli olan bu ek sinyal peptid zinciri hızla çıkarılır ve proinsülin oluşur. Beta hücresi içindeki proinsülinin ilerleyen işlemler 31 amino asitten oluşan C-peptidi insülin molekülünün belirli bölgelerinden ayırır. Bu bölünme bölgelerindeki kusurlar otozomal dominant bir şekilde kalıtılır ve iki tip ailevi hiperproinsülinemiye neden olabilecek, normal biyolojik aktiviteye sahip olmayan insülin molekülleriyle sonuçlanır [7]. Ayrıca proinsülinin insüline doğru dönüşümünden sorumlu enzimler, diğer hormonların işlenmesinde de rol oynar. Bu nedenle, bozulmuş prohormon dönüştürme işlemi obezite, kusurlu proopiomelanokortin oluşması nedeniyle sekonder hipokortizolizme ve hipogonadotropik hipogonadizime neden olabilir [7].

Proinsülin, insülinin biyolojik aktivitesinin %5'inden daha azına sahipken, C-peptidin aktivitesi yoktur. Sentez sırasında, C-peptidin rolü, disülfid bağlarının oluşumunda gerekli olan uzaysal düzenlemenin sağlanması gibi görünmektedir.

İnsülin geni çoğaltılmıştır ve 11. kromozomda yeri belirlenmiştir. İnsülin sentezindeki genetik kusurlar diyabet ile ilişkili olabilir, özellikle de MODY sendromları ile. Bazı tahminlere göre, MODY sendromları 10 ila 30 yaş arasında klinik diyabet gelişen tüm zayıf kişilerin %2 ile %5'inde görülür.

Normal şartlar altında, dolaşıma yalnızca az miktarda proinsülin salınır; radyoimmünoassay ile ölçülen toplam insülinin %15'inden azıdır. Hatta daha küçük miktarlarda proinsülin ara maddeleri de salınır. Tüm uyarıcılar tarafından indüklenen insülin sekresyonu sırasında, her insülin molekülü ile bir C-peptid molekülü serbest bırakılır. Böylece, normal bireylerin plazması küçük miktarda proinsülin, proinsülin ara maddeleri ve neredeyse eş molar miktarda insülin ve C-peptid içerir. Bununla birlikte, C-peptidin plazma metabolik yarı ömrü insülininkinden daha uzundur. Bu nedenle, periferik plazmada C-peptidin insüline molar oranı her zaman 1'den büyüktür ve C-peptid sekresyonunun zirvesi veya salgılanmasının baskılanmasından sonra en düşük seviyesi insülininkinden daha sonra ortaya çıktığı görülmektedir.

Her ne kadar standart insülin radyoimmünoanalizi proinsülini ölçecek olsa da, immünolojik olarak farklı olduğu için C-Peptid ölçülmeyecektir. C-peptid için yapılan radyoimmünoanalizler, sığır-domuz veya insan insülini enjeksiyonlarına cevap olarak oluşturulan insülin antikörlerinin varlığında bile beta hücre salgı rezervini değerlendirmek için kullanılabilir.

Endojen insülin sekresyonuna C-peptid salınımı eşlik ederken, eksojen insülin uygulaması insülinoma hariç tüm durumlarda endojen insülin ve dolayısıyla C-peptid sekresyonunu baskılar. İki antikörlü çöktürme ile yapılan standart radyoimmünoanaliz sonuçları her iki durumda da yüksektir. Bu özellikler, hipoglisemi vakalarında, kişilerin kötüye kullanım amaçlı dış kaynaklı insülin enjeksiyonundan (yüksek insülin, düşük C-peptid) insülinomaları veya düzensiz insülin sekresyonunu (yüksek insülin, yüksek C-peptid) ayırt etmede önemlidir. C-peptid kinetiğinin veya C-peptidin idrarla atılmasının ölçümleri endojen insülin sekresyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir [7].

2.2.5 İnsülin salınımı

İnsülin sekresyonu; besin, hormon ve otonom sinir sisteminin birbiriyle etkileşimi ile yönetilir. Glukoz ve ayrıca adacık hücreleri tarafından metabolize edilen diğer bazı şekerler insülin salınımını uyarır. Bazal ve pik insülin seviyeleri, glukoz konsantrasyonuyla yakından ilişkilidir ve uzun süreli açlık, glukoz ve insülin seviyesini düşürse bile yine de 2 ila 5 mU/mL aralığında ölçülebilen insülin kalacaktır. Glukoz metabolizmasının bir ürününün veya ürünlerinin insülin sekresyonunu sürdürmede rol oynayabileceğine ve adacık hücreleri tarafından metabolize edilmeyen şekerlerin insülin salınımını desteklemediğine dair kanıtlar vardır.

İnsülin salınımında en önemli faktör; ATP- bağımlı potasyum (K^+) kanallarıdır. İnsülin salınması için ATP'nin varlığı önemlidir. İnsülin bağımsız glukoz taşıyıcısı 2 tarafında beta hücreleri içine kolaylaştırılmış difüzyon ile giren glukoz, glukokinaz enzimi ile yıkılır. Glukozun metabolize olmasıyla sentezlenen ATP hücre içindeki ATP/ADP oranını artırır ve hücre içinde ATP düzeyi yükselir. Bu durum ATP-bağımlı K^+ kanallarını kapanmasına neden olur. Hücre dışına çıkamayan K^+ hücre içindeki potansiyelin yükselmesine ve hücre membranının depolarize olmasına yol açar. Depolarizasyon adacık hücre membranındaki voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarını açar ve hücre içine giren Ca^{+2} insülinin depo edildiği granüllerden egzozitoz yoluyla hücre dışına çıkmasına neden olur.

Normal kişilerde intravenöz glukoz infüzyonundan sonra, insülin sekresyonu iki fazlı bir salınım gösterir. İlk önce hızlı bir artış ve ardından sürekli bir plato görülür. İlk artışın önceden oluşturulmuş insülini temsil ettiği, sürekli platonun ise yeni sentezlenmiş insülini temsil ettiği ileri sürülmektedir.

Siklik adenozin monofosfat (cAMP), insülin salınımını uyarda rol oynar. Bu nedenle, fosfodiesterazı inhibe eden ve cAMP yıkımını (örneğin teofilin gibi) azaltan ajanlar insülin salınımını artırır. Kalsiyum iyonlarının hücre içi organellerin yanı sıra dıştan sitoplazmaya geçişi, insülini hücre yüzeyine iten kasılma kuvvetlerinde önemli bir rol oynar. Burada insülin içeren vezikül zarı, hücre zarı ile birleşerek insülin granüllerinin emiyositoz olarak bilinen bir işlem ile çevredeki vasküler alana salınmasına izin verir. Potasyum ve magnezyum dahil diğer iyonlar da insülin sekresyonunda rol oynar. Bazı aminoasitler, serbest yağ asitleri ve keton cisimleri de insülin salınımını uyarabilir. Oral glukoz uygulamasına yönelik insülin cevapları her

zaman intravenöz glukoz uygulamasına verilen cevaplardan daha büyüktür. Bu da bağırsak faktörlerinin (incretinlerin) insülin sekresyonunu modüle ettiği ve arttırdığını göstermektedir. Gastrointestinal polipeptid, pankreas glukagonu ve glukagon benzeri peptidler insülin salınımını uyarda rol oynayan ana bağırsak hormonlarıdır. Adacıkların delta hücrelerinde üretilen somatotropin salınımını önleyici faktör (somatostatin), insülini ve glukagon salınımını engeller ve karın içi organların kan akışını azaltır. Birlikte bu faktörler besin alımını hassas bir şekilde düzenleyebilir ve metabolik homeostaz için enteroinsüler bir eksen oluşturabilir. Bu bağırsak hormonlarına ek olarak diğer bazı hormonlar insülin sekresyonunu düzenler. Büyüme hormonu insülin sentezi ve depolanmasında rol oynar. Konjenital büyüme hormonu eksikliği olan kişilerde normalden az bazal ve uyarılmış insülin yanıtları varken, akromegalide bazal ve uyarılmış insülin seviyeleri artar. Yapısal olarak büyüme hormonu ile benzer olan insan koryonik somatomammotropini (insan plasenta laktojeni olarak da bilinir) aynı şekilde insülin salınımını etkiler. Bununla birlikte, her bir hormonun insülin sekresyonu üzerindeki uyarıcı etkisi, periferik seviyedeki anti-insülin etkisiyle antagonize edilir. Benzer şekilde, glukokortikoidler ve östrojenler kısmen hedef hücrelerde insülin reseptörlerini azaltarak periferik insülin direncine neden olurken, daha fazla insülin sekresyonu meydana getirirler.

İnsülin sekresyonu otonom sinir sistemi tarafından sürekli olarak kontrol edilir. Parasempatik kol vagus sayesinde doğrudan insülin salınımını uyarır. Sempatik kol tarafından insülin sekresyonunun düzenlenmesi, alfa veya beta adrenerjik reseptörlerin aktive edilip edilmemesine bağlıdır. Beta 2 reseptörlerinin izoproterenol gibi ajanlarla aktive edilmesi, cAMP artışına neden olarak insülin sekresyonunu uyarır. Propranolol ile beta adrenerjik reseptörlerin blokajı bazal ve uyarılmış insülin salınımını engeller. Bunun tersine, alfa adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu, insülin sekresyonunu baskılar ve bu reseptörlerin fentolamin gibi ajanlar tarafından bloke edilmesi bazal ve glukoz ile uyarılan insülin salımını artırır. Epinefrin ve norepinefrin, adacıklarda ağırlıklı olarak alfa adrenerjik reseptörleri uyararak, stres sırasında veya feokromositoma hastalarında gözlenen insülin sekresyonunun bozulmasına neden olur.

Özet olarak, normal insanlarda insülin sekresyonu; besin alımının miktarı, cinsi, sıklığı, hormonal çevre ve otonomik uyarılarla sürekli olarak modüle edilir [7].

2.2.6 İnsülin etkisi

Karaciğer, adipositler ve kas gibi dokulardaki hedef hücrelerde insülin etkisi, hücre zarı üzerinde bulunan spesifik insülin reseptörlerine bağlanarak başlar. İnsülin reseptörü, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki alfa ve iki beta alt biriminden oluşan bir heterodimerik glikoproteindir. Yaklaşık 125.000 kd moleküler kütleyle sahip olan bir alfa alt ünite bağlanma bölgesi olarak işlev görürken, yaklaşık 90.000 kd moleküler kütleyle sahip olan beta alt ünite endojen ve eksojen substratlar için tirozin kinaz aktivitesine sahiptir.

Normal koşullar altında, maksimum biyolojik yanıtı elde etmek için toplam mevcut hücre reseptörlerinin sadece küçük bir kısmının doldurulması gerekir. Bu nedenle genelde boşta yedek reseptörler vardır. İnsülin reseptörleri iki fenomene sahiptir; yüksek insülin konsantrasyonlarının mevcut reseptör sayısını azalttığı down regülasyon ve bir reseptörün doluluğunun bitişik reseptör bölgelerinin afinitesini azalttığı negatif işbirliğidir [7].

Hücre yüzeyine bağlandıktan sonra, reseptör- insülin kompleksi hücre içine alınır ve lizozomal enzimler tarafından işlenerek insülin hücre içinde serbest bırakılır ve reseptörün tekrar hücre zarına geri dönüşü sağlanır. Postreseptör olaylarının normal olduğu varsayıldığında, bir dokudaki insüline biyolojik yanıt, oluşan dolaşımdaki insülin konsantrasyonu ve reseptör konsantrasyonu doğrudan ilişkili olan reseptör/ insülin komplekslerinin sayısının bir fonksiyonudur [7].

İnsülinin reseptöre bağlanması, ATP beta alt ünitenin hücre içi alanına bağlanmasını sağlayan alfa alt birimlerinin konformasyonel değişmesine neden olur. ATP bağlanması, reseptörü otofosforile eden beta alt biriminde bir tirozin kinazın aktivasyonuna yol açar. Aktive edilmiş insülin reseptörü, iki ana intraselüler sinyal yolunu aktive etmek için ikinci haberci moleküller üzerindeki tirozin kalıntılarını fosforile eder. Fosfoinositid-3 kinaz yolağı başlıca 1 ila 4 arasındaki insülin reseptör substratlarının fosforilasyonu aracılığı ile düzenlenir ve karaciğerde glukoz sentezi ve kastaki glukoz alımı gibi insülinin metabolik etkilerinin çoğundan sorumludur [26].

İnsülin; karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması üzerindeki etkileriyle anabolik bir hormondur. İnsülinin ana fonksiyonlarından biri, özellikle kas hücrelerinde, ayrıca adipositlerde ve diğer hücrelerde hücre olarak glukoz alımını kolaylaştırır. Bunu, glukoz taşıyıcısı 4'ü içeren vezikülleri hücre zarına taşıyarak yapar. Karaciğerde, insülin, glikojenoliz ve glukoneogenezi inhibe eder ve heksokinaz,

fosfofruktokinaz ve glikojen sentazın uyarılması ile glikojen sentezini uyarır. Ayrıca glukozdan hepatik yağ asidi sentezini uyarır ve malonil koenzim A ile hepatik ketogenezi baskılamak için kritik öneme sahiptir. Adipositlerde, lipoprotein lipazı aktive ederek ve hormon duyarlı lipazı baskılayarak trigliserit alınmasını artırır ve kana salınmasını önler. Ayrıca protein yıkılmasını önler ve protein yapımını uyarır. İnsülinin bir diğer önemli etkisi, hücre zarı sodyum- potasyum ATPaz aktivitesinin arttırmasıdır. Bunun sonucu olarak potasyumun hücre içine kayması, diyabetik ketoasidoz yönetiminde hipokaleminin izlenmesini kritik hale getirir [26].

2.2.7 Karşı düzenleyici hormonlar

Diyabet yönetiminde, hipogliseminin algılanması ve önlenmesinde karşı düzenleyici hormonların etkilerinin farkında olmak önemlidir. İnsülin seviyeleriyle uygun şekilde dengelenmediklerinde, diyabetik ketoasidoza ilerleyebilen hiperglisemi gelişimine katkıda bulunurlar. Bunlar glukagon, büyüme hormonu, epinefrin ve kortizoldür.

Pankreas alfa hücre hormonu glukagon; hepatik glikojenolizi, amino asitlerden ve gliserolden glukoneogenezi ve ketogenezi uyarır. Glukagon, adipositte hormona duyarlı lipazı aktive eder, böylece karaciğerde lipoliz ve serbest yağ asidi alımını artırır. Katekolaminler adiposit lipolizi, hepatik glikojenolizi ve periferel insülin direncini artırır. Kortizol, glikoneogeneze aminoasit kaynağı sağlamak için protein katabolizmasını artırır ve ayrıca periferel insülin aracılı glukoz alımını azaltır. Büyüme hormonu glukoneogenezi, glikojenolizi ve lipolizi artırır.

Bebeklerde kortizol ve büyüme hormonu açlık kan glukoz seviyelerinin korunması için son derece önemlidir ve eksiklikleri hipoglisemiye neden olur. Otoimmün adrenal yetmezliğe bağlı kortizol eksikliği, tip 1 diyabette görülebilen ve tipik olarak hipoglisemi ile kendini gösteren, hayatı tehdit edici bir durumdur. Hipoglisemiye glukagon yanıtı, T1DM tanısından birkaç yıl sonra bilinmeyen nedenlerle kaybolur. Sadece katekolamin tepkisi bozulmadan kalır ve hipoglisemiye karşı koruyuculuğu devam eder. Eğer katekolamin yanıtı otonom nöropati nedeniyle kaybedilirse, hayatı tehdit eden hipoglisemi için yüksek risk oluşur [26].

2.2.8 Klinik bulgular

Diyabetin çocukluk dönemindeki klinik gidişi; prediyabet, klinik diyabetin başlangıcı, kısmi iyileşme (balayı) ve yerleşmiş diyabet evresi olarak 4 evrede sınıflandırılmaktadır.

Diyabetin en erken klinik evresi, çok az semptomlu veya semptomsuz izole kompanse hiperglisemidir. İnsülin, bazal ihtiyaçları karşılamak için yeterli miktarda üretilir, ancak besin alımının artmasındaki veya hastalıktaki ihtiyaçları karşılamak için yeterli miktarlarda yükselemez. Kan şekeri konsantrasyonları çoğunlukla normaldir, ancak kısa süreler boyunca 200 ila 300 mg/dL aralığında seyredebilir. Bu aşamadaki hastalar genellikle genel tıbbi kontrol veya küçük bir hastalık için tıbbi başvurunun bir parçası olarak yapılan idrar veya kan testlerinde yüksek glukoz ile keşfedilir [26].

İnsülin üretiminin daha da kaybedilmesiyle, hasta aşırı hepatik glukoz salınımı ve düzensiz glukoneogenezden kaynaklanan kalıcı hiperglisemi (150-400 mg/dL aralığında) geliştirecektir. Adipoz doku ve kas, substrat veya glukoneogenez sağlamak için düzenli olarak parçalanır ve hemen hemen tüm hastalar normal veya artan gıda alımına rağmen kilo kaybı yaşar [26]. Ortalama sağlıklı 10 yaşındaki bir çocuğun günlük olarak 2000 veya daha fazla kalori alımı vardır, bunun yaklaşık %50'si karbonhidratlardan elde edilir. Diyabetin gelişmesiyle birlikte, günlük su ve glukoz kaybı, sırasıyla 5 L ve 250 g olabilir. Bu idrarda kaybedilen 1000 kaloriyi veya ortalama günlük kalori alımının % 50'sini temsil eder. Bu nedenle, çocuğun kayıpları karşılamak için gıda ve su alımının artmasına rağmen kaloriler kullanılamaz, aşırı kalori kayıpları devam eder, katabolizma ve kilo kaybı ortaya çıkar. Açıklanamayan kilo kaybı olanlarda önce tokluk sonra açlık kan şekerleri ölçülerek diyabet araştırılmalıdır. Glukozüri açısından da idrar testi yapılmalıdır [7]. Hastalar hiperglisemi ve azalmış enerji miktarından dolayı baş ağrısı, karın ağrısı ve yorgunluk yaşayabilir. 180 g/dL'nin üzerindeki kan glukoz seviyeleri, gece idrara çıkma (nokturi) ve idrar kaçırma (yatak ıslatma), artmış susuzluk hissi ve su içme isteği (polidipsi) ve artmış idrara çıkma (poliüri) gibi ozmotik glukoz diürezine bağlı semptomlara neden olur. Poliüri, önceden tuvalet eğitimi almış bir çocukta yatak ıslamasının tekrarlaması ve polidipsi sürekli olarak sıvı içme isteği ile kendini gösterebilir [7]. Diyabet tanısı sırasında piyogenik cilt enfeksiyonları ve glukozüri nedeniyle kız çocuklarda kandida vajiniti veya sünnetsiz erkek çocuklarda da kandida balaniti görülebilir. Bunlar nadiren çocuklarda diyabetin tek klinik bulgularıdır ve dikkatli bir öykü, poliüri, polidipsi ve belki de kilo kaybının bir arada bulunup bulunmadığını her zamanki gibi aydınlatacaktır [7]. Sonunda, hasta net vücut suyu kaybını telafi edemez ve kronik dehidrasyon gelişir. Yavaş ve spesifik olmayan başlangıcı nedeniyle, hastalar tipik olarak semptomlarından 2 ila 6 hafta sonra tıbbi yardım ararlar. Ketogenezi sınırlamak

için başlangıçta yeterli pankreas insülini vardır. Bununla birlikte, eğer insülin tedavisi başlamazsa, stres veya dehidrasyon veya bir arada varolan hastalık kısa sürede karşı düzenleyici hormonlarda artışa, kontrolsüz ketogeneze ve hızlı bir şekilde diyabetik ketoasidoza yol açacaktır [26].

DKA, T1DM'nin en ciddi ve yaşamı tehdit edici aşamasıdır [26]. Ketoasidoz atağı, birçok (yaklaşık %25 ila %40) diyabetik çocuğun ilk başvurusundan sorumludur. Ketoasidozun 5 yaşından küçük çocuklarda daha sık görülmesi muhtemeldir, çünkü poliüri ve polidipsi öyküsünü ortaya çıkarmak zor olabilir ve tanıdan şüphelenilmeyebilir [7]. DKA, düşük insülin ve yüksek karşı-düzenleyici hormon (özellikle glukagon) seviyeleri oluşturan durumlarda ortaya çıkar. DKA'da glukagon yükselmesinin önemi, hem insülin hem de glukagon bulunmayan (pankreas agenezisinde veya kistik fibrozisle ilişkili diyabette olduğu gibi) hastalarda ciddi hiperglisemi gelişeceği ancak nadiren ketoasidoz gelişeceği gözlemiyle vurgulanır [26]. Semptomların daha uzun süredir olduğu ve şiddetli vakalarda ketoasitlerin ve laktik asidin birikmesi metabolik asidoza yol açar ve bu da solunum merkezinin uyarımını artırır. DKA'nın karakteristik hızlı ve derin (Kussmaul solunumu) solunumu görülür ve nefeste bir aseton kokusu vardır. Kussmaul solunumları bronşiolit veya astım ile karışabilir ve diyabeti kötüleştiren steroidler veya adrenerjik ajanlarla tedavi edilmeye çalışılabilir [7]. Dehidrasyon nedeniyle taşikardi, kuru mukozalar ve uzuvların dolaşımında bozulma görülür. Bulantı, kusma ve karın ağrısı orta ve şiddetli DKA'nın karakteristik belirtileridir. Özellikle gastrointesetinal bulguları, asidozu, idrar ketonları ve kan sayımı sıvı ve insülin tedavisine rağmen 6-12 saat içinde istikrarlı bir iyileşme göstermeyen hastalarda enfeksiyöz gastroenterit, akut apandisit, pankreatit, pnömoni, böbrek taşları veya genitoüriner enfeksiyon olasılığına karşı uyanık olmak önemlidir [26]. Hastalarda hiperosmolarite ve asidoz derecesiyle ilişkili olarak yorgunluk, uykuya eğilim ve irritabilite görülebilir [7]. Ancak hastalar uyandırılabilir ve yer-zaman farkındalıkları ve emirleri yerine getirme becerileri kaybolmamıştır. Farkındalıkta bozulma ve koma kaygı verici belirtilerdir ve beyin ödemi veya diğer nörolojik bozulma nedenleri açısından acil bir değerlendirme ve tedavi gerektirir. Tedavi olmazsa, diyabetik ketoasidoz günler içinde ölüme neden olur [26].

Uygun insülin tedavisi ile T1DM kısa süreli birkaç semptomu neden olur veya asemptomatik seyredebilir. Kaybedilen ağırlık hızlı bir şekilde geri kazanılır ve büyüme normal olarak devam eder. Büyüme yavaşlamasına neden olacak kadar uzun süredir tedavi edilmeyen nadir vakalarda da bir sıçrama ile büyüme yakalanır. Az bir poliüri ve polidipsi aşırı hiperglisemi dönemlerinde tekrarlayabilir. Geniş glisemik dalgalanmalar görmede geçici bulanıklığa neden olabilir.

2.2.9 Tanı

Amerikan Diyabet Birliği tarafından tanımlandığı gibi, diyabet tanısı açlık plazma glukozu ≥ 126 g/dL, oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 g/dL, klasik hiperglisemi semptomlarının varlığında rastgele glukoz ≥ 200 g/dL veya HbA1c ≥ 6.5 saptandığında konur. Tesadüfen saptanan asemptomatik hiperglisemi, hafif veya atipik klinik prezentasyon, akut enfeksiyonlar, travma, strese saptanan hiperglisemilerde geçici hiperglisemilerin ekarte edilmesi için kan şekeri takibi yapılmalıdır. 2010 yılında tanı kriterlerine HbA1c eklenmesine rağmen pediatrik hastalarda kullanımı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Normal veya % 6.5'in altındaki hafif yüksek HbA1c diyabet tanısını dışlamamalıdır, çünkü HbA1c erken T1DM'de %6.5'in üzerine çıkmamış olabilir [7].

Özellikle polidipsi-poliüri semptomları ve iyi bir iştah olmasına rağmen kilo alamama veya kilo kaybı gibi diyabet belirtileri; kanıtlanmış glukozürisi ve stupor veya komaya sahip olan veya olmayan metabolik asidozun klinik bulgularına sahip olanlarda diyabetes mellitus düşünülmelidir. Tipik semptomlarla birlikte 200 mg/dL'den yüksek aç değilken bakılan kan glukozu, ketonüri ile veya ketonüri olmadan, tanısaldır. Tüm durumlarda, diyabetes mellitus tanısı, ketonüri ile birlikte veya ketonüri olmadan glukozüri ile birlikte hipergliseminin gösterilmesine bağlıdır. Klasik poliüri ve polidipsi semptomları, Amerikan Diyabet Derneği veya Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan şekilde diyabetes mellitus tanısı koyma kriterlerini karşılayan hiperglisemi ve glukozüri ile birlikte olduğunda, glukoz tolerans testi kontrendikedir [7]. Obez çocukta T2DM düşünülmelidir. Hiperglisemi teyit edildikten sonra DKA'nın var olup olmadığını (özellikle ketonüri bulunursa) ve dehidrasyon belirtileri minimum olsa bile elektrolit anormalliklerini değerlendirmek akıllıcadır [10].

Bazal HbA1c hiperglisemi süresinin tahminini mümkün kılar ve tanı için doğrulayıcı olacaktır ve sonraki tedavinin etkinliğini karşılaştırmak için bir başlangıç değeri

sağlar. Yanlış düşük HbA1c seviyelerinin hemolitik anemilerde, saf kırmızı hücre aplazisinde, kan transfüzyonlarında ve kanama, siroz, miyelodisplaziler veya eritropoietin ile tedavi edilen renal hastalıklarla ilişkili anemilerde görülebileceği akılda tutulmalıdır [10].

Renal glukozüri, izole doğuştan bir bozukluğa, Fanconi sendromuna veya ciddi ağır metal zehirlenmesi, tetrasiklin gibi bazı ilaçların kullanımı veya sistinozis gibi doğuştan metabolik bir hastalığa bağlı oluşan diğer renal tübüler bozukluklara bağlı bir belirti olabilir. Hipergliseminin olmaması, diyabet olasılığını ortadan kaldırır. Üriner şekerin hepsinin glukoz olmadığını ve nadiren galaktozemi, pentozüri ve fruktozürinin tanısal olasılıklar olarak değerlendirilmesi gerektiğini bilmek de önemlidir. Travma veya enfeksiyon için hastaneye yatış sırasında hafif derecede bir hiperglisemi ile birlikte olan veya olmayan glukozüri saptanması, diyabetin varlığının habercisi olabilir. Bu örneklerin çoğunda, glukozüri, iyileşme sırasında durur. Bu dönemler stres hormonlarının yüksek plazma konsantrasyonları ile insülinin salgılanmasındaki yetersiz kapasiteyi açığa çıkaracağından, hastalar; hiperglisemi, diyabet mellitusun klinik belirtileri ve ailede diyabet öyküsü açısından daha sonraki bir tarihte tekrar kontrol edilmelidir [7].

Obez olmayan bir çocukta beta hücrelere otoimmünite testi çoğunlukla gerekli değildir. Çölyak hastalığı (doku transglutaminaz IgA ve total IgA ile) ve tiroidit (antitroid peroksidaz ve antitiroglobulin antikorlarıyla) dahil olmak üzere, T1DM ile ilişkili diğer otoimmüniteler aranmalıdır. T1DM'li kişilerin %15 ila %30'unda yüksek tiroid uyarıcı hormon ve antitroid antikorları bulunur ve %5-10'unda çölyak hastalığı belirti ve bulguları vardır. Bu hastalıklar ortak genleri paylaşır ve muhtemelen çevresel ve immünolojik faktörler arasında benzer etkileşimi gösterir. Önemli fizyolojik rahatsızlıklar hipofiz- tiroid eksenini bozabileceğinden, çocuk birkaç hafta stabil kaldıktan sonra serbest tiroksin ve TSH düzeyleri kontrol edilmelidir [10].

Önceki iki nesilde diyabetes mellitus öyküsü olan ve IA2, GAD65, ICA gibi sık görülen beta hücre antikorları negatif olan hastalarda MODY sendromu akla gelmelidir. Bu şartlar altında tanı koymak için bir glukoz tolerans testi faydalı olabilir. Glukoz tolerans testi, akut hastalıktan iyileştikten birkaç hafta sonra kiloya uygun bir glukoz yükleme dozu ile yapılmalıdır. Kanıtlar testin; HLA DR3 ve DR4'lü , ICA veya insülin otoantikorlarının tespit edildiği veya MODY bulunan hastalarda daha yüksek

ihtimalle anormal olduğunu gösterir. Geçici hiperglisemi, epinefrin ve steroidlerle tedavi edilen astımlı hastalarda yaygındır. Bu hastalarda ileri testler gerekmemektedir. Yemek sonrası kan şekeri ölçümleri veya oral glukoz tolerans testleri, diyabetik çocukların kardeşleri gibi risk altında sayılanlar arasında bile düşük tanı oranları vermiştir. Bu nedenle, bu tür tarama prosedürleri çocuklarda önerilmemektedir [7].

2.2.10 Ayırıcı tanı

Strese bağlı geçici benign hiperglisemi, zaman zaman, yeni T1DM vakalarında görülen seviyelerle örtüşen 250 ila 350 mg/dL seviyelerine ulaşabilir. Öyküde diyabet belirtileri olmaması (kilo kaybı, polidipsi, poliüri, nokturi) ve akut hastalık varlığı her ne kadar geçici hiperglisemi düşündürse de kan veya idrar glukozunun ve idrar ketonlarının hipergliseminin ısrarlı olup olmadığını belirlemek için birkaç gün yakından izlenmesini gerektirmektedir. HbA1c tipik olarak yeni başlayan T1DM'de yükselir, ancak geçici stres kaynaklı hiperglisemide normaldir. Stres hiperglisemi sırasındaki insülin veya C-peptid seviyeleri uygun şekilde artar, ancak yeni tanı T1DM'de uygunsuz bir şekilde normal veya hafif düşük olacaktır. Birinci faz insülin yanıtının ölçümünü sağlanarak beta hücre bütünlüğü ve sağlamlığının değerlendirilmesi ile birlikte veya birlikte olmadan diyabet oto antikörlerinin ölçümü, erken T1DM'yi ekarte edebilir. T2DM olan hastalarda hiperglisemi olabilir ve normal, hafif veya aşırı yüksek HbA1c olabilir. Ancak genellikle yüksek insülin seviyelerine sahiptirler. T2DM olasılığı, özellikle Kafkasyalı olmayan fazla kilolu ergenlerde akla gelmelidir. Genel popülasyonda aşırı kilo ve obezite görülme sıklığındaki artış ve T2DM'li gençlerin %25'ine yakınının ilk başvuru anında diyabetik ketoasidoz atağında olmaları nedeniyle bir hastanın tanı anında T1DM mi yoksa T2DM mi olduğunu ayırt etmek bazen zor olabilir. Bu durumlarda, glisemik stabilizasyon periyodundan sonra C-peptid seviyelerinin ölçümü (T2DM'de insülin sekresyonu glukotoksisite ile baskılanabilir), diyabet otoantikörlerinin (özellikle GAD65 ve IA2) ölçümü ve hafif hiperglisemisi, özellikle ailede otozomal dominant kalıtım öyküsü ve adacık hücre otoantikörleri negatif olan hastalarda MODY açısından genetik test yapmak tanıyı aydınlatılabilir ve hastanın uzun dönem takip ve tedavisi açısından rehberlik edebilir [26].

2.2.11 Diyabetin komplikasyonları

Çalışmalar, glisemik kontrolün diyabetin hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarını azaltmada kritik olduğunu kesin olarak göstermiştir [27]. İnsülin replasmanı, diyabetli çocuğun, okulda, oyunda ve evde normal günlük yaşamına izin veren bir metabolik kontrol seviyesine ulaşmasını mümkün kılar. Kan şekerinin hastanın kendisi tarafından günlük izlenmesi, HbA1c ölçümleri ve insülin uygulama sistemlerinde iyileşme uzun vadeli komplikasyon riskini azaltacak düzeyde bir glukoz kontrol seviyesine ulaşılmasını mümkün kılmıştır. Bu nedenle, çocuklarda T1DM tedavisinin güncel amaçları, makul derecede normal bir yaşam tarzının geleneksel olarak sürdürülmesini sağlamak ve akut komplikasyonlardan kaçınmaktır. Ancak buna ilave olarak hem mikrovasküler hem de makrovasküler hastalıkları içeren uzun vadeli komplikasyon riskini azaltmak için normal veya normale yakın glisemik seviyenin sağlanması gerekmektedir. Mikrovasküler hastalık retinopati, nefropati ve nöropatiden sorumludur. Koroner, karotis ve diğer majör damarları etkileyen makrovasküler komplikasyonların çocukluk döneminde başladığı giderek daha fazla kabul edilmektedir. Çocuklarda özellikle ilgi çekici olan eklem ve cilt komplikasyonları ve büyüme ve gelişme üzerine etkileri olmuştur [28].

2.2.12 Diyabetik ketoasidoz

DKA, derhal tanınması ve klinik ve biyokimyasal belirteçlerin dikkatlice takip edilerek uygun bir tedavi gerektiren yaşamı tehdit edici tıbbi bir acil durumdur. Ciddi bir insülin eksikliği veya stress veya akut hastalık nedeniyle artan karşıt düzenleyici hormonlar nedeniyle oluşan insülin etkisinin azalmasından kaynaklanan metabolik anormalliklerin sonucudur. Çocukların yaklaşık %20-40'ında ilk tanı anında mevcuttur [10].

DKA diğer nedenlerle oluşan asidoz ve komadan ayırt edilmelidir. Bunlar hipoglisemi, üremi, metabolik asidozlu gastroenterit, laktik asidoz, salisilat zehirlenmesi, ensefalit ve diğer kafa içi lezyonlarıdır [7].

Çok miktarda ketonüri, iyon kaybında artış, azalan serum bikarbonat ve pH ve hiperosmolar dehidratasyonun bir göstergesi olarak efektif plazma tonisitesinde artış vardır [10].

2.2.12.1 Tanım

DKA, glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonunu içeren karşı düzenleyici hormonlardaki artışlarla ilişkili olarak dolaşımdaki etkin insülinin azalmasından kaynaklanır. Bu, karaciğer ve böbrek tarafından artan glukoz üretimine ve sonuçta ortaya çıkan hiperglisemi ve hiperosmolalite ile bozulmuş periferel glukoz kullanımına yol açar. Keton cismi (beta-hidroksibutirat, asetoasetat) üretimi ile artmış lipoliz, ketonemiye ve metabolik asidoza neden olur. Hiperglisemi ve asidoz ozmotik diürez, dehidrasyon ve elektrolit kaybına neden olur. DKA'nın teşhisi için biyokimyasal kriterler venöz pH <7,3 ve/ veya bikarbonat <15 mmol/L ile birlikte kan glukozunun yaklaşık 200 mg/dl'den yüksek olmasıdır. Eşlik eden glukozüri, ketonüri ve ketonemi vardır. Nadiren öglisemik ketoasidoz da denilen genç veya kısmen tedavi edilen olgular veya hamile ergenlerde kan şekeri normale yakın olabilir [29]. Buna açlık (anoreksi veya oruç), düşük karbonhidratlı yüksek yağ diyeti veya sodyum glukoz taşıyıcısı 2 (SGLT-2) inhibitörlerinin endikasyon dışı kullanımı neden olabilir [30]. Evrensel olarak mevcut olmasa da, kan beta-hidroksibutirat konsantrasyonu mümkün olduğunda ölçülmelidir; 3 mmol/L ve üzerindeki değerler DKA'nın göstergesidir. İdrar ketonları tipik olarak ≥ 2 pozitifdir [30]. Sadece serum bikarbonat konsantrasyonu, DKA teşhisi ve yeni tanı diyabetes mellituslu çocuklarda ağırlık sınıflandırması için venöz pH'nın yerine geçebilir ve venöz pH ölçümünün sınırlı olduğu koşullarda venöz pH'nın bir alternatifi olarak kullanılabilceği önerilmektedir [30].

2.2.12.2 Sıklık

2.2.12.2.1 Tanı anında sıklık

Diyabet başlangıcında DKA sıklığında geniş coğrafi varyasyon vardır; oranlar, T1DM'nin bölgesel insidansı ile ters orantılıdır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da sıklıklar yaklaşık %15 ile %70 arasında değişmektedir. Tanı sırasında DKA daha küçük yaşlarda, özellikle 5 yaşından küçüklerde, genellikle tanı ve tedavide gecikme nedeniyle daha siktir. Ayrıca birinci derece akrabalarında diyabet olmayanlarda, etnik azınlık gruplarında ve ailesinin düşük sosyoekonomik düzeyi nedeniyle tıbbi bakıma kolaylıkla ulaşamayan çocuklarda daha yaygındır [29, 30].

2.2.12.2.2 Eski tanılarda sıklık

Eski tanımlı T1DM'de DKA riski, hasta başına yılda %1 ila %10'dur [29, 30]. İnsülin dozunu atlayan, metabolik kontrolü kötü olan veya geçmiş DKA öyküsü olan, inatçı kusma ile olan gastroenteriti ve sıvı kaybını telafi edemeyen, yeme bozukluğu dahil psikiyatrik bozukluğa sahip olan, aile ortamı günevsiz olan ve dengesiz ailesel ilişkilere sahip olan, puberteye yakın ve adolesan kızlar, fazlaca alkol tüketen ve sağlık hizmetlerine sınırlı erişimi olan çocuklar risk altındadır [29-32]. İnsülin pompası tedavisinin uygunsuz şekilde kesilmesi de DKA'ya yol açmaktadır. İnsülini sorumlu bir yetişkin tarafından uygulanan çocuklarda nadiren DKA atakları bulunur ve tanı anındakilerin haricindeki DKA ataklarının %75'i muhtemelen insülin atlama veya tedavi hatası ile ilişkilidir. Geri kalanlar, araya giren hastalık sırasında yetersiz insülin tedavisinden kaynaklanmaktadır [29].

2.2.12.3 Patogenez

Tanım olarak, hiperglisemi ve ketoasidoz DKA'nın ana bileşenleridir. DKA'ya yol açan ilk bozukluk mutlak ya da göreceli bir insülin yetmezliğidir. Takip eden olaylar dizisi nedeniyle hastada hiperglisemi, dehidratasyon, asidoz, elektrolit eksikliği ve değişken derecelerde beyin fonksiyon bozukluğu görülür. Yeni başlayan diyabeti olan bir hastada, insülin eksikliğinin nedeni beta hücresi rezervinde ve fonksiyonunda ilerleyici bozulmadır. Sıklıkla araya giren bir hastalık tarafından oluşturulan akut stres hızlıca DKA'ya yol açabilir. Stres sırasında, karşıt düzenleyici hormon (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) seviyeleri artar, hiperglisemiye ve bu da insülin gereksiniminin artmasına neden olur. Bu artan insülin ihtiyacı karşılanmadığında DKA oluşabilir. Ayrıca, akut bir hastalık çocuğun sıvı kaybını yerine koyma yeteneğini zayıflatabilir. İnsülin eksikliği, glukoz kullanımında azalmayla aynı zamanda karaciğer ve böbrekte glukoz üretiminde artış nedeniyle hiperglisemiye neden olur. Hiperglisemi, serum ozmolalitesini artırır ve buna karşılık olarak susuzluğa neden olur ve ozmotik diürez meydana gelir. Artan sıvı kaybı ayrıca polidipsiyi artırır. Glukozun dokulara alınmaması nedeniyle enerji açığı oluşur ve bunu giderici mekanizmalar harekete geçirilir. Karşıt düzenleyici hormonların salgılanması ile glukoneogenez ve glikojenolize bağlı kan şekeri yükseltilir. Aynı zamanda insülin direnci ve lipoliz artar, bu da serbest yağ asitlerinin üretilmesine neden olur. Ketonların birikmesi metabolik asidoza yol açar. Azalan insülin ve yükselmiş karşı- düzenleyici hormon seviyelerinin bir başka sonucu da proteoliz artışı

ve protein üretimini azalmasıdır. Bu mekanizma ile, glukoneogenez için substratlar elde edilmiş ve ayrıca hiperglisemiye daha da katkıda bulunmuş olunur. Başlangıçta, plazma keton cisim seviyeleri yükselerek ketonemiye ve baz açığına neden olur. Bu dengeleme mekanizmalarını harekete geçirir ve pH'nın normal ölçülmesine neden olabilir. Durum ilerledikçe, ketonlar daha da birikir, ketonüri meydana gelir ve sonunda metabolik asidoz aşikar hale gelir. Ketoasidoz, mide bulantısı ve kusma ile beraber özellikle ince bağırsak hareketlerinde azalmaya neden olur. Bu aşamada, hasta idrardan sıvı kayıplarını telafi edemeyebilir. Kısır döngüyle, dehidratasyon böbreğin glukoz ve ketoasitleri uzaklaştırma yeteneğini bozar ve böylece hiperglisemi ve asidozu daha da kötüleştirir. Artan osmolalite, dehidrasyon ve asidoz beyin fonksiyonlarını azaltır. Bu da hastanın sıvı alım kabiliyetini daha da bozan uyuşukluk ve hatta bilinç değişikliğine neden olur. İlk başvuruda dehidratasyon derecesi çoğunlukla orta seviyededir. Asidozu telafi etmek için, solunum mekanizmaları harekete geçirilir, bu da DKA'lı hastalarda tipik olarak, Kussmaul solunumu da denilen, hızlı ve derin nefes alıp vermeye neden olur. Nefesde salınan aseton karakteristik meyveli bir kokuya neden olur. Hiperglisemi ve hiperosmolarite, asidoz ve ozmotik diürez ile birlikte önemli elektrolit eksiklikleri ve dengesizliklerine yol açar [33].

DKA'lı her hastada temelde toplam vücut potasyum depoları tüketilir ve ortalama potasyum kaybı 5 mmol/kg'dır. Bununla birlikte, serum potasyum seviyeleri bu kayıpları yansıtmayabilir ve gerçek seviye düşük, normal veya özellikle renal fonksiyon bozuksa yüksek bile olabilir. Asidoz nedeniyle hücre dışı biriken hidrojen iyonlarının hücrelere girmesi hücre içi potasyumun dışına itilmesine neden olur [33].

Ozmotik diürez, dehidratasyon sonucu salgılanan yüksek aldosteron seviyeleri ile birlikte, idrarda önemli miktarda potasyum kaybına neden olur. Kusma, gastrointestinal sistem yoluyla daha fazla potasyum kaybına neden olabilir. Bununla birlikte, bir istisna, böbrek yetmezliğinin hiperkalemiye yol açabileceği ağır sıvı kayıplı hastalardır. DKA tedavisi sırasında, hem insülinin kendisi hem de asidozun düzelmesi, potasyumun hücre içine geri kaymasını sağlar. Ayrıca, insülinin kaliüretik etkisini gösteren bazı kanıtlar vardır. Hepsi birlikte ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir. Tanı sırasında hipokalemi olan hastalar büyük olasılıkla daha fazla toplam vücut

potasyum kaybı yaşarlar ve insülin tedavisi ile özellikle ciddi hipokalemi ve kardiyak instabilite riski altındadırlar [33].

DKA'daki ozmotik diürez, idrarda sodyum kaybına neden olur ve hiperosmolarite hücre içi suyu ekstraselüler alana sürükleyerek dilüsyonel hiponatremiye yol açar. Ortalama sodyum kaybı 6 mmol/kg'dır. İdrarda klorür sodyum ile birlikte atılır ve kayıp ortalama 4 mmol/kg'dır. DKA tedavisi sırasında klorür uygulamasının hiperkloremik metabolik asidoza yol açabileceği ve böylece asidozun düzeltilmesini engelleyebileceği unutulmamalıdır [33].

Hücre dışına asidoz nedeniyle kaydırılan fosfat daha sonra idrarla kaybedilir. Fosfat kayıpları önemli olabilir ve yaklaşık 0.5-2.5 mmol/kg olduğu tahmin edilmektedir. Ciddi hipofosfatemi, dokulara oksijen verilmesini bozma ve kas zayıflığına neden olma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, bazı hastalarda serum fosfat seviyelerinin çok düşük olmasına rağmen, bu tür komplikasyonlar nadirdir ve çalışmalar fosfor replasmanının bir fayda sağlamadığını göstermektedir [34]. Belirtilen elektrolit eksikliklerinin ötesinde, son yıllarda, birkaç çalışma B kompleks vitaminlerinin suda çözünür bir vitamini olan tiamin (B1 vitamini) eksikliğinin DKA hastalarında klinik olarak önemli olabileceğini göstermiştir [35].

2.2.12.4 Klinik ve laboratuvar özellikleri

DKA'da metabolik dekompanstasyon, genellikle saatler ile birkaç gün arasında bir sürede gelişir. İlerleme özellikle eski tanıli diyabetli hastalarda hızlı olabilir. Yeni başlayan diyabeti olan bir hastanın yanlış teşhisi, metabolik durumun bozulmasına neden olabilir. Özellikle küçük çocuklarda, DKA'da sıklıkla görülen spesifik olmayan semptomların ve belirtilerin bir sonucu olarak yanlış tanı konulabilir. DKA'nın en erken klinik belirtileri hiperglisemi ile ilişkilidir ve yaşa, prodromal sürenin uzunluğuna, asidoz derecesine ve sıvı açığına bağlı olarak farklılık gösterebilir. DKA'da belirti ve bulgular en sık olarak hiperglisemi, dehidrasyon ve asidoz ile ilişkilidir [33].

Polidipsi, poliüri ve/veya noktüri, sıklıkla bildirilmese de hemen hemen her zaman mevcuttur. Gece veya gündüz sekonder enürezis sıklıkla tarif edilir; polifaji ve kilo kaybı olabilir. Asidozun bir sonucu olarak, hastalar mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, nefes darlığı, uyuşukluk veya halsizlik yaşayabilir [33].

DKA'lı çocuklar sıklıkla %5-10 oranında sıvı açığı gösterirler. Hem hücre dışı hem de hücre içi sudaki akut ve kronik kayıplardan dolayı klasik hipovolemi ve dehidrasyon belirtileri olmayabilir. Kuru oral mukoza ve azalan cilt turgoru, taşikardi, çökük bir fontanel ve/veya çökük gözler görülebilir. Postural hipotansiyon görünse de çoğu hasta normotansiftir. Taşipne veya kussmaul solunumu görülebilir. Nefeste meyveyi andıran aseton kokusu olabilir. Kapiller dolun zamanın uzaması gibi bozulmuş periferik dolaşım bulguları olabilir. Uyuşukluktan komaya kadar çeşitli derecelerde bilinç değişikliği görülebilir. Nörolojik bulguların varlığı beyin ödemi şüphesini arttırmalıdır. Bebeklerde, özellikle tuvalet eğitimi almayanlarda tanı gecikebilir. Kilo kaybı, sinirlilik ve azalmış aktivite tanı anında sık görülür. Dehidrasyon ve ağır bebek bezi döküntüleri bazen tek fiziksel işaretler olabilir. Daha büyük çocuklar ve ergenler, özellikle uzun süreli kontrolsüz yada tanısı gecikmiş diyabet seyriyle birlikte DKA tanısı sırasında ağır kilo kaybı, kaşeksi ve tükenmişlik gösterebilirler [33].

DKA genellikle asidozun ciddiyetine göre; hafif (venöz pH <7.30, bikarbonat konsantrasyonu <15 mmol/L), orta (pH <7.2, bikarbonat <10 mmol/L) ve ağır (pH <7.1, bikarbonat <5 mmol/L) olmak üzere 3 sınıfa ayrılır. DKA'lı bir çocukta semptomların süresi, sıvı açığı, ketoz derecesi ve nörolojik durum hastalığın şiddetini ayrıca belirler [33].

Asidoz, serumda keton üretimi ve birikmesinden kaynaklanır. DKA'da üç keton üretilir; beta hidroksibutirat, asetoasetat ve nötral keton olan aseton. Beta-hidroksibutirat dolaşımdaki ketonların %75'ini oluşturur. İyileşme sırasında dolaşımda daha uzun bir süre saptanabilen asetoasetat ve asetona dönüştürülür. Bu nedenle serum beta hidroksibutiratın ölçülmesi tanı için en faydalı olanıdır. Metabolik asidozun ciddiyeti, kompanse edici solunum alkalozu, idrardaki asit atılımı ve ketoasit üretiminin süresi ve miktarına bağlıdır. Serum anyon açığı kandaki ölçülememiş anyonların bir göstergesidir. Çocuklarda normali 12 ± 2 mEq/L'dir. DKA'lı hastaların çoğunda, yüksek ketoasit seviyelerine bağlı olarak yüksek bir anyon açığı (≥ 20 mEq/L) görülür. Ketoasidozun iyileşmesinde anyon açığının normalleştiği görülür [33].

DKA takibinde rutin olarak izlenmesi gereken laboratuvar testleri arasında serum glukoz, elektrolitler, kreatinin ve kan üre azotu (BUN), kan gazları, pH, bikarbonat ve tam kan sayımı bulunur. Elektrolitlerde ve böbrek fonksiyon testlerinde zaman

içindeki değişimler izlenmelidir [33]. Lökosit sayısı herhangi bir enfeksiyon olmaksızın 20.000- 30.000/mm³ seviyelerine çıkabilir. Ancak ketoasidoza eşlik eden enfeksiyon varlığı mutlaka araştırılmalıdır [8].

2.2.12.5 Ayırıcı tanı

DKA, metabolik asidozun eşlik ettiği akut gastroenterit ve sepsis, üremi, salisilat zehirlenmesi, metil alkol ve etilen glikol zehirlenmesi ve laktik asidoz gibi diğer anyon açığı artmış metabolik asidoz ve/veya hiperglisemi nedenlerinden ayırt edilmelidir. Tanı sırasında bilinç değişikliği ve koma durumu varsa ensefalit ve diğer santral sinir sistemi patolojileri dışlanmalıdır [33].

Diyabetik ketoasidoz ayrıca çocuklarda nadir görülen hiperosmolar hiperglisemik ketotik olmayan durumdan da ayırt edilmelidir. Bu iki durum arasındaki temel farklar asidoz derecesi ve insülinopenidir [33]. Bu hastaların ciddi dehidratasyonu önleyecek yeterli suyu alamadıkları düşünülür. Bu durum relatif insülin yetersizliği varlığında meydana gelir; fazla glukoz üretimi ve osmotik diürezle sonuçlanır. Bununla beraber, lipolizi baskılayacak kadar yeterli insülin vardır ve böylece keton cisimlerinin fazla üretimi önlenir. Bu sendrom, belirgin ketozis olmadan aşırı yüksek serum glukoz konsantrasyonları ve hiperosmolalite ile karakterizedir. Yetişkin vakalarda sıvı kayıplarının DKA'nın iki katı olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, obezite ve hiperosmolalite dehidratasyonun klinik değerlendirmesini zorlaştırır. Ciddi hacim kaybı ve elektrolit kayıplarına rağmen, hipertonsite intravasküler hacmi korur ve dehidratasyon belirtilerinin daha az belirgin olmasına neden olur. Tanı kriterleri; kan şekeri >600 mg/dL, arteriyel pH >7.30 venöz pH >7.25, serum bikarbonat >15 mmol/L, az miktarda ketonüri-ketonemi veya ketoneminin olmaması ve vakaların %50'sinde görülen saldırgalık, nöbet, koma gibi nörolojik semptomlardır [29, 30].

2.2.12.6 İlk değerlendirme, tedavi ve takip

2.2.12.6.1 İlk değerlendirme

DKA dikkatli ve özenli değerlendirme gerektiren, yüksek mortalite ve morbidite oranı olan bir tıbbi acil durumdur. Bu nedenle ilk yaklaşım pediyatrik ileri yaşam desteği basamaklarına uygun olarak yapılmalıdır. Değerlendirmede ilk adım olarak, doktor havayolunu günevne almalı ve yeterli soluma ve oksijenasyon sağlamalıdır. Hastalar ayrıca, en az 2 adet güvenli periferik damar yoluna sahip olmalı ve sürekli kardiyak

takip yapılmalıdır. Damar yolu açılırken kan şekeri ve kan gazı acil değerlendirilmelidir [30].

Bilinç düzeyi dikkatlice değerlendirilmelidir. Hava yolunu koruyamayacak derecede bilinci baskılanmış veya komadaki hastaların hava yolu korunmalı ve mide içeriğinin akciğere aspirasyonun önlemek için nazogastrik tüp yerleştirilerek mide boşaltılmalıdır. Hasta, hava yolunu koruyabiliyor bile olsa yakın zamanda fazlaca glukoz içeren sıvı almış ise yine mide boşaltımı düşünülebilir. Hava yolunu koruyamayan yada komatöz hasta mümkün ise hemen entübe edilmemelidir. Entübasyon işlemi sırasında veya sonrasında artan karbondioksit seviyesi beyin ödemi kötüleştirebilir [30]. Ayrıca ciddi sıvı açığı olabilecek bu hastalarda başlangıç sıvı tedavisi yapmadan entübe etmek hastanın hemodinamik durumunu daha da kötüleştirebilir. Entübasyon için hasta ve hekim hazır olduğu zaman mümkün ise hızlı ardışık entübasyon basamaklarına uyularak ileri hava yolu desteği sağlanmalıdır. Dolaşım bozukluğu olan veya şokta olan hastalara oksijen desteği verilmelidir [30].

Hemen yatak başı kan glukozu ve kan beta hidroksibütirat konsantrasyonlarını ölçülmeli, eğer yatak başı kan keton ölçer yoksa yalnızca asetoasetik asidi ölçen idrar test çubukları ile ölçüm yapılabilir. Olası bir enfeksiyonu belirlemek için klinik bir değerlendirme yapılmalıdır. Kan beta hidroksibütirat konsantrasyonunun eğer varsa hemen sonuç veren yatak başı cihazlar ile ölçülmesi ketoasidozun (çocuklarda ≥ 3 mmol/L) doğrulanması ve tedaviye yanıtın izlenmesi için yararlıdır [30].

Sürekli elektrokardiyografik takip yapılmalıdır. Hipo-hiperkalemiye bağlı T dalga değişikliği ve ritm bozuklukları takip edilmelidir. Serum potasyum ölçümü gecikecekse, potasyum düzeyinin değerlendirilmesi için bir EKG yapılmalıdır [30].

Hasta doğru bir şekilde tartılmalıdır. Vücut yüzey alanı, sıvı tedavisi hesaplamaları için kullanılıyorsa, yüzey alanını belirlemek için boy ölçülmelidir. Önceki bir muayenehane ziyaretinden ya da hastane kayıtlarından alınan ağırlık değil, o andaki ağırlığı hesaplamalar için kullanılmalı [30].

Sıvı kaybı derecesinin tam olarak saptamak güçtür ve genellikle doktorlar arasında farklı derecelendirmeler yapılır. Dehidratasyon derecesi fiziksel işaretlerin bütüncül olarak değerlendirilip yorumlanmasına dayandırılmalıdır. 1 ay ile 5 yaş arasındaki küçük çocuklarda %5 dehidratasyon öngörmek için en faydalı işaretler uzamış kapiller

dolum zamanı (normali ≤ 2 sn) ve bozulmuş cilt turgorudur. Dehidrasyon derecesinin değerlendirilmesinde diğer faydalı işaretler; kuru mukozalar, çökük gözler, gözyaşı yokluğu, zayıf nabızlar ve soğuk ekstremitelerdir. Belirtiler ne kadar fazlaysa dehidratasyon derecesi o kadar ciddidir. Zayıf veya hissedilemeyen periferik nabız, hipotansiyon, oligüri varlığı $\geq 10\%$ dehidrasyonu göstermektedir [30].

Rahat ve ağrısız tekrarlayan kan örnekleme için ikinci bir periferik venöz damar yolu yerleştirilmelidir. Yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen bazı hastalarda hemodinami takibini daha sıkı yapabilmek için arteriyel katater yerleştirilmesi gerekebilir. Kesin bir gereklilik yoksa, özellikle küçük çocuklarda yüksek tromboz riski nedeniyle santral venöz kateter yerleştirmekten kaçınılmalıdır. Merkezi bir kateter takılmışsa, kateter hastanın klinik durumu elverdiği anda çıkarılmalıdır. Özellikle 12 yaşından büyük çocuklarda mekanik ve farmakolojik profilaksi (düşük moleküler ağırlıklı heparin) düşünülmelidir. [30].

Uygun kültürleri elde ettikten sonra ateşli hastalara antibiyotik verilmelidir.

Mesane kateterizasyonu genellikle gerekli değildir, ancak çocuk bilinçsiz ise veya istediğini talep edebilecek durumda değilse (örneğin, bebekler ve çok küçük çocuklar) mesane kateterize edilmelidir [30].

Serum veya plazma glukozu, elektrolitler (serum bikarbonat dahil), kan üre azotu, kreatinin, serum osmolalitesi, venöz pH, pCO₂, hemoglobin, hematokrit ve tam kan sayımı ve mümkünse albümin, kalsiyum, fosfat, magnezyum konsantrasyonları ölçülmelidir. Strese yanıt olarak artmış lökosit sayısının DKA'nın bir özelliği olduğu ve her zaman enfeksiyonun göstergesi olmadığı unutulmamalıdır [30].

DKA tedavisi için gerekli olmasa da, HbA_{1c} hipergliseminin süresi hakkında bilgi sağladığı için belirli hastaların değerlendirilmesinde ve yönetiminde faydalı olabilir.

2.2.12.6.2 DKA'lı hasta nerede yönetilmeli?

İlk yaşam desteğinden sonra, hasta aşağıdakilere sahip bir birimde bakım almalıdır: Çocuklarda ve ergenlerde DKA'nın izlenmesi ve yönetimi konusunda eğitilmiş ve deneyimli hemşire personeli, yazılı rehberler, biyokimyasal değişkenlerin sık ve zamanında ölçümlerini yapabilen laboratuvar şartları olmalıdır. Mümkün olduğunda, DKA yönetiminde eğitim ve uzmanlığa sahip bir uzman/ danışman çocuk doktoru,

yatarak tedaviyi yönlendirmelidir. Coğrafi kısıtlamaların yönetimin daha az deneyime sahip ve daha az kaynağa sahip bir merkezde başlatılmasını gerektirdiği durumlarda, DKA'da uzman bir doktordan telefon veya video konferans desteği için düzenlemeler yapılmalıdır [30].

Şiddetli DKA'lı (uzun süreli semptomlar, dolaşımı bozuk veya bilinç düzeyi baskılı) veya beyin ödemi riski yüksek olan çocukların acil tedavisi (örn; <5 yaş, şiddetli asidoz, düşük pCO₂, yüksek kan üre azotu) yoğun bakım ünitesinde (mümkünse çocuk yoğunbakım) veya diyabet bakımında uzmanlaşmış bir çocuk servisi gibi eşdeğer kaynakları ve idaresi olan bir üniteye yapılmalıdır. Hasta nakil ekipleri DKA yönetimi hakkında bilgi sahibi olmalı (veya bilgili bir tıbbi kontrol doktoruna erişebilmelidir) ve yüksek dektröz konsantrasyonlu intravenöz çözeltiler ve mannitol veya %3 hipertonic salin dahil nakil sırasında acil müdahale ilaçlarına sahip olmalıdır [30].

Ebeveynleri hasta gün yönetimi konusunda eğitilmiş diyabetli bir çocuk, deneyimli bir diyabet ekibinin bakımı denetlemesi koşuluyla, kusma veya şiddetli dehidrasyon olmadan hiperglisemi ve ketozisi varsa evde veya ayakta tedavi hizmeti veren bir sağlık tesisinde (örneğin acil servis) yönetilebilir [30].

2.2.12.6.3 Klinik ve biyokimyasal izlem

DKA'nın başarılı yönetimi, hastanın tedaviye klinik ve biyokimyasal yanıtının titizlikle izlenmesini ve kaydedilmesini gerektirir. Böylece klinik veya laboratuvar verilerindeki değişimlere göre hastanın tedavisinde zamanında düzenlemeler yapılabilir.

Saat saat klinik gözlemler, intravenöz ve ağızdan alınan ilaçlar, sıvılar ve laboratuvar sonuçlarının akış şemasını içeren belgeler bulunmalıdır. Takipte; saatlik veya daha sık vital bulgular (kalp atış hızı, solunum sayısı, tansiyon), beyin ödemi belirti ve bulguları için saatlik veya daha sık nörolojik takip, uygulanan insülin miktarı, saatlik veya daha sık aldığı ve çıkardığı sıvı miktarı, saatlik kapiller kan glukoz konsantrasyonu (ancak kapiller yöntemler çok yüksek düzeylerin ölçümünde sınırlı olduğundan ve zayıf periferik dolaşım ve asidoz varlığında yanlış sonuç verebileceğinden doğrulama için laboratuvarında venöz kanda glukoz çalışılmalıdır), iki ila dört saatte bir veya daha sık aralıklarla kan gazı, serum sodyum, serum potasyum, serum fosfat, serum magnezyum, serum kalsiyum, serum klor, serum keton miktarı ölçülmelidir ve

kaydedilmelidir. Her sabah hastanın kilosu ölçülmeli ve kaydedilmelidir. Ayrıca serum anyon açığı ($\text{Na}-\text{Cl}-\text{HCO}_3$, normali 10-14 mmol/L), serum düzeltilmiş sodyum (ölçülen $\text{Na}+2x([\text{plazma glukoz (mg/dL)}-100]/100)$, etkin plazma osmolaritesi ($2x\text{Na}+\text{glukoz (mg/dL)}/18$, normali 275-295 mOsm/kg) hesaplanmalıdır [30].

Laboratuvar zamanında sonuç veremezse, yatak başında parmak ucu kan numunelerinde serum elektrolitlerini ve kan gazlarını ölçen portatif bir biyokimyasal analizör yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Laboratuvardan sonuçlar beklenirken kan şekeri ve kan veya idrar keton konsantrasyonları başucu ölçer ile ölçülebilir [30].

2.2.12.6.4 Tedavi

DKA'lı hastaların hücre dışı sıvı hacminde, genellikle vücut ağırlığının %5 ila %10'u arasında olan bir açığı vardır. Pediyatrik DKA'da hemodinamik yetmezlik ile şok nadirdir. Hacim açığın klinik olarak yapılan tahminleri öznel ve yetersizdir. Bu nedenle geleneksel olarak orta derecede DKA'da %5 ila %7 ve ağır DKA'da %7 ila %10 dehidratasyon olduğu varsayılır. Etkin osmolalite sıklıkla 300 ila 350 mmol/kg arasındadır. Artan serum üre azotu ve hematokrit veya hemoglobin konsantrasyonu veya alternatif olarak, eğer anemiden şüpheleniliyorsa plazma albümini veya toplam protein konsantrasyonu hücre dışı sıvı kayıp derecesinin kullanışlı göstergeleridir ve sıvı resüsitasyonu ve açığı yerine koyma tedavisi sırasında takip edilmelidir. Serum sodyum konsantrasyonu iki nedenden ötürü hücre dışı sıvı kayıp derecesinin güvenilir bir ölçütüdür: Birincisi, büyük ölçüde hücre dışı alana sınırlı glukoz, suyun hücre dışı alana ozmotik hareketine neden olur ve böylece dilüsyon hiponatremiye neden olur ve ikincisi de DKA'da yüksek serum lipid içeriğine bağlı yalancı hiponatremi gelişir. Ancak modern cihazlar ile ikinci neden sodyum konsantrasyonunun tespitinde artık sorun teşkil etmemektedir.

Sodyum ve su açığının büyüklüğünü değerlendirmek için düzeltilmiş sodyum konsantrasyonunu hesaplamakta fayda vardır. Düzeltilmiş sodyum, hiperglisemi yokluğunda beklenen serum sodyum konsantrasyonunu temsil eder. Düzeltilmiş sodyumdaki değişiklikler, tedavi süresince izlenmelidir. Plazma glukoz konsantrasyonu, sıvı ve insülin uygulandıktan sonra azaldıkça, ölçülen serum sodyum konsantrasyonu artmalı ve glukoz ile düzeltilmiş sodyum konsantrasyonu yavaş yavaş azalmalı veya normal aralıkta kalmalıdır. Ölçülen serum sodyum seviyelerinin

yükselmemesi ya da tedavi ile serum sodyum seviyelerinde bir düşüş olması, olası beyin ödeminin potansiyel olarak kaygı verici bir işareti olduğu düşünülmektedir. Serum sodyum konsantrasyonunda hızlı ve sürekli bir artış, ayrıca, diyabetes insipidus nedeniyle idrarda serbest su kaybının bir sonucu olarak olası beyin ödeminin bir göstergesi olabilir. Sıvı ve elektrolit replasman tedavisinin amaçları; dolaşan hacmi geri kazanmak, sodyumu ve hücre dışı ve hücre içi su açığını yerine koymak, glomerüler filtrasyonu iyileştirip kandaki glukoz ve ketonların böbrek ile atılımını arttırmaktır [30].

Serebral ödem nedenini belirlemek için yapılan çalışmalara rağmen, patogenezi tam olarak anlayamamıştır. DKA tedavisinde kullanılan sıvı veya sodyum verilme miktarı ile serebral ödem gelişimi arasındaki ilişki ile ilgili tartışmalar devam etmektedir [36-38]. Mevcut kanıtlar ışığında birbirine üstünlüğü kanıtlanmadığı için hiçbir tedavi stratejisi kesin olarak önerilmemektedir [37].

Sıvı açığı olan ancak şokta olmayan hastalar için ilk sıvı desteğine (resüsitasyon) periferik dolaşımı yeniden sağlamak için derhal %0,9 salin ile başlanmalıdır. Sıvı tedavisinde kristaloidler kullanılmalıdır. Kristalloid yerine kolloid kullanımını destekleyen herhangi bir veri yoktur. Uygulanan hacim tipik olarak 10 mL/kg'dir ve 30 ila 60 dakikalık infüzyon süresinde verilmelidir. Bununla birlikte, eğer doku perfüzyonu zayıfsa, başlangıçtaki sıvı bolusu daha hızlı bir şekilde verilir (örneğin 15-30 dakikada) ve yeterli doku perfüzyonunu sağlamak için ikinci bir sıvı bolusu gerekebilir. DKA'lı şoktaki nadir hastalarda, mümkün olan en kısa sürede büyük çaplı periferik kanül ile 20 ml/kg izotonik salin bolusları ile dolaşan etkin sıvı miktarını tekrar yerine koymak ve her bolus sonrası dolaşımı tekrar değerlendirmek gerekmektedir [30].

Sonraki yerine koyma sıvı tedavisi %0.45 ila %0.9 salin veya dengeli bir elektrolit çözeltisi (Ringer laktat, Hartmann çözeltisi) ile gerçekleştirilebilir. Toplam sıvı hesaplanırken hastanın acil serviste veya diğer merkezlerde aldığı parantal veya oral sıvılar göz önüne alınır. Tedavi sırasında ağızdan beslenme subkutan tedaviye geçilinceye kadar ertelenir. Bu nedenle hastanın hem idame sıvısının, hem de dehidratasyonla kaybettiği sıvıların birlikte hesaplanarak yerine konması gerekmektedir. İdrar kayıpları sıvı tedavisine nadir bazı durumlar dışında (diyabetes insipitus, serebral tuz kaybı, akut böbrek yetmezliği) rutin olarak eklenmemelidir. Hemodinamik bulgularda değişiklik

olmadan müköz mebranlarda kuruluk varsa hafif derecede dehidratasyon, taşikardi gibi intravasküler hacim kaybını gösteren bulgu varsa orta derecede dehidratasyon, hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu gibi belirgin hipovolemiyi gösteren bulgular varsa şiddetli derecede dehidratasyon düşünülmelidir.

Tedavi sırasında plazma glukoz konsantrasyonları düştüğünde, tüm çocuklar vasküler hacminde bir azalma yaşayacaktır. Bu nedenle, yeterli doku perfüzyonunu sağlamak için yeterli sıvı ve elektrolit almalarını sağlamak esastır. Açığı yerine koyma, ilave potasyum klorür, potasyum fosfat veya potasyum asetat içeren %0.45 ila %0.9 salin arasında tonisiteye sahip bir çözelti ile yapılmalıdır. İzotoniğe karşı hipotonik solüsyon kullanımına ilişkin kararlar, hastanın hidrasyon durumu, serum sodyum konsantrasyonu ve ozmolalitesine göre klinisyenin kararına dayanmalıdır. Normal günlük idame sıvı gereksinimi ile birlikte tahmini sıvı açığı sabit hızda 24 ila 48 saati aşan bir sürede yerine konmalıdır [30].

Hidrasyon durumunun klinik olarak değerlendirilmesi ve hesaplanan etkin osmolalite, sıvı ve elektrolit tedavisi için değerli kılavuzlardır. Amaç, kademeli olarak serum osmolalitesini normale düşürmektir. Ayrıca serum glukoz konsantrasyonunda her 18 mg/dL'lik bir azalışa serum sodyum konsantrasyonunda 0.5 mmol/L'lik bir artış eşlik etmelidir. Ölçülen serum sodyum konsantrasyonu düşükse ve plazma glukoz konsantrasyonu düştükçe uygun şekilde yükselmezse, sıvının sodyum içeriği artırılmalıdır.

Yüksek miktarda klorür bakımından zengin sıvıların kullanımı, böbreklerden klorür yerine keton atılımı olacağından hızlıca hiperkloremi ve hiperkloremik metabolik asidozun gelişimine neden olabilir [30].

DKA, karşı düzenleyici hormon konsantrasyonlarındaki artışlarla ilişkili dolaşımdaki etkin insülin seviyesindeki azalmadan kaynaklanır. Yalnız sıvı tedavisi sıklıkla kan glukoz konsantrasyonunda belirgin bir azalmaya neden olsa da, normal hücrel metabolizmayı geri kazanmak, lipoliz ve ketogenezi baskılamak ve kan glukoz konsantrasyonlarını normalleştirmek için insülin tedavisi şarttır. Sıvı replasman tedavisine başladıktan en az 1 saat sonra insülin infüzyonunu başlatılır. Tedavinin başlangıcında intavenöz insülin bolusu yapılmamalıdır. Beyin ödemi riskini artırabilir, ozmotik basıncı hızla azaltarak şoka neden olabilir ve hipokalemiyi şiddetlendirebilir. Tedavi intravenöz yoldan başlatılır. İnsülin mutlaka infüzyon pompasıyla uygulanır ve

kısa etkili (regüler, kristalize) insülinler kullanılır. İntravenöz insülin infüzyonuna DKA düzlene kadar (pH >7.30, serum bikarbonat >15 mmol/L, BOHB <1 mmol/L veya anyon açığının kapanması) en az 0.05 ila 0.1 ünite/kg/sa dozunda devam edilmelidir. Biyokimyasal parametrelerin düzenli olarak iyileştiğinden emin olmak için her 2 saatte bir venöz pH ve serum keton konsantrasyonunu izlenmelidir. İnsülin etkisi yeterliyse, serum beta hidroksi bütirat konsantrasyonu yaklaşık 0.5 mmol/L/sa hızında azalmalıdır. Beklenen biyokimyasal iyileşme oranı gerçekleşmezse, insülin dozu arttırılmalıdır [30].

Uygulama kolaylığı açısından 1 ml'sinde 1 Ü insülin olan (örneğin 50 ml izotonik NaCl içerisinde 50 Ü kristalize insülin) bir sıvı hazırlanarak infüzyon pompası yardımıyla uygulanmaya başlanır. Böylece 1 ml/saat hızında uygulama başlatıldığında hastaya saatte 1 Ü insülin, 5 ml/saat hızında uygulama başlatıldığında ise hastaya saatte 5 Ü insülin verilmiş olur [30].

İlk sıvı yüklemesi sırasında, plazma glukoz konsantrasyonu hızlı bir şekilde düşer. İnsülin tedavisine başladıktan sonra da plazma glukoz konsantrasyonu, sıvıya glukoz eklenmesinin zamanlamasına ve miktarına bağlı olarak 35 ila 90 mg/dL/sa hızında düşer. Plazma glukoz konsantrasyonunda aşırı hızlı bir düşüşü ve hipoglisemiyi önlemek için, plazma glukozu yaklaşık 250-300 mg/dL düştüğünde veya düşüş hızı yüksek ise daha erken bir zamanda %5 glukoz sıvıya eklenmelidir. Kan şekeri ilk sıvı yüklemesinden sonra çok hızlı bir şekilde (>90 mg/dL/sa) düşerse, plazma konsantrasyonu 300 mg/dL'ye düşmeden önce bile tedaviye glukoz eklemek düşünülmelidir. Metabolik asidozu düzeltmek için insülin infüzyonuna devam ederken hipoglisemiyi önlemek için %10 veya hatta %12.5 dekstroz kullanılması gerekebilir. Bu glukoz konsantrasyonları, insülinin 0,1 ünite/kg/saat oranında infüze edilmesi durumunda hipoglisemiyi önlemek için sıklıkla gereklidir. Hasta insüline karşı belirgin hassasiyet gösterirse ve kan şekeri hızlı düşerse (örneğin, DKA'lı bazı küçük çocuklar, hiperglisemik hiperosmolar durumdaki hastalar ve bazı eski tanılı büyük çocuklarda), metabolik asidozun düzelmeye devam etmesi koşuluyla insülin dozu azaltılabilir. Örneğin, küçük bir çocuk 0.05 ünite/kg/saat alıyorsa, IV glukoz ilavesine rağmen hipoglisemiyi önlemek için insülin dozunu 0.03 ünite/kg/saat'e düşürmek gerekebilir. Takipte biyokimyasal parametreler (venöz pH, anyon açığı, beta hidroksi bütirat konsantrasyonu) iyileşmezse, hasta yeniden değerlendirilmeli ve enfeksiyon,

insülin hazırlamada veya uygulama yolunda yapılan yanlışlar gibi insüline verilen yetersiz yanıtın diğer olası nedenleri araştırılmalıdır [29, 30].

Sürekli intravenöz insülin uygulamasının mümkün olmadığı durumlarda ve komplike olmayan DKA'lı hastalarda, saatlik veya 2 saatte bir subkutan hızlı etkili insülin analogu (insülin lispro veya insülin aspart) güvenle kullanılabilir ve IV düzenli insülin infüzyonu kadar etkili olabilir. Ancak periferik dolaşım bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır. İlk doz subkutan 0.3 ünite/kg, ardından 1 saat sonra subkutan insülin lispro veya aspart ve her saatte 0.1 ünite/kg veya her 2 ila 3 saatte bir 0.15 ila 0.20 ünite/kg olacak şekilde uygulanabilir. Kan şekeri DKA düzelmeden önce 250 mg/dL altına düşerse, kan şekerini yaklaşık 200 mg/dL civarında tutmak için insülin lispro veya aspartı 0.05 birim/kg/saat'e düşürmek gerekebilir [30].

İntavenöz insülin infüzyonuna güvenli ve etkili diğer bir alternatif de pH ≥ 7.0 olan çocuklarda her 4 saatte bir subkutan kısa etkili regüler insülin (kristalize insülin) uygulamasıdır. Önerilen başlangıç dozu 24 saatte kg başına 0,8 ila 1 ünitedir. Hesaplanan 24 saatlik doz 6 ya bölünerek her 4 saatte bir uygulanır. Dozlar, bir sonraki insülin enjeksiyonundan önce kan şekeri seviyesine bağlı olarak %10 ila %20 artırılıp azaltılabilir [30].

DKA'lı çocuklarda 3 ila 6 mmol/kg düzeyinde toplam vücut potasyum eksikliği mevcuttur. Potasyumun en büyük kaybı hücre içi havuzdan kaynaklanmaktadır. Hipertonisite, asidoz ve insülin eksikliğine bağlı oluşan glikojenoliz ve proteoliz nedeniyle hücre içi potasyum hücre dışına çıkar. Potasyum vücuttan kusma ve ozmotik diürez nedeniyle kaybedilir. Sıvı kaybı nedeniyle oluşan sekonder hiperaldosteronizm idrarla potasyum kaybını artırır. Toplam vücut potasyumu kaybedimesine rağmen tanı anında serum potasyum seviyeleri normal, artmış veya azalmış olabilir. İnsülin uygulaması ve asidozun düzeltilmesi, potasyumu hücrelere geri döndürerek serum potasyum seviyelerini azaltır. Serum potasyum konsantrasyonunun aniden düşmesi hastayı kardiyak aritmilere yatkın hale getirir. Böbrek yetmezliği mevcut değilse, serum potasyum konsantrasyonundan bağımsız olarak potasyum yerine koyma tedavisi gereklidir. Hasta hipokalemik ise, ilk sıvı yüklemesi sırasında ve insülin tedavisine başlamadan önce potasyum replasmanına başlanır. Hipokalemi yoksa ilk sıvı yüklemesinden sonra ve insülin tedavisine başlanmasıyla aynı anda başlanır. Hasta hiperkalemik ise, idrar çıkışı belgelenene kadar potasyum replasman tedavisi ertelenir.

Acil serum potasyum ölçümü yapılamıyor ise, EKG çocukta hiper veya hipokalemi olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir. PR aralığının uzaması, T dalgası düzleşmesi ve ters dönmesi, ST depresyonu, belirgin U dalgaları, belirgin uzun QT aralığı hipokalemiyi gösterir. Uzun, sivri, simetrik, T dalgaları ve QT aralığının kısalması hiperkalemi belirtileridir. İnfüzyondaki başlangıç potasyum konsantrasyonu 40 mmol/L olmalıdır. Daha sonraki potasyum replasman tedavisi, serum potasyum ölçümlerine dayanmalıdır. Potasyum ilk sıvı yükelemesinde verilirse 20 mmol/L konsantrasyonda verilmelidir. Potasyum fosfat, potasyum klorür veya asetat ile birlikte kullanılabilir; örneğin, 20 mmol/L potasyum klorür ve 20 mmol/L potasyum fosfat veya 20 mmol/L potasyum fosfat ve 20 mmol/L potasyum asetat. Tamamen potasyum klorür olarak potasyum verilmesi, hiperkloremik metabolik asidoz riskine katkıda bulunurken, tamamen potasyum fosfat olarak tatbik edilmesi hipokalsemi ile sonuçlanabilir. Potasyum replasmanı intravenöz sıvı tedavisi boyunca devam etmelidir. Önerilen maksimum IV potasyum replasman hızı genellikle 0,5 mmol/kg/saat'tir. Hipokalemi, maksimum potasyum replasman hızına rağmen devam ederse insülin infüzyon hızı azaltılabilir. Tedavi edilmemiş DKA'da derin hipokalemi (<2.5 mmol / L) nadir görülür ve kardiyopulmoner ve nöromusküler etkilenme riskini azaltmak için serum potasyum seviyeleri > 2.5 mmol/L olana kadar insülin tedavisinin başlamasını geciktirilerek dinamik bir potasyum replasmanı gerekir.

DKA'da hücre içi fosfat da azalır ve ozmotik diürez sonucu kaybedilir. Plazma fosfat seviyeleri, tedaviye başladıktan sonra düşer ve bu, fosfatın hücrelere girmesini arttıran insülin ile daha da kötüleşir. Toplam vücut fosfat kaybı, çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Yiyecek tüketimi olmadan intravenöz sıvı tedavisi 24 saatten uzun sürerse klinik olarak anlamlı hipofosfatemi oluşabilir. Nispeten az sayıda hasta içeren ve sınırlı istatistiksel güce sahip prospektif çalışmalarda hastalar fosfat replasmanından klinik fayda görmemiştir. Belirtiler, fosfat tükenmesinin ciddiyetine ve kronikliğine bağlıdır; hastaların genellikle, plazma fosfat <1 mg/dL olana kadar semptomları yoktur. Ağır hipofosfatemi nadir görülmekle beraber ciddi sonuçlar doğurabilir. Hipofosfateminin klinik belirtileri büyük ölçüde hücre içi fosfat tükenmesinden kaynaklanmaktadır. Azalan hücre içi ATP seviyeleri, enerji bakımından zengin fosfat bileşiklerine bağımlı olan hücresel fonksiyonları bozar. Aynı zamanda eritrositlerdeki 2,3-difosfogliserat seviyesindeki düşüş, hemoglobinin oksijen için afinitesini artırır ve dokulara oksijen salınımını azaltır. Birçok organ bu

durumdan etkilenebilir. Metabolik ensefalopati (sinirlilik, parestezi, konfüzyon, nöbet, koma); bozulmuş miyokard kontraktilesi ve diyaframın zayıf kasılmasına bağlı olarak solunum yetmezliği; proksimal miyopati, disfaji ve ileus gibi kas fonksiyon bozukluğu; hemoliz, azalan fagositoz ve granülosit kemotaksisi, kusurlu pıhtı retraksiyonu ve trombositopeni gibi nadir görülen hematolojik bozuluklar görülebilir. Önceden ciddi fosfat açığı olan bir hastada akut hipofosfatemi rabdomiyolize neden olabilir. Bu semptomların herhangi biriyle ilişkili ciddi hipofosfatemi derhal tedavi edilmelidir. Fosfat verilmesi hipokalsemiye neden olabilir. Potasyum fosfat tuzları, hipokalsemiden kaçınmak için serum kalsiyumunun dikkatli bir şekilde izlenmesi şartıyla, potasyum klorür veya asetat alternatif olarak veya bunlarla birlikte güvenle kullanılabilir.

Şiddetli asidoz, sıvı ve insülin replasmanı ile düzelir. İnsülin daha fazla ketoasit üretimini durdurur ve ketoasitlerin metabolize edilerek bikarbonat oluşmasını sağlar. Sıvı kaybının yerine konması doku perfüzyonunu ve böbrek fonksiyonunu iyileştirir, böylece organik asitlerin atılımını artırır. Bikarbonat tedavisi paradoksal merkezi sinir sistemi asidozuna neden olabilir ve asidozun bikarbonat ile hızlı bir şekilde düzeltilmesi hipokalsemiye neden olabilir. Bikarbonat uygulaması, hayatı tehdit eden hiperkalemili veya kardiyak fonksiyon bozukluğu riski taşıyan nadir görülen ağır asidozlu (pH <6.9) hastalarda faydalı olabilir. Eğer bikarbonatın gerekli olduğu düşünülürse, dikkatlice 60 dakika boyunca 1 ila 2 mmol/kg verilir. Onun dışında kontrollü çalışmalarda bikarbonat uygulamasından klinik fayda gösterilmemiştir.

Oral sıvılar sadece belirgin klinik iyileşme olduğunda başlanmalıdır (hafif asidoz/ ketoz hala mevcut olabilir). Test çubukları ile idrar ketonlarının ölçümü asetoasetat ve asetonu ölçen nitroprussid reaksiyonuna dayandığı için, karakteristik olarak serum beta hidroksi bütirat seviyeleri normale döndükten sonra bile birkaç saat daha ısrarcı ketonüri saptanabilir. Bu nedenle DKA'nın düzeldiğini ketonürinin sonlanması göstermemektedir.

Ketoasidoz düzeldiğinde oral alım tolere edilir ve subkutan insüline geçiş yapılması planlanır. Hızlı veya kısa etkili insüline ek olarak bir doz bazal (uzun veya orta etkili) insülin uygulanmalıdır. Subkutan insülinine geçmek için en uygun zaman yemeklerden hemen öncedir. Hasta hala intravenöz insülin infüzyonu alırken, bir doz bazal insülin dozunun daha erken uygulanmasında da faydalar olabilir. Örneğin,

kontROLSÜZ bir çalışmada, tedavinin ilk 6 saatinde 0.3 ünite/kg subkutan insülin glarjin uygulaması DKA'nın daha hızlı çözülmesini sağlamıştır. Başka bir retrospektif kontROLSÜZ çalışma, DKA tedavisi sırasında erken dönemde insülin glarjin (yaklaşık 0.4 ünite/kg) uygulanmasının iyi tolere edildiğini, hipoglisemi riskini artırmadığını, ancak daha sık hipokalemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Rebound hiperglisemiden kaçınmak için, ilk subkutan insülin enjeksiyonu, insülin emilimine yeterli zamanını sağlamak için insülin infüzyonunu durdurmadan 15 ila 30 dakika (hızlı etkili insülin ile) veya 1 ila 2 saat (regüler insülin ile) önce uygulanmalıdır. Subkutan insüline geçtikten sonra, belirgin hiperglisemi ve hipoglisemiden kaçınmak için sıkı kan glukoz takibi gerekir [30].

2.2.12.6.5 Morbidite ve mortalite

Ulusal hasta temelli çalışmalarda DKA'dan bildirilen ölüm oranları %0,15 ila %0,31 oranında değişmektedir [39- 41]. Daha az gelişmiş tıbbi olanaklara sahip yerlerde, DKA'dan ölme riski daha fazladır ve çocuklar tedavi almadan önce ölebilirler [40]. Beyin ödemi tüm DKA ölümlerinin %57-87'sinden sorumludur [42, 43]. Serebral ödem insidansı ulusal populasyon temelli çalışmalar arasında oldukça tutarlıdır ve % 0.46 ila % 0.87 arasında seyretmektedir [42- 44]. Tek merkez çalışmaları sıklıkla %1.1 ila %4.6 gibi daha yüksek bir sıklık bildirmektedir [45, 46]. Serebral ödemden rapor edilen ölüm oranları %21 ila %25 arasındadır [42- 44]. Hayatta kalanların %10 ila %26'sında belirgin morbidite vardır [42- 44]. Bununla birlikte, bazı merkezler DKA ve serebral ödemden sonra belirgin şekilde düşük mortalite ve morbidite bildirmişlerdir [47, 48]. Diğer olası mortalite ve morbidite nedenleri arasında hipokalemi, hiperkalemi, hipoglisemi, diğer santral sinir sistemi komplikasyonları; hematoma, tromboemboli, sepsis ve enfeksiyonlar (rinoserebral mukormikoz dahil), aspirasyon pnömonisi, pulmoner ödem, akut solunum sıkıntısı sendromu, pnömomediastenum, subkutan amfizem ve rabdomiyoliz vardır. Geç sekiller beyin ödemi ve diğer santral sinir sistemi komplikasyonları ile ilgilidir; bunlar arasında hipotalamopitüiter yetmezlik, izole büyüme hormonu eksikliği ve kombine büyüme hormonu ve tiroid uyarıcı hormon eksikliği yer alır [29].

2.2.12.6.5.1 Beyin ödemi

Beyin ödemi tipik olarak tedavi başladıktan 4-12 saat sonra ortaya çıkar, ancak tedaviye başlamadan önce veya tedavinin herhangi bir döneminde de gelişebilir [29].

Beyin ödemi belirti ve bulguları değişkendir. Her ne kadar tanı anında hafif ila orta şiddette baş ağrısı olağandışı olmasa da, tedaviye başladıktan sonra şiddetli baş ağrısı gelişimi her zaman beyin ödemini düşündürmelidir. Hastabaşı nörolojik durum değerlendirmesine dayanan bir klinik tanı yöntemi geliştirilmiştir. Bunlar tanısal kriterler, majör kriterler ve minör kriterler olmak üzere üç grupta toplanmıştır. Tanısal kriterler arasında; ağrıya anormal motor veya sözel yanıt, dekortike veya deserebre postür, kranial sinir felci (özellikle 3., 4. ve 6. kranial sinirlerin), anormal nörojenik solunum şekli (homurtu, taşipne, bradipne, apne, Cheyne- Stokes solunumu) bulunur. Majör kriterler arasında; zihinsel işlevlerde azalma, konfüzyon, bilinç seviyesinde dalgalanma, artan intravasküler volüm veya uyku durumuna bağlı olmayan kalp atış hızı yavaşlaması (dakikada 20 atıştan daha fazla azalma), yaşı ile uygun olmayan idrar veya gaita kaçırma bulunur. Minör kriterler arasında; kusma, baş ağrısı, uykuya eğilim veya kolay uyandırılmama, diyastolik arteriyel kan basıncının >90 mm Hg olması ve beş yaşıdan küçük olma bulunur. Bir tanısal veya iki majör veya bir majör ile birlikte iki minör kriter varlığı beyin ödemi tanısı için %92 duyarlığa ve %4 yanlış pozitif orana sahiptir [30].

Tansiyon ve kalp atış hızına ait boy, kilo ve cinsiyete bağlı olarak değişen referans aralıkları içeren bir çizelge hastanın dosyasında veya yatak başında hazır olmalıdır.

İdrar çıkışındaki artışla birlikte serum sodyum konsantrasyonunda belirgin artış, serebral herniasyona bağlı hipofiz bezine giden kan akışının kesilmesi nedeniyle oluşan diyabetes insipidusun belirtisidir.

DKA'ya bağlı gelişen beyin ödeminin patofizyolojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Diğer nedenlere bağlı (örneğin; travma, inme) serebral ödem gelişen hayvanlarda ve insanlarda yapılan in vitro deney ve çalışmalar, etiyopatolojik mekanizmaların karmaşık olabileceğini önersurmektedir. Serebral iskemi/ hipoksi ve çeşitli enflamatuar mediatörlerin oluşumu, artmış serebral kan akımı, hücre zarı iyon taşınımı ve aquaporin kanallarının bozulması gibi çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür [29]. Ayrıca taurin ve miyoinositol gibi hücre içi organik osmolitlerin oluşumu ve devamında hücrel osmotik dengeyi bozmaları da suçlanmıştır [49].

DKA'lı çocuklarda ultrason, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan görüntüleme çalışmaları, intrakraniyal basıncın

linik kanıtı bulunmayan hastalarda bile bir dereceye kadar beyin ödemi olabileceğini göstermektedir [50].

Epidemiyolojik çalışmalar ile tanı anında veya tedavi süresince oluşabilen çeşitli potansiyel risk faktörleri tanımlanmıştır. Küçük yaş, yeni tanı diyabet ve semptomlar ile tanı arasındaki sürenin uzun olması bazı demografik risk faktörleridir. Ayrıca yapılan çalışmalarda tedavinin özellikle erken evrelerinde serum sodyum konsantrasyonunun düşüşü veya zayıf bir şekilde yükselmesi, başlangıç kan karbondioksit düşüklüğü, başlangıç kan üre azotu yüksekliği, başlangıç asidoz derinliği, asidozu düzeltmek için bikarbonat tedavisi, serum osmolaritesinin hızlı düşüşü, ilk dört saatte verilen sıvının fazlalığı ve sıvı tedavisinin ilk saatinde insülin uygulaması diğer risk faktörleri olarak görülmektedir [29, 30].

Tedavi beyin ödeminden şüphelenildikten hemen sonra başlatılmalıdır. Beyin ödemi oluşumunu artırabilecek aşırı sıvı uygulamasından kaçınılmalı ve normal kan basıncını korumak için gerektiği kadar sıvı verilmelidir. Serebral perfüzyon basıncını tehlikeye atabilecek hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Yatak başında hiperosmolar ajanlar hazır bulunmalıdır. Hiperosmolar tedavi olarak mannitol 10 ila 15 dakikalık infüzyon şeklinde 0.5-1 gr/kg dozunda verilebilir [51-53]. Mannitolün etkisinin yaklaşık 15 dakikada ortaya çıkması ve yaklaşık 2 saat sürmesi beklenir. Gerekirse doz 30 dk sonra tekrar edilebilir. Mannitole alternatif olarak veya 10-15 dakika içinde mannitole cevap vermeyen vakalarda %3 hipertonic salin 2.5-5 ml/kg dozunda 10 ila 15 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde kullanılabilir. 2.5 ml/kg hipertonic salin molar olarak 0.5 gr/kg mannitole eşittir. Yeni bir 11 yıllık retrospektif kohort çalışması, hipertonic salinin, birçok ABD kurumunda en yaygın kullanılan hiperosmolar ajan olarak mannitolün yerine geçtiğini gösterdi. Tartışmalı olmasına ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, veriler hipertonic salinin mannitolden daha fazla fayda sağlayamayabileceğini ve daha yüksek bir ölüm oranı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir [41, 54]. Venöz dönüşü rahatlatmak için yataş başı 30⁰ yükseltilmeli ve baş orta hatta tutulmalıdır. Nörolojik durumda bozulmaya bağlı olarak hava yolunu koruyamayan, solunum yetmezliği yada herniasyon bulguları olan hastalar hızlı ardışık entübe edilmelidir [30]. Serebral ödem tedavisine başlandıktan ve hasta stabilize olduktan sonra kranyal görüntüleme düşünülebilir. Bununla birlikte, klinik olarak semptomatik olan hastanın tedavisi görüntüleme yapmak uğruna

ertelenmemelidir [55]. Nörogörüntüleme için diğer önemli endikasyon intrakranial kanama gibi acil cerrahi girişim gerektiren bir durumun veya focal veya şiddetli ilerleyici baş ağrısı veya focal nörolojik defisit ile kendini gösteren acil antikoagülasyon gerektiren serebrovasküler trombozun olup olmadığının anlaşılmasıdır [30, 56].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, 1 Aralık 2014 ve 1 Aralık 2018 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım servisinde DKA atağı nedeniyle tedavi gören 1-18 yaş arası hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. T1DM'a bağlı DKA tanısı alan 30 hasta çalışmaya dahil edildi.

Diyabetik ketoasidoz tanısı; diyabet semptomları olan ve kan glukozu: >200 mg/dl, venöz pH: <7,30, venöz HCO_3^- : <15 mmol/L, idrar keton pozitifliği olan hastalarda HbA1c yüksekliği, c-peptit ve insülin düşüklüğü gösterilerek konuldu. Dosyalarında eksik bilgiler bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların isim ve soy ismi, dosya numarası, geliş tarihi, geliş mevsimi, yaşı, cinsiyeti, kilosu, bilinç düzeyi, yeni tanı olup olmadığı, geliş şikayeti, geliş BUN, kan kreatinini, kan lökosit sayısı, idrar keton düzeyi, HbA1c düzeyi, geliş venöz pH, pCO_2 , HCO_3^- , anyon açığı, kan sodyum, klor, potasyum, glukoz, etkin osmolarite düzeyleri ve tedaviyle elektrolit, kan gazı, osmolarite ve glukoz değerlerindeki 1., 2., 4., 6., 8., 12., 16., 20., 24. saatteki değerleri, bilinç düzeyinde kötüye gidiş olup olmadığı, verilen sıvıların elektrolit ve glukoz içeriği, miktarı, verilmiş süresi, insülin tedavisine ne zaman başlandığı, insülin dozu, kan şekeri düşüş hızları, kan şekerinin 250 mg/dL altına düştüğü saat, dekstroz konsantrasyonunda artış saati, bikarbonat tedavisi alıp almadığı, komplikasyonlardan beyin ödemi gelişip gelişmediği, beyin ödemi için verilen tedavi ve nörolojik görüntüleme yapılıp yapılmadığı, hipoglisemi, hipokalemi, hipopotasemi, tromboemboli, böbrek yetmezliği, kardiyak ritim bozukluğu olup olmadığı not edildi.

Dehidratasyon düzeyi klinik bulgulara göre belirlendi. Alert bilinç, kuru muköz membranlar, azalmış deri turgoru olması hafif, laterjik bilinç, hiperventilasyon, çökük göz küreleri, uzamış kapiller geri dolum zamanı orta, somnole veya komatöz bilinç, zayıf nabızlar, kapiller geri dolum zamanı >5 sn ve hipotansiyon olması ağır dehidratasyon olarak kabul edildi. Hafif dehidrate hastaların %3, orta dehidrate hastaların %7, ağır dehidrate hastaların %10 sıvı açığı olduğu kabul edildi.

Düzeltilmiş sodyum için; ölçülen serum Na + $2x([\text{serum glukoz (mg/dL)}-100]/100)$, formülü kullanıldı, normali 135-145 mmol/L kabul edildi.

Serum etkin osmolaritesi için; $2x\text{düzeltilmiş serum Na} + \text{serum glukoz (mg/dL)}/18$ formülü kullanıldı, normali 275-295 mOsm/kg kabul edildi.

Anyon açığı için; düzeltilmiş serum Na - (serum HCO₃ + serum Cl) formülü kullanıldı, normali 10-14 mmol/L kabul edildi.

Kan gazı değerlendirmesinde; pH <7.3 veya HCO₃ <15 mEq/L olması hafif, pH <7.2 veya HCO₃ <10 mEq/L olması orta, pH <7.1 veya HCO₃ <5 mEq/L olması ağır ketoasidoz atağı olarak kabul edildi.

Bilinç düzeyi değerlendirmesinde Glaskow Koma Skalası kullanıldı.

Beyin ödemi olarak; geliş bilinç düzeyinde orta ve ciddi düzeyde baskılanma (GKS <13) veya tedavi sırasında bilinç düzeyinde kötüleşme ile radyografik veya patolojik olarak doğrulanmış beyin ödemi veya beyin ödeme özgül tedavi (hiperosmolar tedavi ve/veya kontrollü ventilasyon) ile hızlı klinik iyileşme yanıtı alınması kabul edildi.

Sonuçlarda ölüm, beyin ödemi, tromboemboli, hipoglisemi, hipopotasemi, hipofosfatemi gibi komplikasyonlar, ketoasidozdan çıkış süresi, hastaların tedavi sırasında serum sodyum, kan şekeri ve serum osmolaritesi parametreleri değerlendirildi.

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. İki grup arası nonparametrik verilerde Mann Whitney U ve ki kare testi kullanıldı. İki'den fazla bağımlı ölçümler için Freidman testi kullanıldı. Non parametrik verilerin korelasyonu için Spearman testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek p <0,05 istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

İstanbul Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı'na 1 Aralık 2014 ile 1 Aralık 2018 tarihleri arasında DKA atağı ile başvuran toplam 72 hastadan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. 42 hastanın bilgileri eksik olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Yaş aralığı 1,56-17,2 yıl (ortalama yaş $10,45 \pm 3,96$) olan hastaların 18'i erkek (%56,3), 12'si kızdı (%43,7). 15 hasta (%50) DKA atağı sırasında T1DM tanısı aldı. Yeni tanı alan hastaların yaş ortalaması $8,56 \pm 3,73$ yıl olup en küçüğü 1.56, en büyüğü ise 13 yaşındadır. Yeni tanı alan hastaların 6'sı (%40) 6 yaşın altındadır.

Çalışmada incelenen hastaların başvuru şikayetleri tablo 4.1'de gösterilmiştir. Kusma başvuruda en sık şikayet olup hastaların 20'sinde (%66,6) mevcuttur. 11 hastada (%36,6) sık idrara çıkma, 10 hastada (%33,3) karın ağrısı, 10 hastada (%33,3) çok su içme, 4 hastada (%13,3) uykuya eğilim, 3 hastada (%10) sık nefes alma, 3 (%10) hastada bulantı, 2 hastada (%6,66) baş ağrısı, 2 hastada (%6,66) halsizlik, 1 hastada (%3,3) ağız kuruluğu, 1 hastada (%3,3) idrar kaçırma, 1 hastada (%3,3) nefes darlığı, 1 hastada kilo kaybı şikayeti mevcuttur.

Hastaların başvuru anındaki serum biyokimyasal değerleri incelendiğinde kan şekeri ortalama $494,38 \pm 143,95$ mg/dL olup en yükseği 907 mg/dL, en düşüğü 247 mg/dL'dir. Sodyum ortalama $138,76 \pm 4,37$ mEq/L olup en düşüğü 131,1 mEq/L, en yükseği 149,6 mEq/L'dir. Potasyum ortalama $4,67 \pm 0,83$ mEq/L olup en düşüğü 3,06, en yükseği 5,9 mEq/L'dir. Klor ortalama $99,22 \pm 7,21$ mEq/L olup en düşüğü 84, en yükseği 115 mEq/L'dir. BUN ortalama $15,45 \pm 8,06$ mg/dL olup en düşüğü 6,54, en yükseği 30,4 mEq/L'dir. Kreatinin ortalama $1,06 \pm 0,7$ mg/dL olup en düşüğü 0,2, en yükseği 1,57'dir. 17 (%56,6) hastada başvuru serum kreatinin değeri yaşa göre yüksek bulunmuştur.

Hastaların tümünde tam idrar tetkikinde değişik derecelerde glukozüri ve ketonüri saptanmıştır.

Başvuru anında bakılan hemoglobin A1c ortalama $11,78 \pm 1,93$ saptanmış olup en düşüğü 7,60, en yükseği 16,43'dür.

Başvuru anında kan gazı değerleri incelendiğinde ortalama pH $7,05 \pm 0,12$ olup en düşüğü 6,83, en yükseği 7,20 saptanmıştır. 4 (%13) hasta hafif, 5 (%17) hasta orta ve

21 (%70) hasta ağır asidoz tablosunda başvurmuştur. Ortalama bikarbonat değerleri $5,66 \pm 2,4$ mmol/L olup en düşüğü 1,80, en yükseği 11,70 mmol/L'dir. Ortalama anyon açığı $38,45 \pm 7,64$ mEq/L hesaplanmış olup en düşüğü 22,55, en yükseği 58 mEq/L olarak hesaplanmıştır.

Ortalama başvuru serum osmolariteleri $305,5 \pm 14,38$ mOsm/kg olarak hesaplanıp osmolarite aralığı 281,80-336,80 mOsm/kg olarak bulunmuştur.

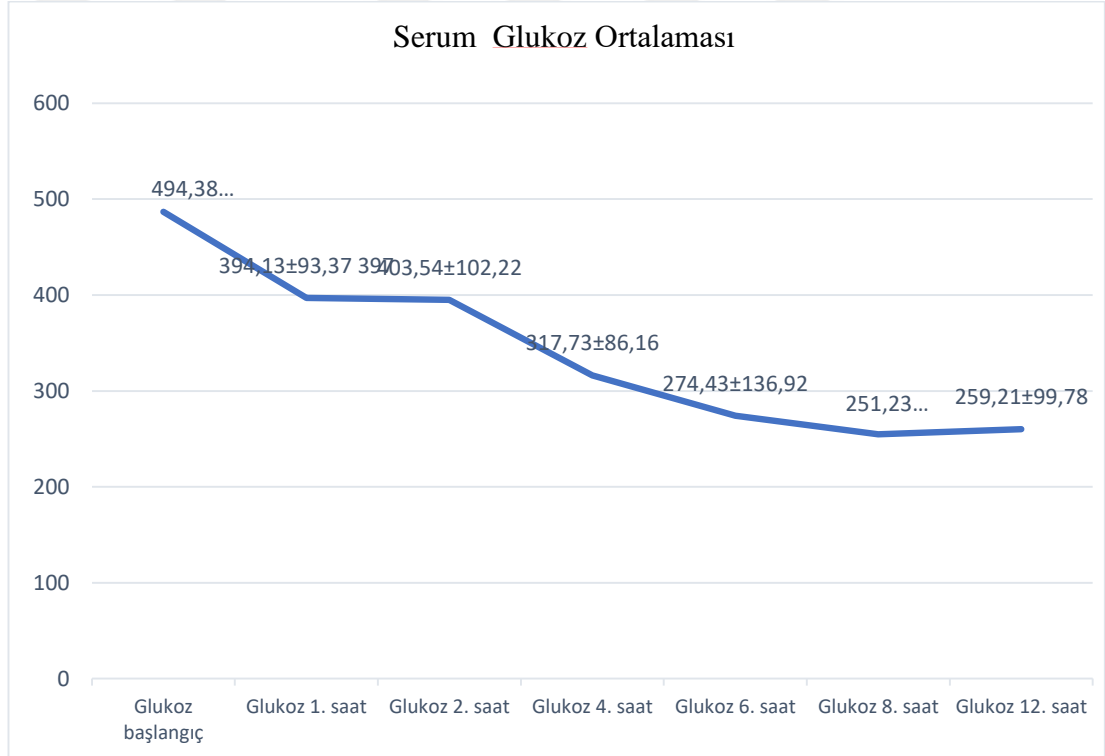
Hastaların başvuru anındaki klinik dehidratasyon düzeyleri incelendiğinde 11 (%36,6) hasta ağır, 11 (%36,6) hasta orta, 8 (%26,7) hasta hafif dehidrate olarak değerlendirildi. İlk 1 saatte yapılan intravenöz sıvı yüklemesi 23 (%76,6) hastaya 20 ml/kg, 7 (%23,3) hastaya 10 mL/kg dozunda intravenöz %0.9 salin ile yapılmıştır. Tüm hastaların ilk sıvı yüklemeleri 1 saat sürmüştür. İlk saat yüklenen sıvı miktarı toplam hesaplanan kayıp miktarından çıkarılmıştır. Replasman sıvı miktarı, kayıp miktarı ve idame sıvı ihtiyacı toplanarak hesaplanmıştır. Replasman tedavisi süresi 15 (%50) hastada 48 saat, 14 (%46,6) hastada 36 saat, 1 (%3,3) hastada 24 saat, tüm hastalar için ortalama $41,6 \pm 6,74$ saat olarak planlanmıştır. Buna karşın hastaların ortalama intravenöz sıvı verilmiş süresi $19,63 \pm 7,69$ saat sürmüştür. En uzun sıvı süresi 36 saat sürerken en kısa sıvı süresi 4 saat sürmüştür. Sıvı tedavisi 6 (%20) hastada 24 saatten uzun sürmüştür. Planlanan sıvı miktarı en yüksek $3600 \text{ mL/m}^2/\text{gün}$, en düşük $2000 \text{ mL/m}^2/\text{gün}$, ortalama $2770 \pm 465 \text{ mL/m}^2/\text{gün}$ olarak saptanmıştır. Hastaların tedavi boyunca aldıkları sıvı miktarı en yüksek 4666 mL/m^2 , en düşük 500 mL/m^2 , ortalama $2277 \pm 949 \text{ mL/m}^2$ olmuştur.

Replasman sıvı içeriği incelendiğinde, başlangıç sodyum içeriği en yüksek 154 mEq/L, en düşük 75 mEq/L, ortalama $147,06 \pm 26,61$ olarak saptanmıştır. Replasman sıvısı sodyum içeriği sadece 2 hastada 75 mEq/L olarak başlanmış ve tedavinin 4. saatinde izoton konsantrasyona yükseltilmiştir. Başlangıç klor içeriği en yüksek 180 mEq/L, en düşük 80 mEq/L, ortalama $157,96 \pm 25,42$ olarak saptandı. Replasman sıvısı dekstroz içeriği başlangıçta 22 (%73,3) hastada %5, 8 (%26,7) hastada %10, ortalama $\%6 \pm 2,38$ olarak saptandı. 20 (%66,6) hastada replasman sıvı dekstroz içeriğinde artış yapılmış olup, en erken ve en geç artış sırasıyla tedavinin 4. ve 16. saatinde yapılmıştır. Başlangıç replasman sıvısı potasyum içeriği en yüksek 60 mEq/L, en düşük 20 mEq/L, ortalama $35,7 \pm 11,2$ mEq/L saptandı.

İnsülin tedavisi incelendiğinde, tüm hastalara sıvı bolus tedavisi sonrasında kristalize insülin infüzyon tedavisi başlandığı görüldü. Ayrıca hiçbir hastaya insülin bolusu yapılmamıştı. Tüm hastalara 0.1 ü/kg/sa hızında başlandığı görüldü. İnsülin infüzyon süresi ortalama $18,2\pm5,78$ saat saptandı.

Tüm hastaların tedavi süresince plazma glukozu, plazma ozmolaritesi, plazma elektrolitleri ve kan gazındaki değişiklikler incelendiğinde, plazma glukoz düzeyinde en hızlı düşüş bolus sıvı tedavisinden sonra 1. saatte görülmüştür. 9 (%30) hastada düşüş hızı 90 mg/dL/saat'den fazla saptandı. Bu hastalardaki hızlı düşüşün tamamı bolus sıvı tedavisi sonrasında idi. Tedavi boyunca plazma glukoz değişikliği şekil 4.1'de verilmiştir.

Şekil 4.1 Serum glukoz ortalaması

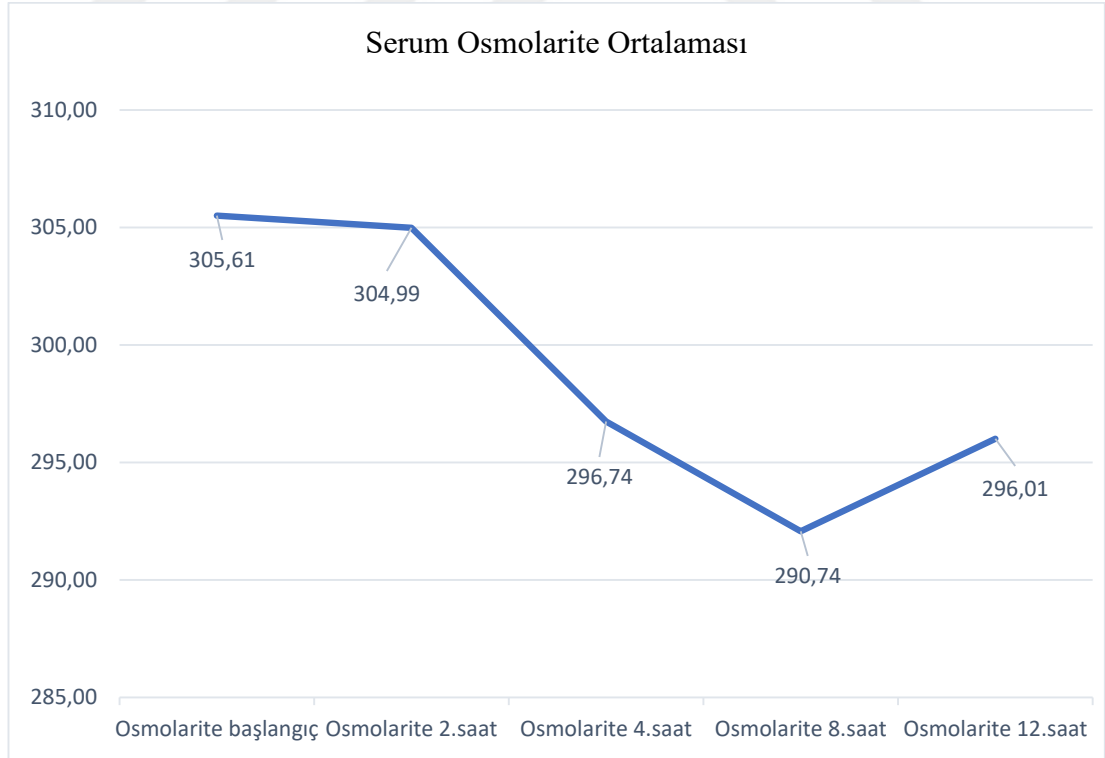


Başvuruda kan şekeri ortalaması $494,38\pm143,95$ mg/dL, bolus sıvı tedavisi sonrası insülin infüzyonu başlanmadan önce $394,13\pm93,37$ mg/dL, 2. saatte $403,54\pm102,22$ mg/dL, 4. saatte $317,73\pm86,16$ mg/dL, 6. saatte $274,43\pm136,92$ mg/dL, 8. saatte $251,23\pm70,67$ mg/dL, 12. saatte $259,21\pm99,78$ mg/dL saptandı. Serum glukozundaki en hızlı düşüş ilk sıvı yüklemesi sonrası 1. saatte olduğu görüldü. Hiçbir hastada hipoglisemi saptanmadı.

Başlangıçta ortalama düzeltilmiş sodyum düzeyi $138,63 \pm 4,24$ mEq/L olarak bulunurken, 6 (%20) olguda 135 mEq/L'nin altında olup hiponatremi ile uyumlu bulunmuştur. Tedavinin 4. saatinde ortalama sodyum düzeyleri $139,40 \pm 4,19$, 8. saatinde $138,64 \pm 4,1$, 12. saatinde $139,95 \pm 3,87$, 16. saatinde $138,86 \pm 3,1$, 24. saatinde $140,63 \pm 4,76$ saptandı. Ortalama sodyum düzeylerinde tedavi süresince anlamlı düşüş saptanmamıştır. Buna karşın 2 hastada 4. saatte, 2 hastada da 8. saatte hiponatremi saptanmıştır. Hiponatremi gelişen 4 hastanın da sodyum düzeyi 130 mEq/L'nin üzerinde bulunmuştur.

Başlangıçta serum osmolarite ortalaması $305,61 \pm 13,42$ mOsm/kg olarak hesaplanmıştır. 4. Saat ortalaması ise $296,74 \pm 11,53$ mOsm/kg bulunmuştur. En düşük $290,74 \pm 10,50$ mOsm/kg ile 8. saatte bulunmuştur. 12 saatte $296,01 \pm 11,84$ mOsm/kg, 16. Saatte $291,27 \pm 11,45$ mOsm/kg bulunmuştur. Osmolaritedeki en hızlı düşüş 2 ve 8. saatler arasında olduğu görülmüştür. Hiçbir hastada tedavi süresince osmolarite 270 mOsm/L altına düşmemiştir. Tedavi boyunca serum osmolarite değişimi şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Şekil 4.2 Serum osmolarite ortalaması



Başlangıçta 2 hastada serum potasyum düzeyi $3,5$ mEq/L altında saptanırken, serum potasyum ortalaması $4,70 \pm 0,83$ mEq/L bulunmuştur. Başvuru anındaki en düşük

potasyum düzeyi 3,2, en yüksek potasyum düzeyi 5,9 mEq/L saptanmıştır. 4. saatte potasyum ortalaması $4.31 \pm 0,93$ mEq/L, 8. saatte $4,14 \pm 0,82$ mEq/L, 12. saatte $3,74 \pm 0,67$ mEq/L, 16. saatte $3,60 \pm 0,75$ mEq/L saptanmış olup giderek düşüş göstermiştir. Hiçbir hastada ciddi hipopotasemi veya hiperpotasemi saptanmadı.

Başlangıçta serum anyon gap tüm hastalarda 30 mEq/L'nin üzerinde bulunurken ortalama $38,75 \pm 7,35$ mEq/L hesaplanmıştır. İzlemde, 4. saatte $28,56 \pm 6,3$ mEq/L, 8. saatte $21,25 \pm 5,25$ mEq/L, 12. saatte $18,61 \pm 4,72$ mEq/L, 16. saatte $14,2 \pm 5,49$ olarak hesaplanmıştır.

Başvuruda pH ortalaması $7.04 \pm 0,11$ olarak saptanmış olup tedavinin 1. saatinde $7.08 \pm 0,09$, 2. saatinde $7.10 \pm 0,11$, 4. saatinde $7,15 \pm 0,10$, 8. saatinde $7,25 \pm 0,08$, 12. saatinde $7,29 \pm 0,04$, 16. saatinde $7.31 \pm 0,04$, 20. saatinde $7.34 \pm 0,08$ saptanmış olup şekil 4.3'te görüldüğü üzere lineer bir artış göstermiştir. 16. saatte pH ortalaması 7.3'ün üzerine çıkmıştır.

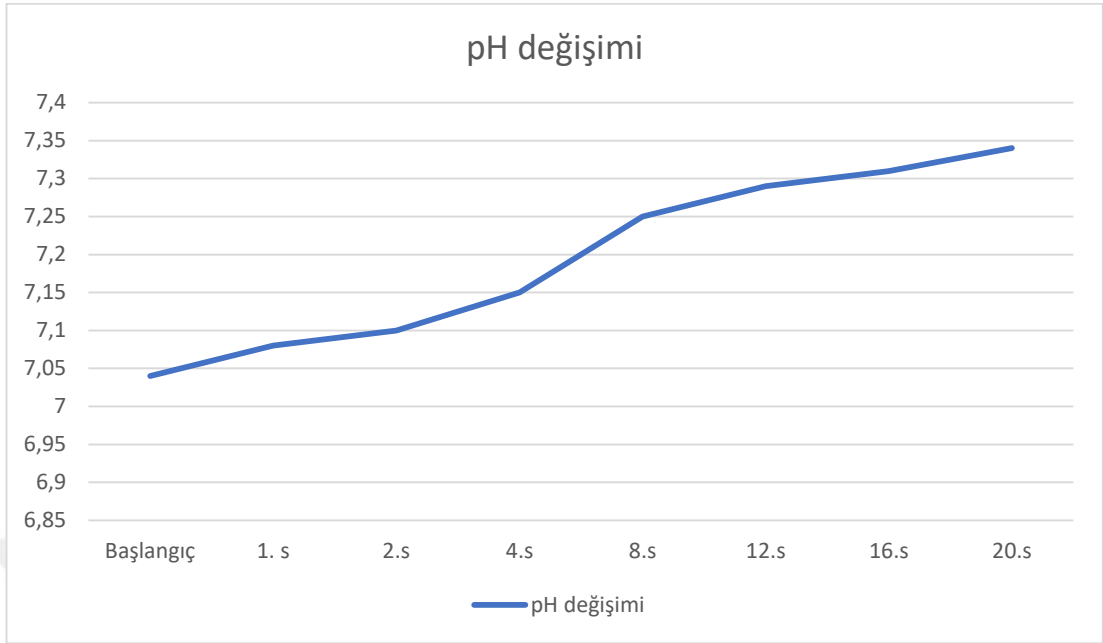
Başlangıçta $5,56 \pm 2,29$ mEq/L olan bikarbonat ortalaması 1. saatte $5,73 \pm 3,17$ mEq/L, 4. saatte $6,85 \pm 3,06$ mEq/L, 8. saatte $11,57 \pm 3,45$ mEq/L, 12. saatte $13,96 \pm 3,40$ mEq/L, 16. saatte $15,32 \pm 2,97$ mEq/L, 24. saatte $16,06 \pm 3,54$ mEq/L olarak saptanmıştır.

Başlangıçta $19,92 \pm 6,39$ mmHg olan karbondioksit ortalaması 1. saatte $20,01 \pm 8,56$ mmHg, 4. saatte $21,70 \pm 4,71$ mmHg, 8. saatte $25,16 \pm 5,03$ mmHg, 16. saatte $32,03 \pm 5,09$ mmHg olarak saptanmıştır.

Başvuru anı ve tedavi süresince diyabetik ketoasidozun akut komplikasyonları yönünden değerlendirildiğinde; başvuru anında bilinç değişikliği 14 (%47) hastada saptanmıştır. En düşük GKS 12 olup 2 (%7) hastada saptanmıştır. 2 hastada (%7) GKS 13, 10 (%33) hastada GKS 14 saptanmıştır. Başvuru anında bilinç değişikliği olan 14 hastanın bilincinin normale dönmesi ortalama $4 \pm 1,97$ saatte olmuştur.

Tedavi başladıktan sonra 1 (%3) hastada GKS değeri 15'ten 12'e gerilediği görülmüştür. GKS düşüşü 4. saatte gelişmiş olup beyin ödemi düşünülerek 6 ml/kg %3 salin intravenöz bolus olarak verilmiştir. Beyin görüntülemesi yapılmamıştır. 8. saatte hastanın GKS'sinin 15'e yükseldiği görülmüştür. Beyin ödemi gelişen hastanın yeni tanı diyabetes mellitus olup ağır asidoz tablosunda başvurduğu saptandı.

Şekil 4.3 pH değışimi



20 (%67) hastada tedavi sırasında ortalama $10,2 \pm 7,6$. saatte hipopotasemi geliştiği saptandı. Hipofosfatemi 26 (%87) hastada ortalama $8,77 \pm 5,92$. saatte geliştiği saptandı.

Hastaların hiçbirinde solunum yetmezliği, kalp ritmi bozukluğu ve tromboemboli görölmedi.

5. TARTIŞMA

DKA, diyabetes mellitusun hayatı tehdit edici ancak önlenebilir bir komplikasyonudur. İnsülin miktarı yada etkisinin yetersizliğine bağlı; hiperglisemi, dehidratasyon, sıvı ve elektrolit kaybı ve ketoasidoz ile karakterize gerçek bir acil durumdur. Özellikle T1DM'li çocuklarda en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Mortalitenin önde gelen sebebi diyabetik ketoasidozun en korkulan komplikasyonu olan beyin ödemidir. Bu bağlamda diyabete bağlı ölümleri engellemek adına diyabetik ketoasidoz atağının önlenmesi tedavinin en önemli basamağıdır.

Kliniğimize DKA atağı ile başvurup protokolümüze göre tedavi edilen hastaların %50'sini yeni tanı T1DM hastaları oluşturmaktaydı. DKA; özellikle 5 yaşından küçük ve sağlık hizmetine erişim problemi olan çocuklarda %25 oranında diyabetin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir [58]. Çalışmamızda yeni tanı alan hastaların yaş ortalaması $8,56 \pm 3,73$ yıl olup en küçüğü 1,56, en büyüğü ise 13,24 yaşında bulunmuştur. Yeni tanı alan hastaların 6'sı (%40) 6 yaşın altındadır. Bu bulgu DKA'nın küçük yaşlarda T1DM'nin daha sık ilk bulgu olarak görülmesi bilgisiyle uyumaktadır.

DKA atağında en sık klinik bulgular arasında bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi spesifik olmayan gastrointestinal bulgular yer almaktadır. Çalışmamızda %66,6 hastada kusma en sık başvuru nedeni olarak bulunmuştur. Diğer başvuru nedenleri arasında %36,6 sık idrara çıkma, %33,3 karın ağrısı, %33,3 çok su içme, %13,3 uykuya eğilim, %10 sık nefes alma, %10 bulantı, %6,66 baş ağrısı, %6,66 halsizlik %3,3 ağız kuruluğu, %3,3 idrar kaçırmaya, %3,3 nefes darlığı, %3,3 kilo kaybı şikayeti mevcuttur. Çocukluk çağında sık görülen gastroenterit ve bronşiolit bulguları ile karışabilen bu bulgular DKA tanısının gecikmesine neden olabilmektedir. Diyabetik ketoasidoz gelişiminde insülin eksikliği ve hiperglisemi etkilerinin haftalar öncesinde başladığı düşünülürse, ilk tanı anında DKA atağı ile gelen hastaların sıklığının bu kadar çok olması nedeniyle, diyabetin klinik bulgularının iyi bilinmesi ve özellikle sorgulanması gerektiği sonucunu çıkarmaktayız.

DKA'nın tedavisinde temel amaçlar; dehidratasyon ve elektrolit bozukluklarını düzeltmek, ketoasidozu düzeltmek, kan şekerini normale getirmek, komplikasyonları önlemek ve DKA atağına neden olan sebebi saptayıp tedavi etmektir. Sıvı elektrolit tedavisi ve insülin tedavisinde yıllardır önemli bir değişiklik olmamasına rağmen

küçük farklılıklar ile değişik yaklaşımlar görülmektedir. Temelde tedavi sırasında gelişebilecek sıvı elektrolit ve metabolik komplikasyonları ve beyin ödemi önlemek amaçlanmaktadır. Bu nedenle DKA tedavisi dinamik ve yakın izlem gerektirir.

Çalışmamızda kliniğimize DKA atağı ile başvurup Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi edilen 30 hastanın başvuru bilgileri ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Tedavi protokolümüzde tanı sonrası hastalara başlangıç olarak intravenöz %0.9 salin yükleme tedavisi uygulanmakta ve bu miktar toplam yerine koyma sıvısından çıkarılmaktadır. İlk yükleme sıvısı hastanın dehidratasyon düzeyine göre 10 ila 20 mL/kg ve en fazla 500 mL olacak şekilde 1 saatlik infüzyon olarak verilmektedir. Ayrıca şok bulguları olan hemodinamisi bozuk hastalara, vital bulguları düzeleneye kadar ek sıvı yükleme tedavisi 1 saatte toplamda 40 ml/kg'ı geçmeyecek şekilde tekrarlanmaktadır.

Başvuru anındaki dehidratasyon düzeyleri incelendiğinde 11 (%36,6) hasta ağır, 11 (%36,6) hasta orta, 8 (%26,7) hasta hafif dehidrate olarak değerlendirildi. Ortalama dehidratasyon derecesi $7,03 \pm 2,75$ olarak saptandı. Dehidratasyon dereceleri, başvurudaki klinik dehidratasyon bulgularına göre belirlendi. Geleneksel olarak DKA hastalarının %10-15 sıvı kaybı ile ağır dehidrate olduğu düşünülür. Ancak hızlı ve fazla miktarda sıvı resusitasyonunun beyin ödemi ile ilişkilendirilmesi nedeniyle son dönemde sıvı açığı ve dehidratasyon derecesi hesaplarının doğruluğu tartışılmaya başlanmıştır. Sıvı tedavisi öncesi ve sonrası ağırlık hesaplaması ile yapılan çalışmalar, kliniğe ve asidoz derecesine göre belirlenen dehidratasyon derecesinin güvenilir ve olandan daha yüksek hesaplandığını göstermiştir. Azalmış deri turgoru, kapiller geri dolum zamanının uzaması, göz kürelerinde çökme, kuru oral mukoza ve bilinç değişikliği gibi klasik dehidratasyon bulgularının DKA'da dehidratasyon derecesini göstermede yetersiz kaldığı gösterilmiştir [3,58]. Hiperosmolariteye bağlı intravasküler volüm nispeten korunmuş olması nedeniyle deri turgorunda azalma görülmeyebilir. Ayrıca asidoz nedeniyle hiperventilasyona bağlı karbondioksit düşüşü arteriollerde vazokonstrüksiyona neden olarak kapiller dolum zamanını olandan daha fazla uzatabilir ve yalancı bir ağır dehidratasyon kliniği oluşturabilir.

Vücut ağırlığı değişimi temel alınarak yapılan bir çalışmada median dehidratasyon derecesi %5,8 ila 8.7 arasında bulunmuştur [58]. Çalışmamızda klinik bulgulara göre belirlediğimiz dehidratasyon oranı, ağırlık değişikliğine göre dehidratasyon düzeyinin

belirlendiği bu çalışmanın belirttiği değerler arasında bulunmuştur. Hastadan hastaya değişmekle birlikte biz de genel olarak dehidratasyon düzeyinin DKA hastalarında %6-8 aralığında olduğunu bulduk.

Sıvı bolusu yada bolusları temelde şok tablosunda olan çocuklarda uygulanmaktadır. Ancak DKA hastalarında artmış hiperosmolariteye bağlı intravasküler volümün kısmen korunmuş olması nedeniyle hipovolemik şok nadir görülür. Bu nedenle şok tablosunda başvuran hastalarda ciddi intravasküler sıvı açığı veya sepsis düşünülmelidir [3]. Kompanse şok tablosunda olan DKA hastalarında 30 ile 60 dakikada 10 veya 20 mL/kg %0.9 salin sıvı yüklemesi önerilmektedir. Dekompanse şok tablosunda olan hastaların pediatrik ileri yaşam desteği önerilerine göre tedavi edilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda başlangıç sıvı yüklemesi 23 (%76.6) hastaya 20 mL/kg, 7 (%23,3) hastaya 10 mL/kg dozunda yapıldığı saptandı. İlk sıvı bolusundan sonra hiçbir hastada ek sıvı bolusuna ihtiyaç duyulmadığı görüldü.

Sıvı açığının düzeltilme hızı da tedavide önemli bir tartışma konusudur. Çalışmamızda açığı yerine koyma süresi 15 (%50) hastada 48 saat, 14 (%46,6) hastada 36 saat, 1 (%3,3) hastada 24 saat, tüm hastalar için ortalama $41,6 \pm 6,74$ saat olarak planlandığı görüldü. Sıvı açığının en az 36-48 saatte düzeltilmesinin beyin ödemi riskini azalttığı gösterilmiştir [59]. Açığı yerine koyma süresi temelde başvurudaki kan şekeri, serum ozmolaritesi, asidoz derecesi, akut böbrek yetmezliği varlığı ve düzeltilmiş sodyum düzeyine göre planlanır. Çok yüksek kan şekeri düzeyi, ağır asidoz, yüksek serum osmolaritesi ve yüksek düzeltilmiş sodyum düzeyine sahip ağır DKA'da sürenin daha yavaş olması gerektiği önerilmektedir [60]. Çalışmamızdaki hastaların hepsinin sıvı açığı literatür ile uyumlu olarak yavaş düzeltilmiştir.

Çalışmamızda tüm hastalara başvuru sonrası ilk saatte yapılan intravenöz %0.9 salin yüklemesi sonrası yerine koyma tedavisi başlatılmıştır. Yerine koyma sıvı miktarı; idame sıvı ve sıvı açığı miktarı toplanıp ve bu miktardan ilk saatte yapılan sıvı yüklemesi çıkarılarak hesaplanmıştır. İdame sıvı miktarı Holliday- Segar formülüne göre, sıvı açığı dehidratasyon derecesi ve kiloya göre hesaplanmıştır. Tüm hastalarda yerine koyma sıvı hızı tedavi süresi boyunca sabit tutulmuştur.

Planlanan günlük sıvı miktarı da beyin ödemi gelişiminde risk faktörüdür. Bir çalışmada $4000 \text{ mL/m}^2/\text{gün}$ 'den daha fazla yapılan sıvı tedavisinin beyin ödemi gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [61]. Çalışmamızda planlanan sıvı

miktarı en yüksek 3600 mL/m²/gün, en düşük 2000 mL/m²/gün, ortalama 2770±465 mL/m²/gün olarak saptanmıştır. Bu bağlamda çalışmamızda planlanan günlük sıvı miktarının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

DKA'da kullanılan parenteral sıvının içeriği hakkında günümüzde tartışmalar devam etmektedir. Özellikle klor içeriği, sodyum içeriği ve dekstroz eklenme zamanı konusunda farklı uygulamalar mevcuttur. Geleneksel olarak yükleme ve başlangıçta yerine koyma tedavisinde tercih edilen sıvıdır. Ancak %0.9 salin, sodyum ve klorür içeriği düşünüldüğünde normal serum değerlerinden yüksektir. Yüksek klorür içeriğine ve osmolariteye bağlı metabolik asidoz ve akut böbrek hasarına yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur [62,63]. %0.9 salin ve dengeli sıvıları karşılaştıran 2 adet randomize kontrollü yetişkin DKA çalışması mevcuttur. İlk çalışmada Plasmalite ve %0.9 salini karşılaştıran Mahler ve arkadaşları, Plasmalite verilen hastaların daha düşük serum klor seviyesi ve daha yüksek serum bikarbonat seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir [64]. Van Zyl ve arkadaşlarının Ringer laktat ve %0.9 salini karşılaştırdığı ikinci çalışmada, serum klorür, serum bikarbonat ve hastanede yatış süreleri arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir [65]. DKA'lı çocuklarda %0.9 salin ve dengeli sıvıların karşılaştırıldığı tek randomize kontrollü çalışmada DKA'nın düzelme süresi ve subkutan insüline geçiş süreleri arasında bir fark gösterilememiştir [66].

Çalışmamızda yerine koyma sıvı içeriği incelendiğinde, başlangıç sodyum içeriği en yüksek 154, en düşük 75, ortalama 147,06±26,61 mEq/L olarak saptanmıştır. Hiponatremiye bağlı gelişebilecek beyin ödemi riski nedeniyle yerine koyma sıvısı sodyum içeriği hastaların büyük çoğunluğunda 154 mEq/L ile başladığı görüldü. DKA vakalarında hipergliseminin osmotik etkisi ile değişen derecelerde hiponatremi görülebilir. Ancak tedavi ile kan şekeri düşerken serum sodyumunun kademeli olarak artması gerekmektedir. Serum glukozunun her 100 mg/dL düşüşünde serum sodyumunun yaklaşık 1.6 mEq/L yükselişi beklenmelidir. Retrospektif iki çalışmada tedavi sırasında serum sodyum konsantrasyonunun yükselmemesi beyin ödemi açısından riskli bulunmuştur [43,67]. Bu nedenle ölçülen serum sodyum konsantrasyonu serum glukozu düşerken uygun şekilde yükselmiyorsa, sıvının sodyum içeriğinin artırılması önerilmektedir. Çalışmamızda başlangıçta ortalama düzeltilmiş serum sodyum düzeyi 138,63±4,24 mEq/L olarak bulunurken, tedavinin 4.

saatinde $139,40 \pm 4,19$, 8. saatinde $138,64 \pm 4,1$, 12. saatinde $139,95 \pm 3,87$, 16. saatinde $138,86 \pm 3,1$, 24. saatinde $140,63 \pm 4,76$ saptandı. Ortalama serum sodyum düzeylerinde tedavi süresince anlamlı düşüş saptanmamıştır. Serum sodyumu tedavi sırasında yakın şekilde takip edilmelidir ve yerine koyma sıvısındaki sodyum konsantrasyonu hiponatremiyi veya hipernatremiyi engellemek için dinamik bir şekilde düzenlenmelidir. Özellikle hipernatremi gelişmesi durumunda hastanın dehidratasyon durumu gözden geçirilmeli ve intravenöz sıvı hızının artırılması düşünülmelidir.

Çalışmamızda yerine koyma sıvısında klorür içeriği en yüksek 180, en düşük 80, ortalama $157,96 \pm 25,42$ mEq/L olarak saptandı. Yüksek konsantrasyonda klorür içeren sıvıların akut böbrek hasarı riskini arttırdığı konusunda hâlâ tartışmalar devam etmektedir. Retrospektif bir çalışmada nedensel ilişki tam olarak gösterilemese de hiperkloreminin akut böbrek hasarını arttırdığı iddia edilmiştir [68]. Hastaların ortalama serum klor seviyesi başlangıçta $98,3 \pm 7,2$ mEq/L, 4. Saatte $110,2 \pm 5,5$ mEq/L, 8. saatte $109,2 \pm 5,4$ mEq/L, 12. saatte $109,1 \pm 3,9$ mEq/L, 16 saatte $109,3 \pm 3,8$ mEq/L olarak saptandı. Ortalama serum klor seviyesinin tedavinin 4. saatinde en yüksek seviyeye ulaştığı görüldü. Tedavi süresince hiçbir hastada akut böbrek yetmezliği gelişmediği saptandı. Ancak yerine koyma sıvılarımızdaki yüksek klorür içeriğinin fizyolojik sınırların üzerinde olması nedeniyle hiperkloremik metabolik asidoz riskinden dolayı sıvıların klor içeriğinin azaltılması görüşündeyiz. Bunu da sodyum içeriği başlangıçta 100-154 mEq/L aralığında dengeli elektrolit sıvısı seçilerek, potasyum eklemesini de tümünü potasyum klorür yerine bir kısmını potasyum fosfat yada potasyum asetat olarak yaparak ek klorür yükünden kaçınılabileceği görüşündeyiz.

Çalışmamızda serum osmolaritesinde en hızlı düşüşün 2 ve 8. saatler arasında olduğu ve en düşük seviyeye 8. saatte ulaştığı görüldü. Tedavi sırasında bir hastada tedavinin 4. saatinde GKS'nin 15'ten 12'ye düşmesi nedeniyle beyin ödemi tanısı aldığı saptandı. Ancak bu hastanın başvuruda ve tedavi sırasında hiponatremisi olmadığı, serum sodyum değerlerinin ilk 4 saatte serum glukozu düşüşü ile uygun şekilde yükseldiği görüldü ve serum osmolaritesinde hızlı düşüş görülmedi. Bu bağlamda tedavi sırasında serum sodyum ve osmolarite seyiri ve beyin ödemi arasındaki ilişki açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yine de günümüzdeki mevcut veriler ışığında özellikle başvurudan sonraki ilk 12 saat beyin ödemi riski açısından en riskli

dönemdir. Bu nedenle özellikle bu dönemde serum osmolaritesi, serum sodyumu ve glukozunun yakın takip edilmesi ve bu dönemde beyin hasarı bulguları açısından daha uyanık olunmasını önermekteyiz.

DKA tedavisinde yerine koyma sıvısına dekstroz ekleme zamanı da hala tartışma konusudur. Serum glukozu sadece ilk sıvı yüklemesi sonrası bile ciddi düşüşler gösterebilmektedir. Devamında yerine koyma sıvısı ve insülin tedavisi ile kan şekerinin saatte 50-75 mg/dL hızında düşmesi hedeflenir. Kan şekerindeki daha hızlı düşüşler ani osmolarite düşüşlerine neden olur ve beyin ödemi riskini arttırabilir. Ek olarak malnütre hastalarda hipoglisemi riski de yüksektir. Birçok protokol kan şekeri 250-300 mg/dL aralığına geldiğinde yerine koyma sıvısına dekstroz eklenmesini önermektedir [30,69]. Bizim çalışmamızda tüm hastalara yerine koyma sıvılarının dekstrozlu başlandığı saptandı. Yerine koyma sıvısının 7 (%23,3) hastada %10, 23 (%76,6) hastada %5 dekstrozlu başlandığı görüldü. Ortalama kan şekeri düşüşünün en hızlı olduğu dönem ilk sıvı yüklemesi sonunda yani tedavinin 1. saatinde olduğu görüldü. Kan şekerindeki düşüşün insülin tedavisi ile daha da düşeceği düşünüldüğünde, yerine koyma sıvılarının insülin tedavisi ile beraber dekstrozlu terkip edilmesini önermekteyiz. Böylece glukozdaki hızlı düşüşe bağlı ani osmolarite düşüşünün önleneyeceği ve sonuçta beyin ödemi riskinin azaltılacağı görüşündeyiz.

Ayrıca 23 (%76,6) hastada kan şekerinin istenilenden hızlı düşüş göstermesi nedeniyle, yerine koyma sıvıları dekstrozlu başlanmasına rağmen, içerisindeki dekstroz konsantrasyonunun arttırıldığı görüldü. Kan şekeri düşüşüne rağmen asidozun istenilen seviyede düzelmediği durumlarda, insülin hızını azaltmadan tedaviye devam etmek için sıvı dekstroz konsantrasyonunun arttırılması gerekmektedir. Hipoglisemiden kesinlikle kaçınılmalıdır. Hipoglisemi ve hiperglisemiden kaçınmak için insülin infüzyonu boyunca kan şekerinin küçük çocuklarda 150-180 mg/dL, daha büyük çocuklarda 100-150 mg/dL aralığında tutulması önerilmektedir.

Kan şekerini istenilen seviyelerde tutmak için iki torba yöntemi etkili bir yöntemdir [70]. Bu yöntemde birinde %10 dekstroz içeren, diğerinde dekstroz içermeyen, eşit elektrolit konsantrasyonuna sahip iki torba kullanılır. Her torbanın sıvı hızı, kan şekerine göre istenilen konsantrasyonda dekstroz miktarını hastaya verebilmek için ayarlanır. Böylece sıvı ve elektrolit uygulama hızı sabit tutulabilirken, hastanın kan şekeri konsantrasyonlarındaki değişikliklere yanıt vermek için değişken dekstroz

infüzyon hızları elde edilmiş olur. İki torba yöntemi ile hem yardımcı personelin iş yükünün azalacağı hem de daha kısa sürede ve daha az maliyetle hastanın tedavisinin düzenlenebileceği görülmüştür.

DKA hastalarında başvuruda serum potasyumu normal yada artmış gözükse de gerçekte toplam vücut potasyumu 3 ila 6 mmol/kg azalmıştır [71]. Bu kayıp asıl olarak hücre içi potasyumundan gerçekleşir. İnsülin tedavisi ile hücre içine potasyum girişi artar ve asidozun düzelmesiyle de hücre içi hidrojen iyonu ile yer değiştirir [72]. Serum potasyumundaki ciddi düşüş hastayı kardiyak aritmilere yatkın hale getirir. Bu nedenle böbrek yetmezliği ve idrar çıkışı olmayan hastalar dışında neredeyse tüm DKA hastaları için potasyum replasmanı gereklidir [73]. Hasta başlangıçta hipokalemikse, insülin tedavisi başlamadan önce potasyum replasmanı önerilmektedir. Hiperkalemik ise idrar çıkışı görülene kadar potasyum replasmanı ertelenmelidir. Eğer potasyum düzeyi bakılmıyor ise EKG hastanın hipo yada hiperkalemisi olup olmadığı hakkında bilgi verebilir [74]. Normal şartlarda yerine koyma sıvısı içine potasyum konsantrasyonu 40 mEq/L olarak başlanması önerilmektedir. Potasyum replasmanı potasyum fosfat ile birlikte potasyum klorür veya potasyum asetat ile yapılabilir. Sadece potasyum fosfat ile yapmak hipokalsemiye, sadece potasyum klorür ile yapmak hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir. Potasyum replasmanı, sıvı replasmanı boyunca ve en fazla 0.5 mEq/kg/sa hızında verilmesi önerilmektedir. Buna rağmen hipokalemi devam ediyorsa insülin hızı azaltılabilir [30]. Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki potasyum düzeyleri incelendiğinde 2 hastada hafif hipopotasemi, 4 hastada hafif hiperpotasemi ve ortalama potasyum düzeyleri 4.70 ± 0.83 mEq/L saptanmıştır. DKA vakalarında başvuru anında ciddi hipokalemi (< 2.5 mEq/L) nadirdir. Nöromusküler ve kardiyoasküler komplikasyonlardan kaçınmak için insülin tedavisi öncesi serum potasyum seviyesinin 2.5 mEq/L'nin üzerine çıkarılması önerilmektedir [30]. Tüm hastalara ilk sıvı yüklemesinden sonra literatür ile uyumlu olarak potasyum replasmanı insülin tedavisi ile birlikte başladığı görüldü. Başlangıçta sıvı potasyum içeriği en yüksek 60 mEq/L, en düşük 20 mEq/L, ortalama $35,7 \pm 11,2$ mEq/L saptandı. Başvuruda hafif hipopotasemisi olan 2 hastaya 60 mEq/L, hafif hiperpotasemisi olan 4 hastaya 20 mEq/L, 16 hastaya 40 mEq/L, 8 hastaya 30 mEq/L konsantrasyonunda potasyum replasmanı başlandığı görüldü. İnsülin tedavisi ve asidozun giderek düzelmesiyle beraber ortalama potasyum düzeyleri, potasyum replasmanına rağmen giderek azaldığı saptandı. Ancak hiçbir

hastada ciddi hipopotasemi veya hiperpotasemi saptanmadı. Tedavi boyunca hastaların potasyum düzeyleri iki veya dört saatte bir yakından izlenmeli, özellikle hipo veya hiperpotasemisi olan hastaların EKG bulguları yakından izlenmelidir. Klinik durum ve serum potasyum takibine göre potasyum düzeyini normal aralıkta tutmak amacıyla sıvının potasyum konsantrasyonunun dinamik şekilde düzenlenmelidir.

DKA hastalarında beslenme bozukluğu ve osmotik diürez ile toplam vücut fosforu azalır. Ayrıca insülin infüzyonu ile fosfat hücre içi alana kayar. Hipofosfatemi ile beraber birçok organın fonksiyonları etkilenebilir. Toplam vücut fosforu tükenmesi ile birlikte ciddi hipofosfatemi DKA hastalarında nadirdir. Klinik tablo fosfat azalmasının ciddiyeti ve kronikliğine bağlı olarak değişir. Hastalar genellikle fosfat düzeyi 1 mg/dL'nin altına düşmeden bulgu vermez. Tedavi sırasında ciddi hipofosfatemi oluşabilir ancak hem düşüşün akut olması hem de çoğu hastada önceden kronik fosfat eksikliği olmamasından dolayı klinik semptomlar nadir görülür [30]. Hipofosfatemide klinik belirtiler çoğunlukla hücre içi fosfatın tükenmesinden kaynaklanır. Azalan fosfor hücre içi ATP seviyelerini düşürür ve hücre içi fonksiyonları bozar. Ayrıca eritrositlerde azalan 2,3- difosfogliserat nedeniyle hemoglobinin oksijene afinitesi artar ve dokulara okijen sunumu azalır [75]. Metabolik ensefalopati, miyokard fonksiyonlarında bozulma, solunum kaslarında zayıflama ile solunum yetmezliği, proksimal kaslarda zayıflama ile kas zaafiyeti, disfaji ve ileus, hemoliz, fagositoz ve granülosit kemotaksisinde bozulma, pıhtılaşma bozuklukları, trombositopeni ve rabdomyoliz ile beraber çoklu organ yetmezliği görülebilir [30]. Çalışmamızda DKA tedavisi ile beraber 26 (%86,6) hastada değişik derecede hipofosfatemi geliştiğini, 19 (%63,3) hastada hafif, 7 (%23,3) hastada orta düzeyde hipofosfatemi geliştiğini saptadık. 4 hastada hipofosfatemi saptanmadı. 29 hastanın tedavi süresince fosfor replasmanı aldığı görüldü. Hiçbir hastada hipofosfatemiye bağlı semptom saptanmadı. 1 hastada fosfor seviyesi tedavinin 16. saatinde 0.8 mg/dL'ye düştüğünü ancak fosfat replasmanı ile hızlıca düzeldiğini ve klinik bir bulgu vermediğini saptadık. Bu nedenle tedavi süresince, özellikle beslenme başlayana kadar serum fosfor düzeyinin yakın izlenmesi gerektiği ve fosfor replasmanının dinamik yapılması gerektiği görüşündeyiz. Hipofosfatemi görülen hastalarda özellikle bilinç bozukluğu, kas zaafiyeti, rabdomyoliz, solunum yetmezliği, ritim ve dolaşım bozukluğu ve hematolojik anormallikler yönünden yakından izlenmelidir.

DKA'da görülen metabolik asidoz temelde sıvı replasmanı ve insülin tedavisi ile düzelir. İnsülin ketoasitlerin üretimini durdurur ve bazı ketoasitlerin bikarbonata metabolize olmasını sağlar. Hipovoleminin de düzeltilmesi, doku ve böbrek perfüzyonunu iyileştirir ve organik asitlerin böbrekten atılmasını artırır [30]. Kontrollü çalışmalar DKA'ya bağlı asidozda bikarbonat uygulamasının faydasının olmadığını göstermiştir [76,77]. Hatta bikarbonat replasmanının santral sinir sisteminde paradoksal asidoza ve asidozun hızlı düzeltilmesine bağlı gelişen hipokalemi gibi elektrolit bozukluklarına neden olabileceği gösterilmiştir [78]. Çalışmamızda hiçbir hastaya literatür ile uyumlu olarak asidozu düzeltmek için bikarbonat tedavisi verilmediği görüldü. Sıvı yerine koyma ve insülin tedavisi ile beraber serum pH ve bikarbonat seviyelerinin lineer bir artış göstererek ortalama 16. saatte asidoz tablosunun düzeldiği görüldü. Bikarbonat tedavisi; hayatı tehdit eden hiperkalemi veya kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını bozacak derecede ciddi asidoz varlığında önerilmektedir [30].

DKA temel olarak dolaşımdaki etkin insülin seviyesinin azalması ve karşı düzenleyici hormonların artışı nedeniyle oluşur. Tek başına sıvı replasmanı sıklıkla kan glukoz konsantrasyonunda belirgin bir azalmaya neden olsa da, normal hücrel metabolizmayı eski haline getirmek, lipolizi ve ketogenezi baskılamak ve kan glukoz konsantrasyonlarını normale döndürmek için insülin tedavisi şarttır [79]. Sıvı yükleme tedavisi başladıktan en az bir saat sonra insülin infüzyonu başlanmalıdır. İntravenöz yolla ve 0.05 veya 0.1 ü/kg/sa hızında başlanması önerilir [30]. İntravenöz bolus insülin uygulamasından kaçınılmalıdır. İnsülin bolusu, kan şekeri hızla düşürüp osmotik basınçta ani düşüşe, buna bağlı beyin ödemi ve şok tablosuna neden olabilir [38]. Acil serviste tedavi edilen hafif DKA atağında veya intravenöz insülin infüzyonunun verilemediği durumlarda subkutan insülin de kullanılabilir [80]. Çalışmamızda intravenöz insülin tedavisi olguların tamamında ilk sıvı yüklemesi sonrası 1. saatte başladığı görülmüş olup hiçbir olguda literatür ile uyumlu olarak insülin bolusu yapılmadığı saptanmıştır. Tüm olgularda yaş ve atak ağırlığı fark etmeksizin insülin 0.1 ünite/kg/sa hızında başlanmıştır. 23 (%76,6) hastada kan şekeri düşüşü istenilenden hızlı olduğu için sıvı dekstrozu içeriği artırıldığı saptandı. İnsülin infüzyonu ve sıvı tedavisi ile hastaların serum pH ve bikarbonat değerlerinin lineer olarak arttığı, serum anyon açığının lineer olarak azaldığı görüldü. Hastaların ortalama 16. saatte DKA atağından çıktığı görüldü. İnsülin infüzyonu sırasında hipoglisemi ve

ciddi hipopotasemi saptanmadı. Subkutan insülin tedavisine ortalama $18,7 \pm 5,7$ saatte geçildiği görüldü. Biz de tedavi etkinliği ve güvenilirliği açısından insülin tedavisinin standart olarak intravenöz yolla ve 0.1 ü/kg/sa hızında başlanmasını önermekteyiz.

Çocukluk çağı DKA'da, özellikle yeni tanı alanlarda, semptomatik beyin ödemi daha sık görülmektedir. Sıklığı $\%0,3-1$ olmasına rağmen $\%21-24$ mortaliteye sahip olmasıyla önemli bir komplikasyon olmaya devam etmektedir [43,81]. Çalışmalarda beyin hasarı için risk faktörleri arasında; başvuruda ağır asidoz, artmış BUN, azalmış $p\text{CO}_2$ sayılabilir [38,102,103,104]. 5 yaşından küçük ve yeni tanı alan çocuklar da geç DKA tanısı aldığı için ağır asidoz tablosunda başvurma ihtimalleri daha yüksektir. Ayrıca asidozun düzeltilmesi için bikarbonat tedavisinin kullanılması da artmış beyin hasarı riski ile ilişkilendirilmiştir [43,105].

Beyin hasarı nedeni hala tartışmalıdır. Patogenez, geçmiş çalışmalarda hızlı sıvı uygulaması ve serum osmolaritesindeki hızlı düşüğe bağlanmıştır. Bu teoriye göre DKA sırasındaki hiperosmolar durum beyin hücrelerinde hücre içi osmolitlerin birikmesine neden olur. DKA tedavisi sırasında intravasküler osmolaritedeki hızlı düşüş, suyun beyin hücrelerine osmos ile geçerek şişmesine ve beyin ödeme, intrakranial basınç artışına ve beyin hasarına neden olur [82,83]. Bu teori birçok merkez tarafından benimsendi ve tedavi klavuzlarında izotonik konsantrasyonlu sıvıların daha yavaş hızlarda verilmesi önerisini getirdi. Çalışmamızda 1 ($\%3,3$) hastada tedavinin 4. saatinde GKS'nin 15'ten 12'ye düştüğü ve beyin ödemi kabul edilerek $\%3$ hipertonic salin bolusu verildiği görüldü. Tanıyı desteklemek için beyin görüntülemesi yapılmamıştı. Hastanın yaşı 4 yıl 8 ay, yeni tanı alan ve ağır metabolik asidoz ($\text{pH}: 6.92$) ile başvuran olguydu. Başvuru anında BUN değeri normal sınırlardaydı ve $p\text{CO}_2$ değeri 18.5 mmHg ile düşük saptandı. Tedavide insülin bolusu yapılmadığı ve bikarbonat tedavisi almadığı görüldü. İlk bir saatte intravenöz 20 ml/kg $\%0.9$ salin yüklendiği ve sıvı yerine koyma tedavisinin izoton konsantrasyonda $\%5$ dekstroz içeren sıvı ile toplamda $2800 \text{ ml/m}^2/\text{gün}$ olacak şekilde 36 saatte tamamlanması planlandığı görüldü. Başvuruda serum sodyumu normaldi ve tedavi süresince kan şekeri düşüşü ile artış gösterdiği görüldü. Kan şekeri düşüşünün saatlik istenilen düzeyde olduğu ve serum osmolaritesinde ani düşüşün olmadığı görüldü. Hastanın hipertonic bolusu sonrası bilincinin giderek iyiye gittiği ve tedavinin 8. saatinde normale döndüğü görüldü. Hastamızda beyin ödemi riski açısından literatür

ile uyumlu olarak, 5 yaşından küçük, ağır metabolik asidoz tablosunda başvuran yeni tanı diyabet olması mevcuttu. DKA tedavisi sırasında hızlı hidrasyon yapılmamış ve serum osmolaritesinde ani düşüş olmamıştı. Bununla birlikte yeni yapılan çalışmalarda beyin hasarının sadece osmotik teori ile açıklanamayacağı öne sürülmektedir. DKA'lı çocuklarda intravenöz sıvı tedavisi ile beyin hasarı arasındaki ilişkiyi inceleyen en yeni araştırma PECARN çalışmasıdır [84]. Bu çalışma, hızlı ve yavaş rehidrasyon ve %0,45'e karşı %0,9 sodyum klorür sıvılarının kullanımı karşılaştırılmıştır. 1389 çocukta DKA'nın nörolojik sonuçlarını incelenmiştir. DKA tedavisi sırasında mental durumda veya klinik olarak belirgin serebral hasar oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışma intravenöz sıvı tedavisi ile DKA ilişkili serebral hasar arasında nedensel bir ilişkinin olmadığını desteklemektedir. Çalışmalar DKA ile ilişkili serebral hasar vakalarının en az % 5 ila 19'unun acil serviste DKA tedavisine başlanmadan önce meydana geldiğini göstermektedir [85, 86]. Bu da intravenöz sıvı tedavisinin serebral hasara neden olmakta tek başına sorumlu olamayacağını düşündürmektedir. Beyin hasarından tedaviye bağlı faktörlerden ziyade DKA'ya özgü faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda serebral hipoperfüzyon ve nöroinflamasyon teorileri öne çıkmaktadır. Çeşitli kanıtlar, DKA sırasında serebral hipoperfüzyonun meydana gelebileceğini ve hipoperfüzyon-reperfüzyonun DKA ile ilişkili beyin hasarında rol oynadığını düşündürmektedir. DKA sırasındaki serebral metabolizmanın MR spektroskopisi ile ölçüldüğü bir sıçan çalışmasında, beyinde yüksek laktat seviyelerinin yanı sıra yüksek enerjili fosfat seviyeleri ve nöronal bütünlüğün bir belirteci olan N asetilaspartat/ kreatin oranının düştüğü gösterilmiştir [87]. DKA ilişkili serebral hasardan ölen insanlarda, otopsi sonuçları da hipoksik-iskemik hasara benzer bulgular göstermiştir [88-90]. Ek olarak, klinik çalışmalar, DKA sırasında serebral kan akışını azaltan faktörlerin (dehidratasyon ve hipokapni) çocuklarda hem yaşamı tehdit eden hem de daha hafif beyin hasarı riskleriyle daha güçlü şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir [43, 91]. Sıçanlarda yapılan DKA çalışmasında serebral kan akışının önce azaldığı ama sıvı ve insülin tedavisi ile kademeli olarak arttığı gösterilmiştir [92]. İnsanlarda DKA tedavisi öncesi beyin kan akışını ölçen çalışma bulunmamasına rağmen birkaç çalışma DKA tedavisi sırasında beyin kan akımını değerlendirmiştir. Bu çalışmalar, yüksek beyin kan akışı ile birlikte hiperemi ve vazojenik serebral ödem ile uyumlu olarak hücre dışı su içeriğinin arttığını göstermektedir [93, 94]. Ayrıca DKA tedavisi sırasında NIRS ile

yapılan çalışma, bazı beyin bölgelerinin ihtiyacından fazla kanlanmasına bağlı bölgesel beyin oksijen saturasyonunun arttığını göstermiştir [96]. Beyin kan akışındaki bu anormal yükselme, DKA'nın düzelmesinden sonra bile saatlerce devam edebilir. Transkraniyal Doppler ultrason kullanılarak yapılan çalışmalarda da DKA sırasında beyin otoregülasyondaki anormallikler gösterilmiştir [96, 97]. DKA ilişkili beyin hasarında, beyin kan akışındaki değişiklikler rol oynuyor gibi görünse de, dehidratasyon ve hipokapninin neden olduğu beyin kan akışındaki azalmanın tek başına önemli iskemik hasara neden olması muhtemel gözükmemektedir. Çalışmalar, DKA nedeniyle oluşan enflamatuvar faktörlerin, hipoperfüzyon-reperfüzyon ile sinerjistik olarak hareket ederek beyin hasarına neden olabileceğini veya beynin iskemik yaralanmaya karşı savunma mekanizmasını bozabileceğini göstermiştir [98-101]. Özellikle beyin hasarı açısından riskli olan hastaların daha yakından izlenmeli ve beyin hasarı saptanması durumunda vakit kaybetmeden tedavi başlanmalıdır.

6. KAYNAKÇA

1. **Skitch, S. A. and R. Valani**, Treatment of pediatric diabetic ketoacidosis in Canada: a review of treatment protocols from Canadian pediatric emergency departments. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 2015. 17(6):656-661.
2. **Wolfsdorf, J., et al.**, Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*, 2009. 10:118-133.
3. **Zeitler, P., et al.**, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Type 2 diabetes in the child and adolescent (vol 15, pg 26, 2014). *Pediatric diabetes*, 2015. 16(5):392-392.
4. **American Diabetes, A.**, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014. 37 Suppl 1:81-90.
5. **Mayer-Davis, E. J., et al.**, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*, 2018. 19:7-19.
6. **Koyuncu, E.**, Diyabetik Ketoasidozla Başvuran Çocuk Olguların Değerlendirilmesi. 2013, Uludağ University Medical School Bursa: Bursa.
7. **Sperling, M. A.**, *Pediatric Endocrinology*. 2014, Philadelphia: Elsevier.
8. **Oygar, P. D.**, Çocuklarda Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi ve Sonuçları, 2006, Ankara University Medical School: Ankara
9. **Mayfield, J.**, Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. *American family physician*, 1998. 58(6):1355-62, 1369-70.
10. **Kliegman, R. M.**, *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20. ed. 2015, Philadelphia: Elsevier. 2760-2790.
11. **Tuomilehto, J.**, The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Current diabetes reports*, 2013. 13(6):795-804.
12. **IDF Diabetes Atlas**. 8. ed. 2017.
13. **Dabelea, D., et al.**, Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*, 2014. 311(17):1778-1786.
14. **Hathout, E.H., et al.**, Diabetic autoimmunity in infants and pre-schoolers with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*, 2000. 1(3):131-134.
15. **Atkinson, M. A.**, The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2012. 2(11):007641.
16. **Choudhary, S. P.a. P.**, Epidemiology and pathogenesis of type 1 diabetes, in *Advanced Nutrition and Dietetics in Diabetes*, L.G.a.P. Dyson, Editor. 2016, John Wiley & Sons, Ltd.
17. **Aycan, P. D. Z., ed.** Çocukluk çağı diyabeti tanı ve tedavi rehberi. ed. N.M. Şahin. 2018: İstanbul.

18. **Meier, J., et al.**, Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia*, 2005. 48(11):2221-2228.
19. **Akirav, E., J. A. Kushner, and K. C. Herold**, β -cell mass and type 1 diabetes: going, going, gone? *Diabetes*, 2008. 57(11):2883-2888.
20. **Matveyenko, A. V. and P. Butler**, Relationship between β -cell mass and diabetes onset. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008. 10:23-31.
21. **Von Herrath, M. G., R. S. Fujinami, and J. L. Whitton**, Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? *Nature Reviews Microbiology*, 2003. 1(2):151.
22. **Katsarou, A., et al.**, Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 2017. 3:17016.
23. **Paschou, S. A., et al.**, On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine connections*, 2018. 7(1):38-46.
24. **Petrovsky, N. and D. Schatz**, The immunology of human type 1 diabetes. *Textbook of Diabetes 1 Volume*, 2003.
25. **Marcovecchio, L., et al.**, Aetiology of type 1 diabetes mellitus—genetics, autoimmunity and trigger factors. *Evidence-Based Paediatric and Adolescent Diabetes*, 2008:26.
26. **Constantin Polychronakos, M. B., Jamie R. Wood, Gregory Forlenza, Arlan L. Rosenbloom, Janet Silverstein**, Diabetes Mellitus, in pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism, K. Sarafoglou, Editor. *McGraw-Hill Education*, 2017:309-337.
27. **Grossniklaus, H. E.**, Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. Writing Team* for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *JAMA* 2002; 287: 2563-2569. *American Journal of Ophthalmology*, 2002. 134(4):641.
28. **Michael J. Haller, J. H. S., and Arlan L. Rosenbloom**, *Pediatric Endocrinology*. 5 ed. Type 1 Diabetes in the Child and Adolescent. Vol. 1. 2007, New York: Informa Healthcare.
29. **Dunger, D. B., et al.**, ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Archives of disease in childhood*, 2004. 89(2):188-194.
30. **Wolfsdorf, J. I., et al.**, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*, 2018. 19:155-177.
31. **Morris, A. D., et al.**, Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Lancet*, 1997. 350(9090):1505-1510.

32. **Hermann, J. M., et al.**, Self-reported regular alcohol consumption in adolescents and emerging adults with type 1 diabetes: A neglected risk factor for diabetic ketoacidosis? Multicenter analysis of 29 630 patients from the DPV registry. *Pediatric diabetes*, 2017. 18(8):817-823.
33. **Neu, A., et al.**, Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children—frequency and clinical presentation. *Pediatric diabetes*, 2003. 4(2): p. 77-81.
34. **Fisher, J. N. and A. E. Kitabchi**, A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1983. 57(1):177-180.
35. **Rosner, E. A., et al.**, Low thiamine levels in children with type 1 diabetes and diabetic ketoacidosis: a pilot study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2015. 16(2):114-118.
36. **Brown, T.**, Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? *Emergency medicine journal*, 2004. 21(2):141-144.
37. **Glaser, N. S., et al.**, Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. *Pediatric diabetes*, 2013. 14(6):435-446.
38. **Edge, J., et al.**, The UK case–control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*, 2006. 49(9):2002-2009.
39. **Curtis, J. R., et al.**, Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. *Diabetes care*, 2002. 25(9):1591-1596.
40. **Edge, J. A., M. E. Ford-Adams, and D. B. Dunger**, Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990–96. *Archives of disease in childhood*, 1999. 81(4):318-323.
41. **DeCoursey, D. D., et al.**, Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2013. 14(7):694-700.
42. **Edge, J., et al.**, The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Archives of disease in childhood*, 2001. 85(1):16-22.
43. **Glaser, N., et al.**, Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *New England Journal of Medicine*, 2001. 344(4):264-269.
44. **Cummings, E., S. Lawrence, and D. Daneman**. Cerebral edema (CE) in pediatric diabetic ketoacidosis (DKA) in Canada. in *Diabetes*. 2003.
45. **Bello, F. and J. Sotos**, Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *The Lancet*, 1990. 336(8706):64.
46. **C. Patrick Mahoney, B. W. V., and Michael DelAgUILA**, Risk Factors for Developing Brain Herniation During Diabetic Ketoacidosis. *Pediatric Neurology*, 1999. 21(4):721-727.

47. **Glenn D. Harris, I. F.**, Physiologic Management of Diabetic Ketoacidemia A 5-Year Prospective Pediatric Experience in 231 Episodes. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 1994. 148(10):1046-1052.
48. **Felner EI, W. P.**, Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics*, 2001. 108:735-740.
49. **McManus, M. L., K. B. Churchwell, and K. Strange**, Regulation of cell volume in health and disease. *New England Journal of Medicine*, 1995. 333(19):1260-1267.
50. **Krane, E. J., et al.**, Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *New England Journal of Medicine*, 1985. 312(18):1147-1151.
51. **Roberts, M. D., R. H. Slover, and H. P. Chase**, Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatric diabetes*, 2001. 2(3):109-114.
52. **Franklin, B., J. Liu, and F. Ginsberg-Fellner**, Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics*, 1982. 69(1):87-90.
53. **Shabbir, N., et al.**, Recovery from symptomatic brain swelling in diabetic ketoacidosis. *Clinical pediatrics*, 1992. 31(9):570-573.
54. **Tasker, R. C. and J. Burns**, Hypertonic saline therapy for cerebral edema in diabetic ketoacidosis: no change yet, please. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2014. 15(3):284-285.
55. **Soto-Rivera, C. L., et al.**, Suspected Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis: Is there still a role for Head CT in treatment decisions? *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 2017. 18(3):207.
56. **Kanter, R. K., et al.**, Arterial thrombosis causing cerebral edema in association with diabetic ketoacidosis. *Critical care medicine*, 1987. 15(2):175-176.
57. **Rewers, A., Klingensmith, G., Davis, C., Petitti, D. B., Pihoker, C., Rodriguez, B., Schwartz, I. D., Imperatore, G., Williams, D., Dolan, L. M., & Dabelea, D.**, Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*, 2008. 121(5):1258-1266.
58. **Koves, I. H., Neutze, J., Donath, S., Lee, W., Werther, G. A., Barnett, P, Cameron, F. J.**, The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes care*, 2004. 27(10):2485-2487.
59. **Bohn, D., Daneman, D.**, Diabetic ketoacidosis and cerebral edema. *Current opinion in pediatrics*, 2002. 14(3):287-291.
60. **Carlotti, A. P., Bohn, D., Halperin, M. L.**, Importance of timing of risk factors for cerebral oedema during therapy for diabetic ketoacidosis. *Archives of disease in childhood*, 2003. 88(2):170-173.
61. **Duck, S. C., Wyatt, D. T.**, Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *The Journal of pediatrics*, 1988. 113(1 Pt 1):10-14.

62. **Suetrong, B., Pisitsak, C., Boyd, J. H., Russell, J. A., Walley, K. R.,** Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Critical care* (London, England), 2016. 20(1):31.
63. **Krajewski, M. L., Raghunathan, K., Paluszkiwicz, S. M., Schermer, C. R., Shaw, A. D.,** Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *The British journal of surgery*, 2015. 102(1):24–36.
64. **Mahler, S. A., Conrad, S. A., Wang, H., Arnold, T. C.,** Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *The American journal of emergency medicine*, 2011. 29(6):670–674.
65. **Van Zyl, D. G., Rheeder, P., Delpont, E.,** Fluid management in diabetic acidosis-Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 2012. 105(4):337–343.
66. **Yung, M., Letton, G., Keeley, S.,** Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9% saline for diabetic ketoacidosis. *Journal of paediatrics and child health*, 2017. 53(1):12–17.
67. **Harris, G. D., Fiordalisi, I., Harris, W. L., Mosovich, L. L., Finberg, L.,** Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *The Journal of pediatrics*, 1990. 117(1 Pt 1):22–31.
68. **Baalaaji, M., Jayashree, M., Nallasamy, K., Singhi, S., Bansal, A.,** Predictors and Outcome of Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Indian pediatrics*, 2018. 55(4):311–314.
69. **Rosenbloom A. L.,** The management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes therapy research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 2010. 1(2):103–120.
70. **Grimberg, A., Cerri, R. W., Satin-Smith, M., Cohen, P.,** The "two bag system" for variable intravenous dextrose and fluid administration: benefits in diabetic ketoacidosis management. *The Journal of pediatrics*, 1999. 134(3):376–378.
71. **Adrogué, H. J., Lederer, E. D., Suki, W. N., Eknoyan, G.,** Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine*, 1986. 65(3):163–172.
72. **DeFronzo, R. A., Felig, P., Ferrannini, E., Wahren, J.,** Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *The American journal of physiology*, 1980. 238(5):421–427.
73. **Tattersall R. B.,** A paper which changed clinical practice (slowly). Jacob Holler on potassium deficiency in diabetic acidosis, 1946. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 1999. 16(12):978–984.

74. **Soler, N. G., Bennett, M. A., Fitzgerald, M. G., Malins, J. M.,** Electrocardiogram as a guide to potassium replacement in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*, 1974. 23(7):610–615.
75. **Clerbaux, T., Reynaert, M., Willems, E., Frans, A.,** Effect of phosphate on oxygen-hemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive care medicine*, 1989. 15(8):495–498.
76. **Okuda, Y., Adroge, H. J., Field, J. B., Nohara, H., & Yamashita, K.,** Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1996. 81(1):314–320.
77. **Green, S. M., Rothrock, S. G., Ho, J. D., Gallant, R. D., Borger, R., Thomas, T. L., & Zimmerman, G. J.,** Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Annals of emergency medicine*, 1998. 31(1):41–48.
78. **Assal, J. P., Aoki, T. T., Manzano, F. M., & Kozak, G. P.,** Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*, 1974. 23(5):405–411.
79. **Luzi, L., Barrett, E. J., Groop, L. C., Ferrannini, E., & DeFronzo, R., A.,** Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*, 1988. 37(11):1470–1477.
80. **International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Limited Care Guidance Appendix. *Pediatric diabetes*, 15 Suppl 20:281–290.
81. **Tasker, R. C., & Acerini, C. L.,** Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? *Pediatric diabetes*, 2014. 15(4):261–270.
82. **Arieff, A. I., & Kleeman, C. R.,** Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas. Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *The Journal of clinical investigation*, 52(3):571–583.
83. **Duck, S. C., & Wyatt, D. T.,** Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *The Journal of pediatrics*, 1988. 113:10–14.
84. **Glaser, N., & Kuppermann, N.,** Fluid treatment for children with diabetic ketoacidosis: How do the results of the pediatric emergency care applied research network Fluid Therapies Under Investigation in Diabetic Ketoacidosis (FLUID) Trial change our perspective? *Pediatric diabetes*, 2019. 20(1):10–14.
85. **Lawrence, S. E., Cummings, E. A., Gaboury, I., & Daneman, D.,** Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *The Journal of pediatrics*, 2005. 146(5):688–692.

86. **Glaser, N., Barnett, P., McCaslin, I., Nelson, D., Trainor, J., Louie, J., Kaufman, F., Quayle, K., Roback, M., Malley, R., Kuppermann, N., & Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics,** Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *The New England journal of medicine*, 2001. 344(4):264–269.
87. **Glaser, N., Yuen, N., Anderson, S. E., Tancredi, D. J., & O'Donnell, M. E.,** Cerebral metabolic alterations in rats with diabetic ketoacidosis: effects of treatment with insulin and intravenous fluids and effects of bumetanide. *Diabetes*, 2010. 59(3):702–709.
88. **Hoffman, W. H., Artlett, C. M., Zhang, W., Kreipke, C. W., Passmore, G. G., Rafols, J. A., & Sima, A. A.,** Receptor for advanced glycation end products and neuronal deficit in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain research*, 2008. 1238:154–162.
89. **Hoffman, W. H., Stamatovic, S. M., & Andjelkovic, A. V.,** Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain research*, 2009. 1254:138–148.
90. **Hoffman, W. H., Andjelkovic, A. V., Zhang, W., Passmore, G. G., & Sima, A. A.,** Insulin and IGF-1 receptors, nitrotyrosin and cerebral neuronal deficits in two young patients with diabetic ketoacidosis and fatal brain edema. *Brain research*, 2010. 1343:168–177.
91. **Glaser, N. S., Marcin, J. P., Wootton-Gorges, S. L., Buonocore, M. H., Rewers, A., Strain, J., DiCarlo, J., Neely, E. K., Barnes, P., & Kuppermann, N.,** Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *The Journal of pediatrics*, 2008. 153(4):541–546.
92. **Yuen, N., Anderson, S. E., Glaser, N., Tancredi, D. J., & O'Donnell, M. E.,** Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*, 2008. 57(10):2588–2594.
93. **Neumann-Haefelin, T., Moseley, M. E., & Albers, G. W.,** New magnetic resonance imaging methods for cerebrovascular disease: emerging clinical applications. *Annals of neurology*, 2000. 47(5):559–570.
94. **Glaser, N. S., Wootton-Gorges, S. L., Marcin, J. P., Buonocore, M. H., DiCarlo, J., Neely, E. K., Barnes, P., Bottomly, J., & Kuppermann, N.,** Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *The Journal of pediatrics*, 2004. 145(2):164–171.
95. **Glaser, N. S., Tancredi, D. J., Marcin, J. P., Caltagirone, R., Lee, Y., Murphy, C., Kuppermann, N.,** Cerebral hyperemia measured with near infrared spectroscopy during treatment of diabetic ketoacidosis in children. *The Journal of pediatrics*, 2013. 163(4):1111–1116.

96. **Hoffman, W. H., Pluta, R. M., Fisher, A. Q., Wagner, M. B., Yanovski, J. A.,** Transcranial Doppler ultrasound assessment of intracranial hemodynamics in children with diabetic ketoacidosis. *Journal of clinical ultrasound: JCU*, 1995. 23(9):517–523.
97. **Ma, L., Roberts, J. S., Pihoker, C., Richards, T. L., Shaw, D. W., Marro, K. I., Vavilala, M. S.,** Transcranial Doppler-based assessment of cerebral autoregulation in critically ill children during diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 2014. 15(8):742–749.
98. **Hoffman, W. H., Burek, C. L., Waller, J. L., Fisher, L. E., Khichi, M., Mellick, L. B.,** Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 2003. 108(3):175–181.
99. **Stentz, F. B., Umpierrez, G. E., Cuervo, R., Kitabchi, A. E.,** Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*, 2004. 53(8):2079–2086.
100. **Hoffman, W. H., Passmore, G. G., Hannon, D. W., Talor, M. V., Fox, P., Brailer, C., Haislip, D., Keel, C., Harris, G., Rose, N. R., Fiordalisi, I., Čiháková, D.,** Increased systemic Th17 cytokines are associated with diastolic dysfunction in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *PloS one*, 2013. 8(8):71905.
101. **Omatsu, T., Cepinskas, G., Clarson, C., Patterson, E. K., Alharfi, I. M., Summers, K., Couraud, P. O., Romero, I. A., Weksler, B., Fraser, D. D., Canadian Critical Care Translational Biology Group.,** CXCL1/CXCL8 (GRO α /IL-8) in human diabetic ketoacidosis plasma facilitates leukocyte recruitment to cerebrovascular endothelium in vitro. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 2014. 306(9):1077-1084.
102. **Mahoney, C. P., Vlcek, B. W., DelAguila, M.,** Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatric neurology*, 1999. 21(4):721–727.
103. **Lawrence, S. E., Cummings, E. A., Gaboury, I., Daneman, D.,** Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *The Journal of pediatrics*, 2005. 146(5):688–692.
104. **Durr, J. A., Hoffman, W. H., Sklar, A. H., el Gammal, T., Steinhart, C. M.,** Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes*, 1992. 41(5):627–632.
105. **Bureau, M. A., Bégin, R., Berthiaume, Y., Shapcott, D., Khoury, K., Gagnon, N.,** Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *The Journal of pediatrics*, 1980. 96(6):968–973.

