



T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK KETOASİDOZLU HASTALARDA
SFİNGOZİN 1- FOSFAT DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ VE KALP
RİTMİ DEğİŞKENLİğİ DEğERLENDİRMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammet İlyasin TÜYLÜ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Sevcan İPEK

KAHRAMANMARAŞ

2022



T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK KETOASİDOZLU HASTALARDA
SFİNGOZİN 1- FOSFAT DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ VE KALP
RİTMİ DEğİŞKENLİğİ DEğERLENDİRMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammet İlyasin TÜYLÜ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Sevcan İPEK

KAHRAMANMARAŞ

2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim hayatım süresince engin bilgi ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen, destek ve yardımını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Cengiz DİLBER olmak üzere Prof. Dr. Can ACIPAYAM, Prof. Dr. Fatih TEMİZ, Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN, Doç. Dr. Şükrü GÜNGÖR, Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Utku GÜLLÜ, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Gökhan GÜLER, Dr. Öğr. Üyesi Ali Erdal KARAKAYA' ya,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımını esirgemeyen ve bu tezi oluşturabilmemde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman özveri ile aktaran ve tezimde olduğu kadar pediatri eğitimime de büyük katkıları olan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevcan İPEK'e

Uzmanlık eğitimimin bu uzun ve zorlu süresinde hep destekçim olan, her daim varlığını yanımda hissettiğim, geçirdiğim uzun ve yorucu nöbetler sonrası güler yüzünü benden hiç esirgemeyen biricik karım Esra Tüylü' ye bana olan inancından ve fedakarlıklarından ötürü sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Doğduğundan beri bana şans ve mutluluk getiren biricik oğlum Mehmet Efe'ye ve hayat da desteğini hep arkamda hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan canım babama, anneme ve kız kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışarak bu zorlu süreci beraber atlattığımız manevi kardeşlerim Uzm. Dr. Nafiz SARIŞIK, Uzm. Dr. Osman Nuri Özen, Uzm. Dr. Salim EKİCİ, Uzm. Dr.Fehim AKGÜNGÖR, Uzm. Dr Mehmet ÖRENLER olmak üzere tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Muhammet İlyasin Tüylü

DİYABETİK KETOASİDOZLU HASTALARDA SFİNGOZİN 1- FOSFAT DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ VE KALP RİTMİ DEĞİŞKENLİĞİ DEĞERLENDİRMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Muhammet İlyasin Tüylü

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

MART 2022

ÖZET

Amaç: Diyabetik Ketoasidoz Tip 1 DM de görülen en tehlikeli diyabet komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik Ketoasidozlu hastalarda oluşabilecek olan elektrolit anormallikleri, kan şekeri yüksekliği ve metabolik asidoz hastalarda yaşamı tehdit eden durumlardandır. DKA tedavisinin süresinin uzaması hastalarda mortalite ve morbidite oranlarını artırmaktadır. Bizim bu çalışmayı yapmamızdaki amaçlarımızdan biri TİP 1 DM nin en acil komplikasyonu olan diyabetik ketoasidozlu hastalarda bakılan sfingozin-1 fosfat markerinin hastalarda oluşacak olan uzun süreli hipergliseminin önüne geçebileceği, sfingozin -1 fosfat yolağı üzerinden geliştirilebilecek medikal tedavilerin hastalığın gelecekteki tedavi seçenekleri açısından yol gösterici olması amaçlanmıştır. Bununla beraber gelecek yıllarda S1P molekülünün pankreas beta hücreleri üzerindeki yıkımı önleyici etkisinden faydalanılarak diyabet hastalığının ortaya çıkmasının önlenmesinde katkı verebileceğini düşünmemizdir. Bu çalışmadaki bir diğer amacımızda DKA lı çocuk hastalarımızda DKA başvuru anında ve hastaların diyabetik ketoasidoz tedavisi bittikten sonra çekilen EKG leri kıyaslanarak, hastaların kalp tepe atım hızı değişkenliği, PR mesafesi değişkenliği, QRS genişliği, QTc süresi, ST elevasyonu ve depresyonu varlığını ortaya koymaya çalışmaktır. Biz yaptığımız bu çalışmayla Diyabetik Ketoasidozlu hastalarda EKG çekilmesinin önemini vurgulamaya ve literatüre faydalı olmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, Ocak 2020 – Kasım 2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Endokrin Servisinde ya da çocuk hastalıkları yoğun bakımda Diyabetik Ketoasidoz nedeniyle yatış almış hastalar dahil edilmiştir. Aynı süre içerisinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk hastalıkları polikliniğine başvurmuş kronik hastalığı olmayan kız yada erkek

farketmeden 1ay ile 18 yaş arasındaki sağlıklı çocuklar çalışmaya alınmış olup; prospektif vaka kontrollü olarak çalışma dizayn edilmiştir. Demografik özellikler, DKA dereceleri, laboratuvar sonuçları, kan gazı tahlilleri değerlendirilmiştir. Prospektif olarak yapılan bu çalışmada, hasta olan gruba DKA tanısı konulduktan hemen sonra, sağlıklı gruptan ise poliklinik şartlarında sfingozin-1-fosfat düzeyi araştırmak için 3 cc periferik kan numunesi alınmıştır. Alınan bu kanlar sağlıklı kontrol grubu çocuk hastalar ile sfingozin-1 fosfat düzeyini kıyaslayabilmek için kullanılmıştır. Çalışmamızın sonunda hasta diyabetik ketoasidoz grubu ile sağlıklı kontrol grubu sfingozin-1-fosfat düzeyi açısından kıyas edilmek için istatistiksel olarak tartışılmıştır

Ayrıca Hasta DKA lı gruba, hastaneye ilk başvuru anında ve ketoasidoz tedavisi bittikten bir gün sonra 12 derivasyonlu EKG çekimi yapıldı. Çekilen bu EKG ler birbirleriyle kıyaslandı. EKG'lerde sinüs ritmi dışında görülen tüm ritimler patolojik olarak kabul edildi. Çekilen EKG örneklerinde kalp tepe atım hızı, PR mesafesi ölçümü, QRS genişliği, QTc süresi ve ST elevasyonu ya da depresyonu varlığı değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya 34 DKA hasta grubu ve 40 tane sağlıklı grup çocuk dahil edilerek 74 çocuk hasta ile çalışma yapılmıştır. Hasta grubun yaş ortalaması 11,5 yaş iken kontrol grubunda ise 10 yaştır. Hasta grubun cinsiyet oranı kız %52,9, erkek ise %47.1 iken sağlıklı grupta kız hasta oranı %55 erkek hasta oranı %45 dir. Hasta grupta Hafif DKA oranı %50,orta DKA oranı %26,4 ve ağır DKA oranı %23,6 dır. DKA lı hasta grubunda bakılan S1P düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek izlenmiştir. ($p<0,001$) DKA lı tüm hasta gruplarında ağır orta yada hafif DKA ya sahip hastalarda S1P anlamlı yüksek izlenmiştir. ($p<0,001$) S1P düzeyi ile VKİ ve kan glukoz düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

Hasta grubunda bakılan EKG çekimlerinde DKA tedavisi öncesi kalp tepe atımları tedavi sonrasına göre anlamlı yüksek izlenmiştir. ($p<0,001$)

Sonuç: Diyabetik ketoasidoz, Tip 1 DM li çocuk hastalarda en önemli ve en sık morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda DKA da ortaya çıkabilen EKG de ki değişiklikleri ortaya koyduk. Bakılan hasta grubunda kalp atım sayısının sağlıklı gruba göre belirgin yüksek olduğunu ortaya koyduk. EKG de bakılan diğer P-R, QRS, QTc sürelerinde ise hasta grupları arasında fark göremedik. EKG bu nedenle oluşabilecek aritmileri ortaya koyabilmek adına DKA lı hastalarda mutlaka yapılması gerekli bir noninvazif testtir. Yine diyabet hastaları için yapılan çalışmalar

neticesinde gelecekte umut vaat eden bir lipid molekül olan sfingozin-1 fosfatın, Tip I diyabetli hastalarda serum düzeyinde daha yüksek olduğunu ortaya koyduk. Sfingozin-1 fosfat metabolizması halen çok fazla tartışılan ve henüz üzerinde yeterince çalışma yapılmamış bir glikolipidtir. S1P nin diyabet üzerindeki etkilerini açıklayabilmek için daha çok hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Tip 1 DM, Ketoasidoz, Sfingozin-1 fosfat, EKG

Sayfa Adedi: 76

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Sevcan İPEK



**MEASUREMENT OF SFINGOSINE 1-PHOSPHATE LEVEL AND
EVALUATION OF HEART RHYTHM VARIABILITY IN PATIENTS WITH
DIABETIC KETOACIDOSIS**

(Specialization Thesis)

Dr. Muhammet İlyasin Tüylü

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

MARCH 2022

ABSTRACT

Purpose: Diabetic Ketoacidosis is the most dangerous complication of diabetes in Type 1 DM. Electrolyte abnormalities, high blood sugar and metabolic acidosis that may occur in patients with Diabetic Ketoacidosis are life-threatening conditions in patients. Prolonging the duration of DKA treatment increases mortality and morbidity rates in patients. One of our purposes in conducting this study is to guide the future treatment options of the disease by medical treatments that can be developed through the sphingosine-1 phosphate pathway, where the sphingosine-1 phosphate marker, which is measured in patients with diabetic ketosacidosis, which is the most urgent complication of TYPE 1 DM, can prevent long-term hyperglycemia in patients. . However, we think that in the coming years, the S1P molecule may contribute to the prevention of the emergence of diabetes by taking advantage of its anti-destructive effect on pancreatic beta cells. Another aim of this study is to try to reveal the presence of heart rate variability, PR distance variability, QRS width, QTc duration, ST elevation and depression in our pediatric patients with DKA by comparing the ECGs taken at the time of DKA admission and after the diabetic ketoacidosis treatment is finished. With this study, we aimed to emphasize the importance of ECG recording in patients with Diabetic Ketoacidosis and to contribute to the literature.

Materials and Methods: Patients who were hospitalized in Kahramanmaraş Sütçü İmam University Pediatric Endocrine Service or pediatric intensive care unit due to Diabetic Ketoacidosis between January 2020 and November 2020 were included in this study. During the same period, healthy children aged between 1 month and 18 years, who applied to the Kahramanmaraş Sütçü İmam University Pediatrics Polyclinic without any chronic disease, were included in the study; A control group consisting of 40 people in total was made and a prospective case-controlled study was designed by working with a total of 74 patients. Demographic features, DKA degrees, laboratory results, blood gas analyzes were evaluated. In this prospective study, 3 cc peripheral blood samples were taken from the healthy group immediately after the diagnosis of DKA to investigate the sphingosine-1-phosphate level in the outpatient group. These blood samples were used to compare the sphingosine-1 phosphate level with healthy control pediatric patients. At the end of our study, the diabetic ketoacidosis group and the healthy control group were statistically discussed in order to be compared in terms of sphingosine-1-phosphate levels.

In addition, 12-lead ECG was recorded in the patient with DKA at the time of first admission to the hospital and one day after the ketoacidosis treatment was finished. These ECGs were compared with each other. All rhythms except sinus rhythm on EKGs were considered pathological. In ECG samples, the heart rate, PR distance measurement, QRS width, Qtc duration and presence of ST elevation or depression were evaluated.

Results: In this study, 34 DKA patient groups and 40 healthy children were included in the study, and a study was conducted with 74 pediatric patients. While the mean age of the patient group is 11.5 years, it is 10 years old in the control group. While the sex ratio of the patient group is 52.9% female and 47.1% male, female patient ratio is 55% male patient ratio is 45% in the healthy group. Mild DKA rate was 50%, moderate DKA rate was 26.4% and severe DKA rate was 23.6% in the patient group. The S1P level in the DKA patient group was found to be significantly higher than in the healthy control group. ($p<0.001$) S1P was found to be significantly higher in patients with severe, moderate or mild DKA in all patient groups with DKA. ($p<0.001$) A positive correlation was found between S1P level and BMI and blood glucose level.

In the ECG recordings of the patient group, the heart rate before DKA treatment was significantly higher than after the treatment.($p<0.001$)

Conclusion: Diabetic ketoacidosis remains the most important and most common cause of morbidity and mortality in pediatric patients with T1DM. In our study, we revealed the changes in the ECG that can occur in DKA. We revealed that the heart rate in the patient group examined was significantly higher than the healthy group. We could not find any difference between the patient groups in the other P-R, QRS, and Qtc durations measured on the ECG. Therefore, ECG is a non-invasive test that must be performed in patients with DKA in order to reveal possible arrhythmias. Again, we revealed that sphingosine 1 phosphate, a promising lipid molecule for diabetic patients in the future, is higher in serum levels in diabetic patients. Sphingosine 1 phosphate metabolism is a glycolipid that is still much discussed and has not been studied sufficiently yet. Prospective studies with more patients are needed to explain the effects of S1P on diabetes.

Keywords: Children, Type 1 DM , Ketoacidosis, Sphingosine-1 phosphate, ECG

Number of Pages: 76

Advisor: Dr. Lecturer Sevcan İPEK

İÇİNDEKİLER_Toc96899040

TEZ ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus.....	3
2.2. Sınıflandırma	3
2.3. Diyabet Tanı Kriterleri	4
2.4. Tip I Diyabetes Mellitus.....	4
2.4.1. Epidemiyoloji	5
2.4.2. Patogenez ve Etyoloji.....	5
2.4.3. Diyabet Evreleri	5
2.4.4. Diyabet Tedavisi.....	6
2.4.5. Komplikasyonlar	7
2.4.5.1. Akut komplikasyonlar	8
2.4.5.1.1. Hipoglisemi	8
2.4.5.1.2. Diyabetik Ketoasidoz	8
2.4.5.2. Kronik komplikasyonlar	11
2.4.5.2.1. Diyabetik retinopati	11
2.4.5.2.2. Diyabetik nefropati	11
2.4.5.2.3. Diyabetik nöropati	11
2.5. Diyabetik Ketoasidoz Durumunda Kardiyak Etkilenme ve EKG Değişiklikleri	12
2.6. Elektrokardiyografi	13
2.6.1. Kompleksler ve Aralıklar	13
2.7. Kalp Tepe Atım Hızı	15
2.8. Sfingozin-1-Fosfat.....	16
2.8.1. Sfingozin-1-Fosfat Özellikleri.....	16

2.8.2. Sfingozin 1 Fosfat Metabolizması	16
2.9. Sfingozin-1-Fosfat Görevleri	18
2.10. Sfingozin 1 Fosfat Reseptörleri	19
2.11. Diyabet Gelişiminde Sphk/Sp1 Sinyalleşmesinin Önemi	21
2.11.1. SphK/SP1 Sinyalizasyonu ve Hepatik İnsülin Direnci	21
2.11.2. SphK Sinyalizasyonu ve Pankreas Beta Hücre Ölümü	21
2.11.3. Sfingolipid Sinyalizasyonu ve Periferik İnsülin Direncinin Gelişimi	22
2.11.4. S1P ile İlgili İlaçların Geliştirilmesi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	25
3.2. Hastaların Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri	25
3.3. Sfingozin-1-Fosfat Düzeyinin Çalışılması	25
3.4. EKG(Elektrokardiyogram) Toplanması ve Değerlendirilmesi	26
3.5. İstatistiksel Yöntemler	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKÇA	54
8. TABLOLAR DİZİNİ	68
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	69
10. GRAFİKLER DİZİNİ	70
11. EKLER DİZİNİ	71
12. EKLER	72
13. ÖZGEÇMİŞ	76

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan diyabet derneği
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AV	: Atriyo Ventriküler
Ca	: Kalsiyum
CDase	: Seramidaz
Cer	: Seramid
CO2	: Karbondioksit
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diabetes mellitus
EDG	: Endotel diferansiasyon gen
EKG	: Elektrokardiyogram
ER	: Endoplazmik retikulum
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GKS	: Glaskow koma skoru
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1c(Glikolize hemoglobin)
HDL	: Yüksek yoğunluklu protein
Hex	: Heksadekenal
HIV	: Human immunodeficiency virüs 1
HLA	: Human lökosit antijeni
HT	: Hipertansiyon
Htc	: Hemotokrit
IAA	: İnsülin ilişkili antikor
ICA	: Adacık antikoru
IGF	: İnsülin growth faktör
IL-1	: İnterlökin 1
IV	: İntravenöz
KTA	: Kalp Tepe Atımı
LDL	: Düşük yoğunluklu protein
Mg	: Magnezyum
MHC	: Majör histocompatibility complex

MODY	: Gençlerin olgunluk başlangıç diyabeti
NaCl	: Sodyum klorür
NaHCO₃	: Sodyumbikarbonat
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
P	: Fosfor
PDGF	: Trombosit growth faktör
P-Eth	: Etonolamin fosfat
S1P	: Sfingozin-1-fosfat
S1Pase	: Sfingozin 1 fosfataz
S1PL	: Sfingozin 1 liyaz
SM	: Sfingomyelin
SMase	: Sfingomyelinaz
SpH	: Sfingozin
SphK 1	: Sfingozin kinaz 1
SphK	: Sfingozin Kinaz
SPSS	: Statistical package for the social program
TFT	: Tiroid fonksiyon testi
TNF a	: Tumor Nekrozis Faktör -alfa
VEGF	: Vasküler endotel growth faktör
VKİ	: Vücut kitle indeksi
Znt8	: Çinko transporter 8 otoantikor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glukoz insan vücudunda başta beyin olmak üzere tüm vücut organlarımız için en önemli enerji kaynağıdır. İnsan vücut hücreleri ihtiyacı olan glukozu hücre içine alabilmek için pankreas bezinden salgılanan insülin adı verilen hormona ihtiyaç duyarlar. İnsülinin eksikliğinde vücut hücrelerimiz glukozu enerji kaynağı olarak kullanamaz hale gelecektir (1).

Çocukluk ve ergenlik çağında en fazla görülen endokrin hastalıklarından birisi olan Tip 1 DM etyolojik, patolojik ve genetik nedenlerle farklılıklar gösteren hastalıklardandır. Tip 1 DM hastalığının seyrinde pankreasın B hücrelerinin otoimmün hasarından insülin direncine kadar değişen patolojik süreçler rol almaktadır. Çocuklarda ve adölesan zamanda en fazla görülen DM çeşidini Tip 1 DM oluşturur (2).

Pankreas bezinin beta hücreleri insülin hormonu sekrete ederler. Beta hücrelerinin %80-90 düzeyinde zarar görmesi diyabete yol açmaktadır(3, 4),Hastalığın etyolojisinde kalıtsal ve çevresel nedenler rol oynar. Hastalığında kalıtımında ailede Tip 1 DM hastası bulunanlarda risk takriben 10 kat civarında artış göstermektedir. Genetik açıdan en güçlü kanıtı HLA genleri sağlar. Çevresel olarak düşünülen etkenlerden de en önemlileri viral ajanlar olarak gösterilir. Viral ajanların özellikle otoimmün sistemi tutarak etki ettiği düşünülmektedir (4).

Diyabetik Ketoasidoz Tip 1 DM de görülen en tehlikeli diyabet komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. DKA lı hastalarda oluşabilecek olan elektrolit anormallikleri, kan şekeri yüksekliği ve metabolik asidoz hastalarda yaşamı tehdit eden durumlardandır. Hastalarda DKA tanısı koydurmada hiperglisemi varlığı, metabolik asidoz, ketonemi yada ketonüri varlığı tanıya yardımcı olur. Hastalarda DKA tedavisi verilirken hastaların ketonüri yada ketonemi varlığını düzeltmek, kan şekeri regülasyonunu sağlamak ve metabolik asidozu düzeltmek amaçlanır (5). DKA tedavisinin süresinin uzaması hastalarda mortalite ve morbidite oranlarını artırmaktadır (6).

Sfingozin-1 fosfatın: dolaşım sistemi, hücre büyümesi, apoptozis, adezyon, migrasyon, invazyon ve immün sistem üzerinde etkin görevleri olduğu belirlenmiştir (7). S1P'nin hücre içi ikincil haberci olarak gösterilmesi kesin olarak onaylanmamasına rağmen, S1P'nin hücre sürdürülebilirliği ve proliferasyonu üzerinde katkısının varlığı pek

çok araştırmada kanıtlanmıştır.S1P'in hücre büyümesini düzenlemesi ve apoptozisi süprese etmesi oldukça çok araştırmacıyı S1P biyoaktif lipid medyatör olarak araştırmaya sevk etmiştir (8, 9).

İskelet kası, karaciğer gibi hedef dokularda insüline olan duyarlılığın azalması sonucu gelişen duruma insülin direnci adı verilir. Daha önce yapılan bu konuyla ilgili araştırmalarda SfingozinKinaz aktivasyonunun diyabette oluşan hepatik insülin direncini azalttığı gözlemlenmiştir (8, 9).

İnsülin direncinin oluşmasında diğer önemli bir fakt rse endoplazmik retikulumda proteinlerin anormal dönüşümü ve ya  biyosentezi ile ilişkilidir. Özellikle; SphK /S1P yolak aktivitesi endoplazmik retikulumla alakalı hepatik insülin direncini iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek ya  diyeti verilerek beslenen farelerin endoplazmik retikulumunun stres altına girmesiyle artan SphK 2 aktivasyonu ve artan S1P düzeyinin insülin düzeyini artırdığı gözlemlenmiştir. (10).

Bizim bu çalışmayı yapmamızdaki amaçlarımızdan biri T P 1 DM nin en acil komplikasyonu olan diyabetik ketoasidozlu hastalarda bakılan sfingozin-1 fosfat markerinin hastalarda oluşacak olan uzun süreli hipergliseminin önüne geçebileceği, sfingozin -1 fosfat yolağı üzerinden geliştirilebilecek medikal tedavilerin hastalığın gelecekteki tedavi seçenekleri açısından yol gösterici olması amaçlanmıştır. Bununla beraber gelecek yıllarda S1P molekülünün pankreas beta hücreleri üzerindeki yıkımı önleyici etkisinden faydalanılarak diyabet hastalığının ortaya çıkmasının önlenmesinde katkı verebileceğini düşünmemizdir. Diyabetik Ketoasidozun kardiyak komplikasyonları; daha çok hiperpotasemik vakalarda belirtilmesine karşın , normokalemik vakalarda bile hastalarda komplikasyonlar görülebilmektedir (11). DKA hastalarda daha önce yapılmış olan çalışmalarda hastalarda EKG ile ilgili QT/QTc uzaması, myokard enfarktüsü, kalp ritmi de işkenli i, PR mesafesi de işkenli i gibi vakalar bildirilmiştir (12). Ancak  ocuk hastalarda bu konuyla ilgili çalışmalar henüz yeterli seviyede değildir. Bizde bu  alışmamızda DKA lı  ocuk hastalarımızda DKA tedavi si öncesi ve hastaların ketoasidoz tedavisi bittikten sonra çekilen EKG lerini kıyasladık. Hastaların kalp tepe atım hızı de işkenli i, PR mesafesi de işkenli i, QRS genişliği, QTc süresi, ST elevasyonu ve depresyonu varlığını ortaya koymaya çalıştık. Biz yaptığımız bu çalışmayla DKA lı hastalarda EKG çekmenin önemini ortaya koymaya ve literatüre faydalı olmayı amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diabetes mellitus pankreas bezinden salgılanan insülin hormonunun salgılanmasında azalma yada insülinin reseptör düzeyindeki kusurlarından kaynaklanan, kronik hiperglisemi ile seyreden endokrinolojik ve metabolik bir hastalıktır. Yetersiz insülin hormonu salgılanması yada azalan doku reseptör cevap yetersizliği hedef dokularda insülin etkisizliğine yol açar (13).

İnsülin hormonu pankreasta beta hücrelerinden salgılanır ve vücut enerjisi dengesini kontrol etmekle görevli en önemli hormondur. Bu nedenle insülin salgısında azalma yada tamamen yokluğu durumunda veya insülin reseptör kusurlarından kaynaklı kusurlar durumunda vücutta karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmaları bozulur ve erken yada geç komplikasyonlar şeklinde karşımıza çıkar (2).

2.2. Sınıflandırma

Pediyatrik hastalara diyabetes mellitus tanı tipi konulurken hastanın başvuru esnasında klinik karakteristik özelliklerinden faydalanılmaktadır. Hastalara doğru tanıyı koymak TİP I DM hastalarında artan obezite nedeni ile ve TİP II DM hastalarında artan DKA nedeniyle tanı tipini koymayı zorlaştırmaktadır (13). Amerikan Diyabet Derneği(ADA) esaslarına göre diyabetes mellitusu aslında 4 ana kategoriye ayırır. Bunlar: Tip I DM, Tip II DM, Gestasyonel DM, ve diğer nedenlere bağlı özel DM türleridir. Tip I DM daha çok otoimmün bir süreçle beraberken, tip II DM erişkin yaşta başlayıp insülin direnci eşlik eder (14).

1. Tip 1 Diyabet (Otoimmün β hücre yıkımına bağlı, genellikle mutlak insülin eksikliğine bağlı)

2. Tip 2 Diyabet (İnsülin salgılanmasının progresif olarak azalması nedeniyle, hastalarda daha çok insülin direnci bulunur.)

3. Gestasyonel Diabetes mellitus (gebelikten önce hastalık bulunmayan fakat gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan diyabet)

4. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri:

- Monojenik diyabet (yenidoğan diyabeti ve gençlerin ergenlik başlangıcı diyabeti (MODY) sendromları gibi)
- Ekzokrin pankreas bezi hastalıkları (kistik fibrozis ve pankreatit gibi)
- İlaçlar veya kimyasal maddelere bağlı oluşan diyabet (Örneğin: glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi veya organ nakli sonrası)

2.3. Diyabet Tanı Kriterleri

Amerikan Diyabet Birliği(ADA) tarafından oluşturulan kriterlerden tekinin varlığı dahi diyabet tanısı koymak için yeterlidir (15).

1. Hastanın mevcut kliniği (poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik) ile beraber gün içerisinde herhangi bir saatte bakılan KŞ düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması
2. Aç karna bakılan kan şekeri (en az sekiz saat açlık) ≥ 126 mg/dl olması.
3. Glikolize Hemoglobin (HbA1c) $\geq \%6.5$ olması.
4. OGTT 2.saat kan şekeri düzeyi ≥ 200 mg/dl olması.

HbA1c sonucu $\%5,7$ ile $\%6,4$ Aralığında sonuç gelmesi durumunda OGTT yapılması istenmektedir (16).

2.4. Tip I Diyabetes Mellitus

Tip I DM çocukluk ve adölesan döneminde sayı olarak en fazla görülen endokrin hastalıklarındandır. Hastalık etyolojik, patolojik ve kalıtsal nedenlerle çeşitlilik gösterir. Tip 1 DM hastalığının oluşumunda pankreasın B hücrelerinin otoimmün zedelenmesinden insülin direncine kadar değişebilen patolojik süreçler rol oynamaktadır. Bu süreçte karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında ki anormallikler, hedef organ ve doku üzerinde mevcut insülin hormonunun yetersiz kalmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Tip I DM nin başlıca klinik belirtileri; polidipsi, poliüri, halsizlik ve anormal kilo kaybıdır. Çocuklarda ve adölesan zamanda en fazla görülen DM çeşidini Tip 1 DM oluşturur (17, 18).

2.4.1. Epidemiyoloji

Tip 1 DM hastalığı toplamda diyabet vakalarının oran olarak %5-10 arasında yer alır. Hastalığın 20 yaş altında total diyabet hastaları arasındaki oranı ise %85 civarındadır (19). Tip 1 DM en fazla Avrupa kökenli hastalarda görülmektedir (20). Hastalığın cinsiyet üzerinde net olarak farkı olmadığı düşünülmektedir(21).Yapılan son klinik çalışmalar Tip 1 DM vakalarını her sene %3 oranında artış gösterdiğini belirtmektedir (22). Avrupa da on yedi ülkede Tip 1 DM vakalarıyla yapılan çalışmada Tip 1 DM hastalığının senelik artış yüzdesi 0-4yaş grubunda %5, 5-9 yaş grubunda %4.3 ve 10-14 yaş grubunda ise %2.9 olarak hesaplanmıştır. Mevcut durumlar devam ederse hastalığın Avrupa kıtasında çocuklarda iki katına yükselmesi ve 15 yaş grubunun altında ise yaklaşık olarak %70 oranında artış göstereceği düşünülmektedir.2016 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise Tip 1 DM hastalığı insidansı 11.3/100000 şeklinde hesaplanmıştır (23).

2.4.2. Patogenez ve Etyoloji

Pankreas bezinin beta hücreleri insülin hormonu sekrete ederler. Beta hücrelerinin %80-90 düzeyinde zarar görmesi diyabete yol açmaktadır (3, 4), Hastalığın etyolojisinde kalıtsal ve çevresel nedenler rol oynar. Hastalığında kalıtımında ailede Tip 1 DM hastası bulunanlarda risk takriben 10 kat civarında artış göstermektedir. Kalıtsal açıdan en güçlü kanıtı HLA genleri sağlar. HLA genleri MHC class 2 genlerinden ekprese olur. Çevresel olarak düşünülen etkenlerden de en önemlileri viral ajanlar olarak gösterilir. Viral ajanların özellikle otoimmün sistemi tutarak etki ettiği düşünülmektedir. Tip 1 DM ile arasında ilişki düşünülen virüsler; coxsakivirüsB, enterovirüsler, sitomegalovirüs, kabakulak virüsü ve rubella virüsüdür. Tip 1 DM üzerinde etkisi olduğu öne sürülen diğer çevresel etkenler; D vitamini azlığı, hijyen kuralları uymama, anne sütü alım azlığı ve bazı barsak mikroplarıdır (4).

2.4.3. Diyabet Evreleri

- 1- Kalıtsal yatkınlık ve otoimmün sistem etkisi
- 2- İlerleyen Beta hücre hasarı ve preklinik tablo gelişmesi
- 3- Klinik hastalık dönemi(adacık hücrelerinde %90 kayıp)

4- Geçici remisyon dönemi (balayı dönemi)

5- Klinik hastalık başlangıcı

6- Komplikasyon dönemi

2.4.4. Diyabet Tedavisi

Tip 1 DM tedavisinin ana noktası uygun diyetle beslenme ve yapılacak olan insülin enjeksiyonları ile sağlanır. Hastalar gün içerisinde birden fazla insülin enjeksiyonu yada insülin pompası vasıtası ile devamlı insülin infüzyonu salgılatır. Tip 1 DM li hastalarda B hücre fonksiyonu yetersiz kaldığı için insülin tedavisi mutlaklıdır. Ayrıca insülin vücutta yetersiz seyretmesi sadece hiperglisemi değil ayrıca hipertrigliseridemi ve ketoasidoz gibi metabolik hastalıklara yol açar (24).

Genel olarak, insülin gereksinimleri ağırlığa göre belirlenir ve 0,4-1,2 ünite/kg/gün arasında değişir. Hastaların günlük alacağı insülin dozu miktarları hastaların kilosu baz alınarak hesaplanılmaya çalışılır. Eğer hastanın ek hastalık yada özelliği varsa gebelik, adolesan çağ , ek medikal hastalık gibi daha yüksek doz insülin tedavisi gerekebilir. Stabil seyreden prepubertal çocuklarda ise 0.5 ünite /kg/gün insülin tedavisi başlanır. Bu dozların yarısı bolus hızlı etkili insülinler diğer yarısı uzun etkili insülinler ile sağlanır (25).

Tablo 1. İnsülin tipleri

Tipi	Görünüm	Etki Başlangıcı	Pik Etkisi	Etki Süresi
Hızlı etkili				
Lispro insülin	Berrak	10-15 dakika	30-60 dakika	4 saat
Aspart insülin	Berrak	10-15 dakika	30-60 dakika	4 saat
Kısa etkili insülinler				
Regüler	Berrak	0,5-1 saat	2-4 saat	4-8 saat
Orta etkili insülinler				
NPH	Bulanık	2-4 saat	6-8 saat	12-15 saat
LENTE	Bulanık	1-2 saat	6-12 saat	18-24 saat
Uzun etkili insülinler				
ULTRALENTE	Bulanık	4-6 saat	8-15 saat	18-24 saat
Glargine insülin	Berrak	4-6 saat	Yok	24+ saat
Detemir insülin	Berrak	1-2 saat	4-10 saat	12-20 saat

Hastalarda insülin pompası tedavisi yaklaşımı fizyolojik olarak uygun olup kan şekeri seviyesini uygun sınırlar içerisinde tutmakta etkilidir. Devamlı cilt altı insülin infüzyonu (CSII) pille çalışan pompalar ile sağlanabilir (26). Sürekli subkutan insülin infüzyonu, geleneksel insülin tedavi rejimlerine göre kandaki plazma insülin seviyesini daha güzel taklit eder. İnsülin pompası kullanımının hasta üzerinde en önemli oluşturduğu risk katater çıkması, kateter enfeksiyonu yada tıkanması halinde vücutta hiç rezerv insülin kalmadığından hastada ketoasidoz durumu oluşabilir (27)

2.4.5. Komplikasyonlar

Diyabetes Mellitus hastalığına bağlı oluşan komplikasyonlar akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki gruba bölünür. En fazla karşılaşılan akut komplikasyonlar; hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidozdur. Diyabet hastalığının uzun dönem komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Diyabetik Retinopati, Diyabetik Nefropati, Diyabetik Nöropati mikrovasküler komplikasyonlar grubuna girer. Kardiyovasküler problemler, hipertansiyon, ateroskleroz, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları ise makrovasküler komplikasyonlar grubunda yer alır. Diyabet hastalığında akut olarak gelişen komplikasyonlar daha gürültülü olarak klinik verirken kronik komplikasyonlar ise mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Bu yüzden komplikasyonların etkisinden minimum etkilenmek için diyabet hastalarının takip ve tedavisi elzemdir (28).

Tablo 2. Tip 1 Diyabet Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar	Subakut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar
Diyabetik Ketoasidoz	Lipodistrofi	1.Mikrovasküler Komp.
Beyin Ödemi	Büyüme Geriliği	- Retinopati
Hipoglisemi	Hiperlipidemi	- Nefropati
İnsülin alerjisi	Pubertal ve menstrüel bozukluk	- Nöropati
Enfeksiyonlara eğilim	Osteopeni, kısıtlı eklem hareketi	2. Makrovasküler komp.
Serebral tromboz	Emosyonel bozukluk	Kardiyopati, SSS nöropatisi

2.4.5.1. Akut komplikasyonlar

2.4.5.1.1. Hipoglisemi

Çocuklarda en fazla olarak ortaya çıkan Tip 1 DM komplikasyonudur. Verilen insülin doz miktarının hastaya fazla verilmesi durumunda ortaya çıkar (29).

Tip 1 DM tanısı bulunan pediatrik hasta grubunda kan şekeri düşüklüğü için belirlenen eşikler mevcuttur. Eğer hastanın kan glukoz seviyesi 70 mg/dl altına inmişse buna klinik hipoglisemi denir. Kan glukozunun 55 mg/dl altına inmesi durumunda buna ciddi hipoglisemik durum denir ve kognitif disfonksiyon yaratabilir. Bu tabloya komanın ya da konvülziyonun eşlik etmesi durumunda ağır hipoglisemi olarak adlandırılır (30).

Hipoglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan adrenarjik semptomlar; tremor, taşikardi, çarpıntı, terlemedir. Ortaya çıkabilecek nörolojik semptomlar ise yorgunluk, uyuşukluk, baş ağrısı, davranış değişiklikleri, bilinç kaybı, nöbet veya komadır. Nörolojik semptomların etkisi hipogliseminin şiddeti ve uzunluğu ile artar (31).

Hipoglisemik durum hastada semptom verebilir veya semptom olmadan hastada ölçülen kan şekeri düşüklüğü ile karşılaşılır. Hafif hipoglisemi sayılabilecek vakalara oral yoldan hızlıca alınabilecek olan meyve suyu, küp şeker veya oral yoldan alımı ve emilimi rahat olan bir besin maddesi verilir (10-15 gr glukoz) (32). Ağır hipoglisemik atak geçiren hastalarda ise intravenöz yoldan verilecek olan dextroz ile yada glukogan ile acil tedaviye başlanılmadır (31).

2.4.5.1.2. Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik Ketoasidoz komplikasyonlar arasında hastaneye yatış yapılan en sık nedendir. Çocukluk yaşlarda diyabete bağlı görülen ölümlerin en sık nedenidir (28, 33). DKA mortalitesi son yıllarda belirgin bir seyrelme görülmekle beraber bunu sağlayan başlıca etmenler arasında; insülin infüzyon tedavisinin standart tedavi halini alması, yoğun bakımların kapasitesinin artması bu nedenler arasında görülebilir. Son yapılan araştırmalara göre DKA ya bağlı mortalite oranları %0.21-0.25 arasında görülmektedir (34). Bu oranları artıran nedenler ise hastaların sağlık kurumlarına geç başvurması ve tedavinin yeterli olmadığı sağlık kurumlarına gitmeleridir (35). Çocukluk yaşlarında Tip 1 DM tanısı almış hastaların DKA durumunda hastaneye başvurması bulunduğu ülkeye göre değişmekle beraber Avrupa da %15-67 arasında seyir etmektedir. Gelişmekte olan coğrafyalarda ise hastaneye başvuru yapan DKA vakalarının 2/3 ünü yeni tanı Tip 1

DM ler alır (35, 36). Uzun süre önce tanı almış diyabet hastalarında DKA oranı daha az olup bu oran %1-10 arası değişmektedir. Bunun yanı sıra hastalığın tedavisini düzenli yapmayan hastalarda, aile içi huzursuzluk olanlarda, düşük sosyoekonomik düzeyi olanlarda, sağlık güvencesi olmayan çocuklarda bu oran ne yazık ki artmaktadır (37).

Diyabetik Ketoasidoz Tanı Kriterleri

Diyabetik Ketoasidoz Biyokimyasal Tanı Kriterleri

- Hiperglisemi (kan şekeri >200 mmol/L)
- Venöz kan gazı Ph <7.3 ve/veya $\text{HCO}_3^- <15$ mmol/L olması
- Ketonemi veya ketonüri varlığı
- Kan β -hidroksibutirat ≥ 3 mmol/L olması (eğer ölçülmesi mümkün ise) (idrar ketonu tipik olarak ≥ 2 pozitifdir)

Diyabetik Ketoasidoz Derecelendirmesi

Tablo 3. Diyabetik ketosidozunun derecelendirilmesi

Hafif DKA	pH $< 7,30$	Bikarbonat konsantrasyonu <15 mmol/l
Orta DKA	pH $< 7,2$	Bikarbonat konsantrasyonu <10 mmol/l
Ağır DKA	pH $< 7,1$	Bikarbonat konsantrasyonu <5 mmol/l

DKA hastalığı olan hastalar sağlık kurumlarına poliüri, polidipsi, halsizlik, bulantı, kusma ile genelde başvururlar. Fizik muayenelerinde görülen dehidratasyon derecesi, kusma sıklığı, kas ve yağ dokusu yıkılımına bağlı oluşan kilo kayıpları , ketoasidoza bağlı yanaklarda kızarma, nefes alıp verirken hissedilen aseton kokusu, metabolik asidoz durumuna bağlı kusmallı nefes alıp verme durumu, değişik derecelerde görülebilen bilinç bozuklukları ve ensefolapati durumları izlenir. DKA akut başlayan ve genelde tablonun gelişmesi 24 saatten az süren bir diyabet komplikasyonudur (38).

DKA vücutta meydana gelen bir enfeksiyon yada duygu durum bozukluğu nedeniyle vücudun ihtiyacı olan insülin miktarında ki değişme neticesinde, yetersiz insülin alınımına bağlı yada hiç insülin alınmaması durumun da gelişir. Vücutta oluşan insülin eksikliğine bağlı karşıt hormonlar olan büyüme hormonu, adrenalin ve glukagon miktarları artar. Bunun neticesi olarak hiperglisemi meydana gelir, lipoliz başlar ve

keton cisimcikleri oluşmaya başlar. İnsülinin eksik olması sonucunda vücutta potasyum ve fosfat kayıpları görülür. Eritrosit 2,3-difosfogliserat seviyesinin azalmasıyla beyin oksijenlenmesi azalır ve bilinç kaybı gelişmeye başlar. Bu süreçte idrarda sodyum atılımı artar ve aldosteron ve ADH hormon artışı potasyum kaybını artırır (28, 39).

DKA'nın klinik olarak ortaya çıkan şiddeti, insülinin vücuttaki eksiklik miktarına, eksikliğin süresine bağlı olarak değişir. Ortaya çıkan hipovoleminin durumuna göre semptomlar mukozalarda kuruma, taşikardi, ortostatik hipotansiyon, deri turgor basıncında azalma, kapiller dolum zamanında uzama, ekstremitelerde soğukluk, solukluk ve en son şok tablosu ortaya çıkar. Ortaya çıkan bu asidoz durumunun solunum merkezini baskılamasına bağlı ortaya düzensiz ve yavaş bir solunum çıkar. Buna Kussmaul solunum denir (40).

Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi

Bir hastada DKA dan şüphe duyuluyorsa hastanın tanısı laboratuvar parametreleri ile desteklenmelidir. Hastanın kilosu hemen ölçülmeli ve bakılan kan gazı ile beraber GKS skoru belirlenerek hastanın yoğun bakım endikasyonu belirlenmelidir (41).

DKA hastalarında tedavi protokolünün temel öğeleri, ketonu çözmek, hiperglisemiyi düzenlemek, verilen sıvı tedavileri ile dehidratasyondan kurtulmak, ve verilecek elektrolit tedavileri ile elektrolit imbalanslarını düzenlemektir (42).

Hastaya verilecek olan dehidratasyon tedavisi için ilk verilecek sıvılar %0.9 NaCl ya da ringer laktat solüsyonlarıdır. Hastalara 10-20 cc/kg dan dozuna ve kilosuna uygun şekilde intravenöz olarak 1 saatte verilerek yükleme tedavisi yapılır. Hastalara yapılan yükleme tedavisini takiben hastaya idame tedavisi ve defisit tedavisi hesaplanır. Hastalara %0.45-0.9 NaCl kullanılarak ağırlık /metrekaresine uygun olarak 24-48 saatte defisit + idame tedavisi başlanır (42).

Hastalara yükleme tedavisi yapıldıktan sonra hastalarda mevcut hiperglisemik durumu kontrol altına almak için hastalara 0.05-0.1 ünite/kg/saat den kristalize insülin tedavisi başlanır. Hastalar bu süreçte saatlik kan şekeri yakın takibi yapılır ve 90 mg/dl/saat den fazla kan şekeri düşürülmesi istenmez. Hastanın insülin infüzyonuna takiben bakılan kan şekeri hastanın kan şekeri 250-300 mg /dl seviyelerine geldiğinde hastanın idame mayisine kan şekerinin daha hızlı düşüşünü engellemek adına dextroz sıvısı eklenir. Hastanın ketozisi ve asidozu beraber düzeldikten sonra hastalarda kristalize insülin yerine subkutan insülin tedavisine geçilir (43).

DKA sırasında hastanın serum sodyumu sonucu farklılık gösterebilir, lakin hastaların büyük kısmında hipergliseminin osmotik etkilerine bağlı hiponatremi görülebilir. Tedavi anında kanın glukoz oranı azaldıkça mevcut su extravasküler alana çıkacağı için serum sodyum düzeyi tedaviyle beraber düzelmesi beklenir. Beyin ödemi önlemek amacıyla DKA lı hastalarda 2-4 saatte bir sodyum seviyesi kontrol edilmelidir(44).Hastalarda asidozun kırılması için NaHCO_3 tedavisi hastalarda genelde önerilmez. Eğer hastanın yaşamını tehdit edecek kadar metabolik asidoz durumu mevcutsa (ph 6.9 altındaysa) yada hiperkalemi durumuna ek olarak hastada şok bulguları da eşlik ediyorsa NaHCO_3 tedavisi etkili olabilir (45).

2.4.5.2. Kronik komplikasyonlar

2.4.5.2.1. Diyabetik retinopati

Diyabetik Retinopati 16-65 yaş bandında körlük yaşayan hastaların %20 sin den sorumludur. Gelişmiş ülkelerde körlüğün en önemli nedenlerinin başında gelir. Tip 1 DM tanısı almış bir hastanın 15 sene sonra retinopati gelişme olasılığı %98civarındadır. Diyabetik Retinopatinin ortaya çıkmasında bazı etmenler retinopati gelişimini hızlandırır; Diyabetin süresi,HbA1c yüksekliği, kilolu olmak, yüksek TG oranı, düşük albümin oranı, erken yaşta Tip 1 DM hastası olmak, hastada nöropati eşlik etmesi ve de tanı anında retinopatinin mevcut olmasıdır (46).

2.4.5.2.2. Diyabetik nefropati

Özellikle batılı medeniyetlerde son dönem böbrek yetmezliğinin görülen en fazla nedenidir. Tip 1 DM tanısı almış insanlarda ortalama 25 sene civarında %30-40 ını etkilemiş olmaktadır. Tip I diyabette ölümlerin neredeyse yarısının nefropati oluşturur. Adölesan çağda Tip 1 DM hastalığı teşhisi alan hastalara tanıyı aldıktan 2 yıl sonra, prepubertal dönemde TİP 1 DM tanısı alan hastalara tanı konulduktan 5 yıl sonra nefropati açısından tarama önerilmektedir. Hastalara ilk taramalardan sonra senelik nefropati açısından tarama önerilir (46).

2.4.5.2.3. Diyabetik nöropati

Hem periferik hemde otonom sinir sistemini etkileyebilir. Diyabet hastalarının tanı anından sonra ortalama 20 yılda %20 oranında diyabetik nöropati geliştiği gözlemlenmiştir. Hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber adölesan çağdaki çocukları bile etkileyebilir. Diyabetik nöropati otonomik ve periferik tüm sinir

liflerine hasar verir. Daha sonra eldiven çorap tarzı motor kayıp ile devam eder. Diyabetik nöropati; postural hipotansiyon, kusma, diare, mesane paralizisi, impotans, bozulmuş ışık refleksi ve retrograd ejakülasyona neden olabilir (47).

2.5. Diyabetik Ketoasidoz Durumunda Kardiyak Etkilenme ve EKG Değişiklikleri

DKA nedenli kardiyak etkilerin hastalar üzerinde mortalite ve morbidite etkisinin olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Özellikle DKA atakları esnasında daha fazla olmak üzere kalpte oluşan kardiyak aritmiler, akut miyokard enfarktüsleri, kardiyak arrest durumları hastalar üzerinde %10 civarında mortalite nedenidir (11, 48). Hastanın asidoz oranı ne kadar ciddi seviyede olursa myokard hücreleri üzerindeki baskı o kadar fazla olur ve hastanın kalp debisi azalır, myokardın kontraktilitesi azalır. Asidozun ortaya çıkardığı bu etkiler neticesinde hastaların kan basıncı düşer ve ventriküler fibrilasyon eşiğinde azalır. İnsan vücudunda ise bu kardiyak etkilenimin önüne geçebilmek ve asidozdan kurtulmak amacıyla hücre içinde yer alan potasyum ile hücre dışı iyonu olan hidrojen yer değiştirir. Bunun sonucunda yine tehlikeli bir durum yaratan hiperpotasemi ortaya çıkar (49).

DKA sonucuna bağlı meydana gelen akut metabolik dekompanseasyon vücutta myokard zedelenmesine neden olur. Bakılan kan gazlarında serum pH değerinin asidoza kayması, HCO_3 iyonunun kaybı ve asidoz durumunun artması ve devam etmesi kalbin myokardını etkileyerek hastalarda troponin I düzeylerini artırır. Uzun süre metabolik asidoz halinde kalma sonrasında myokardın yapısında zedelenmeler oluşur ve DKA sırasında kardiyak aritmiler oluşmaya başlar (50).

DKA ile sağlık kurumlarına başvuran hastalarda çekilen EKG lerde en fazla karşımıza çıkan ve ölüm riskini en fazla artıran durum QTc süresinde uzama saptanmasıdır (51). DKA durumunda en fazla görülen elektrolit bozuklukları hipokalemi, hiperkalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipofosfatemi, hiponatremidir. Vücutta meydana gelen hipopotasemi durumu müdahale edilmezse kardiyak arrest durumuna sebep olabilir. DKA durumunda kalpte oluşabilecek aritmi durumları, EKG de S-T depresyonu yada elevasyonu olması, hastaların QTc zamanlarının uzaması, ventriküler erken vurular görülmesi ve hastalarda görülebilecek olan bradikardi durumlarıdır (51-53).

DKA'nın erken farkedilmesi durumunda ve metabolik asidozun kısa süreli olmasıyla kalp kasılması bozulmamakta ve kalbin fonksiyonel durumu kendini koruyabilmektedir(54). Bununla beraber akut metabolik asidoz durumunda myokard düzeyinde ventrikülün kasılması azalsada vücudun bu durumu engellemeye yönelik olarak mevcut metabolik asidoz durumunu kompanse etmek amacıyla kandaki CO₂ oranı azaltılır ve hastalarda bununla birlikte kandaki nörepinefrin seviyesi artırılır. Buda hastada ventrikül fonksiyonlarını korumaya yardımcı olur (54).

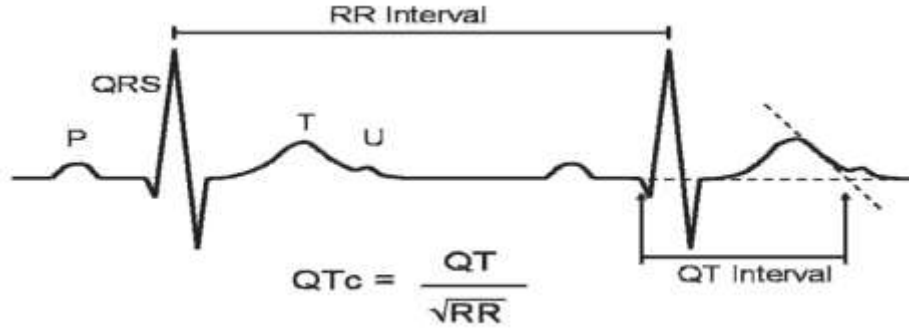
Erişkin hastalar seviyesinde yapılan çalışmalarda DKA hastalarında atrial fibrilasyon, atrial flutter, supraventriküler taşikardi gibi durumların normal hasta popülasyonlarına göre arttığı görülmüş olup ; özellikle atrial fibrilasyon görülmesinin %2-3 arasında olduğu izlenmiştir. Hatta çekilen EKG atrial fibrilasyon bulgusunun olması ağır DKA olduğuna işaret sayılmıştır. Bununla beraber pediatrik hastalarda henüz kardiyak etkilenim ve myokard fonksiyonlarında bozulma olması net olarak ispatlanmamış olup genelde ortaya çıkan kardiyak aritmi vakaları mevcut elektrolit imbalanslarına bağlı olduğu düşünülmüştür (55, 56).

2.6. Elektrokardiyografi

Kardiyovasküler hastalıklara tanı koyabilmek adına yeni yeni ortaya çıkan teknolojiler geliştirilse de elektrokardiyogram (EKG) yerini halen korumaktadır. Kalp ritim değerlendirilmesi, iletim anormallikleri, ve myokard iskemisinin saptanmasında en ucuz ve en önemli test olmaya devam etmektedir. Bundan dolayı EKG yi bir sistematik içinde bilmek ve yorumlamak büyük önem arz eder (57).

2.6.1. Kompleksler ve Aralıklar

EKG, kalbin döngüsü esnasındaki elektriksel aktiviteleri temsilen birkaç dalga şeklinden meydana gelir. EKG dalgaları P dalgasından itibaren sırayla isimlendirilir. Ardından QRS kompleksi, ST kompleksi, T dalgası ve segmenti şeklinde sıralanır. J noktası ise QRS dalgasının bitimi ile ST segmentinin başladığı yerdeki bağlantıya verilen harftir (58).



Şekil 1. Ekg İntervali

P Dalgası: Atriyumun depolarize olduğunu gösterir. Normal sinüs ritimli bir EKG de P dalgası sağ atriyumdan sol atriyuma depolarizasyon olduğunu işaret eder ve çoğu derivasyonda pozitif olan QRS kompleksinden önce gelen düşük amplitüdlü dalgadır. Dalga zamanı genelde <0,12 saniyedir(3 küçük kutu) (58).

P-R Aralığı: PR intervali P dalgası ve PR segmentinin toplamına eşittir. P dalgasının başlangıç noktasından itibaren QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan kısımdır. PR uzunluğu kalp tepe atımına göre değişir fakat normalde 0.12 ile 0.20 saniyedir(3-5 küçük kare)Kalp atım hızı arttıkça PR mesafesi kısalır (58).

QRS Kompleksi: Ventriküllerin depolarizasyon için geçirdiği zamanı gösterir. Dalganın ilk negatif sapmasına Q dalgası denir. Q dalgaları septal depolarizasyonu gösterir ve DI , aVL,V4-V6 da görülür. QRS kompleksinin ilk pozitif yönde sapmasına R dalgası adı verilir. Sol ventrikülde myokardın depolarize olduğuna işaret eder. R dalgasından sonra ortaya çıkan negatif yöndeki sapmaya S dalgası adı verilir. Tüm QS dalgası süresi genelde 0.06-0.10 saniye (1.5-2.5 küçük kutu) arasındır ve süresi kalp hızından etkilenmez(58).

ST Segment: Bu segment ventriküllerin depolarizasyon sona erdikten sonra ventriküler repolarizasyondan hemen önce oluşur. QRS kompleksinin sonuyla ST segmentinin ilk kısmının kesiştiği noktaya J noktası adı verilir. ST segmenti genellikle izolektiktir. Lakin karşılaşılan hastalıkla ilişkili olarak (örneğin myokard enfarktüs, perikardit gibi) başka şekillere evrilebilir. Böyle hallerde ST segmenti düzleşebilir, yukarı, aşağı ya da yatay eğimli hallere girebilir(58).

T Dalgası: Ventriküllerin repolarize olduğunu gösterir. Repolarizasyon dönemi depolarizasyon döneminden daha uzun olduğu için T dalgası geniştir. T dalgası yavaş ve genelde pozitif yönde bir dalga olması beklenir. T dalgasında görülen bir

düzensizlikte tümsek, çentik gibi P dalgası ile üst üste gelmiş olabileceği düşünülebilir (59).

QT Aralığı: Bu aralık QRS kompleksinin başlangıcından itibaren ST segmenti ve T dalgasını içine alır. Bu sebeple QT aralığı ventriküler repolarizasyonun bir ölçüsüdür. QRS kompleksinin süresi uzarsa bu durum QT aralığında bir uzamaya neden olur fakat ventriküler repolarizasyon da bir değişikliği göstermez. Bu sebeple uzamış bir QT aralığı düşünülüyorsa genişlemiş bir QRS akla gelmelidir. QT aralığı kalp tepe atım hızına bağlıdır. Kalp atışı hızlandıkça QT aralığı kısalır kalp tepe atım hızı düştükçe QT aralığı uzar (60, 61).

U Dalgası:U dalgası bazı derivasyonlarda özellikle prekordiyal V2-V4 karşımıza çıkar.U dalgasının net olarak nedeni belli değildir. U dalgasının genliği genel olarak 0.2 mv dan düşüktür. Bu nedenle T dalgasına benzemez. Hipopotasemi ve bradikardi durumlarında daha net karşımıza çıkar. U dalgası QT süresi uzadığında T dalgası ile birleşerek yada QT aralığı kısaldığında (digoksin intoksikasyonu ve hiperkalsemi gibi) çok daha net şekilde görülür (62).

2.7. Kalp Tepe Atım Hızı

Kalp ritmik bir şekilde atıyorsa kalp tepe atım hızını belirlemek için ardışık QRS kompleksleri arasındaki aralıktan faydalanılır.

300 sayısının R-R mesafeleri arasında ki büyük kutu sayısına bölünmesi kalp atım hızını hesaplar. Ayrıca QRS kompleksleri arasındaki süre saniye cinsinden hesap edilerek kalp tepe atım hızı ölçülebilir. Bu bulunan sayı 60 sayısına bölünerek kalp tepe hızı ölçülebilir.

Kalp atım hızı 60-100 atım /dakika olması normal aralıkta kabul edilir.60 atım /dakikanın altına bradikardi, 100 atım /dakikanın üstüne ise taşikardi adı verilir (63).

2.8. Sfingozin-1-Fosfat

Kimyasal yapısı

Sfingozin-1 fosfat (S1P), hücre içi haberci ve membran reseptörleri için bir ligand olarak görev yapan biyoaktif bir sfingolipiddir. S1P, hem plazma hem de kan hücrelerinde bulunduğundan kanın normal bir bileşenidir.(64)

Sfingolipidler ; uzun zincirli sfingoid baz iskeletinden (sfingozin gibi), değişik zincir uzunluğundaki amid bağlı yağ asidinden ve çeşitli polar başlı gruplardan oluşan lipid membran ailesine aittir.(65) S1P, değişik biyolojik etkileri olan bir lizofosfolipiddir. S1P nin sentezi lizozom ve plazma zarında mevcut olan sfingomyelin ve glikosfingolipidlerde başlangıç gösterir. Sfingomyelin ve glikosfingolipidler seramid meydana getirmek üzere bozunurlar, ortaya çıkan seramid sonrasında sfingozine döner .Ortaya çıkan sfingozinde, Sfingozinkinaz (SphK 1-2) enzimi tarafından fosforile edilir ve sfingozin-1 fosfat oluşturulur. Tam tersi durumda ise S1P defosforile olur ve seramid meydana gelmesi için seramid sentaz enzimi ile etkileşime girerek seramid meydana getirir. Seramid ve S1P arasındaki bu yola sfingolipid reostat adı verilir.(66, 67)

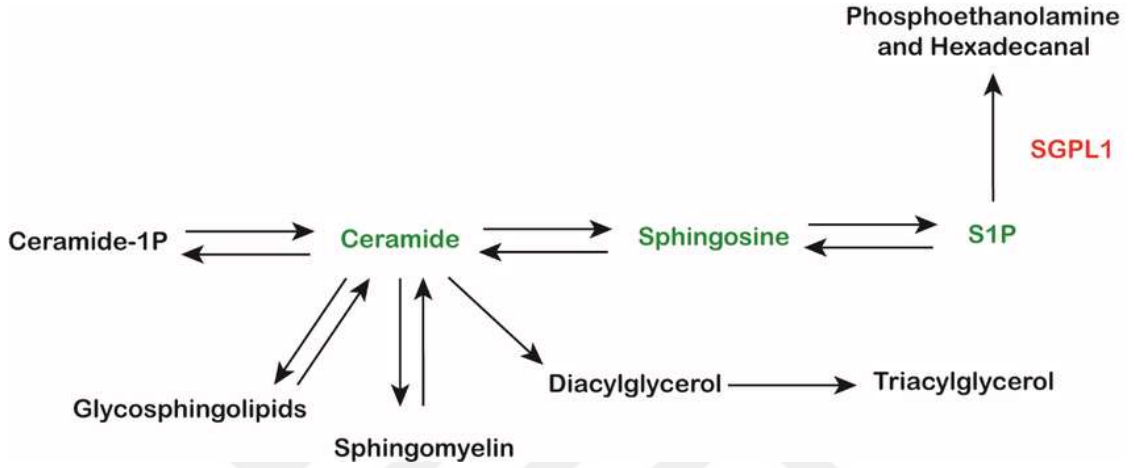
2.8.1. Sfingozin-1-Fosfat Özellikleri

S1P, sfingolipid aracı molekülü olarak yüksek affiniyete sahip olan G protein bağlı S1P₁₋₅ reseptörler aracılığı sayesinde çeşitli hücrel fonksiyonlar üzerinde etkileri mevcuttur. S1P-S1P reseptör sistemi çeşitli inflamatuvar süreçlerde, vasküler bütünlüğün korunmasında katkı verir. Sfingolipidler membran yüzeyini dışarıdan gelecek zararlı etkenlere karşı korurlar. Sfingolipidlerin üretimi endoplazmik retikulumda meydana gelirken, üretim golgi aygıtında sona erdirilir. Bununla beraber plazma membranı ve endozomlarda zenginleştirilir (68). Sfingolipidler hücre membranları arasında rahatça hareket edebilir. Bu özelliği sayesinde hücreler arası sinyal taşınmasında görev üstlenirler (69).

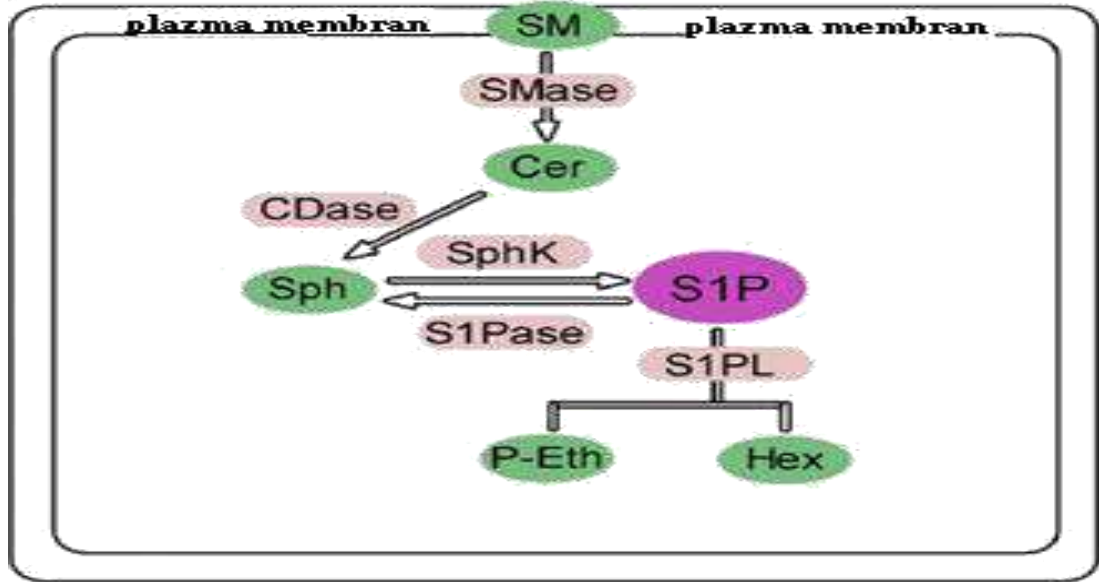
2.8.2. Sfingozin 1 Fosfat Metabolizması

Sfingozin-1-fosfatın sfingomyelinden meydana geldiği bilinmektedir. Sfingolipidlerin sentezi ER nin sitozolik kısmında seramid yapılandırmak üzere başlar. Sfingolipid oluşması için gerekli ana ürün, membran fosfolipidi olan sfingomyelindir.

Sfingomyelinin hidrolizlenmesiyle ortaya ürün olarak seramid çıkar (70). Seramid seramidazlar ile deaçile hale gelir ve sfingozin meydana getirir. Sfingozinin katabolik hale gelebilmesi için, Sfingozin Kinaz (SphK) ile 1-OH yapısında fosforile hale gelmesi lazımdır. Bunun nedeni fazla miktarda bulunan sfingozin hücreler için toksik etki gösterir. Bu reaksiyonun ürünüde Sfingozin-1-fosfattır (71). Hücreler Seramid, sphingozin ve Sfingozin-1 fosfatı uyumlu aktif bir denge halinde kalmasını sağlarlar.



Şekil 2. (Sfingolipid metabolizmasının şeması)



Sekil 3. Sfingozin-1-Fosfat metabolizması enzimleri SM: Sfingomiyelin, SMase: Sfingomiyelinaz, Cer: Seramid, CDase: Seramidaz, Sph: Sfingozin, SphK: Sfingozin kinaz, S1Pase: Sfingozin 1 fosfataz, S1PL: Sfingozin 1 liyaz, P-Eth: Etanolaminfosfat, Hex: Heksadekenal.

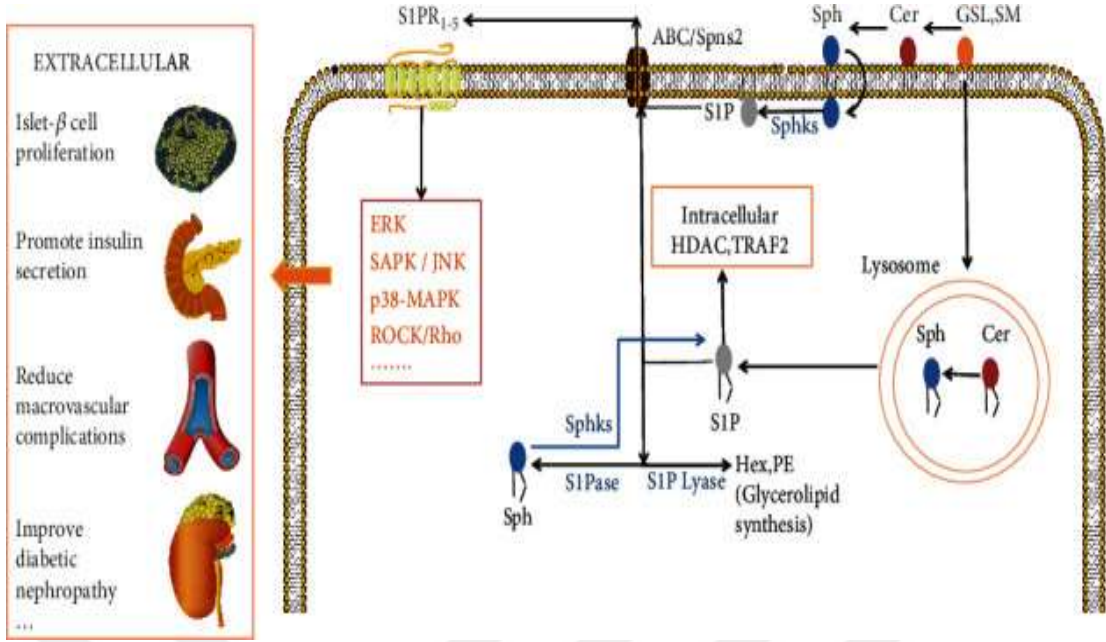
Hücre stresini artırarak hücre yıkımını sağlayan etkenler; radyasyon, kemoteropetikler, proinflamatuvar sitokinler gibi faktörler sfingomiyelinazı aktifleştirir. Sfingomiyelinaz aktifleşmesinden ötürü sfingomyelin hidrolize olmaya başlar ve seramidi oluşturur. Seramid hücrelerin büyümelerini inhibe eder ve apoptozisi başlamasına neden olur (72).

Seramid, seramidaz enzimi sayesinde sfingozine dönüştürülür. Sfingozin protein kinase C yi inhibe eder ve apoptozisi başlatır (73). Seramidin ve sfingozinin büyüme inhibitörü olma etkisi ve pro-apoptotik etkilerinin tersine, sfingozinden sfingozin kinaz (SphK) ile fosforile olmasıyla oluşan S1P seramid kaynaklı apoptozisi inhibe eder (74).

İnsulin-benzeri büyüme faktörü (IGF), Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) tarzında büyümeyi sağlayan proteinler sfingozin kinaz enzimlerin oluşumunu başlatır ve Sfingozin-1-fosfat seviyesinin artışı sağlar (75).

2.9. Sfingozin-1-Fosfat Görevleri

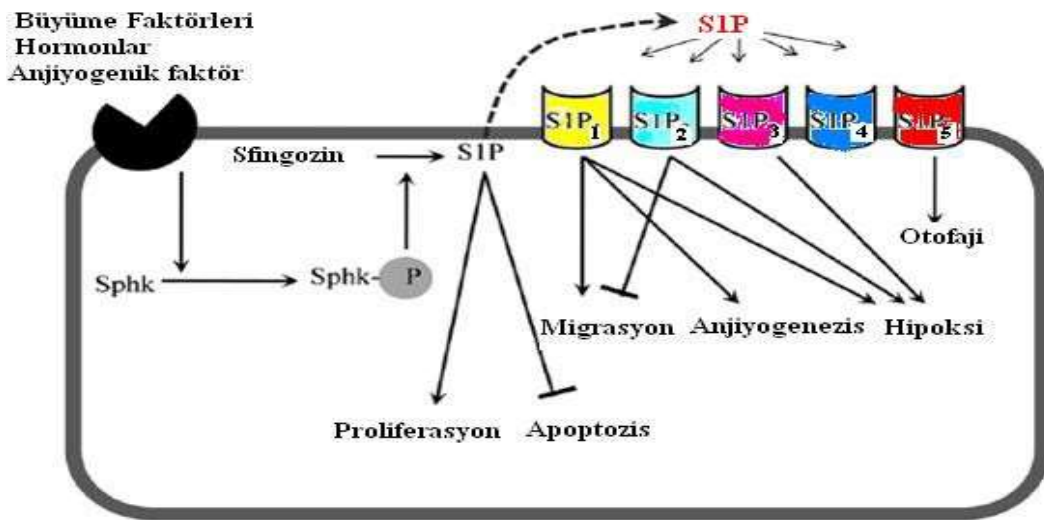
Sfingozin-1fosfatın: dolasım sistemi, hücrenin büyümesi, apoptozis, adezyon, migrasyon, invazyon ve bağışıklık sistemi üzerinde etkin görevleri olduğu belirlenmiştir (7). S1P'nin hücre içi ikincil haberci olarak gösterilmesi kesin olarak onaylanmamasına rağmen, S1P'nin hücre sürdürülebilirliği ve proliferasyonu üzerinde katkısının varlığı pek çok araştırmada kanıtlanmıştır. S1P'nin hücre büyümesini düzenlemesi ve apoptozisi süprese etmesi oldukça çok araştırmacıyı S1P biyoaktif lipid medyatör olarak araştırmaya sevk etmiştir (8, 9). S1P, plazmada albumin ve lipoproteinlere bağlı olarak bulunur. S1P, trombosit, damar endoteli ve eritrositler tarafından üretilir (76, 77). S1P ve S1P reseptörü, üzerinde hareket sağlayabilmesi için ABC/Spns2 taşıyıcısı aracılığı ile hücre dışına çıkarılabilir. S1P etkilerini ERK, SAPK/JNK, p-38 MAPK ve ROCK/rho sinyal yollarına etki göstererek pankreas B hücrelerinin proliferasyonunu düzenleyici etki gösterir (78).



Şekil 4. S1P metabolik yolu

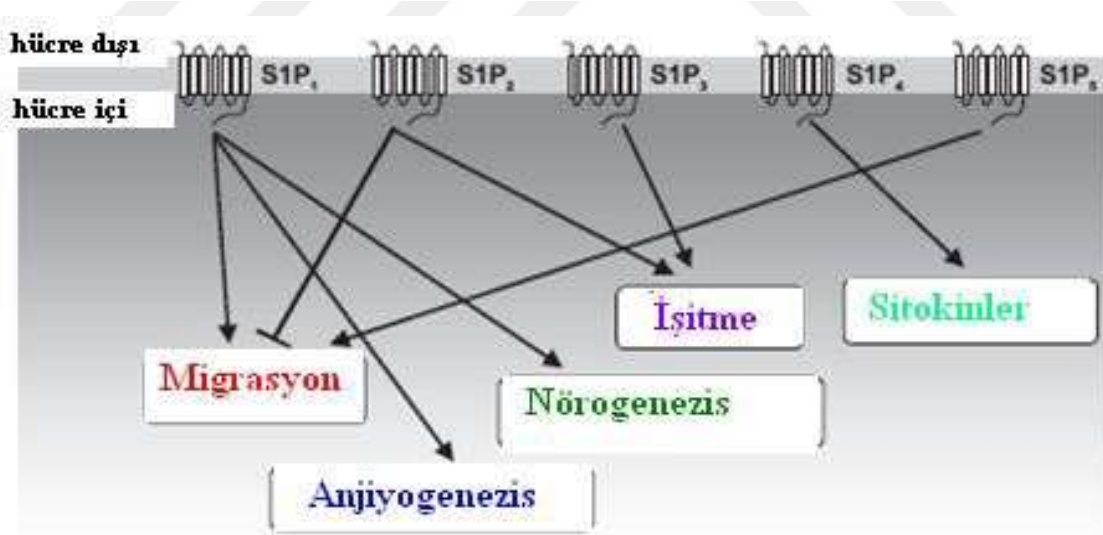
2.10. Sfingozin 1 Fosfat Reseptörleri

S1P reseptörleri; lenfosit hareketi, hücre migrasyonu, anjiyogenezis, nörogenesis gibi çeşitli hücrel ve biyolojik oluşumların düzenlenmesinde rol oynarlar. Sfingozin-1 fosfat (S1P) hem hücre içi hem de hücre dışı alanda, hücre yüzey G protein-çifti reseptörlerine bağlanarak etki eder (79, 80).



Şekil 5. Sfingozin-1-fosfat'ın hücre içi etkileri

S1P, çok çeşitli fizyolojik sistemleri modüle etmek için G-protein-bağlı reseptörlere (S1P1–S1P5) bağlanır. S1PR1 reseptörü endotel, sinir, düz kas, atriyoventriküler düğüm ve iletim sisteminde yer alırlar. Bu reseptörün görevi lenf düğümlerinden lenfosit çıkışı, nöron göçünü, endotel geçirgenliğini ve damar oluşumunu içermektedir. S1PR2 reseptörü düz kas hücrelerinde endotel hücreleri üzerine etkisi mevcut olup endotel geçirgenliğine ve vasküler sistemin tonusu üzerine etkisi mevcuttur. S1PR3 reseptörü AV düğüm ve düz kas hücreleri üzerinde etkili olup endotel geçirgenliği, hücre göçü, yavaşlamış kalp ritmi üzerine etkileri mevcuttur. S1PR4 reseptör ise sadece lenfositler de bulunmakta olup lenfoid doku ekspresyonunu etkilemektedir. S1PR5 merkezi sinir sisteminde dentritik hücreler üzerinde etkili olmaktadır (81). Endotel diferansiyasyon gen (EDG) ailesinin G-protein-çifti reseptörlerinde plazma ve serumda bulunan spesifik S1P reseptörleri tanımlanmıştır. S1P bu reseptörlerle pek çok hücre içi ileti yollarını uyarma yeteneğine sahiptir. S1P reseptörleri endotel hücreleri, nöronlar, düz kas hücreleri ve lökositlerde bulunurlar. Fakat hücrelerde farklı olarak eksprese olup, farklı görev görürler. Çeşitli heterotrimerik G-proteinlerine ayrı olarak bağlanan spesifik S1P reseptörleri pek çok downstream ileti yollarını düzenlerler (82).



Şekil 6. S1P spesifik reseptörleri ve fonksiyonları

S1P; insanlarda umblikal ven endotel hücreleri, kalp fibroblastları ve oositler gibi çeşitli hücre dizilerinde varlığı kanıtlamıştır. Malignite, kalp hastalıkları, yara iyileşmesi ve inflamasyonda S1P reseptörleri üzerinden tedavi gelişimine imkan sağlanmaktadır (83).

2.11. Diyabet Gelişiminde Sphk/Sp1 Sinyalleşmesinin Önemi

2.11.1. SphK/SP1 Sinyalizasyonu ve Hepatik İnsülin Direnci

İskelet kası, karaciğer ve yağ birikintileri gibi hedef dokularda insüline olan duyarlılığın azalması sonucu gelişen duruma insülin direnci adı verilir. Daha önce yapılan bu konuyla ilgili araştırmalarda SphK aktivasyonu ile artan SP1 oranının diyabette oluşan hepatik insülin direncini azalttığı gözlemlenmiştir (10, 84). S1P konsantrasyonunun artması pankreas B hücrelerinin sayısını artırdığı ve kanda insülin hormon seviyesini artırarak kan şekerini düşürücü etkiye sahip olduğu düşünülmektedir(25) Bununla beraber diyabetik fareler üzerinde yapılan bir deneyde S1P ile tedavi edilen farelerin diğer grup farelere oranla insülin dirençlerinin azaldığı, adacık B hücre apoptotik hücre sayısının azaldığı ve kan şekerinin daha iyi regüle olduğunu göstermiştir (85).

S1P, Akt sinyal yolunu aktive ederek hepatik glukoz çıkışını inhibe eder. Yapılan deneysel sonuçlarda sfingozin kinazın doza bağımlı olarak Akt fosforilasyonunu artırdığını göstermiştir. Artan Akt fosforilasyonu hepatositlerde bulunan GLUT1- GLUT2 -GLUT3 salınımını destekler ve glikolizi artırarak kandaki glukoz seviyesini azaltmış olur (86).

İnsülin direncinin oluşmasında diğer önemli bir faktörse endoplazmik retikulum da proteinlerin anormal dönüşümü ve yağ biyosentezi ile ilişkilidir. Buna göre yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde endoplazmik retikulum stres altına girdiği durumlarda SphK 2 aktivasyonu ve artan SP1 oranı insülin sinyalini artırdığı ve oluşturduğu metabolik etkileri iyileştirdiği gözlemlenmiştir (10).

2.11.2. SphK Sinyalizasyonu ve Pankreas Beta Hücre Ölümü

İnsülin salgılanmasının azalması, obezite veya aşırı kilolu olma durumlarında dolaşımdaki yağ moleküllerinin aşırı artışına bağlı olarak lipotoksisite oluşur. Dolaşımda lipotoksisite olduğu durumlarda artış gösteren sfingolipid metabolitleri β -

hücre işlev bozukluğunu indükler ve apoptozis oluşturur (87). SphK/S1P'nin aktivasyonunun insülin sekresyonunu artırdığı, pankreas adacık içi damar sisteminin gelişimini uyardığı, glukoz toleransında duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (88).

Pankreas β -hücrelerinde S1P'nin pankreas beta hücrelerini koruduğuna dair pek çok kanıt ortaya çıkmıştır. S1P'nin, fosfolipaz C aktivasyonu yoluyla HIT-T15 hücre hattında ve izole edilmiş fare adacıklarında β -hücre fonksiyonunu iyileştirdiği ortaya konmuştur (89). S1P'nin bununla beraber pankreas adacık hücrelerini IL-1 β ile indüklenen apoptozdan kurtardığıda ortaya konmuştur (90). Ayrıca, diyabet hastası edilmiş farelere FTY720'nin (S1P reseptör agonisti) oral yolla verilerek içirilmesi, pankreas β -hücre kütesinin korunmasını artırdığı ve farelerin aç karna bakılan kan glukoz seviyelerinin normal aralığına gelmesini sağlamıştır (91).

2.11.3. Sfingolipid Sinyalizasyonu ve Periferik İnsülin Direncinin Gelişimi

İskelet kasında insülin direnci oluşmasında SphK/S1P sinyalleşmesinin azalması ve arkasından da tüm dokularda insüline olan duyarsızlığın oluşması rol oynar. (92, 93).S1P nin orta seviyede artış göstermesine yada aynı miktarda kalmasına rağmen, SphK'nın aşırı salımının iskelet kaslarında insülin direncini iyileştirdiğini ve transgenik farelerde hücre içinde seramidi azalttığını gösterilmiştir(94). S1P ile seramid arasında ki metabolik yola sfingolipid reostat adı verilir. S1P seramide indirgenebileceği gibi seramiden de S1P da üretilebilir. Yapılan çalışmalarda seramidin insülin direncini artırdığı, fakat seramidin S1P ye dönüştüğünde insülin direncinde azalma gözlemlenmiştir. S1P ve seramid arasındaki dengenin insülin direnci gelişmesinde etkili olduğu gözlemlenmiştir (95).

2.11.4. S1P ile İlgili İlaçların Geliştirilmesi

FTY720 (fingolimod), FDA tarafından onay verilmiş olan ilk S1P agonisti ilaçtır. S1PR'yi aşağı regülasyonunu sağlar ve lenfoid dokulardan lenfosit çıkışını engeller. Fingolimod multipl skleroz hastalığının tedavisinde kullanılan immünomodülatör bir tedavi seçeneği ilaçtır (96). Buna karşın, S1P ile alakalı S1P agonisti medikal tedaviler şu anda diyabet hastalığının tedavisinde henüz kullanılmamıştır.

Yapılan alışmalarda S1P'nin diyabet hastalığının patogenezindeki etkisine bakıldığında, S1P ve ilgili moleküllerinin dokunun insüline duyarlılığını artırabildiğini, pankreas adacık β hücrelerinde apoptozisi önlediğine dair çalışmalar mevcuttur. Buda bize S1P nin ilerleyen yıllarda diyabet hastalığının tedavi içinde bir seçenek olabilmesi adına umut vermiştir. Bununla beraber bir diğer önemli konu ise, eğer S1P diyabet hastalığının tedavisinde medikal tedavi olarak kullanılırsa, S1P vücudumuzda bulunan endojen bir lipid molekülü olduğundan, bileşik uyumluluğundan kaynaklanan tedavi yan etkileri bu sayede engellenebilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ocak 2020 – Kasım 2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Endokrin Servisinde yada çocuk hastalıkları yoğun bakımda Diyabetik Ketoasidoz nedeniyle yatış almış olan 34 adet hasta dahil edilmiştir. Aynı süre içerisinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk hastalıkları polikliniğine başvurmuş kronik hastalığı olmayan kız erkek farketmeksizin 1ay ile 18 yaş arasında sağlıklı çocuklarda çalışmaya alınmış olup; toplamda 40 kişiden ibaret kontrol grubu yapılmış ve totalde 74 hasta ile beraber çalışılarak, prospektif vaka kontrollü olarak çalışma dizayn edilmiştir.

Hasta grubunda hastaların eski tanı veya yeni tanı almış tip 1 DM tanılı olma durumları, DKA geçirdiği zamanda ki yaşları, hastaların cinsiyetleri, kiloları ve (ağırlık/(boy)² kg/m² formülü kullanılarak) vücut kitle indeksleri (VKİ) ve DKA geçirdiği andaki hasta semptomları, hemogram, biyokimya, TFT, insülin, c. peptit, prokalsitonin, crp, idrarda keton +(pozitif),glukoz +(pozitif) ve idrar dansitometri değerleri, kan gazı değerleri, S1P değeri, EKG ve hastaneye yatış süreleri incelendi. DKA esnasında bakılan KŞ sonuçları, son 3 ayda tetkik edilen HbA1c düzeyi, lipit paneli ile ilgili olan veriler çocuk endokrinoloji servis yatışı epikrizlerinden temin edildi. HbA1c ve lipit paneli değerleri, önceden tanı alan hastalarda son 3 ayda bakılmış olan sonuçlar ile değerlendirilirken yeni tanı Tip 1DM hastalarında DKA başvurusu sırasında tetkik edildi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk hastalıkları polikliniğine çeşitli öykülerle başvurmuş ancak alınan öykü, fizik muayene ve kan parametre tahlilleri tamamen normal saptanan çocuklar çalışmaya kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubunda yaş, cinsiyet, kilo, vücut kitle indeksleri, hemogram, biyokimya,S1P değeri ve tft değerleri tetkik edildi. Hasta ve kontrol gruplarının anamnezleri alındı, rutin fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Hasta ve sağlıklı olarak kabul edilen çocuk grubun ailelerinden yazılı ve sözel onamları alındı. Ele geçmiş olan sonuçlar bilgisayar ortamına aktararak değerlendirildi. Hasta sonuçlarının gizliliğine son derece dikkat edildi, veriler başka amaçla kullanılmadı.

Bu tez için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi **Etik Kurul** Komisyonundan **22.01.2020 tarih ve karar no:31** ile tez onam alınmıştır.

3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Tarafımız KSÜ Tıp Fakültesine başvuran daha önceden tanı alan yada yeni tanı almış olan kız yada erkek farketmeksizin 1 aylıktan büyük olan ve 18 yaşının altında olan hastalar; diyabetik ketoasidoz varlığı durumunda çalışmaya alınmıştır.

Kronik hastalıklı (Malignite, Kalp hastalıkları, İmmün yetmezlik, kromozom anomalisi, yakın zamanda opere olan hastalar, sürekli ilaç kullanım öyküsü olan hastalar gibi hastalar) vakalar çalışmaya alınmamıştır.

Kan ve EKG örneği verebilen hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya gönül rızası vermeyen hastalar dahil edilmemiştir.

3.2. Hastaların Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

Sfingozin-1-fosfat düzeyini etkileyebilecek kronik hastalığı bulunan hastalar (Malignite, Kalp hastalıkları, İmmün yetmezlik, kromozom anomalisi, yakın zamanda opere olan hastalar, sürekli ilaç kullanım öyküsü olan hastalar gibi) çalışmaya dahil edilmemiştir.

18 yaşın üzerinde ve 1 aylıktan küçük bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Gönül rızası olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Sfingozin-1-Fosfat Düzeyinin Çalışılması

Prospektif olarak yapılan çalışmada, hastalara DKA tanısı konulduktan hemen sonra hastalardan kanda sfingozin-1-fosfat düzeyi araştırmak için 3 cc periferik kan numunesi alınmıştır. Numuneler alındıktan sonra en geç 15 dakika içinde 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilip biyokimya laboratuvarına ulaştırılmış olup, numuneler -80°C'de saklı kalmıştır. Numuneler insan sfingozin-1 fosfat seviyelerini çalışılması için Biotek 800TM TS mikroparka okuyucu makina ile Ticari kit (Shanghai Coon KOON Biotech Co.) kullanılarak ve bir bilgisayar yardımı ile ELİSA(enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle çalışılmıştır. (Programı Gen5 Sürüm 3.11.19) Duyarlılık 10nmol/L ve saptama aralığı 100 nmol/L -2400nmol/L idi. Test içi CV <%7 ve testler arası CV <%10 idi. Sonuçlar nmol/L olarak gözlendi. Hasta olmayan kontrol grubuna ait olan hastalardan da sfingozin-1-fosfat düzeyi araştırmak için 3 cc periferik kan numunesi

alınmıştır. Numuneler alındırdıktan sonra en geç 15 dakika içinde 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilip biyokimya laboratuvarına ulaştırılmış olup numuneler -80 °C 'de saklanmıştır.

Ölçümler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı merkez labaratuvarında çalışılmıştır.

Çalışmamızın sonunda hasta diyabetik ketoasidoz grubu ile sağlıklı kontrol grubu, yeni tanı tip 1 DM hasta grubu ile eski tanı almış olan tip 1 DM hastaları, ayrıca bakılan kan gazı düzeyi ve ketonüri sonucuna göre ağır DKA orta DKA ve hafif DKA durumunda bulunan hastalar; sfingozin-1-fosfat düzeyi açısından kıyas edilmek için istatistiksel olarak tartışılmıştır.

3.4. EKG (Elektrokardiyogram) Toplanması ve Değerlendirilmesi

Bütün hastaların çocuk endokrinoloji servisinde yada çocuk yoğun bakım servisinde sakin bir yerde elektrokardiyografi incelemeleri yapıldı. Çalışma için Mindray BeneHeart R3A ECG markalı 800*400 çözünürlüklü 12 kanallı/12 derivasyonlu EKG cihazı kullanılarak 25 mm/s hız ve 10 mm/mV amplitüt ile kayıt altına alındı. Yapılan EKG ölçümlerinde her bir küçük kare 0,10 birim ve 40 milisaniyeye (ms) karşılık geliyordu. Sonuç olarak 4 ms (0,01 birim) hassasiyet ile ölçümler gerçekleştirildi.

Hasta gruplarından farklı zamanlarda iki adet EKG örneği alındı. Hastalardan alınan ilk EKG örneği hastaların DKA halinde iken yatak başında çekildi. Hastalardan alınan ikinci EKG örneği ise hastaların mevcut DKA durumunun sonlanmasından 1 gün sonra yatak başında çekildi.

Hastalara çekilen tüm EKG lerde kalp tepe atımı (KTA),PR mesafesi, QRS genişliği, QTc süresi, ST elevasyonu yada ST depresyonu için veriler incelendi.

Hastaların tüm EKG'leri aynı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Kalp tepe atımı, DII derivasyonuna ait arka arkaya üç R-R intervali bakılarak hesaplandı. PR süresi için DII derivasyonundanki arka arkaya üç kalp atımının ortalama değeri alındı. QT aralığı, QRS kompleksinin başlama noktası ile T dalgasının izoelektrik hatla birleştiği nokta arasındaki süre olarak değerlendirildi. Bazett hesabına göre her derivasyondaki QT ölçümleri kalp atım hızına göre düzenlendi ve hastaların QTc süreleri hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) ve MedCalc® Statistical Software version 19.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) istatistik paket programlarında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (M), minimum (min), maksimum (max) ve interquartile range (IQR) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi değerlendirildi. Varyantların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları için gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda sayısal değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Kruskal-Wallis H testinin önemli bulunması durumunda çoklu karşılaştırmalar Dunn-Bonferroni testi ile yapıldı. Gruplara göre DKA başvuru anında ve sonrası EKG verileri tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Varyans analizinde ana etkilerin karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Sphingozin 1 Fosfat ile diğer sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sphingozin 1 Fosfat üzerine etkili faktörler çoklu doğrusal regresyon analizi ile araştırıldı. Grup değişkeninin etkisini görebilmek için iki regresyon modeli kuruldu. İlk modelde grup değişkenine göre düzeltme yapılarak, ikinci modelde düzeltme yapılmadan sonuçlar verildi. Grup değişkeni regresyon modellerine kukla (dummy) değişken olarak alındı. Nihai faktörlerin belirlenebilmesi için geriye doğru elemeli yöntem kullanıldı. Kurulan modellerin doğrusal regresyon analizi için uygunluğu kontrol edildi. Varsayımların kontrolü artıkların normalliği için Shapiro Wilk normallik testi, otokorelasyon için Durbin-Watson istatistiği, çoklu doğrusallık için tolerans ve varyans şişirme faktörü (VIF) istatistiklerinden yararlanıldı. Kurulan iki regresyon modeli için gerekli varsayımların sağlandığı görüldü. Sphingozin 1 Fosfat'ın tanı testi olarak değerlendirilmesi ROC Eğrisi (Receiver Operating Characteristic Curve) analizi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar Fisher exact test ile yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4. DKA li ve Sağlıklı Grupların Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Gruplar		Test İstatistikleri	
	Kontrol n=40	Hasta n=34	Test Değeri	p değeri
Cinsiyet, n (%)				
Kız	22 (55,0)	18 (52,9)	$\chi^2=0,031$	>0,999
Erkek	18 (45,0)	16 (47,1)		
Yaş, (yıl)				
M (IQR)	10,0 (8,0)	11,5 (8,0)	z=0,397	0,691
min-max	2-17	2-17		
Ağırlık, (kg)				
M (IQR)	35,0 (35,0)	32,5 (34,0)	z=0,744	0,457
min-max	13-75	11-67		
BKİ, (kg/m²)				
M (IQR)	18,6 (7,6)	17,1 (4,5)	z=2,274	0,023
min-max	13,0 – 29,0	11,9-25,0		
Yattığı Gün Sayısı				
M (IQR)		5,0 (5,0)	-	-
min-max	-	1,0-16,0		
Tanı Çeşidi, n (%)				
Yeni Tanı		22 (64,7)	-	-
Eski Tanı	-	12 (35,3)		

M: Medyan, IQR: Kartiller arası uzaklık, χ^2 : Kikare test istatistiği, z: Mann-Whitney U testi

Tablo 4'e göre çalışmada kontrol grubunda 40 (%54,1) ve hasta grubunda 34 (%45,9) olmak üzere toplam 74 katılımcı yer almıştır. Kontrol grubundaki katılımcıların 22'si (%55,0), hasta grubundaki katılımcıların 18'i (%52,9) kızdır. Grupların cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzerdir. Katılımcıların yaşları 2-17 yıl aralığındadır ve grupların yaşları istatistiksel olarak benzerdir. Grupların ağırlık değerleri istatistiksel olarak benzer olup BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak fark vardır. Kontrol grubu BKİ değerleri istatistiksel olarak hasta grubundan yüksektir.

Tablo 5. DKA li ve Sağlıklı Grupların Biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Gruplar		Test İstatistikleri	
	Kontrol n=40	Hasta n=34	Test Değeri	p değeri
WBC , (mm ³ /L)				
M (IQR)	8090,0 (2995,0)	11160,0 (11032,5)	z=2,901	0,004
MNS , (mm ³ /L)				
M (IQR)	3840,0 (1485,0)	6015,0 (7425,0)	z=3,834	<0,001
HGB , (gr/dL)				
M (IQR)	13,35 (1,35)	14,25 (1,62)	z=2,589	0,010
HTC , (%)				
M (IQR)	40,70 (4,25)	41,20 (4,52)	z=0,814	0,416
MCV , (fL)				
$\bar{x} \pm ss$	81,55 $\pm$ 5,82	78,66 $\pm$ 5,09	t=2,249	0,028
PLT*1000 , (mm ³ /L)				
M (IQR)	301,0 (91,8)	331,5 (124,0)	z=1,231	0,218
RDW , (fL)				
M (IQR)	38,4 (3,2)	39,1 (6,2)	z=0,179	0,858
RDW CV , (%)				
M (IQR)	13,1 (1,4)	13,8 (2,2)	z=2,114	0,035
PDW , (fL)				
M (IQR)	10,8 (2,4)	10,8 (1,9)	z=0,205	0,838
PCT , (mm ³ /L)				
$\bar{x} \pm ss$	0,298 $\pm$ 0,062	0,317 $\pm$ 0,068	t=1,253	0,214
Bazofil , (mm ³ /L)				
M (IQR)	40,0 (30,0)	40,0 (42,5)	z=0,940	0,347
Eozinofil , (mm ³ /L)				
M (IQR)	210,0 (210,0)	40,0 (55,0)	z=5,706	<0,001
Lenfosit , (mm ³ /L)				
M (IQR)	3000,0 (1380,0)	2885,0 (1847,5)	z=0,249	0,803
Monosit , (mm ³ /L)				
M (IQR)	620,0 (290,0)	615,0 (567,5)	z=0,310	0,757
MCH , (pg/hücre)				
M (IQR)	27,5 (2,9)	27,7 (2,9)	z=0,758	0,449
MCHC , (ghb/dL)				
M (IQR)	33,4 (1,8)	35,1 (2,1)	z=4,149	<0,001
MPV , (fL)				
M (IQR)	9,45 (1,47)	9,65 (1,07)	z=0,228	0,820
Glukoz , (mg/dL)				
M (IQR)	83,5 (7,0)	400,5 (165,0)	z=7,378	<0,001
Fosfor , (mg/dL)				
$\bar{x} \pm ss$	4,449 $\pm$ 0,714	3,535 $\pm$ 1,035	t=4,471	<0,001

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama, ss: Standart Sapma, M: Medyan, IQR: Kartiller arası uzaklık, t: Bağımsız iki örneklem t testi, z: Mann-Whitney U testi

Tablo 5. DKA li ve Sağlıklı Grupların Biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması (devam)

	Gruplar		Test İstatistikleri	
	Kontrol n=40	Hasta n=34	Test Değeri	p değeri
Kalsiyum, (mg/dL) $\bar{x} \pm ss$	9,59 $\pm$ 0,37	9,48 $\pm$ 0,55	t=1,050	0,293
Magnezyum, (mg/dL) M (IQR)	2,1 (0,2)	1,9 (0,3)	z=3,603	<0,001
Sodyum, (mmol/L) M (IQR)	140,0 (3,0)	133,0 (5,3)	z=5,589	<0,001
Potasyum, (mmol/L) M (IQR)	4,50 (0,50)	4,45 (0,95)	z=1,093	0,278
Klor, (mmol/L) $\bar{x} \pm ss$	104,3 $\pm$ 2,1	100,4 $\pm$ 6,3	t=3,454	0,001
Ürik Asit, (mg/dL) M (IQR)	4,30 (1,42)	3,15 (3,35)	z=1,893	0,058
BUN, (mg/dL) M (IQR)	10,0 (3,0)	10,0 (5,3)	z=0,175	0,861
Kreatin, (mg/dL) $\bar{x} \pm ss$	0,507 $\pm$ 0,144	0,623 $\pm$ 0,193	t=2,964	0,004
AST, (U/L) M (IQR)	22,0 (10,8)	18,5 (11,3)	z=2,085	0,037
ALT, (U/L) M (IQR)	12,0 (9,0)	14,0 (11,3)	z=1,625	0,104
LDH, (U/L) M (IQR)	240,0 (64,0)	235,0 (77,0)	z=0,225	0,822
Free T4, (ng/dL) M (IQR)	1,3 (0,2)	1,1 (0,3)	z=3,453	0,001
TSH, (mU/L) M (IQR)	2,7 (2,0)	2,4 (1,6)	z=1,248	0,212

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama, ss: Standart Sapma, M: Medyan, IQR: Kartiller arası uzaklık, t: Bağımsız iki örneklem t testi, z: Mann-Whitney U testi

Tablo 4 ve tablo 5'e göre hastaların WBC, MNS, HGB ve HTC değerleri istatistiksel olarak sağlıklı gruptan yüksektir. Sağlıklı grubun MCV değerleri istatistiksel olarak hasta gruptan yüksektir. PLT ve RDW değerleri istatistiksel olarak gruplarda benzerdir. RDW CV yüzdesi istatistiksel olarak hastalarda yüksektir. Grupların PDW, PCT ve Bazofil değerleri istatistiksel olarak benzerdir. Eozinofil değerleri istatistiksel olarak hastalarda düşüktür. Lenfosit, monosit ve MCH değerleri gruplarda benzer dağılım göstermektedir. Hastaların MCHC değerleri istatistiksel olarak sağlıklılardan yüksektir. Grupların MPV değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. Glukoz değerleri hastalarda istatistiksel olarak yüksektir. Hastaların fosfor değerleri istatistiksel olarak sağlıklı gruptan düşüktür. Kalsiyum değerleri gruplarda benzer dağılım göstermektedir. Hasta grubun magnezyum ve sodyum değerleri istatistiksel olarak sağlıklı gruptan düşüktür. Potasyum değerleri gruplarda benzer dağılım göstermektedir. Hastaların klor değerleri istatistiksel olarak

sağlıklılarından düşüktür. Ürik asit ve BUN değerleri gruplarda istatistiksel olarak benzer dağılım göstermektedir. Kreatin değerleri istatistiksel olarak hastalarda yüksektir. AST değerleri istatistiksel olarak hastalarda düşüktür. Grupların ALT ve LDH değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. Hasta grubun serbest T4 değerleri istatistiksel olarak kontrol grubundan düşüktür. TSH değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 6. DKA'lı Hasta Grubu İçin Ölçülen Diğer Biyokimyasal değerler

	<i>n</i>	İstatistikler
Düzeltilmiş Sodyum, (mmol/L) <i>M (IQR)</i>	34	138,0 (4,0)
Prokalsitonin, (ug/L) <i>M (IQR)</i>	26	0,1 (0,1)
CRP, (mg/dL) <i>M (IQR)</i>	34	3,0 (0,0)
HbA1C, (%) $\bar{x} \pm ss$	34	12,203 $\pm$ 1,856
İnsülin, (mU/L) <i>M (IQR)</i>	20	3,55 (3,17)
C.Peptit, (ug/L) <i>M (IQR)</i>	27	0,30 (0,20)
Alkalenfosfataz, (U/L) $\bar{x} \pm ss$	9	223,44 $\pm$ 77,97
D Vitamini, (ug/L) <i>M (IQR)</i>	15	9,0 (12,0)
LDL, (mg/dL) $\bar{x} \pm ss$	4	76,75 $\pm$ 8,99
Kolesterol, (mg/dL) $\bar{x} \pm ss$	4	149,00 $\pm$ 2,94
HDL, (mg/dL) $\bar{x} \pm ss$	4	51,75 $\pm$ 19,50
Trigliserit, (mg/dL) <i>M (IQR)</i>	4	151,5 (407,0)
Kan pH $\bar{x} \pm ss$	34	7,17 $\pm$ 0,11
Kan CO₂ $\bar{x} \pm ss$	34	26,71 $\pm$ 8,71
Kan HCO₃ $\bar{x} \pm ss$	34	11,46 $\pm$ 3,55
Kan Baz Eksiği $\bar{x} \pm ss$	34	-15,67 $\pm$ 6,42
İdrar Dansite $\bar{x} \pm ss$	34	1,027 $\pm$ 0,007
İdrar pH $\bar{x} \pm ss$	34	6,015 $\pm$ 0,229
İdrar Glukoz, n (%)		
0		1 (2,9)
+1	34	2 (5,9)
+3		30 (88,2)
+4		4 (2,9)
İdrar Keton, n (%)		
+2	34	12 (35,3)
+3		22 (64,7)

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama, ss: Standart Sapma, M: Medyan, IQR: Kartiller arası uzaklık

Tablo 6'ya göre idrar glukoz +3 olan hasta sayısı 30 (%88,2), idrar keton +3 olan hasta sayısı 22'dir (%64,7).

Tablo 7. DKA'lı Hasta Grubu İçin Semptomatik Özellikler

	<i>n</i> (%)
Poliüri, <i>n</i> (%)	
Var	17 (50,0)
Yok	17 (50,0)
Polidipsi, <i>n</i> (%)	
Var	19 (55,9)
Yok	15 (44,1)
Halsizlik, <i>n</i> (%)	
Var	20 (58,8)
Yok	14 (41,2)
Kilo kaybı, <i>n</i> (%)	
Var	5 (14,7)
Yok	29 (85,3)
Bulantı, <i>n</i> (%)	
Var	13 (38,2)
Yok	21 (61,8)
Kusma, <i>n</i> (%)	
Var	11 (32,4)
Yok	23 (67,6)
Baş Ağrısı, <i>n</i> (%)	
Var	5 (14,7)
Yok	29 (85,3)

Tablo 7'ye göre hastaların 17'sinde (%50,0) poliüri, 19'unda (%55,9) polidipsi, 20'sinde (%58,8) halsizlik, 5'inde (%14,7) kilo kaybı, 13'ünde (%38,2) bulantı, 11'inde (%32,4) kusma ve 5'inde (%14,7) baş ağrısı mevcuttur.

Tablo 8. Sphingozin-1 Fosfat değerlerinin Hasta Gruplarına Göre Karşılaştırılması

	<i>N</i>	Sphingozin 1 Fosfat <i>nmol/L</i>	Test İstatistikleri	
		<i>M</i> (<i>IQR</i>)	Test Değeri	<i>p</i> değeri
Gruplar-1				
Kontrol	40	234,16 (81,72)	<i>z</i> =3,899	<0,001
Hasta	34	303,34 (100,49)		
Gruplar-2				
Kontrol	40	234,16 (81,72) ^a	<i>H</i> =16,183	0,001
Hafif	17	290,43 (96,49) ^b		
Orta	9	353,48 (140,95) ^b		
Ağır	8	304,73 (146,21) ^b		
Gruplar-3				
Kontrol	40	234,16 (81,72) ^a	<i>H</i> =15,260	<0,001
Hafif + Orta	26	303,34 (108,17) ^b		
Ağır	8	304,73 (146,21) ^b		
Gruplar-4				
Kontrol	40	234,16 (81,72) ^a	<i>H</i> =16,068	<0,001
Hafif	17	290,43 (96,49) ^b		
Orta + Ağır	17	321,16 (120,20) ^b		

M: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, *z*: Mann-Whitney U testi, *H*: Kruskal-Wallis testi, a ve b üst simgeleri gruplar arası farklılıkları göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo 8’ de “Gruplar-1” karşılaştırmasına göre hastaların sphingozin 1 fosfat değerleri istatistiksel olarak sağlıklılardan yüksektir. “Gruplar-2” karşılaştırmasına göre sağlıklı grubun değerleri istatistiksel olarak hafif, orta ve ağır gruptan düşüktür. Hafif, orta ve ağır grupların sphingozin-1 fosfat değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. “Gruplar-3” karşılaştırmasına göre kontrol grubunun değerleri istatistiksel olarak hafif+orta ve ağır gruptan düşüktür. Hafif+orta ve ağır grup değerleri istatistiksel olarak benzerdir. “Gruplar-4” karşılaştırmasına göre sağlıklı grubun sphingozin 1 fosfat değerleri istatistiksel olarak hafif ve orta+ağır gruplarından düşüktür. Hafif ile orta+ağır grupların sphingozin 1 fosfat değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 9. Hasta DKA’lı Grupta EKG değerlerinin Karşılaştırılması

	Ölçümler		Test İstatistikleri	
	DKA başvuru anı	DKA Sonrası	Test Değeri	<i>p</i> değeri
Kalp Hızı(atım/dk)				
$\bar{x} \pm ss$	105,7 $\pm$ 15,4	91,5 $\pm$ 11,9	<i>t</i> =6,720	<0,001
PR Mesafesi(milisaniye)				
$\bar{x} \pm ss$	132,2 $\pm$ 14,2	136,0 $\pm$ 16,1	<i>t</i> =1,347	0,187
QRS Genişliği (milisaniye)				
<i>M (IQR)</i>	62,0 (10,0)	64,0 (12,0)	<i>z</i> =1,269	0,209
QTC Süresi(milisaniye)				
$\bar{x} \pm ss$	397,9 $\pm$ 21,5	399,1 $\pm$ 17,5	<i>t</i> =0,278	0,783
ST Elevasyonu, <i>n</i> (%)				
Yok	34 (100,0)	34 (100)	-	-
ST Depresyonu, <i>n</i> (%)				
	34 (100,0)	34 (100)	-	-

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama, *ss*: Standart Sapma, *M*: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, *t*: Bağımsız iki örneklem *t* testi, *z*: Mann-Whitney *U* testi

Tabloya 9’a göre hastaların DKA sonrası kalp hızı değerleri istatistiksel olarak DKA başvuru anından düşüktür. Hastaların DKA başvuru anı ve DKA sonrası PR mesafesi, QRS genişliği ve QTC süresi değerleri istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo 10. Tanı çeşidine göre tanımlayıcı ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Tanı Çeşidi		Test İstatistikleri	
	Yeni Tanı n=22	Eski Tanı n=12	Test Değeri	p değeri
Cinsiyet, n (%)				
Kız	11 (50,0)	7 (58,3)	$\chi^2=0,219$	0,729
Erkek	11 (50,0)	5 (41,7)		
Yaş, (yıl)				
M (IQR)	8,0 (8,0)	13,5 (2,5)	z=3,133	0,001
Sphingozin 1 Fosfat				
M (IQR)	303,3 (88,2)	302,8 (161,9)	z=0,667	0,511
HbA1C				
$\bar{x}\pm ss$	12,418 $\pm$ 1,601	11,808 $\pm$ 2,275	t=0,913	0,368
Glukoz				
M (IQR)	380,5 (158,0)	421,5 (258)	z=0,054	0,958
İdrar Glukoz, n (%)				
0	0 (0,0)	1 (8,3)	$\chi^2=4,255$	0,115
+1	1 (4,5)	1 (8,3)		
+3	21 (95,5)	9 (75,1)		
+4	0 (0,0)	1 (8,3)		
İdrar Keton, n (%)				
+2	8 (36,4)	4 (33,3)	$\chi^2=0,031$	>0,999
+3	14 (63,6)	8 (66,7)		
Kan pH				
$\bar{x}\pm ss$	7,15 $\pm$ 0,12	7,21 $\pm$ 0,08	t=1,314	0,198
Kan CO₂				
$\bar{x}\pm ss$	24,50 $\pm$ 6,52	30,77 $\pm$ 10,97	t=1,820	0,088
Kan HCO₃				
$\bar{x}\pm ss$	11,02 $\pm$ 3,42	12,28 $\pm$ 3,80	t=0,981	0,334
Kan Baz Eksiği				
$\bar{x}\pm ss$	-17,09 $\pm$ 5,87	-13,08 $\pm$ 6,82	t=1,799	0,081
İdrar Dansite				
$\bar{x}\pm ss$	1,026 $\pm$ 0,007	1,028 $\pm$ 0,007	t=0,603	0,551
İdrar pH				
$\bar{x}\pm ss$	6,00 $\pm$ 0,22	6,04 $\pm$ 0,25	t=0,499	0,621

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama, ss: Standart Sapma, M: Medyan, IQR: Kartiller arası uzaklık, t: Bağımsız iki örneklem t testi, z: Mann-Whitney U testi, χ^2 : Kikare test istatistiği

Tablo 10'a göre eski ve yeni tanı grubundaki hastaların cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzerdir. Eski tanı grubunun yaşları istatistiksel olarak yeni tanı grubundan yüksektir. Grupların Sphingozin-1 Fosfat ve HbA1C değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. Glukoz, idrar glukoz, idrar keton, kan pH, kan CO₂, kan HCO₃, kan baz eksisi idrar dansite ve idrar pH değerleri tanı çeşidi gruplarında istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo 11. Tanı çeşidine göre semptomatik özelliklerin karşılaştırılması

	Tanı Çeşidi		Test İstatistikleri	
	Yeni Tanı <i>n</i> =22	Eski Tanı <i>n</i> =12	Test Değeri	<i>p</i> değeri
Poliüri, <i>n</i> (%)				
Var	15 (68,2)	2 (16,7)	$\chi^2=8,242$	0,010
Yok	7 (31,8)	10 (83,3)		
Polidipsi, <i>n</i> (%)				
Var	17 (77,3)	2 (16,7)	$\chi^2=11,568$	0,001
Yok	5 (22,7)	10 (83,3)		
Halsizlik, <i>n</i> (%)				
Var	14 (63,6)	6 (50,0)	$\chi^2=0,596$	0,487
Yok	8 (36,4)	6 (50,0)		
Kilo kaybı, <i>n</i> (%)				
Var	3 (13,6)	2 (16,7)	$\chi^2=0,057$	>0,999
Yok	19 (86,4)	10 (83,3)		
Bulantı, <i>n</i> (%)				
Var	3 (13,6)	10 (83,3)	$\chi^2=15,972$	<0,001
Yok	19 (86,4)	2 (16,7)		
Kusma, <i>n</i> (%)				
Var	3 (13,6)	8 (66,7)	$\chi^2=9,977$	0,003
Yok	19 (86,4)	4 (33,3)		
Baş Ağrısı, <i>n</i> (%)				
Var	3 (13,6)	2 (16,7)	$\chi^2=0,057$	>0,999
Yok	19 (86,4)	10 (83,3)		

 χ^2 : Kikare test istatistiği

Tablo 11'e göre yeni tanı grubunda poliüri ve polidipsi hasta yüzdesi istatistiksel olarak eski tanı grubundan yüksektir. Halsizlik ve kilo kaybı dağılımları gruplarda istatistiksel olarak benzerdir. Bulantı ve kusma yüzdesi istatistiksel olarak eski tanı grubunda yüksektir. Baş ağrısı dağılımları gruplarda istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo 12. Tanı çeşidine göre EKG değerlerinin Karşılaştırılması*

	Tanı Çeşidi		Test İstatistikleri [†]	
	Yeni Tanı $\bar{x} \pm ss$	Eski Tanı $\bar{x} \pm ss$	F Değeri	p değeri
Kalp Hızı				
DKA başvuru anı	107,1±15,3	103,3±15,9	0,466	0,500
DKA sonrası	93,8±12,1	87,3±10,7	2,466	0,126
Test İstatistikleri[‡]	$F=24,886$; $p<0,001$	$F=19,796$; $p<0,001$		
Tanı Çeşidi Etkisi: $F=1,399$; $p=0,246$ DKA Etkisi: $F=42,807$; $p<0,001$ Tanı Çeşidi*DKA Etkisi: $F=0,379$; $p=0,543$				
PR Mesafesi				
DKA başvuru anı	134,3±15,1	128,2±12,1	1,493	0,231
DKA sonrası	135,3±15,9	137,3±16,9	0,124	0,727
Test İstatistikleri[‡]	$F=0,068$; $p=0,795$	$F=3,790$; $p=0,060$		
Tanı Çeşidi Etkisi: $F=0,200$; $p=0,658$ DKA Etkisi: $F=2,963$; $p=0,095$ Tanı Çeşidi*DKA Etkisi: $F=1,990$; $p=0,168$				
QRS Genişliği				
DKA başvuru anı	65,09±9,35	64,33±7,66	0,057	0,812
DKA sonrası	65,54±7,60	68,33±6,42	1,156	0,290
Test İstatistikleri[‡]	$F=0,076$; $p=0,784$	$F=3,228$; $p=0,082$		
Tanı Çeşidi Etkisi: $F=0,160$; $p=0,692$ DKA Etkisi: $F=2,590$; $p=0,117$ Tanı Çeşidi*DKA Etkisi: $F=1,641$; $p=0,209$				
QTC Süresi				
DKA başvuru anı	400,0±22,8	394,2±19,2	0,560	0,460
DKA sonrası	399,54±17,8	398,3±17,4	0,036	0,850
Test İstatistikleri[‡]	$F=0,007$; $p=0,933$	$F=0,334$; $p=0,568$		
Tanı Çeşidi Etkisi: $F=0,407$; $p=0,528$ DKA Etkisi: $F=0,171$; $p=0,682$ Tanı Çeşidi*DKA Etkisi: $F=0,265$; $p=0,610$				

*Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, [†]:Herbir ölçümde tanı çeşidi gruplarının karşılaştırılması, [‡]: Her bir tanı çeşidinde DKA başvuru sırasında ve DKA sonrası grup içi karşılaştırmalar, $\bar{x}$: Aritmetik ortalama, ss: Standart Sapma

Tablo 12’de gruplar arası karşılaştırmalara göre DKA başvuru anında yeni ve eski tanı gruplarının kalp hızı değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır ($p=0,500$). DKA sonrası yeni ve eski tanı gruplarının kalp hızı değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır ($p=0,126$). Grup içi karşılaştırmalara göre yeni tanı grubunun DKA sonrası kalp hızı değerleri istatistiksel olarak DKA başvuru anı değerlerinden düşüktür ($p<0,001$). Eski tanı grubunun DKA sonrası kalp hızı değerleri istatistiksel olarak DKA başvuru anı değerlerinden düşüktür ($p<0,001$). Tanı Çeşidi*DKA Etkisi istatistiklerine göre kalp hızındaki azalma miktarı her iki grupta benzerdir ($p=0,543$). DKA başvuru anında ve DKA sonrası PR Mesafesi,

QRS Genişliği ve QTC Süresi değerleri gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalara göre istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo 13. Kız ve Erkeklerde Tanı Çeşidi ile DKA Hastalık Ağırlık Gruplarının Karşılaştırılması

	Kız						Erkek					
	Yeni Tanı		Eski Tanı		T. İ.		Yeni Tanı		Eski Tanı		T. İ.	
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	χ^2	<i>p</i>	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	χ^2	<i>p</i>
Gruplar-1												
Hafif	6	54,5	4	57,1	2,514	0,279	4	36,4	3	60,0	2,279	0,407
Orta	2	18,2	3	42,9			4	36,4	0	0,0		
Ağır	3	27,3	0	0,0			3	27,2	2	40,0		
Gruplar-2												
Hafif +					2,291	0,245					0,259	>0,999
Orta	6	72,7	7	100,0			8	72,7	3	60,0		
Ağır	3	27,3	0	0,0			3	27,3	2	40,0		
Gruplar-3												
Hafif	6	54,5	4	57,1	0,012	>0,999	4	36,4	3	60,0	0,780	0,596
Orta + Ağır	5	45,5	3	42,9			7	63,6	2	40,0		

T.İ.: Test istatistikleri, χ^2 : Kikare test istatistiği

Tablo 13'e göre kız ve erkeklerde tanı çeşidi ile ağırlık grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 14. Kız ve Erkeklerde Tanı Çeşidi Gruplarına Göre Sphingozin 1 Fosfat ve HbA1C değerlerinin karşılaştırılması

	Tanı Çeşidi		Test İstatistikleri	
	Yeni Tanı	Eski Tanı	Test değeri	<i>p</i>
Kız	<i>n</i> =11	<i>n</i> =7		
Sphingozin-1 Fosfat				
<i>M (IQR)</i>	288,3 (69,7)	353,4 (194,4)	<i>z</i> =0,045	0,964
HbA1C				
$\bar{x} \pm ss$	12,43 $\pm$ 1,75	11,58 $\pm$ 1,76	<i>t</i> =1,002	0,331
Erkek	<i>n</i> =11	<i>n</i> =5		
Sphingozin 1 Fosfat				
<i>M (IQR)</i>	334,1 (87,3)	284,5 (228,5)	<i>z</i> =1,360	0,174
HbA1C				
$\bar{x} \pm ss$	12,40 $\pm$ 1,52	12,12 $\pm$ 5,8	<i>t</i> =0,194	0,854

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama, *ss*: Standart Sapma, *M*: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, *t*: Bağımsız iki örneklem *t* testi, *z*: Mann-Whitney *U* testi

Tablo 14'e göre kız ve erkeklerde yeni ve eski tanı gruplarının Sphingozin 1 Fosfat ve HbA1C değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 15. Hastalık Ağırlığına Göre EKG Değerlerinin Karşılaştırılması*

	Hastalık Ağırlığı			Test İstatistikleri [†]	
	Hafif $\bar{x} \pm ss$	Orta $\bar{x} \pm ss$	Ağır $\bar{x} \pm ss$	F Değeri	p değeri
Kalp Hızı					
DKA başvuru anı	105,2±14,2	98,6±14,2	115,0±15,4	2,644	0,087
DKA sonrası	90,2±10,2	90,7±13,6	94,8±13,5	0,410	0,667
Test İstatistikleri[‡]	$F=26,565; p<0,001$	$F=3,921; p=0,057$	$F=22,680; p<0,001$		
Ağırlık Etkisi: $F=1,607; p=0,217$ DKA Etkisi: $F=43,791; p<0,001$ Ağırlık*DKA Etkisi: $F=2,269; p=0,120$					
PR Mesafesi					
DKA başvuru anı	134,2±16,5	128,8±13,6	131,5±9,4	0,411	0,666
DKA sonrası	138,3±17,2	131,5±13,7	136,0±16,9	0,509	0,606
Test İstatistikleri[‡]	$F=0,990; p=0,327$	$F=0,220; p=0,642$	$F=0,556; p=0,461$		
Ağırlık Etkisi: $F=0,658; p=0,525$ DKA Etkisi: $F=1,483; p=0,233$ Ağırlık*DKA Etkisi: $F=0,029; p=0,971$					
QRS Genişliği					
DKA başvuru anı	64,2±8,8	61,3±6,7	70,0±8,8	2,368	0,110
DKA sonrası	68,3±5,8 ^a	61,3±4,5 ^b	68,5±9,8 ^a	3,660	0,037
Test İstatistikleri[‡]	$F=4,981; p=0,033$	$F=0,001; p=0,999$	$F=0,311; p=0,581$		
Ağırlık Etkisi: $F=3,242; p=0,053$ DKA Etkisi: $F=0,402; p=0,531$ Ağırlık*DKA Etkisi: $F=1,791; p=0,184$					
QTC Süresi					
DKA başvuru anı	397,1±21,7	397,7±22,7	400,0±22,6	0,048	0,953
DKA sonrası	404,7±17,3	393,3±19,3	393,7±13,1	1,828	0,178
Test İstatistikleri[‡]	$F=1,647; p=0,209$	$F=0,294; p=0,591$	$F=0,518; p=0,477$		
Ağırlık Etkisi: $F=0,405; p=0,670$ DKA Etkisi: $F=0,052; p=0,821$ Ağırlık*DKA Etkisi: $F=1,190; p=0,318$					

*Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, [†]:Herbir ölçümde hastalık ağırlığı gruplarının karşılaştırılması, [‡]: Her bir hastalık ağırlığı grubunda DKA başvuru anı ve DKA sonrası grup içi karşılaştırmalar, $\bar{x}$: Aritmetik ortalama, ss: Standart Sapma, a ve b üst simgeleri DKA sonrası QRS genişliklerinin gruplar arası farklılığını göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo 15'de gruplar arası karşılaştırmalara göre kalp hızı değerleri DKA başvuru anında ve sonrasında hastalık ağırlığı gruplarında benzer dağılıma sahiptir. Grup içi karşılaştırmalara göre hafif ve ağır grupların DKA sonrası değerleri istatistiksel olarak DKA başvuru anı değerlerinden düşüktür. Kalp hızındaki azalma miktarları gruplarda istatistiksel olarak benzerdir. PR mesafesi ve QTC süresi değerleri gruplar arası ve grup

içi karşılaştırmalara göre istatistiksel olarak benzerdir. QRS genişliği değerleri DKA başvuru anı gruplarda istatistiksel olarak benzerdir. Orta ağırlıktaki hastaların DKA sonrası QRS genişliği değerleri istatistiksel olarak hafif ve ağır gruptan düşüktür. Grup içi karşılaştırmalara göre hafif grubun DKA sonrası QRS genişliği değerleri istatistiksel olarak DKA başvuru anına göre yüksektir.

Tablo 16. Hasta, Kontrol ve Tüm Grupta Sphingozin-1 Fosfat değerlerinin diğer değişken değerleri ile korelasyonu

	HASTA		KONTROL		TÜM GRUP	
	<i>Rho</i>	<i>P</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
Yaş	-0,065	0,715	0,177	0,282	0,056	0,638
VKİ	0,359	0,037	0,060	0,715	0,011	0,924
WBC	-0,025	0,890	-0,372	0,020	0,017	0,887
MNS	0,112	0,527	-0,123	0,454	0,249	0,034
HGB	0,269	0,123	0,401	0,011	0,342	0,003
HTC	0,248	0,157	0,339	0,035	0,244	0,038
MCV	0,095	0,594	0,319	0,047	0,064	0,590
PLT	0,070	0,695	-0,166	0,312	0,029	0,805
RDW	0,272	0,119	-0,076	0,645	0,106	0,371
RDW CV	0,258	0,141	-0,387	0,015	0,069	0,562
PDW	0,101	0,570	0,178	0,277	0,110	0,354
PCT	0,129	0,466	-0,084	0,610	0,056	0,641
Bazofil	0,368	0,032	-0,096	0,561	0,194	0,100
Eozinofil	-0,143	0,421	0,227	0,164	-0,227	0,053
Lenfosit	0,059	0,741	-0,254	0,119	-0,109	0,358
Monosit	0,170	0,337	-0,312	0,053	-0,071	0,550
MCH	-0,051	0,775	0,288	0,075	0,146	0,217
MCHC	-0,084	0,636	0,094	0,568	0,202	0,086
MPV	-0,022	0,900	0,201	0,219	0,087	0,462
Glukoz	-0,090	0,611	-0,111	0,502	0,342	0,003
Fosfor	-0,043	0,809	0,169	0,305	-0,180	0,128
Kalsiyum	-0,228	0,195	-0,242	0,138	-0,297	0,011
Magnezyum	0,072	0,687	0,226	0,166	-0,098	0,409
Sodyum	0,289	0,097	-0,043	0,793	-0,262	0,025
Potasyum	-0,224	0,203	-0,098	0,555	-0,259	0,027
Klor	0,336	0,052	-0,005	0,977	0,026	0,829
Ürik Asit	-0,266	0,128	0,059	0,721	-0,217	0,065
BUN	-0,333	0,054	0,194	0,236	-0,052	0,661
Kreatin	0,101	0,569	0,186	0,257	0,273	0,019
AST	0,046	0,796	-0,184	0,262	-0,185	0,118
ALT	-0,242	0,167	-0,117	0,480	-0,089	0,456
Free T4	-0,079	0,658	-0,106	0,520	-0,253	0,031
TSH	-0,026	0,883	-0,032	0,846	-0,091	0,444

rho: Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 16’da göre hasta grubunda Sphingozin-1 Fosfat ile VKİ ve bazofil arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki bulunmaktadır. Kontrol grubunda Sphingozin 1 Fosfat ile WBC, MNS ve RDW CV arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon; Sphingozin 1 Fosfat ile HGB, HTC ve MCV arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Tüm grupta Sphingozin-1 Fosfat ile MNS, HGB, HTC, glukoz ve kreatin arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon; Sphingozin-1 Fosfat ile kalsiyum, sodyum, potasyum ve Free T4 arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon bulunmaktadır.

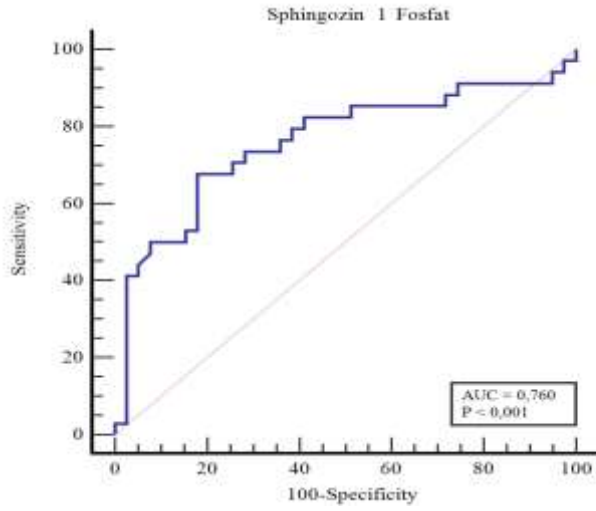
Ayrıca hasta, kontrol ve tüm grupta cinsiyete göre Sphingozin-1 Fosfat değerleri karşılaştırıldığında üç durumda da cinsiyete göre Sphingozin-1 Fosfat değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($z_h=0,311$; $p=0,772$, $z_k=0,958$; $p=0,349$, $z_t=0,343$; $p=0,732$).

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarına göre Sphingozin -1 Fosfat için ROC Eğrisi analiz sonuçları

	Cut-off	AUC	%95 CI	p value	Sens	Spec	PPV	NPV	LR+	LR-
Sphingozin 1 Fosfat	>282,54	0,760	0,646-0,852	<0,001	67,6	82,1	76,7	74,4	3,77	0,39

Cut-off, Kesim noktası; AUC, Eğri altında kalan alan; %95 CI, %95 Güven aralığı; Sens, Duyarlılık; Spec, Özgüllük; PPV, Pozitif tahmin değeri; NPV, Negatif tahmin değeri; LR+, Pozitif olabilirlik oranı; LR-, Negatif olabilirlik oranı

Tablo 17’ye göre hasta grubu öngörmede Sphingozin-1 Fosfat için optimum cutoff değeri >282,54 olarak elde edilmiştir. Eğri altında kalan alan 0,760’tır ve istatistiksel olarak önemlidir. Sphingozin 1 Fosfat için cutoff değeri >282,54’e göre duyarlık %67,6 ve özgüllük %82,1 olarak hesaplanmıştır.



Grafik 1. Sphingozin 1 Fosfat için ROC Eğrisi

Tablo 18. Sphingozin 1 Fosfat cutoff değerine göre karşılaştırmalar

	Sphingozin 1 Fosfat		Test İstatistikleri	
	$\leq 282,54$ $n=11$	$> 282,54$ $n=23$	Test Değeri	p değeri
Yatış Süresi				
M (IQR)	5,0 (8,0)	6,0 (4,0)	$z=0,445$	0,663
HbA1C				
$\bar{x} \pm ss$	$11,51 \pm 1,91$	$12,53 \pm 1,77$	$t=1,538$	0,134
Glukoz				
M (IQR)	87,0 (105,0)	358,0 (317,0)	$z=3,199$	0,001
Kan pH				
$\bar{x} \pm ss$	$7,18 \pm 0,12$	$7,16 \pm 0,11$	$t=0,526$	0,603
Kan CO₂				
$\bar{x} \pm ss$	$28,38 \pm 9,26$	$25,91 \pm 8,53$	$t=0,768$	0,448
Kan HCO₃				
$\bar{x} \pm ss$	$12,58 \pm 4,22$	$10,93 \pm 3,15$	$t=1,279$	0,210
Kan Baz Eksiği				
$\bar{x} \pm ss$	$-14,36 \pm 6,90$	$-16,30 \pm 6,24$	$t=0,818$	0,420

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama, ss : Standart Sapma, M : Medyan, IQR : Kartiller arası uzaklık, t : Bağımsız iki örneklem t testi, z : Mann-Whitney U testi

Tablo 18'e göre Sphingozin 1 Fosfat $> 282,54$ (hasta) olanların glukoz değerleri istatistiksel olarak Sphingozin 1 Fosfat $\leq 282,54$ (sağlıklı) olanlardan yüksektir. Diğer değişkenler arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

5. TARTIŞMA

TİP 1 DM, tüm dünyadaki milyonlarca insanı daha fazlaca çocukluk ve gençlik döneminde etkileyen, kuvvetli bir kalıtsal yapıya sahip olan otoimmün bir hastalıktır.(97)Tip1 DM'nin meydana gelme sürecinde pankreasın B hücreleri yavaşça yok edilir. Pankreas B hücreleri vücutta kan glukozunu düzenleyen en önemli hormon olan insülini sekrete ederler. Tip 1 DM nin etyolojisinde bağışıklık hücrelerinin, makrofajların, ,T hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan nedenler halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (98).

Yaptığımız bu çalışmada tüm DKA lı başvurular arasında kız hastaların sayısı % 52.9 oranında iken erkek hastaların sayısı % 47.1 oranındadır. Yeni tanı Tip 1 DM hastalarına bakıldığında ise kız hastaların oranı% 50 iken, yeni tanı almış tip 1 DM erkek hastaların oranı da % 50 olarak görülmüştür. Eski tanı Tip 1 DM hastalarına baktığımızda ise kız hastaların %58,3 oranında iken erkek hastalar ise % 41.7 oranında olduğu görülmüştür. Hastaların toplamına bakıldığında yeni tanı hastaların sayısı 22(%64,7),eski tanı hastaların sayısı ise 12(%35,3)idi. Sağlam ve ark. larının yaptığı çalışmada DKA ile hastaneye gelen Tip 1 DM pediyatrik hastalarında yeni tanı alan kızların oranı %52.1 iken erkek hastaların oranı ise %47.9 bulunmuştur (99). Yine Demirbilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni tanı almış 27 çocuk da diyabetik ketoasidoz vakası incelenmiş , bunların 16'sı (%59.2) kız, 11' i (%40.7) erkek olarak saptanarak kız ve erkek arasında anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir (100). Razavi ve ark'nin (101) Adnan ve ark'nin (102) yaptığı çalışmalarda ise sayısal olarak kız hastalar daha fazla DKA görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmamıştır.

Yaptığımız çalışmada yeni tanı Tip 1 DM hastalarında medyan başvuru yaşı kız çocuklarda 7,27 yaş, erkek çocuklarda ise 8,63 yaş olarak görülmüştür, Yeni tanı Tip 1 DM hastalarının ortalaması 8 yaş, eski tanı hastaların ortalama yaşı ise 13.5 yaş olarak bulunmuştur. Tüm DKA hastalarının ortalama yaşı ise 11,5 idi. En küçük yaşa sahip hasta 2 yaşında ,en büyük hastanın yaşı ise 17 olarak görüldü. Yordam ve ark.larının yaptığı Ankarada ki bir çalışmada yeni tanı Tip 1 DM hastalarının ortalama yaşı 9,1 yıl iken eski tanı Tip 1 DM hastalarının yaşı 12,9 olarak belirtilmiştir (103). Mallare ve ark.larının ortaya koyduğu başka bir çalışmada ise ABD de DKA ile hastaneye gelen yeni tanı almış 53 hastanın medyan yaşı 7,3 olarak görülmüştür (104). Hanas ve ark.ları

tarafından yapılan bir çalışmada İsveç'te 149 yeni tanı Tip 1 DM ve 116 sı eski tanı almış Tip 1 DM hastası olan çocuklarda, yeni tanı alanların yaş ortalaması 9,1 iken eski tanı alanlarda yaş ortalaması 14,9 yaş olarak görülmüştür (105) Vries ve ark.tarafından yapılan İsrail'deki bir çalışmada DKA ile hastaneye başvuran 137 yeni tanı Tip 1 DM hastasının ortalama başvuru yaşı 9,2 yıl olarak görülmüştür (106) Bizim bu yaptığımız çalışmada da yeni ve eski Tip 1 DM hastalarının yaş ortalamasının literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda baktığımız 34 DKA hastasında en fazla olarak görülen semptom %58 ile halsizlik iken ,%55 ile polidipsi,%50 poliüri,%38 bulantı ,%32 kusma ,%15 kilo kaybı ve %15 baş ağrısı izlenmektedir. Yeni tanı Tip 1 DM hastalarında ise polidipsi %77,3 poliüri %68,2 halsizlik %63,6 kilo kaybı , bulantı , kusma ve baş ağrısı oranı ise %13,6 oranında izlenmiştir. Mallare ve ark. Tarafından ABD'de yapılan 53 yeni tanı alan DKA hastasında poliüri ve polidipsi %89 oranında izlenmiş, bu çalışmada hastaların %63 kilo kaybı,%33 letarji, %30 kusma %26 karın ağrısı olduğu izlenmiştir.(104)Vries ve ark.tarafından İsrail'de yapılan çalışmada ise en fazla görülen semptomlar polidipsi, poliüri ve kilo kaybı olmuştur (106). Çalışmamız literatür ile uyumlu olup yeni tanı almış olan Tip1 DM hastalarında en fazla görülen semptomlar polidipsi ve poliüri olarak görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların DKA ölçüleri ISPAD 2018 verileri baz alınarak değerlendirildi. Hastalarımız hafif DKA, orta DKA ve ağır DKA olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bakılan hastalarda hafif DKA oranı %50, orta DKA oranı %26 ve ağır DKA oranı %24 olarak ölçüldü. Hastaların cinsiyetleri göz önüne alındığında ise kız hastaların %55 hafif, %27 orta DKA , %18 ise ağır DKA geçirmekteydi. Erkek hastalara bakıldığında ise %43 hafif, %25 orta, %32 ağır DKA halindeydi. Cinsiyetler ile DKA dereceleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Yeni tanı almış hastalar ile eski tanı almış hastaların farklarına bakıldığında ise yeni tanı alan DKA hastalarının %45 hafif DKA ,%27 orta DKA ve %27 ise ağır DKA idi. Eski tanı alan hastalarda %58 hafif DKA ,%25 orta DKA ,%17 ağır DKA görüldü. Hastaların tanı çeşidi ile ketoasidoz seviyesinin arasında anlamlı fark izlenmedi. Adnan ve ark.yaptığı bir çalışmada %35,1 hafif DKA,%32,5 orta DKA ,%32,5 ağır DKA idi. DKA açısından cinsiyetler arası istatistik fark izlenmedi (102).

HbA1c , diyabet hastalarında son 3 ayın ortalama kan şekeri seviyesini gösteren ve tedavi izlem başarısını gösteren bir parametredir. Kan şekeri regülasyonu ne kadar

kötü ise HbA1c konsantrasyonu o kadar yüksektir (107). Bizim çalışmamızda DKA durumunda 34 hastada bakılan HbA1c değerinin ortalaması $12,203 \pm 1,856$ olarak değerlendirildi. Yeni tanı almış hastalarda bakılan HbA1c değerinin ortalaması $12,418 \pm 1,601$ iken, eski tanıli hastaların HbA1c ortalaması $11,808 \pm 2,275$ idi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p : 0,368$) Yeni tanı almış kız hastalarda HbA1c oranı $12,43 \pm 1,75$ iken, eski tanıli kız hastalarda bu oran $11,58 \pm 1,76$ idi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p: 0,331$) . Yeni tanı almış erkek hastalarda HbA1c oranı $12,40 \pm 1,52$ iken ,eski tanıli kız hastalarda bu oran $12,12 \pm 5,8$ idi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p: 0,854$) Wood ve ark.larının yaptığı 13316 diyabetli hasta sayılı çalışmada HbA1c değerinin hastaların %73 unde %7,5 dan fazla olduğu görülmüştür(108). Vicinenza ve ark. ortaya koyduğu başka çalışmada ise DKA ile sağlık kurumuna başvuran hastaların HbA1c değeri ort.%11,8 iken DKA olmadan başvuran hastaların ort. HbA1c değeri %11 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların aralarında istatistiksel anlam vardır($p < 0,0001$) (109). Bu farkın oluşmasında eski tanıli Tip I DM hastalarının tedavilerinin sıkı kontrol edilmesi, hastaların diyabet eğitimlerinin artırılmış olmasının hastalığın daha kontrollü olmasında etkili olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda DKA esnasında ki hastalarda ortalama kan şekeri 400,5 mg/dl idi. Sağlıklı kontrol grubunun ortalama kan şekeri 83,5 mg/dl idi. Hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p < 0,001$)Çalışmamızdaki hasta istatistiksel verileri literatür ile uyumlu idi.(110) Yeni tanı alan Tip 1 DM hastalarının ortalama kan glukoz değeri 380,5 mg/dl iken , eski tanı alan hastalarda glukoz ortalama değeri 421,5 mg/dl idi. Hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu($p < 0,958$). Sottasaanti ve ark.larının yaptığı çalışmada hafif ve orta ağırlıktaki hastalarda ortalama kan şekeri 578 mg/dl iken ağır grupta 643 mg/dl idi. DKA dereceleri ile hastaların kan şekerlerinin arasında anlamlı fark saptanmadı (111).

Hastalarımız hastaneye ilk başvuru esnasındaki pH 'a ve HCO_3^- e göre değerlendirildiğinde toplam 34 hastanın 17 sinin hafif DKA(%50) $\text{Ph} < 7,3$, hastalarımızın 9 tanesinin (%26) orta DKA $\text{pH} < 7,2$ ve 8 hastamızda (%24) ağır DKA $\text{pH} < 7,1$ olarak görülmüştür. Yaptığımız çalışmamızda eski ve yeni tanıli Tip 1 DM hastalarının kan gazı değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, yeni tanıli hastaların ortalama kan ph: $7,15 \pm 0,12$, eski tanıli hastaların kan ph: $7,21 \pm 0,08$ olarak gelmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak benzerdir. ($p: 0,198$) Hastaların bakılan kan bikarbonat

değerleri yeni tanı alan Tip 1 DM hastalarında $11,02 \pm 3,42$ iken eski tanıli hastalarda $12,28 \pm 3,80$ olarak gözlemlenmiş ve istatistiksel olarak benzerdir. ($p:0,088$) Bizim baktığımız hasta grubunun sonuçları ile literatür uyumlu olarak gelmiştir (112).

Çalışmamızda DKA' lı hastaların hematolojik parametreleri incelendi. Hastaların bakılan WBC düzeyleri hasta grubunda ortalama $11160 (K/mm^3)$, kontrol grubunda ise $8090 (K/mm^3)$ olarak geldi. DKA grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. ($p:0,004$) Hastaların bakılan Hb değeri ort. $14,25 \text{ gr/dl}$, kontrol grubunun ise $13,35 \text{ gr/dl}$ idi. Hastaların arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p:0,010$) Hastaların eozinofilleri ort. 40 mm^3 , kontrol grubunun ise 210 mm^3 idi. Hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olsada ikisinin de ortalama değerleri normal aralıkta idi. ($p<0,001$) Literatüre baktığımızda DKA ile kan parametreleri arasında ilişkili çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaya 190 DKA atağı alınmış ve ort. WBC değerleri $15.542 \pm 9.403 /\text{mm}^3$ bulunmuştur (112). DKA da ortaya çıkan ve enfeksiyonu bulunmayan hastaların mevcut lökositozunun; dehidratasyon veyahut da DKA sırasında ortaya çıkan sitokin fırtınasına bağlı olabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (112).

Hiperglisemik osmotik diürece bağlı renal yoldan fosfat kaybı olurken, mevcut metabolik asidozda fosforun hücre dışına çıkmasına neden olmaktadır. Hücrenin içindeki fosforun azalması beklenirken tüm bu nedenler sonucunda hastaların serum fosfor değeri tedavi öncesi normal hatta yüksek bulunabilir (113, 114). DKA ile hastaneye başvuran hastalarda bakılan fosfor değerlerinde hipofosfatemi oranı %11 olarak görülmüştür (115) Hasta grubunun bakılan biyokimyasal parametrelerinde fosfor değeri ort $3,535 \pm 1,035 \text{ mg/dl}$, kontrol grubunun ise ort. değeri $4,449 \pm 0,714$ idi. Hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ($p<0,001$) Bizim çalışmamızda DKA hasta grubunda hipofosfatemi oranı ise %11 olarak görüldü. Hastaların %78 inde serum fosfor oranı normal iken %11 in de de hiperfosfatemiye rastlanmıştır. İnsülin eksikliği sonucunda Mg iyonları üriner yoldan atılabilir. Bunun sonucunda hastalarda hipomagnezemi ortaya çıkabilir. (116) Hastaların bakılan Mg değeri ort. $1,9 (0,3) \text{ mg/dl}$ iken ,kontrol grubunun ort Mg değeri $2,1 (0,2) \text{ mg/dl}$ idi. Hastalar arasında anlamlı fark görüldü. ($p<0,001$). Bizim hastalarımızın %5,8 inde hipomagnezemi görülürken ,%94,2 ise normal sınırlarda idi. Literatüre bakıldığında Mg düzeylerinin anlamlı olarak düşüklüğü görüldü. Verilen sıvı tedavisi ile extraselüler sıvı hacim artışına bağlı olarak Mg nin idrarla atılımının arttığı ve asidozun düzelmesiyle de Mg nin hücre içine girdiği

bilinmektedir (117). DKA sırasında serum sodyum ve potasyum değerleri düşmektedir. Hastaların kan şekeri düzeyinin artışına bağlı olarak osmotik basınç değeri artar ve gerçek sodyum değerleri ortaya çıkmaz. Böyle hastalar için düzeltilmiş serum sodyum değeri ifadesini kullanmak daha doğru olacaktır. “Düzeltilmiş $Na^+ = [Ölçülen Na^+ + (0.016) \times (\text{serum glukoz değeri (mg/dL)} - 100)]$ ” şeklindedir (118). Hastalar grubunda bakılan serum sodyum değeri ort.133.0(5,3) mEq/L iken kontrol grubu hastalarında ort sodyum değeri 140.0(3,0) mEq/L idi. Hastalar arasında istatistiksel fark görüldü.($p < 0,001$) Hasta grubunun bakılan düzeltilmiş sodyum değeri 138 mEq/L olarak gözlemlendi . Hastalar arasında bakılan serum klor ort.100,4 $\pm$ 6,3 mmol/L iken ,kontrol grubunda ise 104,3 $\pm$ 2,1 mEq/L olarak istatistiksel anlamlı izlendi($p:0,001$)Hanas ve ark.larının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hiponatremi, hipokloremi sık rastlanmıştır .Oluşan mevcut bu durumun osmotik diüreze bağlı olduğu düşünülmüştür (117). DKA lı hastalarda hastaneye başvuru esnasında hipopotasemi oranı %4 olarak görülmüştür (119). DKA li çocuklarda ortaya çıkan kusma, osmotik diürez ,hiperaldosteronizm kaynaklı hipopotasemi beklenirken, ortaya çıkan dehidratasyon , sekonder hiperaldosteronizm ve insülin hormon eksikliği ve ortaya çıkabilecek olan akut böbrek yetmezliğine bağlıda hiperpotasemi görülebilir.Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ilk başvuru sırasında hipopotasemi görülme oranı %5 olarak bildirmiştir.(120)Bizim hastalarımızda bakılan ortalama potasyum 4,45 $\pm$ 0,95 mmol/L olarak normal sınırlarda ölçüldü. Bakılan hasta grubumuzun %8,8 de hipopotasemi görülürken hiçbir hastamızda hiperpotasemi izlenmedi. Çalışmamız literatür ile uyumlu görüldü.

Metabolik asidozun osteoblast aktivitesinde azalma ve osteoklast aktivitesinde artmaya neden olduğu hakkında daha önce yapılmış çalışmalar mevcuttur (121) Bununla beraber DKA lı hastalarda ortaya çıkan hiperkalsemi ve metabolik asidoz renal tübüllerde kalsiyumun atılımını artırmaktadır (122). Sonuç da hastalarda negatif kalsiyum dengesi olması beklense de hastalarda DKA esnasında hiperkalsemi de görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda hasta grubun serum kalsiyum ort. 9,48 $\pm$ 0,55 mg/dl iken, kontrol grubun serum kalsiyum ort. 9,59 $\pm$ 0,37 mg/dl idi. Hastalar arasında istatistiksel fark yoktu.($p:0,293$)Bakılan hasta grubunda hipokalsemi oranı %5,88 iken hastaların hiçbirinde hiperkalsemi görülmeydi. Çalışmamız literatür ile uyumlu idi.

DKA durumunda bulunan hastalar vücudun hipovolemi derecesine göre yüksek kan BUN değerine ve böbreklerin artan susuzluk derecesine göre artan kreatin oranına

sahip oldukları gösterilmiştir.(123, 124)Bizim yaptığımız çalışmada DKA lı hastalar da ort BUN değeri $10\pm5,3$ MG/Dl iken sağlıklı grupta 10 ± 3 mg/dL olarak görülmesi istatistiksel fark saptanmamıştır.(p:0,861)Hasta grubunun bakılan serum kreatin değeri $0,623\pm0,193$ mg/dL iken kontrol grubunun serum kreatin oranı $0,507\pm0,144$ mg/dL olup istatistiksel olarak hasta grupta yüksek çıkmıştır (p:0,004).

DKA nın kalbin myokard tabakası üzerine olan akut etkileri , hastalarda ortaya çıkacak olan serum elektrolit anormallikleri , osmotik diürez ve sıvı açığına bağlı meydana gelmekte olduğu bilinmektedir. Hastalarda oluşan doku perfüzyon bozulmasına bağlı iskemi ve myokard tabakasında nekroz durumu ortaya çıkabilmektedir. Bu iskemi ve nekrozu ortaya koymada elimizde ki en hızlı en ucuz ve noninvaziv olan test EKG dir (125). Özellikle hastalara verilen insülin tedavisi sonrasında ortaya çıkan hipopotasemi başta olmak üzere fosfor, magnezyum ve kalsiyum elektrolit anormallikleri de hastalar üzerinde disritmi etkisi yapıp hastaların myokard tabakası üzerinde perfüzyon bozukluğu ve nekroz yapıcı etki gösterebilmektedir.(126) Daha önceki çalışmalara bakıldığında kan potasyum seviyeleri ile EKG de görülen değişiklikler üzerinde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle hastanede DKA teşhisi alan her hastaya EKG çekmek olası bir disritminin önüne geçebilmek adına anlamlıdır (127).

Daha önce çocuklarda DKA varlığında EKG de ki disritmik bulgular ile ilgili çalışmalar yapılmış olsada bu konuda yeterince araştırma ve bilgi henüz yoktur (48). DKA esnasında ortaya çıkabilecek olan hipopotasemiye bağlı olarak hastalarda PR mesafesinde uzama ve aritmi görülebilmektedir (128). Freeman JM ve ark.larının yaptığı bir çalışmada DKA lı hastalarda ve tedavi sonrası hastalarda bakılan PR mesafesinde bir uzama saptanmamıştır (129). Bizim hastalarımız üzerinde yapılan EKG çekimlerinde hastaların DKA başvuru anında bakılan PR mesafesi $132,2\pm14,2$, ms hastalarda DKA sonrası bakılan PR mesafesi $136,0\pm16,1$ ms (p:0.187) olarak görülmüş ve hastalarda PR arası bakılan mesafelerde uzunluk saptanmamıştır. Bu bulgular literatürle benzer olup DKA başvuru anında ve tedavi sonrasında PR uzaması izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ki yeni tanı alan ve eski tanıli DKA hastalarıda yine PR mesafesi araştırılmış, yeni tanı alan tedavi öncesi DKA hastalarında PR mesafesi $134,3\pm15,1$ ms, eski tanıli tedavi öncesi DKA hastalarında PR mesafesi $128,2\pm12,1$ ms olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.(p:0,231)Hastaların tedavi sonrası PR mesafelerine bakıldığında yeni tanı alanların PR mesafesi $135,3\pm15,9$ ms

,eski tanıli hastaların ise PR mesafesi $137,3\pm16,9$ ms olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak benzerdir (p:0,727).

Daha önce yapılan çalışmalarda hastaların DKA esnasında kalp atım hızlarının tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(129) DKA esnasında vücutta oraya çıkan şok tablosu, ağır dehidratasyon ve ve metabolik asidoza bağlı olarak hastalarda kalp tepe atım sayısı artabilir. Bizim hastalarımızda DKA esnasında bakılan KTA $105,7\pm15,4$ atım/dk iken DKA sonrası $91,5\pm11,9$ atım/dk şeklindedir.(p<0.001)Hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olup çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur (129). Hastalarımıza yeni tanı ve eski tanıli DKA diye gruplara ayrıldığında yeni tanıli DKA tedavisi öncesi hastalarda KTA $107,1\pm15,3$ atım/dk iken eski tanıli hastalarda $103,3\pm15,9$ atım/dk olarak görülmüş ve istatistiksel olarak benzerdir.(p:0,5) Aynı hastaları DKA tedavisi sonrası karşılaştırdığımızda yeni tanıli hastalarda KTA $93,8\pm12,1$ atım/dk iken eski tanıli hastalarda $87,3\pm10,7$ atım/dk ölçülmüş olup istatistiksel olarak benzerdir (p:0.126).

DKA ilk başvuru sırasında çekilen EKG lerde QRS kompleksinin süresi ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir. Aygün ve ark.larının yaptığı bir çalışmada hastaneye DKA ile başvuran hastaların ilk EKG si ile tedavi sonrası bakılan EKG lerinde ki QRS sürelerinin normal sınırlarda olduğu gösterilmiştir (129). Bizim çalışmamızda da DKA başvuru anında bakılan QRS süresi ort 62 ms olup tedavi sonrası bakılan QRS süresi ort. 64 ms olarak görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0.209). Hastalarımızı yeni tanı ve eski tanı DKA şeklinde gruplara ayırdığımızda tedavi öncesi yeni tanı DKA hastalarında QRS genişliği $65,09\pm9,35$ ms, eski tanıli hastalarda ise $64,33\pm7,66$ ms olup istatistiksel olarak benzerdir.(p:0,812) Hastaların tedavi sonrası QRS genişliğine bakıldığında yeni tanıli hastalarda $65,54\pm7,6$ ms iken eski tanıli hastalarda $68,33\pm6,42$ ms olup istatistiksel olarak benzerdir (p:0,29).

DKA durumunda hastalarda en önemli mortalite riskini artıran faktör ise QTc süresinde olacak uzamadır. Özellikle DKA ya bağlı EKG de ki aritmiler içinde en önemlisidir. Bu konuyla alakalı daha önce yapılan çalışmalarda Kupperman ve ark.ları DKA sırasında hastaların QTc süresinde uzama olduğunu ve tedavi sonrasında QTc mesafesinin normal sınırlara geldiğini bildirmişlerdir (130). Bizim çalışmamızda ise hastaların DKA başvuru anında bakılan QTc süresinin ort. $397,9\pm21,5$ ms olup hastaların tedavi sonrası bakılan QTc süresinin ort. $399,1\pm17,5$ ms olduğu görülmüştür. İki grup hastalarında QTc süresi normal sınırlarda olduğu görülmüştür. DKA

hastalarının hiçbirinde QTc uzunluğu gözlemlenmemiştir. İstatiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktur.(p:0,783)Hastalarımızı yeni tanı ve eski tanıli DKA şeklinde gruplara ayırdığımızda tedavi öncesi yeni tanıli hastalarda QTc süresi $400,0 \pm 22,8$ ms iken eski tanıli hastalarda $394,2 \pm 19,2$ ms olarak istatiksel olarak benzerdir.(p:0,460)Tedavi sonrası bakılan yeni tanı hastalarda QTc mesafesi $399,54 \pm 17,8$ ms iken eski tanıli hastalarda QTc mesafesi $398,3 \pm 17,4$ olup istatiksel olarak benzerdir. Hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,850) Hastalarımız arasında anlamlı fark bulunmamasının bizce en önemli nedeni hasta grubumuzun bakılan serum potasyum değerlerinin normal aralıkta olmasıdır.

Sfingozin-1 fosfat, diyabet için koruyucu görevi olduğu düşünülen bir glikolipiddir.S1P nin periferik organlarda oksidatif strese karşı hücreleri koruduğu, enflamasyonu önlediği, insülin direncininin oluşmasını geciktirdiği son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.(131) Son yıllarda yapılan çalışmalarda S1P nin Tip 1 diyabetin çoklu patogenezinde etkili olduğunu göstermiştir.S1P diyabetin önlenmesi ve tedavisi için araştırma ihtiyacı hissedilen çok önemli bir lipid moleküldür. S1P pankreas B hücrelerini uyararak B hücre apoptozisini engelleyebilir, adinopektin yolağı ile insülin direnci oluşmasını engelleyebilir ve pankreas adacıklarının zarar görmesini engelleyebilir (131). Tüm bu etkiler göz önüne alındığında S1P nin diyabet komplikasyonlarını önlemede ve diyabet tedavisinde pozitif etkilerinin olabileceği düşünülmüştür (7).

Tüm bu S1P özelliklerine ve yapılan çalışmalara rağmen S1P ile alakalı tedaviler henüz diyabet tedavisinde kullanılmamıştır. Ama yapılan çalışmalarda S1P nin insülin direncini azalttığı, adacık B hücrelerinin apoptozisini azalttığı, hepatik glukoz üretimini azalttığı gözlemlenmiştir. Tüm bunlar göz önüne alındığında S1P nin diyabetin tedavisinde etkili olabileceği gözlemlenmiştir.

S1P, diyabet hastalığının patogenezinde çoklu mekanizmalarda yer alır. Diyabet hastalığının önlenmesinde ve tedavisinde büyük önem ihtiva ettiği görünmektedir. Bununla beraber S1P ile ilgili daha detaylı çalışmalara ve verilere ihtiyaç duyulmaktadır.S1P nin diyabet ile alakalı mekanizmalarda ki yolu tam olarak aydınlatılmasa da elde ki veriler göz önüne alındığında hastalığın tanı ve tedavisinde umut verici olduğu görülmektedir

Literatürü taradığımızda DKA lı hastalarda yada TİP 1 DM tanılı hastalarda serum S1P nin oranı ve etkileriyle alakalı çalışmaya rastlanamamıştır.

S1P ile alakalı literatüre baktığımızda yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. Ensari ve ark. larının erişkinlerde yaptığı bir çalışmada diyabetik retinopatili hastalarda S1P nin katarakt operasyonu sonrası makula kalınlığına etkisi incelenmiş ve diyabetli hasta grubunda bakılan S1P düzeyini, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.($p<0,001$)(132) Bizim yaptığımız çalışmada DKA hasta grubu ile sağlıklı çocuklar arasında bakılan S1P düzeyi kontrol grubunda ortalama 234,16 (81,72) nmol/L iken hasta grubunda 303,34(100,49) nmol/L bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmaktadır.($p<0,001$)Bakılan hasta grubunda S1P oranının sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek bulunması S1P in diyabet hastalığı üzerinde etkisinin doğruluğunu kanıtlar niteliktedir. Daha önce S1P nin hepatik insülin direncini azalttığına yönelik yapılmış çalışmalar ve pankreas beta hücre ölümünü azalttığına yönelik yapılan çalışmalar(85) S1P nin diyabet üzerinde ki etkisini araştırmak için anlam kazanmıştır. Bizim çalışmamızda da Tip I DM hastalarında S1P nin kontrol hastalarına göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek sonuçda olması literatürü doğrular niteliktedir.

Hasta gruplarını ağır DKA, orta DKA ve hafif DKA şeklinde ayırdığımızda tüm grupların S1P seviyesi sağlıklı gruptan yüksek bulunmuştur.($p<0,001$) Hastaları DKA ağırlığına göre gruplara ayırarak S1P düzeylerine baktığımızda hafif DKA 290,43 (96,49) nmol/L, orta DKA 353,48(140,95) nmol/L ve ağır DKA ise 304,73(146,21) nmol/L şeklinde ölçülmüş olup en yüksek S1P düzeyi orta DKA grubunda ölçülse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Literatüre baktığımızda DKA seviyesi ile S1P düzeyi hakkında bir çalışma göremesekde, kontrol grubuna kıyasla DKA lı hasta grubunda anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada DKA derecesine göre hasta gruplarının S1P seviye açısından birbirinden anlamlı bir üstünlüğü saptanamamıştır.

Yaptığımız çalışmada S1P seviyelerini yeni tanı TİP 1 DM ve eski tanı Tip 1 DM şeklinde gruplara ayırdığımızda yeni tanı hastalarında S1P oranı 303,3 (88,2) nmol/L iken eski tanıli hastalarda bu oran 302,8 (161,9) nmol/L bulunmuştur. Hasta grupları açısından istatistiksel anlam yoktur.($p:0,511$) Yine aynı hasta gruplarını cinsiyetlerine bölerek incelediğimizde yeni tanıli kız hastalarda S1P düzeyi 288,3 (69,7)

nmol/L iken eski tanılı kız hastalarda bu düzey 353,4 (194,4) nmol/L ölçülmüştür. Hasta grupları arasında istatistiksel anlam yoktur.(p:0,964).Erkek hastalara bakıldığında ise yeni tanılı erkek hastalarda S1P düzeyi 334,1(87,3) nmol/L iken eski tanılı hastalarda bu düzey 284,5(228,5) nmol/L ölçülmüştür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur.(p:0,174) Literatüre baktığımızda Eileen Moritz ve ark. larının yaptığı kronik hastalığı olmayan insanlarda bakılan S1P oranının kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak fark olmadığını göstermiştir (133). Bizim çalışmamıza göre S1P düzeyi nin bakılan cinsiyet üzerinde etkisine saptanmamıştır. Ayrıca S1P oranı ile eski ve yeni tanılı Tip 1 DM hastalarında anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmamızda hasta grubu üzerinde yapılan korelasyon testinde Vücut Kitle indeksi ile S1P arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.(P:0,037) Literatüre baktığımızda obez hastalarda yada VKİ yüksek olan insanlarda S1P düzeyinin yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (134). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumludur.

Kowalski ve ark.larının yaptığı bir çalışmada yüksek kan glukozunun S1P düzeyini artırdığına dair çalışmaları mevcuttur (135). He Y. ve ark.larının diyabetik fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada S1P ile tedavi edilen farelerin diğer fare grubuna oranla glukoz tolerans seviyesini ve pankreas B hücre apoptozis sayısını azalttığı izlenmiştir (85). Bizim çalışma grubu hastalarında bakılan korelasyon testinde S1P ile kan glukozu (P:0,003) pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca çalışmada istatistiksel olarak S1P nin cutoff değerini 282,54 nmol/L olarak tesbit edilmiştir. Hastalarda bakılan cutoff değerine göre hastaların glukoz değeri tartışıldığında cutoff değeri S1P>282,54 olanlarda glukoz değeri istatistiksel olarak S1P<282,54 e göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.(p:0,001)

6. SONUÇ

- Cinsiyete göre DKA görülme sıklığına bakıldığında kız ve erkek cinsiyette DKA sıklığı benzer oranda görülmüştür.
- Hastaların cinsiyeti ile DKA derecesi arasında anlamlı fark izlenmemiştir.
- Tip 1 DM hastalarında DKA başvuru anında en fazla görülen semptomlar sırasıyla; halsizlik, poliüri, polidipsi, bulantı, kusma ve kilo kaybıdır.
- Hastaların HbA1c değerlerine bakıldığında eski ve yeni tanıli hastalarda benzer düzeyler ölçülmüştür. Hastaların DKA ağırlık derecesi ile HbA1c arasında ilişki kurulamamıştır.
- DKA ile hastaneye başvuran hastalarda DKA'nın ağırlık derecesiyle serum glukozu arasında anlamlı düzeyde farklılık izlenmemiştir.
- Hastaneye yeni tanı ve eski tanı DKA ile başvuran hastaların kan glukoz seviyelerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir.
- DKA li hastaların bakılan hematolojik parametreleri WBC, MNS, HB, HTC değerleri istatistiksel olarak kontrol hasta grubundan yüksektir.
- DKA lı hastalarda kontrol grubuna göre sodyum, klor, magnezyum ve fosfor elementleri belirgin düşük saptanmıştır. Hastaların kalsiyum ve potasyum değerlerinde anlamlı fark izlenmemiştir.
- DKA lı hastaların serum kreatin değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.
- DKA li yeni ve eski tanıya sahip hastalarda tedavi öncesi EKG de bakılan KTA ile tedavi sonrası bakılan KTA arasında belirgin fark izlenmiştir.($p<0,001$)
- DKA li hastaların tedavi öncesi bakılan EKG lerinde ki ;P-R mesafesi, QRS genişliği, QTc süresi ile DKA tedavisi sonrası bakılan P-R mesafesi ,QRS genişliği, QTc uzunluğu arasında belirgin fark izlenmemiştir.
- DKA lı grupta bakılan S1P in , kontrol grubu hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.($p<0,001$)

- Hasta grupta ki DKA nın ağırlık derecesi ile S1P arasında korelasyon kurulamasa da, tüm hasta gruplarında S1P düzeyi sağlıklı hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur.($p<0,001$)
- Hasta DKA lı grubun yeni tanıılı yada eski tanıılı olması ile S1P arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır.
- Tüm grupta bakılan S1P düzeyinin erkek yada kız cinsiyet üzerinde anlamlı farklılığına rastlanmamıştır.S1P düzeyinin cinsiyet ile anlamı ilişkisi kurulamamıştır.
- DKA lı hasta grubunda yapılan korelasyon testinde S1P ile VKİ arasında pozitif korelasyon gözlemlenmiştir.
- Tüm hasta grubunda yapılan korelasyon testinde S1P ile kan glukozu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca S1P in cutoff değerine göre bakıldığında $S1P>282,54$ nmol/L olan hastaların kan glukozları daha yüksek ölçülmüştür.

7. KAYNAKÇA

1. Lingvay I, Hansen T, Macura S, Marre M, Nauck MA, De La Rosa R, et al. Superior weight loss with once-weekly semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists is independent of gastrointestinal adverse events. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(2):e001706.
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *The Lancet*. 2001;358(9277):221-9.
3. Koyuncu E, Sağlam H, TARIM Ö. Diyabetik ketoasidozla başvuran çocuk olguların değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*. 2016;14(3):116-23.
4. Buscaglia E, Locatelli C. Antidotes in Depth| Pavia, 2012-2017. *Emergency Care Journal*. 2017.
5. Craig M. International Society for Pediatric Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. *Pediatr Diabetes*. 2006;7:343-51.
6. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, Heller HJ, Ward LM, Shulman D, et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(6):2055-61.
7. Kluk MJ, Hla T. Role of the sphingosine 1-phosphate receptor EDG-1 in vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Circulation research*. 2001;89(6):496-502.
8. Olivera A, Spiegel S. Sphingosine-1-phosphate as second messenger in cell proliferation induced by PDGF and FCS mitogens. *Nature*. 1993;365(6446):557-60.
9. Sadahira Y, Ruan F, Hakomori S-i, Igarashi Y. Sphingosine 1-phosphate, a specific endogenous signaling molecule controlling cell motility and tumor cell invasiveness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(20):9686-90.

10. Lee SY, Hong IK, Kim BR, Shim SM, Sung Lee J, Lee HY, et al. Activation of sphingosine kinase 2 by endoplasmic reticulum stress ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance in mice. *Hepatology*. 2015;62(1):135-46.
11. Talebi S, Ghobadi F, Cacacho A, Olatunde O, DeRobertis A, Pekler G, et al. Looking at diabetic ketoacidosis through electrocardiogram window! The American journal of emergency medicine. 2016;34(2):263-5.
12. Kale T, Agrawal H, Pandit R, Naheed Z. T-wave inversion in diabetic ketoacidosis with normokalemia in an adolescent. *Pediatric cardiology*. 2013;34(6):1508-10.
13. Kahkoska AR, Nguyen CT, Jiang X, Adair LA, Agarwal S, Aiello AE, et al. Characterizing the weight-glycemia phenotypes of type 1 diabetes in youth and young adulthood. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(1).
14. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*. 2020;38(1):10.
15. Magon N, Chauhan M. Diagnosing GDM: Role of simple, cost effective, and sensitive DIPSI test. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2014;64(4):299-300.
16. Chen W, Chen S, Zhang H, Wu T, editors. A hybrid prediction model for type 2 diabetes using K-means and decision tree. 2017 8th IEEE International conference on software engineering and service science (ICSESS); 2017: IEEE.
17. Behrman K, Jenson. Nelson textbook of pediatrics. Science E, editor Philadelphia: Jusith Fletcher. 2004.
18. Wilson JD, Foster DW. Textbook of endocrinology: Saunders; 1985.
19. Group SfDiYS. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006;118(4):1510-8.
20. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *Cmaj*. 2006;175(2):165-70.

21. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, et al. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0–39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes care*. 2002;25(5):840-6.
22. Hui J, Chen S, Zhang H, Yang C, Wei A, He S. Effects of “metabolic memory” on erectile function in diabetic men: A retrospective case-control study. *Andrology*. 2021;9(1):288-96.
23. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabetic Medicine*. 2017;34(3):405-10.
24. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes care*. 2019;42(Supplement 1):S13-S28.
25. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi F, Hwu W, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in Keynote-001. *Annals of Oncology*. 2019;30(4):582-8.
26. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW, Jr., Fredlund PN, Guinn T, Metz RJ, et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *Jama*. 1984;252(23):3265-9.
27. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2010;363(4):311-20.
28. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2005;28(1):186-212.
29. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19:178-92.
30. Jones T. Defining relevant hypoglycemia measures in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19(3):354.

31. Eğıl O. Diyabetik ketoasidoz tanılı çocuklarda elektrokardiyografik bulguların değeriendirilmesi. 2020.
32. Husband AC, Crawford S, McCoy LA, Pacaud D. The effectiveness of glucose, sucrose, and fructose in treating hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2010;11(3):154-8.
33. Association A. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus-Position Statement. *Diabetes Care*. 2012;35(1):S64-S71.
34. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JJ, Nathan D, Peterson CM, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(7):1761-73.
35. Daneman D. Diabetes-related mortality: a pediatrician's view. *Diabetes care*. 2001;24(5):801-2.
36. Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. *Pediatric critical care Medicine*. 2004;5(5):427-33.
37. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;113(2):e133-e40.
38. Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, Swift P. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Introduction. *Pediatric diabetes*. 2009;10:1-2.
39. Tiwari LK, Muralindharan J, Singhi S. Risk factors for cerebral edema in diabetic ketoacidosis in a developing country: role of fluid refractory shock. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012;13(2):e91-e6.
40. Sağlam H. Çocuklarda Endokrinolojik Aciller Serisi 1 Diyabetik Ketoasidoz. *Güncel Pediatri*. 2005;3(3):100-6.
41. Wolfsdorf JJ, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*. 2018;19:155-77.

42. He J, Zhu J, Xie Y, Du H, Li S, Li S, et al. Effects of Diabetic Ketoacidosis on Executive Function in Children With Type 1 Diabetes: Evidence From Wisconsin Card Sorting Test Performance. *Psychosomatic medicine*. 2020;82(4):359-65.
43. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2006;29(5):1150-9.
44. Oh G, Anderson S, Tancredi D, Kuppermann N, Glaser N. Hyponatremia in pediatric diabetic ketoacidosis: reevaluating the correction factor for hyperglycemia. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2009;163(8):771-2.
45. Lever E, Jaspan JB. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *The American journal of medicine*. 1983;75(2):263-8.
46. Abaci A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabetin Uzun Dönem İzlemi. *Güncel Pediatri*.7(1):111-8.
47. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2009;10:195-203.
48. Aygün D, Aygün F, Nişli K, Baş F, Çıtak A. Electrocardiographic changes in children with diabetic ketoacidosis and ketosis. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 2017;52(4):194.
49. Orchard C, Kentish J. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1990;258(6):C967-C81.
50. Fabiato A, Fabiato F. Effects of pH on the myofilaments and the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles. *The Journal of physiology*. 1978;276(1):233-55.
51. Atabek ME, Pirgon O, Oran B, Erkul I, Kurtoglu S. Increased cardiac troponin I concentration in diabetic ketoacidosis. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*. 2004;17(8):1077-82.
52. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(4):264-9.

53. Kuppermann N, Park J, Glatter K, Marcin JP, Glaser NS. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2008;162(6):544-9.
54. George A, Shih A, Regan TJ. Effect of acute ketoacidosis on the myocardium in diabetes. *The American journal of the medical sciences*. 1996;311(2):61-4.
55. Gupta S, Desai R, Deshmukh A, Vallabhajosyula S, Bhuvra R, Kumar G, et al. Impact Of Atrial Fibrillation On In-Hospital Outcomes Of Infarction-Related Cardiogenic Shock Requiring Percutaneous Ventricular Assist Device (Impella®) Support: A Propensity-Matched Analysis Of The National Inpatient Sample (NIS). *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(9S1):1288-.
56. Sehgal V, Ulmer B. Clinical conundrums in the management of diabetic ketoacidosis in the elderly. *Journal of translational internal medicine*. 2019;7(1):10-4.
57. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *The American journal of cardiology*. 1993;72(6):B17-B22.
58. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(11):976-81.
59. Manion CV, Whitsett TL, Wilson MF. Applicability of correcting the QT interval for heart rate. *American heart journal*. 1980;99(5):678-.
60. Türkmen M, AkçaY G. Endokrin sistem hastaliklarında otonom sinir sistemi fonksiyonlarının ter testi ile değerlendirilmesi.
61. Malik M, Färbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm A. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart*. 2002;87(3):220-8.

62. Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Medica Scandinavica*. 1920;53(1):469-86.
63. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 1992;70(7):797-801.
64. Książek M, Chacińska M, Chabowski A, Baranowski M. Sources, metabolism, and regulation of circulating sphingosine-1-phosphate. *Journal of lipid research*. 2015;56(7):1271-81.
65. Verzijl D, Peters SL, Alewijnse AE. Sphingosine-1-phosphate receptors: zooming in on ligand-induced intracellular trafficking and its functional implications. *Molecules and cells*. 2010;29(2):99-104.
66. Spiegel S, Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2003;4(5):397-407.
67. Merrill Jr AH. Sphingolipid and glycosphingolipid metabolic pathways in the era of sphingolipidomics. *Chemical reviews*. 2011;111(10):6387-422.
68. Tani M, Ito M, Igarashi Y. Ceramide/sphingosine/sphingosine 1-phosphate metabolism on the cell surface and in the extracellular space. *Cellular signalling*. 2007;19(2):229-37.
69. Bandhuvula P, Saba JD. Sphingosine-1-phosphate lyase in immunity and cancer: silencing the siren. *Trends in molecular medicine*. 2007;13(5):210-7.
70. Skoura A, Hla T. Regulation of vascular physiology and pathology by the S1P2 receptor subtype. *Cardiovascular research*. 2009;82(2):221-8.
71. Ryu Y, Takuwa N, Sugimoto N, Sakurada S, Usui S, Okamoto H, et al. Sphingosine-1-phosphate, a platelet-derived lysophospholipid mediator, negatively regulates cellular Rac activity and cell migration in vascular smooth muscle cells. *Circulation research*. 2002;90(3):325-32.
72. Spiegel S, Kolesnick R. Sphingosine 1-phosphate as a therapeutic agent. *Leukemia*. 2002;16(9):1596-602.
73. Maceyka M, Milstien S, Spiegel S. Sphingosine-1-phosphate: the Swiss army knife of sphingolipid signaling. *Journal of lipid research*. 2009;50:S272-S6.

74. Spiegel S, Merrill Jr AH. Sphingolipid metabolism and cell growth regulation. *The FASEB Journal*. 1996;10(12):1388-97.
75. Cuvillier O. Sphingosine in apoptosis signaling. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2002;1585(2-3):153-62.
76. Yatomi Y, Igarashi Y, Yang L, Hisano N, Qi R, Asazuma N, et al. Sphingosine 1-phosphate, a bioactive sphingolipid abundantly stored in platelets, is a normal constituent of human plasma and serum. *The Journal of Biochemistry*. 1997;121(5):969-73.
77. Murata N, Sato K, Kon J, Tomura H, Yanagita M, Kuwabara A, et al. Interaction of sphingosine 1-phosphate with plasma components, including lipoproteins, regulates the lipid receptor-mediated actions. *Biochemical Journal*. 2000;352(3):809-15.
78. He Q, Bo J, Shen R, Li Y, Zhang Y, Zhang J, et al. S1P signaling pathways in pathogenesis of type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2021;2021.
79. Young N, Van Brocklyn JR. Signal transduction of sphingosine-1-phosphate g protein—coupled receptors. *TheScientificWorldJOURNAL*. 2006;6:946-66.
80. Morris A, Panchatcharam M, Cheng H, Federico L, Fulkerson Z, Selim S, et al. Regulation of blood and vascular cell function by bioactive lysophospholipids. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2009;7:38-43.
81. Tsai H-C, Han MH. Sphingosine-1-phosphate (S1P) and S1P signaling pathway: therapeutic targets in autoimmunity and inflammation. *Drugs*. 2016;76(11):1067-79.
82. zu Heringdorf DM, Himmel HM, Jakobs KH. Sphingosylphosphorylcholine—biological functions and mechanisms of action. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2002;1582(1-3):178-89.
83. Pham T-CT, Fells Sr JI, Osborne DA, North EJ, Naor MM, Parrill AL. Molecular recognition in the sphingosine 1-phosphate receptor family. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2008;26(8):1189-201.
84. Fox TE, Bewley MC, Unrath KA, Pedersen MM, Anderson RE, Jung DY, et al. Circulating sphingolipid biomarkers in models of type 1 diabetes. *Journal of lipid research*. 2011;52(3):509-17.

85. He Y, Shi B, Zhao X, Sui J. Sphingosine-1-phosphate induces islet β -cell proliferation and decreases cell apoptosis in high-fat diet/streptozotocin diabetic mice. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;18(5):3415-24.
86. Osawa Y, Seki E, Kodama Y, Suetsugu A, Miura K, Adachi M, et al. Acid sphingomyelinase regulates glucose and lipid metabolism in hepatocytes through AKT activation and AMP-activated protein kinase suppression. *The FASEB Journal*. 2011;25(4):1133-44.
87. Boslem E, MacIntosh G, Preston AM, Bartley C, Busch AK, Fuller M, et al. A lipidomic screen of palmitate-treated MIN6 β -cells links sphingolipid metabolites with endoplasmic reticulum (ER) stress and impaired protein trafficking. *Biochemical Journal*. 2011;435(1):267-76.
88. Rojas-Canales D, Penko D, Min KKM, Parham KA, Peiris H, Haberberger RV, et al. Local sphingosine kinase 1 activity improves islet transplantation. *Diabetes*. 2017;66(5):1301-11.
89. Shimizu H, Okajima F, Kimura T, OHTANI K-I, Tsuchiya T, Takahashi H, et al. Sphingosine 1-phosphate stimulates insulin secretion in HIT-T 15 cells and mouse islets. *Endocrine journal*. 2000;47(3):261-9.
90. Rutti S, Ehses JA, Sibling RA, Prazak R, Rohrer L, Georgopoulos S, et al. Low- and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis, and proliferation of primary human and murine pancreatic β -cells. *Endocrinology*. 2009;150(10):4521-30.
91. Zhao Z, Choi J, Zhao C, Ma ZA. FTY720 Normalizes Hyperglycemia by Stimulating β -Cell in Vivo Regeneration in db/db Mice through Regulation of Cyclin D3 and p57KIP2. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(8):5562-73.
92. Ma M, Chen J, Wang G, Wang H, Lu Y, Li J, et al. Sphingosine kinase 1 participates in insulin signalling and regulates glucose metabolism and homeostasis in KK/Ay diabetic mice. *Diabetologia*. 2007;50(4):891-900.
93. Wang J, Badeanlou L, Bielawski J, Ciaraldi TP, Samad F. Sphingosine kinase 1 regulates adipose proinflammatory responses and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(7):E756-E68.

94. Chavez JA, Siddique MM, Wang ST, Ching J, Shayman JA, Summers SA. Ceramides and glucosylceramides are independent antagonists of insulin signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(2):723-34.
95. F Jessup C, S Bonder C, M Pitson S, Coates TH. The sphingolipid rheostat: a potential target for improving pancreatic islet survival and function. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2011;11(4):262-72.
96. Baer A, Colon-Moran W, Bhattarai N. Characterization of the effects of immunomodulatory drug fingolimod (FTY720) on human T cell receptor signaling pathways. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-10.
97. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-17.
98. Roep BO, Peakman M. Diabetogenic T lymphocytes in human type 1 diabetes. *Current opinion in immunology*. 2011;23(6):746-53.
99. Sağlam H, Erdal E, ÇAKIR EDP, Necla Y, YILDIZ N, ÇAKIR S, et al. Diyabetik ketoasidozla başvuran çocukların klinik ve laboratuvar özellikleri. *Güncel Pediatri*. 2008;6(1):94-8.
100. Demirbilek H, Özbek MN, Baran RT. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the southeastern region of the country: a regional report. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(2):98.
101. Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*. 2018;61(2):267-74.
102. Al Shaikh A, Farahat F, Saeedi M, Bakar A, Al Gahtani A, Al-Zahrani N, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetes children in western Saudi Arabia: 11-year experience. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(8):857-62.
103. Yordam N, Gonc E, Kandemir N, Alikasifoglu A, Ozon A. Ten-year experience in management of diabetic ketoacidosis and ketosis: 140 episodes at pediatric age. *Turkish Journal Of Pediatrics*. 2005;47(4):334.

104. Mallare JT, Cordice CC, Ryan BA, Carey DE, Kreitzer PM, Frank GR. Identifying risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in new onset type 1 diabetes mellitus. *Clinical pediatrics*. 2003;42(7):591-7.
105. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden—a 2-year paediatric population study. *Diabetic medicine*. 2007;24(10):1080-5.
106. De Vries L, Oren L, Lazar L, Lebenthal Y, Shalitin S, Phillip M. Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of Type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetic medicine*. 2013;30(11):1360-6.
107. Güdül AG. Tip 1 diyabetes mellitus tanısıyla takip edilen çocuklarda diyabetik nefropatinin erken belirteci olarak plazma ve idrarda gelsolin, adipsin, taurin düzeylerinin belirlenmesi. 2020.
108. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes care*. 2013;36(7):2035-7.
109. Vicinanza A, Messaaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H. Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatric diabetes*. 2019;20(5):584-93.
110. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB, Baden-Wuerttemberg Dg. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children—frequency and clinical presentation. *Pediatric diabetes*. 2003;4(2):77-81.
111. Sottosanti M, Morrison GC, Singh RN, Sharma AP, Fraser DD, Alawi K, et al. Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(2):96-100.
112. George JT, Mishra AK, Iyadurai R. Correlation between the outcomes and severity of diabetic ketoacidosis: A retrospective pilot study. *Journal of family medicine and primary care*. 2018;7(4):787.

113. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Archives of internal medicine*. 1977;137(2):203-20.
114. Kebler R, McDonald F, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *The American journal of medicine*. 1985;79(5):571-6.
115. Martin HE, Smith K, Wilson ML. The fluid and electrolyte therapy of severe diabetic acidosis and ketosis: a study of twenty-nine episodes (twenty-six patients). *The American journal of medicine*. 1958;24(3):376-89.
116. Wacker WE, Parisi AF. Magnesium metabolism. *New England Journal of Medicine*. 1968;278(13):712-7.
117. Agus ZS. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2016;25(4):301-7.
118. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne T, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;113(2):e133-e40.
119. Manzano F, Kozak GP. Acute quadriplegia in diabetic hyperosmotic coma with hypokalemia. *Jama*. 1969;207(12):2278-81.
120. Arora S, Cheng D, Wyler B, Menchine M. Prevalence of hypokalemia in ED patients with diabetic ketoacidosis. *The American journal of emergency medicine*. 2012;30(3):481-4.
121. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1992;262(3):F442-F8.
122. Arnett TR, Boyde A, Jones SJ, Taylor ML. Effects of medium acidification by alteration of carbon dioxide or bicarbonate concentrations on the resorptive activity of rat osteoclasts. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1994;9(3):375-9.
123. Harris GD, Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia: a 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1994;148(10):1046-52.

124. Guisado-Vasco P, Cano-Megías M, Carrasco-de la Fuente M, Corres-González J, Matei AM, González-Albarrán O. Clinical features, mortality, hospital admission, and length of stay of a cohort of adult patients with diabetic ketoacidosis attending the emergency room of a tertiary hospital in Spain. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2015;62(6):277-84.
125. Yılmaz FH, Yuca SA, Vatansev H, Cimbek EA, Şen Y, Yılmaz İ, et al. Heart-type fatty acid binding protein level as a tool in identification of early cardiac effects of diabetic ketoacidosis. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017;9(2):118.
126. Konstantinov NK, Rohrscheib M, Agaba EI, Dorin RI, Murata GH, Tzamaloukas AH. Respiratory failure in diabetic ketoacidosis. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(8):1009.
127. Stenzel KH, Dougherty JC, Scherr L, Lubash GD. Diabetic keto acidosis: Dissociation of plasma potassium levels and electrocardiographic abnormalities. *Jama*. 1964;187(5):372-3.
128. Sharieff GQ, Rao SO. The pediatric ECG. *Emergency Medicine Clinics*. 2006;24(1):195-208.
129. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007;119(3):535-43.
130. Kuppermann N, Park J, Glaser N. Prolonged QT Interval Corrected for Heart Rate During Diabetic Ketoacidosis in Children: Psychological Stress Could Be Another Explanation—Reply. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2009;163(1):92-3.
131. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(7):349-62.
132. Ensari Delioğlu EN. Diyabetik Olgularda Sfingolipid Metabolizmasındaki Değişikliklerin Katarakt Operasyonu Sonrası Makula Kalınlığına Etkisi: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2018.

133. Moritz E, Wegner D, Groß S, Bahls M, Dörr M, Felix SB, et al. Reference intervals for serum sphingosine-1-phosphate in the population-based Study of Health in Pomerania. *Clinica Chimica Acta*. 2017;468:25-31.
134. Chen W, Lu H, Yang J, Xiang H, Peng H. Sphingosine 1-phosphate in metabolic syndrome. *International journal of molecular medicine*. 2016;38(4):1030-8.
135. Kowalski GM, Carey AL, Selathurai A, Kingwell BA, Bruce CR. Plasma sphingosine-1-phosphate is elevated in obesity. *PloS one*. 2013;8(9):e72449.



8. TABLOAR DİZİNİ

Tablo 1. İnsülin tipleri.....	6
Tablo 2. Tip 1 Diyabet Komplikasyonları	7
Tablo 3. Diyabetik ketosidozunun derecelendirilmesi.....	9
Tablo 4. DKA li ve Sağlıklı Grupların Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması....	28
Tablo 5. DKA li ve Sağlıklı Grupların Biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması....	29
Tablo 5. DKA li ve Sağlıklı Grupların Biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması (devam)	30
Tablo 6. DKA'lı Hasta Grubu İçin Ölçülen Diğer Biyokimyasal değerler.....	31
Tablo 7. DKA'lı Hasta Grubu İçin Semptomatik Özellikler	32
Tablo 8. Sphingozin-1 Fosfat değerlerinin Hasta Gruplarına Göre Karşılaştırılması...	32
Tablo 9. Hasta DKA'lı Grupta EKG değerlerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 10. Tanı çeşidine göre tanımlayıcı ve klinik özelliklerin karşılaştırılması	34
Tablo 11. Tanı çeşidine göre semptomatik özelliklerin karşılaştırılması	35
Tablo 12. Tanı çeşidine göre EKG değerlerinin Karşılaştırılması*	36
Tablo 13. Kız ve Erkeklerde Tanı Çeşidi ile DKA Hastalık Ağırlık Gruplarının Karşılaştırılması.....	37
Tablo 14. Kız ve Erkeklerde Tanı Çeşidi Gruplarına Göre Sphingozin 1 Fosfat ve HbA1C değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 15. Hastalık Ağırlığına Göre EKG Değerlerinin Karşılaştırılması*	38
Tablo 16. Hasta, Kontrol ve Tüm Grupta Sphingozin-1 Fosfat değerlerinin diğer değişken değerleri ile korelasyonu	39
Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarına göre Sphingozin -1 Fosfat için ROC Eğrisi analiz sonuçları.....	40
Tablo 18. Sphingozin 1 Fosfat cutoff değerine göre karşılaştırmalar	41

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ekg İntervalı	14
Şekil 2. (Sfingolipid metabolizmasının şeması)	17
Sekil 3. Sfingozin-1-Fosfat metabolizması enzimleri SM: Sfingomiyelin, SMase: Sfingomiyelinaz, Cer: Seramid, CDase: Seramidaz, Sph: Sfingozin, SphK: Sfingozin kinaz, S1Pase: Sfingozin 1 fosfataz, S1PL: Sfingozin 1 liyaz, P-Eth: Etanolaminfofat, Hex: Heksadekenal.	17
Şekil 4. S1P metabolik yolu	19
Şekil 5. Sfingozin-1-fosfat'ın hücre içi etkileri	19
Şekil 6. S1P spesifik reseptörleri ve fonksiyonları	20

10. GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Sphingozin 1 Fosfat için ROC Eğrisi	41
--	----



11. EKLER DİZİNİ

Ek-1. Etik Kurulu Karar Formu	72
Ek-2. İntihal Raporu	73

