

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK KETOASİDOZ TANILI ÇOCUK
HASTALARDA ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİD
VE KOPEPTİN DÜZEYLERİNİN SERUM
OSMOLALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr.Şeyda KARAHAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr.Zerrin ORBAK

ERZURUM – 2022

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Diyabetes Mellitus Tanımı	2
2.2 Tip 1 Diyabetes Mellitus	2
2.2.1 Epidemiyoloji	2
2.2.2 Etiyoloji ve Patogenez	2
2.2.3 Diyabetin Tanı Kriterleri	3
2.2.4 Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Klinik	4
2.2.5 Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Tedavi	4
2.2.6 Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları	5
2.3 Diyabetik Ketoasidoz	5
2.3.1 Diyabetik Ketoasidoz Tanı Kriterleri	6
2.3.2 Diyabetik Ketoasidoz Patofizyolojisi	6
2.3.3 Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi	8
2.4 Serum Osmolaritesi – Osmolalitesi	9
2.5 Kopeptin	10
2.6 Atrial Natriüretik Peptid	11
2.7 Renin - Anjiotensin – Aldosteron Sistemi	12
3. MATERYAL VE METOD	13
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR.....	34
7. KAYNAKLAR.....	35
EK -1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTALARIN LİSTESİ	39

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.....	16
Tablo 2. Hastaların kan sonuçlarına göre veriler.....	16
Tablo 3. Hastaların ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerlerinin ketoasidozda ve tedavisi sonrası değerlerinin karşılaştırılması.....	17
Tablo 4. Yeni tanı alan DM hastaların ANP, kopeptin, renin, ve aldosteron değerlerinin ketoasidoz tablosunda ve tedavisi sonrası karşılaştırılması.....	18
Tablo 5. Tedavi öncesi ANP, kopeptin, aldosteron ve renin düzeyleri arasındaki korelasyona ait istatistiksel veriler.....	22
Tablo 6. Hastaların ketoasidoz anındaki ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerlerinin ozmolalite değerleri ile ilişkisine ait veriler.....	26
Tablo 7. Hastaların ketoasidoz anındaki ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerlerinin glukoz değeri ile ilişkisine ait veriler	26
Tablo 8. Hastaların ketoasidoz anındaki ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerlerinin düzeltilmiş sodyum değeri ile ilişkisine ait veriler	27
Tablo 9. Hastaların ketoasidoz tedavisi sonrası ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerlerinin glukoz değeri ile ilişkisine ait veriler	27
Tablo 10. Ağır ve orta-hafif DKA hastaların ketoasidoz tablosunda iken ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerlerinin karşılaştırılması	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası ANP değerlerine ait grafik.....	18
Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası kopeptin değerlerine ait grafik.....	19
Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrası renin değerlerine ait grafik.....	20
Şekil 4. Tedavi öncesi ve sonrası aldosteron değerlerine ait grafik.....	21
Şekil 5. Hastaların tedavi öncesi serum ANP ve kopeptin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği....	22
Şekil 6. Hastaların tedavi öncesi serum ANP ve renin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.....	23
Şekil 7. Hastaların tedavi öncesi serum kopeptin ve renin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği....	24
Şekil 8. Hastaların tedavi öncesi serum ANP ve aldosteron düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği....	25

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

ANP: Atrial Natriüretik Peptid

BNP: B Tipi Natriüretik Peptid

CNP: C Tipi Natriüretik Peptid

DM: Diabetes Mellitus

HLA: Human Lökosit Antijen

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

Na: Sodyum

K: Potasyum

Cl: Klor

P: Fosfor

BUN: Kan Üre Nitrojen

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

KCL: Potasyum Klorür

ADH: Anti Diüretik Hormon

AVP: Arijinin Vazopressin

AMI: Akut Miyokard İnfarktüs

RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

AT 1: Anjiotensin II Tip 1

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nın saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tezimin proje ve fikir yapısını hazırlayan, yöneticiliğini üstlenen, yoğun çalışma temposu içerisinde bana vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım çok sevgili, kıymetli tez danışman hocam Prof. Dr. Zerrin ORBAK'a

Tez çalışmamda hastalardan topladığım numunelerin saklanması ve çalışılmasında katkıları olan Doç. Dr. Nurinnisa Öztürk'e ve Biyokimya Anabilim Dalı'na

Tez çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma

Uzmanlık eğitimim sırasında ve hayatımın her döneminde yanımda olan, beni koşulsuz destekleyen, böyle bir aileye sahip olduğum için gurur duymamı sağlayan canım babam Osman Karahan, canım annem Sema Karahan, sevgili ablam Burcu Akbaş ve sevgili kardeşlerim Oğuzhan Karahan ve Hayat Karahan'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

DIYABETİK KETOASİDOZ TANILI ÇOCUK HASTALARDA ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİD VE KOPEPTİN DÜZEYLERİNİN SERUM OSMOLALİTE İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Diyabetik ketoasidoz insülin yokluğu veya eksikliği ve kontrinsüliner hormonların artışı ile oluşan başta karbonhidrat olmak üzere protein, yağ, elektrolit ve su düzenindeki bozulma sonucu ortaya çıkan metabolik bir hadisedir. Atrial Natriüretik peptid (ANP), kopeptin, renin ve aldosteron vücut sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ve kan basıncının kontrolünde önemli rol almaktadır. Bu çalışmada çocuk endokrinoloji kliniğinde takip edilen diyabetik ketoasidoz tanılı çocuk hastalarda ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeylerinin rehidratasyon ve insülin tedavisi öncesi ile sonrası değişiminin araştırılması böylece elde edilen sonuçların diyabetik ketoasidoz fizyopatolojisine ışık tutması planlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmamız prospektif bir çalışma olup diyabetik ketoasidoz tanısı ile kliniğimizde takip edilen 31 hastanın serum osmolalitesi serum sodyum ve plazma glukoz düzeyleri ve dehidratasyon derecesi ile rehidratasyon ve insülin tedavisine bağlı olarak ANP, kopeptin, renin ve aldosteron düzeylerinin dinamik değişimi değerlendirildi. Rutin biyokimya parametreleri olan serum Na, ozmolarite, glukoz, renin ve aldosteron düzeyleri rutin hasta değerlendirmede kullandığımız parametreler olup sonuçlar kaydedildi. Serum ANP ve kopeptin düzeyleri ticari olarak satın alınarak ELİSA kitleri ile Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya alt yapı imkanları kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 6'sı eski tanı ve 25'i yeni tanı idi. Olguların 18'i kız, 13'ü erkek cinsiyete sahipti. Hastaların ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri ketoasidoz tanısı aldıklarında ve tedaviden sonra olmak üzere iki kez ölçüldü. Bulgulara göre her dört parametreninde tedavi sonrası istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değiştiği görüldü ($p=0,001$). Atrial natriüretik peptid istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artarken, diğer parametrelerin tedavi sonrası istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düştüğü saptandı. Diyabetik ketoasidoz tablosuyla başvurup yeni tanı alan Diyabetes Mellitus'lu hastaların ($n=25$) tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron değerleri ve anlamlılık düzeyleri incelendiğinde ise tüm hastaların dahil edildiği gruplandırmada elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde serum ANP düzeyi tedavi sonrası istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artarken ($p=0,001$), diğer parametrelerin tedavi sonrası istatistiksel açıdan anlamlı olarak düştüğü ($p=0,001$) saptandı. Hastaların diyabetik ketoasidoz anındaki ANP, kopeptin, renin ve aldosteron düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; ANP ile kopeptin, ANP ile renin, ANP ile aldosteron arasında negatif yönde istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Ek olarak kopeptin ve

renin arasında da pozitif yönlü istatistiksel açıdan ileri derece de anlamlı bir korelasyon saptanmıştı ($p<0,001$). Ketoasidoz tanı anında alınan kan değerlerinden ANP, kopeptin, renin, aldosteron ve ozmolalite arasındaki korelasyon incelendiğinde ise hastaların ozmolalite değerleri ile sadece ANP değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon görüldü ($p=0,031$). Ketoasidoz tedavisiyle ozmolalite değerlerinin istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0,667$, $p<0,001$). Çalışmaya dahil edilen hastaların ketoasidoz tanısı aldığı anda serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri ile glukoz değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde hastaların serum glukoz değeri ile serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların ketoasidoz tanısı aldığı sırada alınan serum örneklerindeki ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri ile düzeltilmiş sodyum değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde sadece düzeltilmiş sodyum değeri ile serum ANP değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı zayıf ilişki saptandı ($r= 0,357$, $p=0,048$). Çalışmaya dahil edilen hastaların ketoasidoz tedavisinden sonra serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri ile serum glukoz değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise serum glukoz düzeyleriyle serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. Çalışmaya dahil edilen diyabetik ketoasidozlu olgular pH değerlerine göre hafif-orta ve ağır ketoasidoz olarak gruplandırıldığında serum ANP ve kopeptin değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı ancak renin ve aldosteron değerlerinin ise ağır diyabetik ketoasidoz tablosunda daha yüksek olduğu belirlendi

Sonuçlar: Çalışmamızda ANP, kopeptin, renin ve aldosteron düzeylerinin ketoasidoz tanı anında ve tedavi sonrasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değiştiği görüldü. Diyabetik ketoasidoz sırasında su regülasyonunun patofizyolojisine kopeptin yeni bir bakış açısı sağlamaktadır. Kopeptin, AVP sekresyonunun güvenilir bir belirteci olabilir ve klinik rutinde dolaşımdaki AVP düzeylerinin ölçülmesinde AVP'nin yerini alabilir. Hem renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) hem de vazopressin sistemi (VS), diyabetik ketoasidoz sırasındaki hemodinamik bozuklukta rol oynar. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda renin aldosteron ve kopeptin düzeyleri başlangıçta yüksektir. Serum kopeptin düzeyi ve salgılanması serum sodyum konsantrasyonu tarafından yönlendirilmez.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ketoasidoz, atrial natriüretik peptid, kopeptin, renin, aldosteron, serum ozmolalite

ABSTRACT

IN PEDIATRIC PATIENTS WITH DIABETIC KETOACIDOSIS ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE AND COPEPTIN LEVELS RELATIONSHIP WITH SERUM OSMOLALIT

Aim: Diabetic ketoacidosis is a metabolic event that occurs as a result of the absence or deficiency of insulin and the increase in contrinsuliner hormones, resulting in disruption of protein, fat, electrolyte and water regulation, especially carbohydrates. Atrial Natriuretic peptide (ANP), copeptin, renin and aldosterone play an important role in maintaining body fluid and electrolyte balance and controlling blood pressure. In this study, it was planned to investigate the changes in ANP, copeptin, renin, aldosterone levels before and after rehydration and insulin therapy in pediatric patients with a diagnosis of diabetic ketoacidosis followed in the pediatric endocrinology clinic, so that the results obtained will shed light on the pathophysiology of diabetic ketoacidosis.

Materials and Methods: Our study is a prospective study and we evaluated the serum osmolality, serum sodium and plasma glucose levels and the degree of dehydration, and the dynamic changes of ANP, copeptin, renin and aldosterone levels due to rehydration and insulin therapy in 31 patients who were followed up in our clinic with the diagnosis of diabetic ketoacidosis. Serum Na, osmolality, glucose, renin and aldosterone levels, which are routine biochemistry parameters, are the parameters we use in routine patient evaluation and the results were recorded. Serum ANP and copeptin levels were determined commercially using ELISA kits and Medical Biochemistry infrastructure facilities of Atatürk University Health Research and Application Center.

Results: Of the patients included in the study, 6 were old diagnoses and 25 were new diagnoses. Eighteen of the cases were female and 13 were male. ANP, copeptin, renin, aldosterone levels of the patients were measured twice, at the time of diagnosis of ketoacidosis and after treatment. According to the findings, it was observed that all four parameters changed statistically significantly after the treatment ($p=0,001$). While ANP increased statistically significantly, other parameters were found to decrease statistically significantly after treatment. When the serum ANP, copeptin, renin, aldosterone values and significance levels of the newly diagnosed Diabetes Mellitus patients ($n=25$) who applied with the diabetic ketoacidosis table were examined, the serum ANP level was statistically significant after the treatment, similar to the results we obtained in the grouping that included all the patients. While it increased significantly ($p=0,001$), other parameters decreased statistically significantly ($p=0,001$) after treatment. When the correlation between the ANP, copeptin, renin and aldosterone levels of the patients at the time of diabetic ketoacidosis was examined; There was a statistically

significant negative correlation between ANP and copeptin, between ANP and renin, and between ANP and aldosterone. In addition, there was a statistically significant positive correlation between copeptin and renin ($p<0,001$). When the correlation between ANP, copeptin, renin, aldosterone and osmolality, which are blood values taken at the time of diagnosis of ketoacidosis, was examined, a statistically significant positive correlation was observed between the osmolality values of the patients and only the ANP values ($p=0,031$). Statistically significant negative correlation was found between ketoacidosis treatment and osmolality values ($r=-0,667$, $p<0,001$). When the correlation between ANP, copeptin, renin, aldosterone and osmolality, which are blood values taken at the time of diagnosis of ketoacidosis, was examined, a statistically significant positive correlation was observed between the osmolality values of the patients and only the ANP values ($p=0,031$). Statistically significant negative correlation was found between ketoacidosis treatment and osmolality values ($r=-0,667$, $p<0,001$). When the patients included in the study were diagnosed with ketoacidosis, when the relationship between serum ANP, copeptin, renin, aldosterone levels and glucose levels was examined, it was seen that there was no statistically significant relationship between serum glucose levels and serum ANP, copeptin, renin, aldosterone levels. When the correlation between the ANP, copeptin, renin, aldosterone levels and the corrected sodium values in the serum samples taken from the patients included in the study at the time of the diagnosis of ketoacidosis, a statistically significant weak correlation was found only between the corrected sodium value and the serum ANP values ($r= 0,357$, $p=0,048$). . When the relationship between serum ANP, copeptin, renin, aldosterone levels and serum glucose values of the patients included in the study was evaluated after ketoacidosis treatment, no statistically significant relationship was found between serum glucose levels and serum ANP, copeptin, renin, aldosterone levels. When the patients with diabetic ketoacidosis included in the study were grouped as severe and mild-moderate ketoacidosis according to pH values, it was determined that there was no significant difference between the two groups in terms of serum ANP and copeptin values, but renin and aldosterone values were higher in severe diabetic ketoacidosis.

Results: In our study, it was observed that ANP, copeptin, renin and aldosterone levels changed statistically significantly at the time of diagnosis of ketoacidosis and after treatment. Copeptin provides a new perspective on the pathophysiology of water regulation during DKA. Copeptin may be a reliable marker of AVP secretion and may replace AVP in measuring circulating AVP levels in clinical routine. Both the renin angiotensin aldosterone system (RAAS) and the vasopressin system (VS) are involved in the hemodynamic impairment during diabetic ketoacidosis. Renin aldosterone and copeptin levels are initially elevated in patients with diabetic ketoacidosis. Serum copeptin level and secretion are not driven by serum sodium concentration.

Keywords: Diabetic ketoacidosis, atrial natriuretic peptide, copeptin, renin, aldosterone, serum osmolality

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik ketoasidoz diyabetin hayatı tehdit eden akut komplikasyonlarındanr. Diyabetik ketoasidozda insülin eksikliği ve insülin karşıtı hormonların artışı sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ve metabolik asidoz ve ketozis birlikteliği söz konusudur. Serum insülini yetersiz, insülin karşıtı hormonlar ise artmıştır. Glukozun aşırı yapımı (glukoneogenez glukojenoliz) ve periferde glukoz kullanımının bozulması hiperglisemi ve hiperosmolalite ile sonuçlanır. Yağ dokusunda lipoliz, kas dokusunda proteoliz artar. Lipoliz sonucu oluşan serbest yağ asitleri karaciğerde ketogenez ile keton cisimciklerine dönüşür. Lipoliz ve ketogenez ise ketonemi ve metabolik asidoza neden olur. Tüm bu kısır döngü sonucunda süreç serebral oksijen kullanımında azalma, beyin fonksiyonunda bozulma ve komaya ilerler.

Hiperosmolalite ve hipotansiyon durumunda jukstaglomerüler hücrelere ulaşan sodyum (Na) ve klor (Cl) miktarı düşüklüğü böbrekteki renin salınımını uyarır. Renin, anjiotensinojenden anjiotensin I oluşumunu uyarır. Anjiotensin I ise anjiotensin converting enzim etkisi ile anjiotensin II ye dönüşür. Anjiotensin II vazokonstriktör bir ajan olup kan basıncını artırır. Anjiotensin II aynı zamanda adrenal korteksten aldosteron salınımını uyararak renal tübüllerden sodyum ve su geri Emilimi artırır. Sonuç olarak vücuttaki su miktarı ve dolayısıyla kan basıncı artar.

ANP güçlü bir vazodilatördür. Kalp kası hücreleri tarafından salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. Vücut su, sodyum, potasyum ve adipoz doku hemostazında etkili olup kalbin atriumlarında bulunan kas hücreleri tarafından yüksek kan hacmine cevap olarak salgılanır. ANP dolaşım sisteminde suyu azaltarak, plazma sodyum konsantrasyonunu düşürerek ve yağ yükünü azaltarak kan basıncını düşürür. ANP aldosteron hormonuna tam olarak zıt etki gösterir. Aldosteron böbreklerden Na tutulumunu sağlarken ANP sodyum atılımına sebep olur.

Sıvı hemostazında etkili bir diğer önemli ajan arjinin vazopressindir (AVP). AVP düzeyi serum osmolalitesine göre değişkenlik gösterdiğinden miktarını ölçmek zordur. Ancak AVP öncülü olan 39 aminoasitten oluşan kopeptin stabil ve duyarlı bir markerdir. Dehidratasyon ve osmolalite artışı, arjinin vazopressin dolayısıyla kopeptin salınımı için önemli etkenlerdir. Böylece poliüri polidipsi durumlarını tanımlamada kopeptinin daha güvenilir bir ajan olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada diyabetik ketoasidoz tanılı çocuk hastalarda ANP, kopeptin, renin ve aldosteron düzeylerinin rehidratasyon ve insülin tedavisi öncesi ile sonrası değişiminin araştırılması böylece ANP, kopeptin, renin ve aldosteron düzeylerindeki değişikliklerin diyabetik ketoasidoz fizyopatolojisine ışık tutması planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanım

Diyabetes mellitus (DM), insülin hormonunun salgısında ve/veya etkisindeki hatalar sonucu meydana gelen, hiperglisemi ile seyreden endokrin ve metabolik bir hastalıktır (1). Tip 1 diyabet çocukluk ile ergenlik döneminde en sık görülen diyabet tipidir (2). Etyolojik açıdan diabetes mellitus beş grupta incelenir: Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, yenidoğan diyabeti, gestasyonel diyabet, diyabetin diğer spesifik nedenleri şeklindedir (1).

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet pankrensta bulunan beta hücrelerinin yıkımı sonucu meydana gelen ve genetik açıdan duyarlı kişilerde gelişen T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır (3).

2.2.1 Epidemiyoloji

Tip 1 DM, 20 yaşın altındaki diyabet vakalarının % 85 ini, bütün diyabet vakalarının ise yaklaşık olarak %5-10 unu oluşturmaktadır (4). On beş yaş altı 542.000 kişi tip 1 DM hastalığına sahip olmakla birlikte bu sayı her yıl %3 oranında artmaktadır (5). Tip 1 DM en sık pubertal dönem ve 5-7 yaş aralığı çocuklarda görülmektedir (6).

2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez

Tip 1 DM, otoimmün, genetik ve çevresel faktörlerin etyolojide rol aldığı çok yönlü bir patogeneze sahiptir (7) .

Genetik faktörler:

Tip 1 DM birden çok faktörün sebep olduğu ve birçok genin hastalık ile ilişkili bulunduğu bir hastalık olmakla birlikte genetik yatkınlığa katkı sağlayan en önemli genler 6. kromozomun kısa kolundaki human lökosit antijen (HLA) kompleksi sınıf II lokusunda bulunmaktadır (8).

Çevresel faktörler:

Tip 1 diyabet genetik açıdan duyarlı kişilerde görülen otoimmün hastalık olmasına rağmen genetik olarak yatkın kişilerin çok az bir kısmında Tip 1 DM hastalığı oluşmaktadır. Bu da hastalığın oluşumunda farklı etkenlerinde rol aldığını göstermektedir. Viral enfeksiyonlar, toksinler, besinler, stres gibi çevresel etkenlerin katkısı ile otoimmünite tetiklenmekte ve hastalık oluşmaktadır (9).

Otoimmünite:

Otoimmünitenin Tip 1 DM gelişiminde rol aldığı 20. yüzyıldan beri bilinen bir durumdur. Gerek çevresel gerekse genetik faktörlerin etkisi ile otoimmün süreç başlar ve bu süreçte insülin salgılayan pankreas beta hücreleri hasar görür (10). Bu hasar devam edip hücrelerin büyük bir kısmı harap olduğunda klinik semptomlar ortaya çıkar. Tip 1 DM tanılı vakalarda tespit edilen 4 önemli antikor; transmembran protein tirozin fosfataz antikorları, insülin otoantikorları, adacık hücresi antikorları, glutamik asit dekarboksilaz antikorlarıdır (11).

2.2.3. Diyabetin Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı aşağıda bulunan ve Amerikan Diyabet Birliği tarafından ilan edilmiş olan maddelerden herhangi birisinin kişide görülmesi ile konulabilir (12).

1. Açlık kan şekeri düzeyi (en az sekiz saat kalori almamış olmak) ≥ 126 mg/dl olması,
2. Rasgele bakılan kan şekeri düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması ve diyabetin klasik semptomlarının (poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik) buna eşlik etmesi,
3. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2.saat kan şekeri düzeyi ≥ 200 mg/dl olması, (1,75 gr/kg max 75gr glukoz yüklenmeli)

4. Glikolize Hemoglobin (HbA1c) $\geq$ %6.5 olması. (Tek başına tanı koymak için tartışmalıdır. Glikolize bir hemoglobin olan HbA1c'nin %6,5 altında olması diyabet tanısını ekarte ettirmemektedir.)

HbA1c değeri %5,7 ile %6,4 arasında bir değer olması durumunda OGTT yapılması gerekmektedir (18).

Tanının kesinleştirilmesi için testlerin tekrar edilmesi gereken durumlar:

Stres, akut enfeksiyon, travma anında tespit edilen kan şekeri yüksekliği,

Hiçbir klinik semptom yok iken tesadüfen tespit edilen kan şekeri düzeyi yüksekliği,

Tipik olmayan klinik bulgular gibi durumlarda kan şekeri takibi yapıp testler tekrarlanmalıdır (12).

2.2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Klinik

Tip 1 DM da hastalar çok su içme, çok idrara çıkma, gece idrara çıkma, çok yemek yeme isteği, kilo kaybı, iştahsızlık gibi şikayetlerle başvururlar. Şikayetlerin görülme süresi hastadan hastaya değişmekle birlikte genellikle bir aydan kısadır. Ebeveynler tarafından hafif semptomları olan çocukların belirtileri tespit edilemeyebilir (10). Piyojenik deri enfeksiyonları yada adolesan kızlarda yineleyen vajinit hastalığın ilk semptomu olabilir. Tip 1 DM hastalarının yaklaşık üçte biri ise diyabetik ketoasidoz (DKA) semptomları ile müracaat edip tanı almaktadır. DKA semptomları ise Tip 1 DM klinik belirtilerinin yanında dehidratasyon, nefeste aseton kokusu, derin ve hızlı solunum (kussmaul solunum), asidoz, bilinç bozukluğu, derin uyku halinin görülmesidir (13).

2.2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Tedavi

Tip 1 DM tedavisinde hedeflerimiz, kan glukoz seviyesini diyabet için belirlenmiş aralıkta tutabilmek, klinik belirtileri hafifletmek, büyüme ile gelişmenin normal bir şekilde seyrini sağlamak, ruh sağlığını korumak, hastalık ile beraber görülebilen Hashimoto tiroiditi, çölyak gibi otoimmün hastalıkların erken teşhisini koymak ve gelişecek komplikasyonları önlemektir. Bunun için metabolik kontrol zorunludur (14). Adölesan dönemde kan şekeri düzeylerinin kontrol altına alınmasının yetişkin dönemde görülebilecek vasküler komplikasyonları önlediğini ayrıca hayat standartını artırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (15). Hastalığın tedavisinde insülin kullanılır. Ancak bununla birlikte birçok faktör de tedavide rol almaktadır. İnsülin tedavisinin yanında hasta ve ailesine hastalığı yönetebilme kabiliyeti

sağlayacak geniş kapsamlı eğitim, beslenme, spor aktiviteleri, psikolojik danışmanlık konusunda bilgi desteği sağlanmalıdır. Diyabet tedavisi bir ekip ile beraber sürdürülmelidir ve bu ekipte pediatrik endokrinoloji uzmanı, diyetisyen, diyabet hemşiresi, psikolog bulunmalıdır (14).

2.2.6. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Tip 1 DM 'un komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak iki ayrı grupta toplanabilir. Adölesan ve çocuk hastalarda en sık akut komplikasyonların görüldüğü ve bunların sıklıkla hipoglisemi, hiperglisemi, DKA, psikiyatrik bozukluklar olduğu bildirilmektedir (16). Kronik komplikasyonların patogenetik bozuklukları çocukluk döneminde başlamasına rağmen bu komplikasyonların hastalar üzerinde semptom olarak görülmesi erişkin yaştan önce nadirdir. Kronik komplikasyonlar nefropati, nöropati, retinopati gibi mikrovasküler ve hipetansiyon, ateroskleroz, periferik damar hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar gibi makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki grupta incelenebilir. Diyabetes mellitusun mortalite ile morbiditesinden asıl olarak uzun dönem kronik komplikasyonların sorumlu olduğu görülmektedir. Komplikasyonların erken tanınip tedbir alınması için hastaların takiplerinin uzun yıllar düzenli olarak yapılması önem taşımaktadır (17).

2.3. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz, pankreas beta hücrelerinden salınan insülin hormonunun tam yada kısmi eksikliği ve karşıt düzenleyici hormonların artışına bağlı olarak dehidratasyon, metabolik asidoz, yüksek kan şekeri düzeyinin görüldüğü ve elektrolit bozukluklarının tabloya eşlik ettiği yaşamı tehdit eden akut metabolik komplikasyondur (18). Çocuk ve adölesanlarda Tip 1 DM'un hastaneye yatışını en çok gerektiren komplikasyonu olarak DKA karşımıza çıkmaktadır (19). DKA aynı zamanda hastanede yatış süresinin uzun, yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu bir komplikasyondur. Tedavi yaklaşımlarındaki gelişmelerin artmasına rağmen Tip 1 DM 'un en önemli morbidite ve mortalite nedeni DKA 'dur. Tip 1 DM 'lu hastalarda mortalitenin üçte ikisini DKA oluşturmakla beraber bu vakaların %57-87 'sinden beyin ödemi sorumlu tutulmaktadır (20). Tip 1 DM'lu vakaların %15-67'sinde tanı anında DKA mevcuttur. Hastaların tanı sonrası dönemlerinde ise DKA görülme sıklığı her hasta için yılda %1-10'dur. Bu oran adölesanlarda, kan şekeri regüle edilemeyenlerde, psikolojik problemleri olan ve sosyoekonomik düzeyi düşük hastalarda artmaktadır (19). Tip 1 DM 'lu hastalarda DKA'un tekrarlama nedenlerinin %75'ini insülinin düzenli

kullanılmaması yada yanlış kullanımı oluşturmaktadır. Beslenme hataları, travma ve enfeksiyonlar ise DKA'nın diğer sebeplerindendir (21).

Ketoasidoz Nedenleri

1. Mutlak insülin yetersizliği
 - Yeni tanı tip 1 DM
 - İnsülin dozunun yapılmaması
2. Relatif insülin yetersizliği
 - Bazı ilaçlar (tiazid diüretikler, adrenarjik agonistler, steroidler)
 - Bazı endokrin bozukluklar (feokromasitoma,hipertroidi)
 - Gebelik
3. İnsüline karşı gelişen direnç
4. İdiopatik

2.3.1. Diyabetik Ketoasidoz Tanı Kriterleri

Diyabetik ketoasidoz tanı kriterleri şunlardır (18):

1. Hiperglisemi: Kan şekerinin 200 mg/dl'den (11 mmol/l) yüksek olması,
2. Metabolik asidoz: Kan gazında $pH < 7,30$ veya $HCO_3 < 15$ mEq/L (15 mmol/l) olması,
3. Ketonemi yada ketonüri:

Ketonemi: Kanda beta hidroksibütirat (BOHB) ≥ 3 mmol/L.

Ketonüri: İdrar ketonunun 2 ve üzerinde pozitif olması.

Diyabetik ketoasidoz kan gazındaki asidozun derecesine göre sınıflandırılır.

Hafif DKA: Kan gazında $pH < 7,3$ yada $HCO_3 < 15$ mmol/L olması.

Orta DKA: Kan gazında $pH < 7,2$ yada $HCO_3 < 10$ mmol /L olması.

Ağır DKA: Kan gazında $pH < 7,1$ yada $HCO_3 < 5$ mmol /L olması (22).

2.3.2. Diyabetik Ketoasidoz Patofizyolojisi

Diyabetik ketoasidoz insülin yokluğu veya eksikliği ve kontrinsüliner hormonların artışı ile oluşan başta karbonhidrat olmak üzere protein, yağ, elektrolit ve su düzenindeki bozulma sonucu ortaya çıkan metabolik bir hadisedir (22).

Karbonhidrat metabolizması: İnsülin eksikliği veya yokluğuna bağlı glukoz kullanımının hücresel düzeyde bozulması ve kontrinsüliner hormonların artışına bağlı olarak glukoneogenez,

glukojenoliz aracılığı ile artan glukoz üretimi hiperglisemiye sebep olur. Ketoasidozun ana mekanizması olan glukoneogenez esas olarak karaciğerde gerçekleşmekle beraber renal glukoneogenez de olmaktadır. Glukagon/insülin artışı karaciğerdeki glukoneogenez enzimlerini artırarak glukoz üretimine yol açar. Glikojenoliz sonucu laktat, lipoliz sonucu gliserol, protein yıkımı sonucu ise alanin ve glutamin düzeyleri yükselir. Artan glukoz glukozun renal eşiğini aşar ve glukozüri gelişir. Glukozüri beraberinde sıvı elektrolit kaybına da sebep olacağından dehidratasyon ve elektrolit imbalansı meydana gelir. Böylece başlangıçta normal olan böbrek fonksiyonları zamanla etkilenir. Aynı zamanda laktat yüksekliği, hiperglisemiden kaynaklanan osmolalite yüksekliği ve asidoz görülür (22).

Protein Metabolizması: Gerek insülin eksikliği gerekse glukagon ve kortizol fazlalığı protein yapımının azalmasına yıkımının artmasına neden olur. Diğer taraftan yıkıma bağlı ortaya çıkan aminoasitler ise glikoneojenezde kullanılır (23).

Lipid ve Keton Metabolizması: İnsülin yetersizliği ve kontrinsüliner hormonların artışı lipoliz ve ketogenezde artışa ve buna bağlı ketonemi ve metabolik asidoz oluşumuna sebep olur (22).

Su ve elektrolit mekanizması: Glikozüriye bağlı osmotik diürez neticesinde başta su olmak üzere sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klor ve fosfor düzeyinde düşme görülür. Tedavi ile birlikte sodyum, potasyum, klor düzeltilirken diğer elektrolitler günler, aylar sonra elektrolit dengesi sağlandıkça düzelmeye başlar (22).

Sodyum: Hiperglisemi ekstrasellüler volümü artırarak dilüsyonel hiponatremiye sebep olmaktadır (yalancı hiponatremi). Bu nedenle DKA da düzeltilmiş sodyum değeri hesaplanmalıdır (24).

Düzeltilmiş sodyum değeri şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$\text{Düzeltilmiş Na}^+ = \text{ölçülen Na}^+ + 1.6 \left[\frac{(\text{Plazma glukoz} - 100)}{100} \right]$$

Serum glukoz değerindeki her 100 mg/dl artış, Na değerini 1,6 mmol/L azalmasına neden olur.

Potasyum: İnsülin eksikliği ve osmolalite artışına bağlı potasyum ekstrasellüler alana geçer. Kusma ise vücuttan potasyum atılımına sebep olabilir. Yine hipovolemiye sekonder ortaya çıkan hiperaldosteronizm potasyum atılımını artırır. Total potasyum düzeyi tüm bunlar neticesinde azalmış olsada başvuru esnasında potasyum yüksek, düşük yada normal olabilir. Tedavide insülin başlanması

potasyumun hücre içine girmesine ve serum potasyum düzeyinin düşmesine sebep olur (25).

Fosfat: Serum fosfat seviyesi, osmotik diürez ile renal atılımın olması ve insülin tedavisiyle intrasellüler alana fosfat geçişinin olmasıyla düşer (26). Hastalarda hipofosfatemi görülür.

Klor: Serum klor seviyesi, tedavide yüksek klor içerikli sıvılarla hidrasyonun sağlanması ve böbreklerden keton atılımının artışı ile renal klor emiliminde artış görülmesiyle artar. Böylece hiperkloremik metabolik asidoz görülebilir (27).

Asit-baz mekanizması: DKA da tedavi ile düzelen, reversible asidoz görülür. İnsülin ketoasit oluşumunu önler, ketoasitlerin metabolize olmasını sağlar; bikarbonat üretir (22). DKA da artmış anyon gaplı metabolik asidoz görülür (28).

2.3.3. Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi

Tedavinin amacı asidoz gelişimini, hidrasyon ile sıvı kaybını, insülin ile ketozisi önlemek, yüksek serum glukoz seviyesini düşürmek, yüksek osmolaliteyi düzeltmek, elektrolit kayıplarını yerine koymak, diyabetik ketoasidoz komplikasyonlarını tanımak ve tedavi etmektir.

İlk adım olarak hasta temel ve ileri yaşam desteği açısından değerlendirilir. Hava yolu açıklığı kontrol edilir. Gerekirse solunum ve dolaşım desteği sağlanır. Monitörize takip edilir. Hastanın bilinci kontrol edilir, ihtiyaç halinde nazogastrik sonda takılarak serbest drenaja alınır. Damar yolu açılır. Sıvı kaybının derecesi hesaplanır. Laboratuvar tetkikleri değerlendirilir. (hemogram, glukoz, BUN, kreatinin, albümin, elektrolitler, kan gazı, HbA1c, kan ve idrar ketonu.)

International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2018 önerisine göre orta DKA %5-7, ağır DKA da ise %7-10 defisit olarak hesaplanmalıdır (91).

Takipte kan şekere saatlik, kan gazı ve elektrolitlere 2-4 saatte bir bakılmalı. Tromboz riski olduğundan santral venöz kateter gerek duyulmadıkça takılmamalıdır (22).

Şokta olmayan ancak ağır dehidrate hastalarda yükleme 10-20 cc/kg dan % 0,9 NaCl en az 1

saatte yapılırken, şokta olan hastalarda 20 cc/kg dan % 0,9 NaCl bolus yüklenir. Doku perfüzyonu düzelmediği takdirde yükleme tekrarlanabilir. Bolus yükleme yalnız şokta olan hastaya yapılır. Yüklemeyle rağmen hipotansiyonu devam eden şokta olan hastalarda inotrop desteği gerekebilir.

Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Diyabetik Ketoasidoz İzlem Rehberi ve Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği Diyabetik Ketoasidoz Tedavi Protokolü önerisi; ilk bir saatte 20 ml/kg serum fizyolojik ile yükleme sonrasında kan şekeri 250 mg/dl'ye düşüncüye kadar (sıvı açığı/48) + saatlik idame hızında litresine 40 mmol potasyum klorür (KCL) eklenmiş serum fizyolojik kullanılmasıdır. Sıvının dekstrozu içeriği kan şekeri takibine göre düzenlenir (29).

İSPAD önerisinde de olduğu gibi ülkemizde de insülin tedavisi mayi yüklemesinden yaklaşık 1-2 saat sonra 3 yaş altındaki çocuklar için 0,05 ünite/kg/saat, 3 yaş üstü için ise 0,1 ünite/kg/saat dozunda olacak şekilde başlanır (29).

Diyabetik ketoasidoz komplikasyonları hipoglisemi, hipokalemi, hipofosfatemi, hiperkloremik metabolik asidoz, sistemik enfeksiyon, intertisyel akciğer ödemi, beyin ödemi, pnömotoraks, akut solunum sıkıntısı sendromu, aspirasyon pnömonisi, pnömomediastinum, dissemine intravasküler koagülasyon, beyin kanaması, derin venöz tromboz, serebral tromboz, rabdomyoliz, akut böbrek yetmezliği, akut pankreatit, barsak nekrozu şeklinde görülebilir (18).

2.4. Serum Osmolaritesi – Osmolalitesi

Osmolarite, bir litre su içerisinde bulunan ozmotik aktif partikül yoğunluğu olup birimi mOsm/L' dir. Osmolalite ise bir kg su içerisinde bulunan osmotik aktif partikül yoğunluğudur ve birimi mOsm/kg dır (30). Osmolalite osmotik basıncın daha iyi göstergesi olmasına karşın kilogram ve litre arasında çok az bir fark olduğu için vücut sıvıları gibi derişimi düşük sıvılarda osmolalite ve osmolarite aynı anlamda kullanılabilir (31). Osmolalite osmometre ile laboratuvarında ölçülürken, osmolarite farklı formüllerden yararlanılarak hesaplanır (32). En çok kullanılan formül şu şekildedir;

Serum osmolaritesi (OSM(mOsm/L)= 2x serum sodyum(mEq/L) + kan üre azotu (mg/dl) /2,8+ glukoz(mg/dl)/18 (33).

Serum osmolalitesi ise şu şekilde hesaplanır;

Serum osmolalitesi $OSM (mOsm/kg) = 1,86 \times (Na) + Glukoz (mg/dl)/18 + kan \text{ üre azotu } (mg/dl)/2,8$

Plazma osmolaritesinin normal değeri 280-290mOsm/kg dır ve vücut sıvılarının hepsinde aynıdır (34). Osmolalite çeşitli durumlarda artıp azalabilir. Vücut sıvı kaybettiğinde osmolalite artarken, fazla sıvı alımı durumlarında azalır. Birim hacim başına plazma suyunu düşüren fizyolojik ve patolojik durumlar olabildiği için osmolaliteyi kullanmak gerekmektedir. Osmolalite de meydana gelen değişikliklere bağlı olarak bazı sistem ve hormonlar aktive olur. Vücut sıvı dengesinde önemli role sahip olan Anti diüretik hormonun (ADH) uyarımında en etkili faktörler plazma osmolalitesi ve serum Na değeridir (35) (36-38). Sağlıklı bireylerde serum osmolalitesi artışı ön hipotalamusta osmolaliteye duyarlı nöron ve reseptörler tarafından algılanarak arka hipofizden Anti diüretik hormon (ADH) salımına yol açar. ADH böbrek toplayıcı tübül hücrelerindeki V2 reseptörlerine bağlanarak su geri emilimini artırır. Böylece plazma osmolalitesi azalır, idrar konsantrasyonu artar. Hipotalamusta osmolaliteye duyarlı reseptörlerin uyarılması aynı zamanda susama merkezini uyararak sıvı alımında artışa sebep olur. Bir taraftan sıvı kaybı olurken diğer taraftan sıvı alımı olması serum osmolalitesinin normal aralıkta seyretmesini sağlar. Serum osmolalitesi 284 mOsm/kg ın altında seyrettiğinde susuzluk hissi ve ADH salgısı azalarak fazla hidrasyondan kaçınılır (39).

2.5. Kopeptin

Birtakım hastalıkların erken tanı ve tedavisinde yardımcı olabilecek yeni biyomarkarlara gerek duyulmaktadır. Vücut herhangi bir strese karşı karşıya geldiğinde hipotalamo-hipofizer-adrenal aks uyarılarak adrenal bezden stres hormonu kortizol salınımı artar ve buna bağlı plazma kortizol düzeyinde artış görülür. Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen Arjinin vazopressin (AVP) hipotalamik stres hormonlarının en önemlilerindendir. ADH serum osmolalite düzeylerindeki değişikliklere ya da hipovolemiye sekonder hipotalamustan salınan ve osmotik hemostazı kontrol eden nanopeptid yapıda bir hormondur. Endojen stres düzeyini gösteren bu hormonun salınımı angiotensin II, hipovolemi, hipotansiyon, yüksek osmolalite, hipotalamik osmoreseptörler tarafından düzenlenir (40).

Kopeptin, antidiüretik hormonun C terminal kısmında bulunur. 39 amino asitten oluşan bu glikolize peptinin büyük kısmını lösin oluşturmaktadır (41). Kopeptin, ADH' ya göre daha stabil ve duyarlı bir hormondur. Daha kolay saptanır. Ve bu sebeplerden dolayı pratikte kullanımı daha çok tercih

edilmektedir (42).

Yapılan birçok çalışmada plazma kopeptin düzeyinin, akut miyokard infarktüsü (AMI), kalp yetmezliği, alt solunum yolu enfeksiyonları, santral sinir sistemi hastalıkları, sepsis, septik şok, akut dispne, hiponatremi, diabetes insipidus, diabetes mellitus gibi hastalıkların tanı ve pronozu ile ilişkili olabileceği ve yeni çalışmaların yapılmasının gerekliliği bildirilmiştir (43-46).

Literatür taramamızda DKA'lu çocuklarda serum osmolalitesi ile kopeptin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran tek bir çalışma mevcut olup DKA rehidratasyon ve insülin tedavisi ile beraber ve serum osmolalite düzeyinde paralel olarak düşüş olduğu bildirilmiştir (47).

2.6. Atrial Natriüretik Peptid

Atrial natriüretik peptid (ANP), natriüretik peptidler ailesine ait peptid yapılı bir kardiyak hormondur (48). Genellikle sağ atriumda üretilmesine rağmen ventriküler hipertrofi, sol ventrikül fonksiyon kaybı gibi durumlarda ventrikülden de üretim sağlanmaktadır (49). Ayrıca hipotalamus, hipofiz, timüs, adrenal medulla, korpus luteum, gastrointestinal sistem, testis, over gibi kalp dışı birçok organda sentezinde rol almaktadır (50).

ANP dışında diğer natriüretik peptidler beyin veya B tipi natriüretik peptid (BNP) ve C tipi natriüretik peptittir (CNP). ANP gibi BNP de çoğunlukla kalp kası hücreleri tarafından üretilirken, CNP sıklıkla periferik doku ve merkezi sinir sistemi hücreleri tarafından üretilir (50).

Atrial natriüretik peptid , hipertansiyon ve hipervolemiye sekonder salgılanır ve su tuz dengesinin korunması ve kan basıncının düzenlenmesine katkı sağlayan natriürez, diürez, vazodilatatör etkilere sahiptir (50).

Atrial natriüretik peptidin glomerüler filtrasyon hızı, idrar atım hızı, sodyum, potasyum, fosfat, kalsiyum ve magnezyumun renal atılımını artırdığı, idrar osmolalitesini ise azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (51). ANP böbrek glomerüllerinde efferent arterioller direnci artırırken, afferent arteriollerde direnci azaltarak, kapiller hidrostatik basınç artışına sebep olur. Böylece glomerüler filtrasyon hızı ile filtrasyon fraksiyonu artar (52).

2.7. Renin – Anjiotensin – Aldosteron Sistemi

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), böbrek fonksiyonlarının düzenlenmesi, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ve kan basıncının kontrolünde önemli role sahiptir (53). Bu sistemin hız kısıtlayıcı enzimi renindir ve tek substratı da anjiotensinojendir. Anjiotensinojen karaciğer hücreleri tarafından üretilerek sistemik dolaşıma salınır. Osmolalitenin yüksek olduğu, tansiyonun düşük seyrettiği durumlarda böbrek jukstaglomeriler hücreleri tarafından salgılanan renin aracılığıyla anjiotensinojen, anjiotensin I' e dönüştürülür (54, 55) (56). Anjiotensin I, anjiotensin converting enzim (ACE) aracılığıyla anjiotensin II' ye dönüştürülür. Anjiotensin II, böbrek tübüllerinde ve damar düz kas hücrelerinde bulunan anjiotensin II tip 1 (AT 1) reseptörlerine bağlanarak sodyum geri emilimine ve vazokonstriksiyona sebep olur. Böylece kan basıncı yükselir (57). Anjiotensin II, ayrıca adrenal bezde de bulunan AT 1 reseptörüne bağlanarak aldosteron üretimini uyarır. Aldosteron distal nefrondaki mineralokortikoid reseptörünü aktive ederek sodyum geri emilimini artırır (58).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ocak 2021- Ocak 2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğine başvuran 1-18 yaş aralığındaki DKA tanısı alan 31 hasta dahil edildi. Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu TTU-2021-9262 kodu ile desteklendi, Atatürk Üniversitesi etik kurulunun B.30.2.ATA.0.01.00/72 sayısı ile onaylandı.

Hastaneye başvuru anında serum glukoz değeri 200 mg/dl üzerinde, kan gazında pH 7,3 ün altında bikarbonat 15 mmol/L nin altında olan, ketonemi veya orta-ileri derecede (>+2) idrarda keton pozitif saptanan hastalar DKA kabul edildi (91).

Çalışmaya kronik hastalığı olan, ek endokrin hastalığı bulunan, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar dahil edilmedi. Hastaneye başvuru anında DKA kliniği ile diyabet tanısı alan hastalar yeni tanı; Tip 1 DM tanısı daha önce konulmuş takipli hastalar eski tanı kabul edildi. Olguların tamamı Tip 1 DM' du. Vakaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı kayıt altına alındı. Boy uzunluğu (m), çocukların boyu, çıplak ayaklı durumdayken duvara monte edilmiş stadiometre ile ölçüldü. Vücut ağırlığı (kg), çocukların vücut ağırlığı, üzerinde yalnız iç çamaşırları bulunacak şekilde ayakkabısız olarak 100 gr hassasiyetli baskül ile ölçüldü. Ölçümler boyunca baskülün yeri sabit olup; düz bir zemin üzerindeydi. Ölçümler; aynı kişi tarafından yapıldı.

Vücut yüzeyi (m²): Aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\frac{[\text{Vücut ağırlığı (kg) X 4}] + 7}{90 + \text{Kg}}$$

DKA kliniği ile başvuran her hastaya hidrasyon ve intravenöz insülin tedavisinden oluşan takip ve tedavi protokolü uygulandı. Sıvı tedavisi ISPAD 2018 rehberine göre yapıldı (91). Tedavi öncesi serum fizyolojik ile yükleme yapıldıysa infüze edilen serum fizyolojik total mayiden düşüldü. Regüler insülin sıvı tedavisi başladıktan en az 1 saat sonra serum fizyolojik içerisinde ve üç yaş altı çocuklarda 0,05 ünite/kg/saat, üç yaş üstü hastalarda 0,1 ünite/kg/saat dozda olacak şekilde iv verildi.

Hastalar iki saat aralıkla serum glukoz, sodyum, potasyum, klor, fosfor, kan gazı düzeyleri ve 4-6 saat aralıkla idrar keton düzeyi kontrol edilerek takibe alındı. Kan şekeri düzeyi 250 mg/dl'nin altında, kan gazında pH 7,30'un üstünde, bikarbonat 15 mmol/l'nin üstünde, ketonemisi düzelen ve idrarda keton eser veya negatif olması halinde DKA bulgularının düzeldiği kabul edildi. Sıvı ve insülin tedavisi sonlandırılarak subkutan insülin tedavisine geçildi.

Kan örnekleri DKA bulguları ile başvuran toplam 31 hastadan müracaat esnasında ve asidoz tablosu

ve tedaviyi takiben dehidrasyon ve ketoasidoz tablosu düzeltikten sonra olmak üzere iki kez alındı. Antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından biyokimya tüplerine (Becton Dickinson) alınan kan numuneleri 30 dk oda sıcaklığında pıhtılaşmaları sonrası santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. -80°C derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri için serum örnekleri uygun koşullarda çözülmeleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Biyokimyasal Analizler

Serum örneklerinde Kopeptin ve ANP düzeyleri BT LAB marka (sırası ile Kat No: E1129Hu ve E1275Hu Changsheng S RdNanhu dist, Zhejiang, China) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole uyularak Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Tüm numuler çift çalışıldı ve ortalamaları alınarak istatistik analiz yapıldı. Kitlerin intra ve inter assay CV leri sırası ile < %8 ve < %10 idi. Renin düzeyleri DİA Source marka (Kat No: KAPD5125, DRG Instruments GmbH, Germany Frauenberstrabe, Marburg, Almanya) ve Aldosteron düzeyleri DiaMetra marka (Kat No: DCM053-12, Dia. Metra S.r. l. Via Pozzuola, İtalya) Elisa Kitleri ile aynı cihazda analiz edildi. Na, K, düzeyleri Roche Cobas 8000 klinik kimya Analizöründe (Roche Diagnostics (Schweiz) AG, Industriestrasse 7 CH-6343 Rotkreuz, İsviçre) İSE ünitesinde ve Glukoz, Cl, P, BUN, fotometrik yöntemler ile analiz edildi. HbA1c düzeyleri Lifotronic-H9 Hemoglobin Analyzer (HPLC)(Lifotronic Tecnology Co., Ltd, Shenzen, China) cihazında HPLC (High Performance Liquid Chromatography, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) yöntemiyle analiz edildi. Rutin ürogram analiz sonuçları kaydedildi. Ürogram parametreleri hızlı bir şekilde laboratuvara transfer edilerek Iris IQ 200 (Iris Diagnostics Chatsworth, USA) tam otomatik idrar analizöründe analiz edildi. Kan gazı analizleri, ABL 80 FLEX kan gazı analizöründe (Radiometer Medical APS Bronsha, Danimarka) her bir kan gazı parametresi farklı bir yöntem olmak üzere (Potensiometre, Amperometre, Conductometre) rutin laboratuvar cihazlarında analiz edildi. Tüm rutin biyokimya parametreleri toplam analitik hataları, ulusal ve uluslararası izin verilen hata sınırlarını aşmayacak şekilde kalite prosedürleri sağlanarak laboratuvarında çalışılmaktadır.

Araştırmanın Etik Yönu

Veriler toplanırken; muayene öncesi aileleri ile birlikte olgulara çalışma hakkında bilgilendirilme yapılıp, onam belgeleri alındı. Onam alındıktan sonra detaylı muayene ve antropometrik ölçümler yapılıp; sonrasında kan örnekleri alındı. Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu TTU-2021-9262 kodu ile desteklendi, Atatürk Üniversitesi etik kurulunun B.30.2.ATA.0.01.00/72 sayısı ile onaylandı.

Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışma sonuçlarının analiz edilmesinde SPSS 21.0 (IBM) paket programı ve Microsoft Excel 2010 programları kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma, ortanca gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden faydalanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı görsel olarak histogram grafiğinden ve sayısal olarak normallik testleri (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) kullanılarak test edilmiştir. Bağımsız sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında normal dağılım sağlandığında bağımsız örneklemeler t testi, normal dağılım sağlanmadığı durumlarda iki grup varsa Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılım yoksa Kruskal-Wallis testi normal dağılım varsa ANOVA testi, korelasyon için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Acil bölümüne başvuran 18 kız ve 13 erkek olacak şekilde, 6 eski tanı 25 yeni tanı olmak üzere dahil edilme kriterlerini karşılayan çocukların verileri incelendi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de verildi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	N	Min-Max	Ortalama±SS
Ağırlık (kg)	31	8,50-62,10	32,54±16,25
Boy (cm)	31	68,00-167,00	132,15±28,32
Yaş (yıl)	31	1-17	8,74±4,39
BMI	31	12,24-24,94	17,48±3,5

Çalışmaya dahil edilen hastaların Tablo 1’de görüldüğü gibi ortalama ağırlıkları $32,5 \pm 16,2$ kg, ortalama boyları $132,1 \pm 28,3$ cm, yaşları $8,7 \pm 4,3$ yıl, BMI’leri $17,4 \pm 3,5$ olarak bulundu. Hastaların 18’i kız, 13’ü erkek idi. Boy, ağırlık ve BMI’leri incelendiğinde kız ve erkekler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 2’de hastaların tedavi öncesi biyokimyasal verileri verildi. HbA1c düzeyi $13,6 \pm 3$, glukoz değerleri 473 ± 192 mg/dl, sodyum değerleri $133 \pm 5,9$ mEq/L, fosfor değerleri $3,7 \pm 1,4$ mg/dl, klor değerleri $103,2 \pm 6,9$ mEq/l, potasyum değerleri $4,2 \pm 0,7$ mEq/l, BUN değerleri $12,6 \pm 5,2$ mg/dl olarak ölçüldü. Kan gazı parametrelerinden ozmolalite değeri 279 ± 14 mosmol/kg, pH değeri $7,08 \pm 0,13$, HCO_3^- değeri ise $7,8 \pm 3$ mEq/l idi. Bu parametreler cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde erkek ve kızlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi biyokimyasal verileri

Özellikler	N	Min-Max	Ortalama±SS
HbA1c (%)	31	7,20-19,40	13,64±3,06
Glukoz (mg/dL)	31	210,00-1083,00	473,09±192,66
Sodyum (mEq/L)	31	125,00-157,00	133,52±5,94
Fosfor (mg/dL)	31	1,40-8,80	3,76±1,48
Klor (mEq/L)	31	84,00-123,00	103,29±6,92
Potasyum (mEq/L)	31	2,58-6,20	4,28±0,75
BUN (mg/dL)	31	4,60-25,00	12,66±5,20
Ozmolalite (mosmol/kg)	31	257,86-334,30	279,14±14,05
pH	31	6,77-7,29	7,08±0,13
HCO_3^- (mEq/L)	31	2,70-13,20	7,80±3,07

Keton pozitifliği	31	2,00-4,00	
--------------------------	----	-----------	--

Tablo 3'te olguların serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerleri incelendiğinde; tedavi öncesi serum ANP değerleri 87 ± 37 ng/L, tedavi sonrası serum ANP değerleri 129 ± 41 ng/L, tedavi öncesi serum kopeptin değerleri $2,5 \pm 0,5$ ng/mL, tedavi sonrası serum kopeptin değerleri $1,5 \pm 0,3$ ng/mL, tedavi öncesi serum renin değerleri $91,4 \pm 38,1$ pg/mL, tedavi sonrası serum renin değerleri $33,9 \pm 12,9$ pg/mL, tedavi öncesi serum aldosteron değerleri $658,6 \pm 208,4$ µg/mL, tedavi sonrası serum aldosteron değerleri ise 229 ± 75 µg/mL olarak hesaplandı.

Serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron düzeyleri arasında erkek ve kızlarda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 3. Hastaların serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerlerinin ketoasidozda ve ketoasidoz tedavisi sonrası değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması

Parametreler	Tedavi Öncesi (n=31) Ortalama $\pm$ SS Min-Max	Tedavi Sonrası (n=31) Ortalama $\pm$ SS Min-Max	p
ANP (ng/L)	87,49 $\pm$ 37,98 46,42-210,02	129,76 $\pm$ 41,92 54,49-245,10	0,001
Kopeptin (ng/ml)	2,59 $\pm$ 0,57 1,76-4,37	1,52 $\pm$ 0,39 1,05-2,78	0,001
Renin (pg/ml)	91,44 $\pm$ 38,10 15,65-148,04	33,96 $\pm$ 12,92 9,54-68,78	0,001
Aldosteron (µg/mL)	658,61 $\pm$ 208,48 108,17-981,27	229,06 $\pm$ 75,03 91,58-494,80	0,001

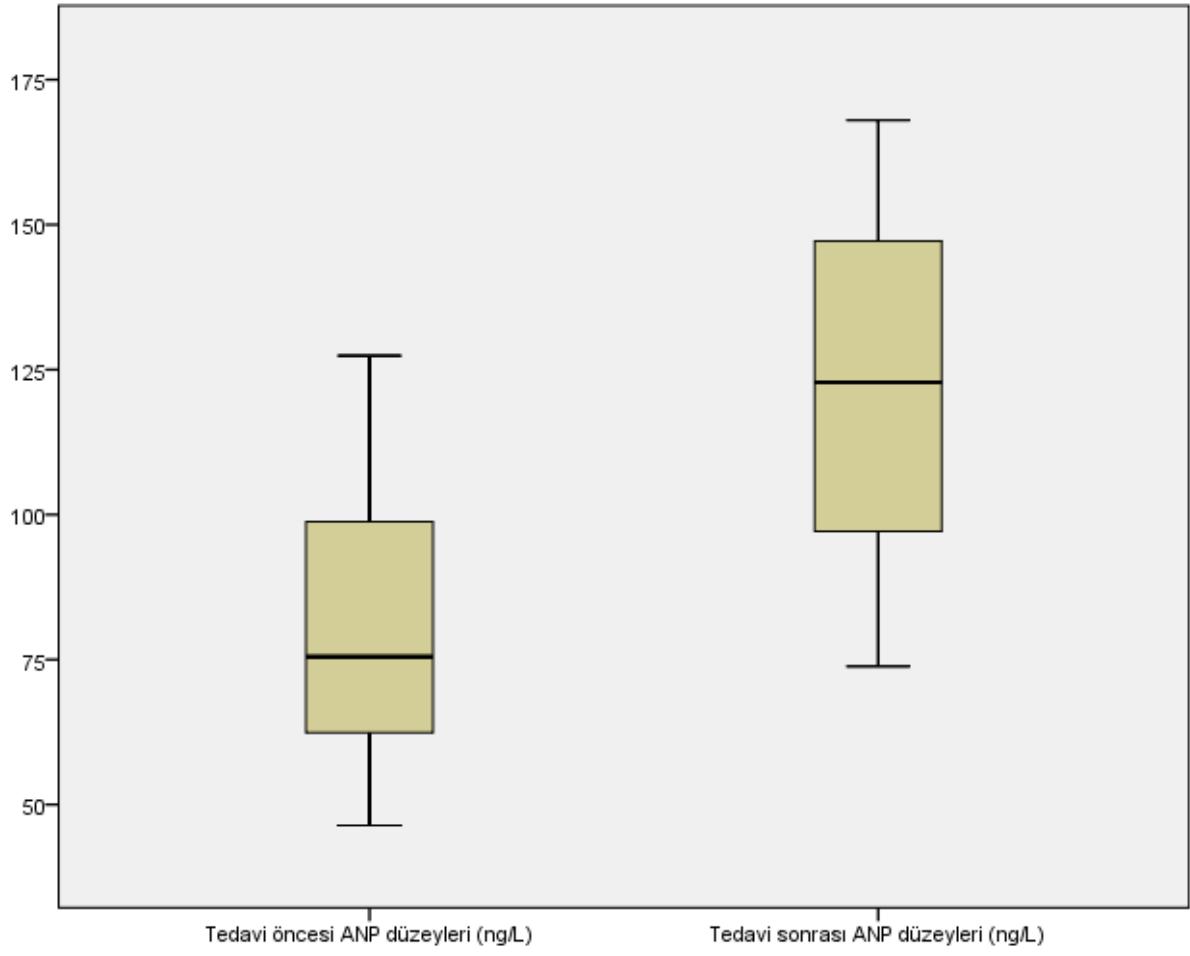
Çalışmaya alınan hastaların serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri ketoasidoz tanısı aldıklarında ve tedaviden sonra olacak şekilde iki kere ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası veriler değerlendirildiğinde serum ANP düzeyleri tedavi ile istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artarken ($p=0,001$), diğer parametrelerin tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düştüğü saptandı ($p=0,001$) (Tablo 3). Şekil 1-4'te ise serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeylerinin değişimi verildi.

Tablo 4. Yeni tanı Tip 1 diyabetli hastaların ketoasidoz tablosunda ve tedavisi sonrası serum ANP, kopeptin, renin, ve aldosteron değerlerinin ve istatistiksel karşılaştırılması

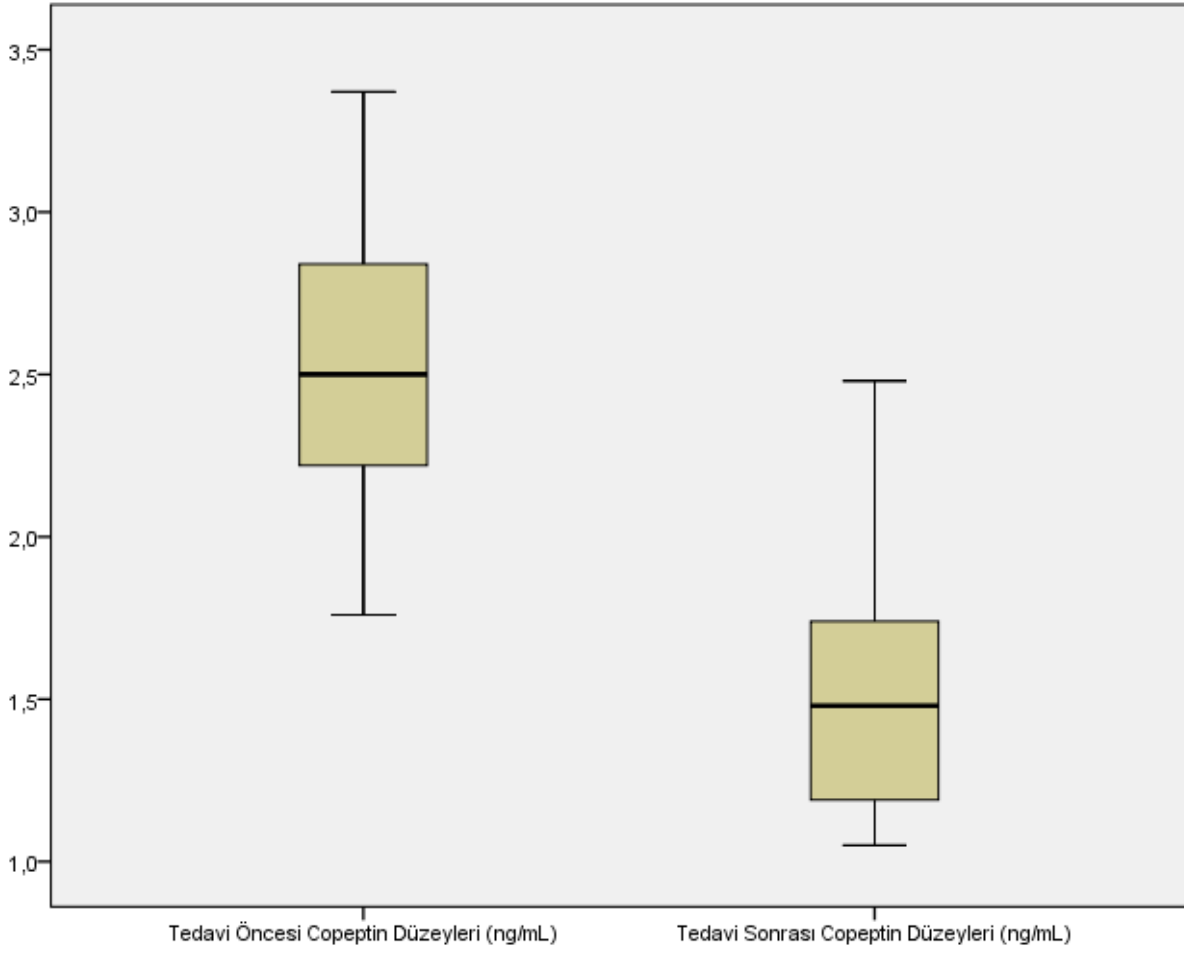
Parametreler	Tedavi Öncesi (n=25) Ortalama $\pm$ SS	Tedavi Sonrası (n=25) Ortalama $\pm$ SS	p
ANP (ng/L)	83,84 $\pm$ 27,02	119,25 $\pm$ 27,58	0,001
Kopeptin (ng/L)	2,53 $\pm$ 0,44	1,51 $\pm$ 0,39	0,001
Renin (pg/ml)	84,80 $\pm$ 36,92	32,99 $\pm$ 12,04	0,001
Aldosteron (μg/mL)	678,56 $\pm$ 195,51	235,78 $\pm$ 76,15	0,001

Çalışmaya dahil edilen DKA tablosuyla başvurup yeni tanı alan DM hastaların (n=25) tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron değerleri ve anlamlılık düzeyleri Tablo 4'te verildi. Tüm hastaların dahil edildiği gruplandırmada elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde serum ANP tedavi sonrası istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artarken (p=0,001), diğer parametrelerin tedavi sonrası istatistiksel açıdan anlamlı olarak düştüğü (p=0,001) saptandı.

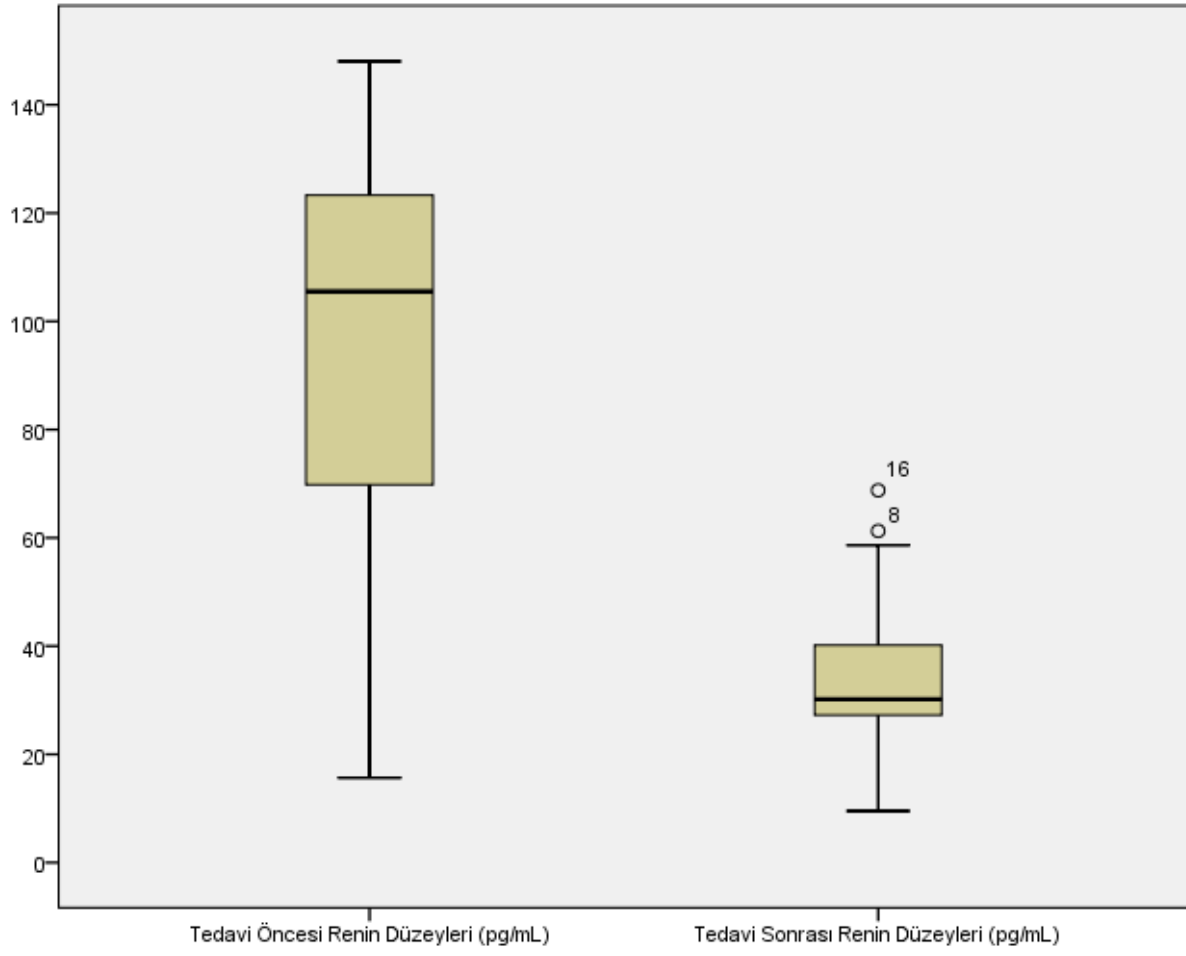
Şekil 1: Tedavi öncesi ve sonrası serum ANP değerlerinin değişimi



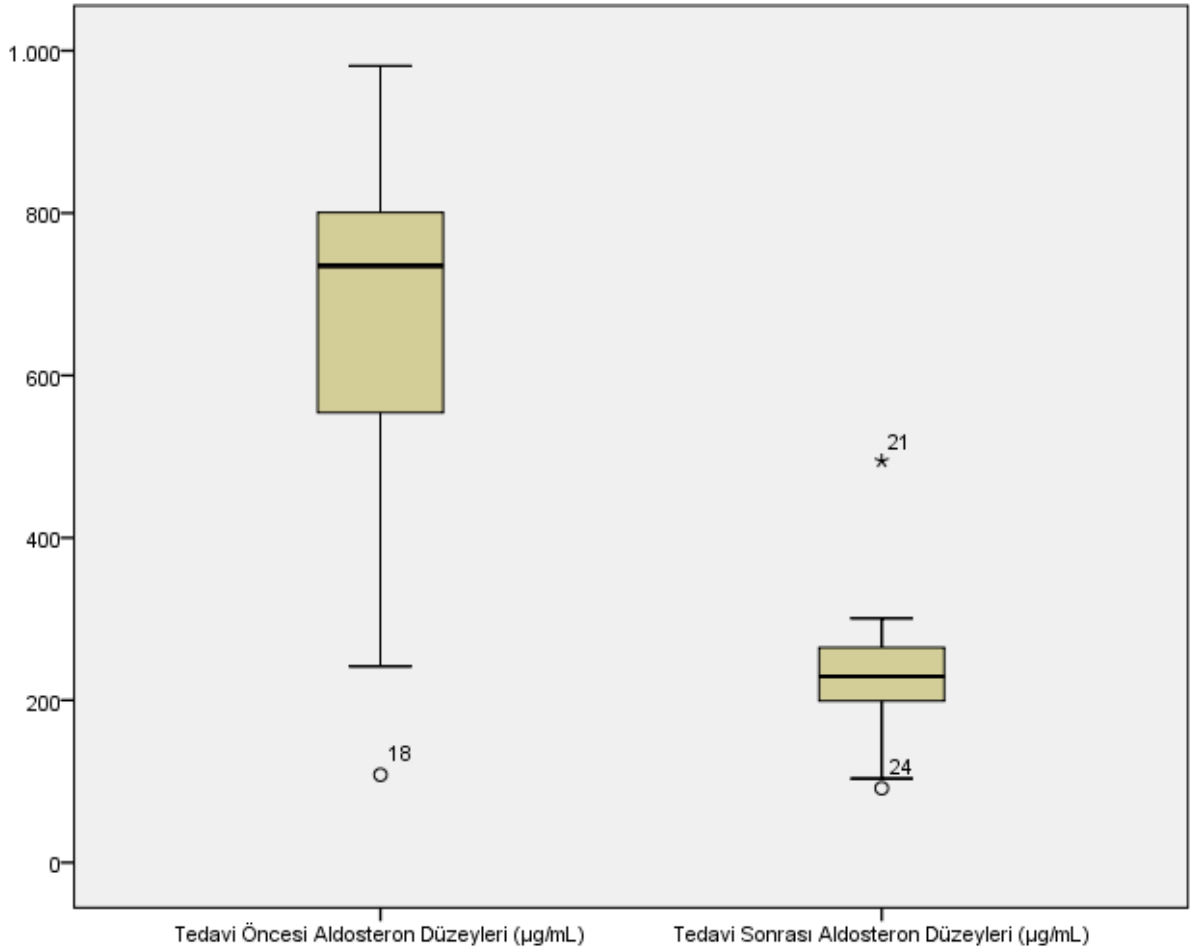
Şekil 2: Tedavi öncesi ve sonrası serum kopeptin değerlerinin değişimi



Şekil 3: Tedavi öncesi ve sonrası serum renin değerlerinin değişimi



Şekil 4: Tedavi öncesi ve sonrası serum aldosteron değerlerinin değişimi

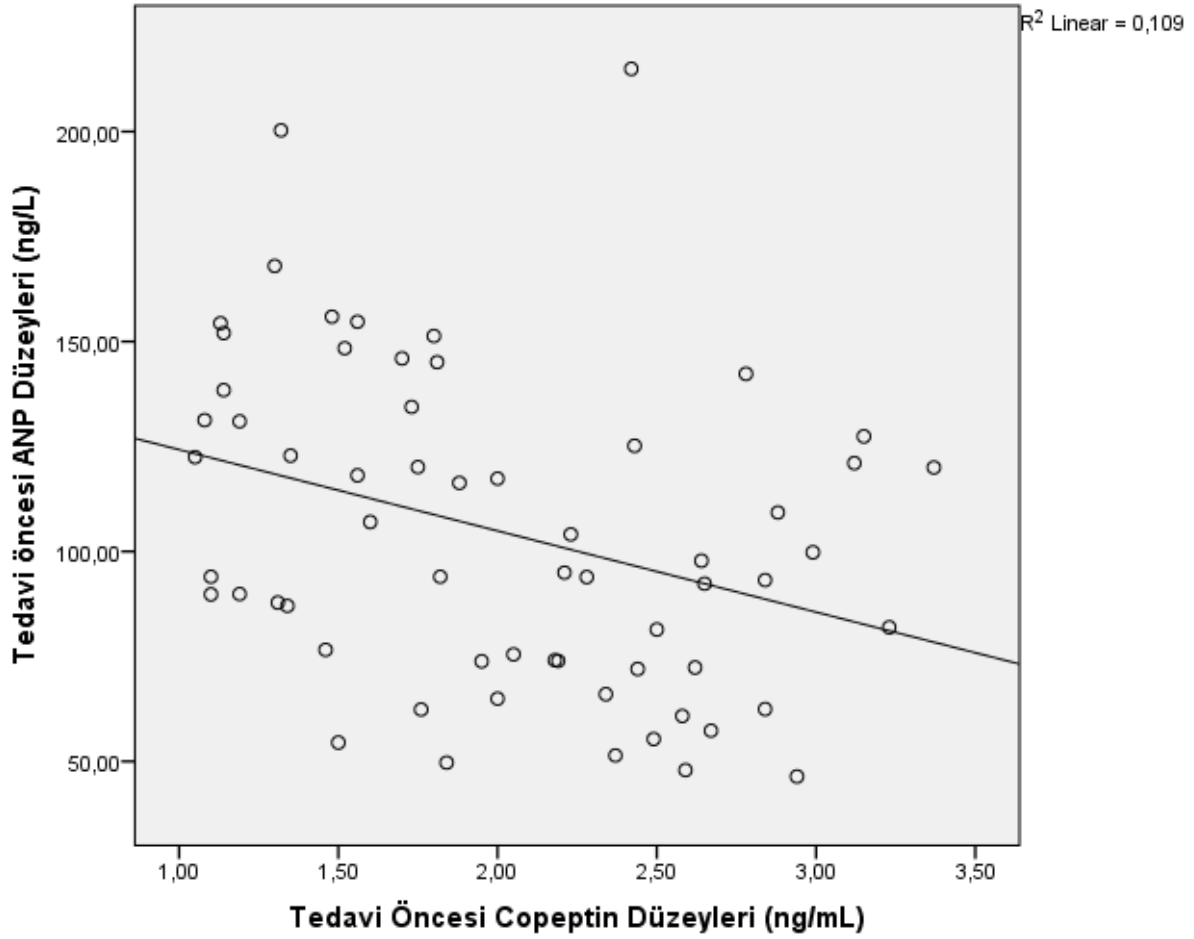


Tablo 5'te hastaların diyabetik ketoasidoz anındaki serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron düzeyleri arasındaki korelasyonlar verildi. Sonuçlar incelendiğinde görüldüğü üzere; ketoasidozda serum ANP ile kopeptin ($r=-0,331$, $p=0,009$), serum ANP ile renin ($r=-0,474$, $p<0,001$) ve serum ANP ile aldosteron düzeyleri ($r=-0,418$, $p=0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu. Yine ketoasidozda serum kopeptin ile renin düzeyleri ($r= 0,524$, $p<0,001$) arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$) Bu korelasyonlar Şekil 5-8'da gösterildi.

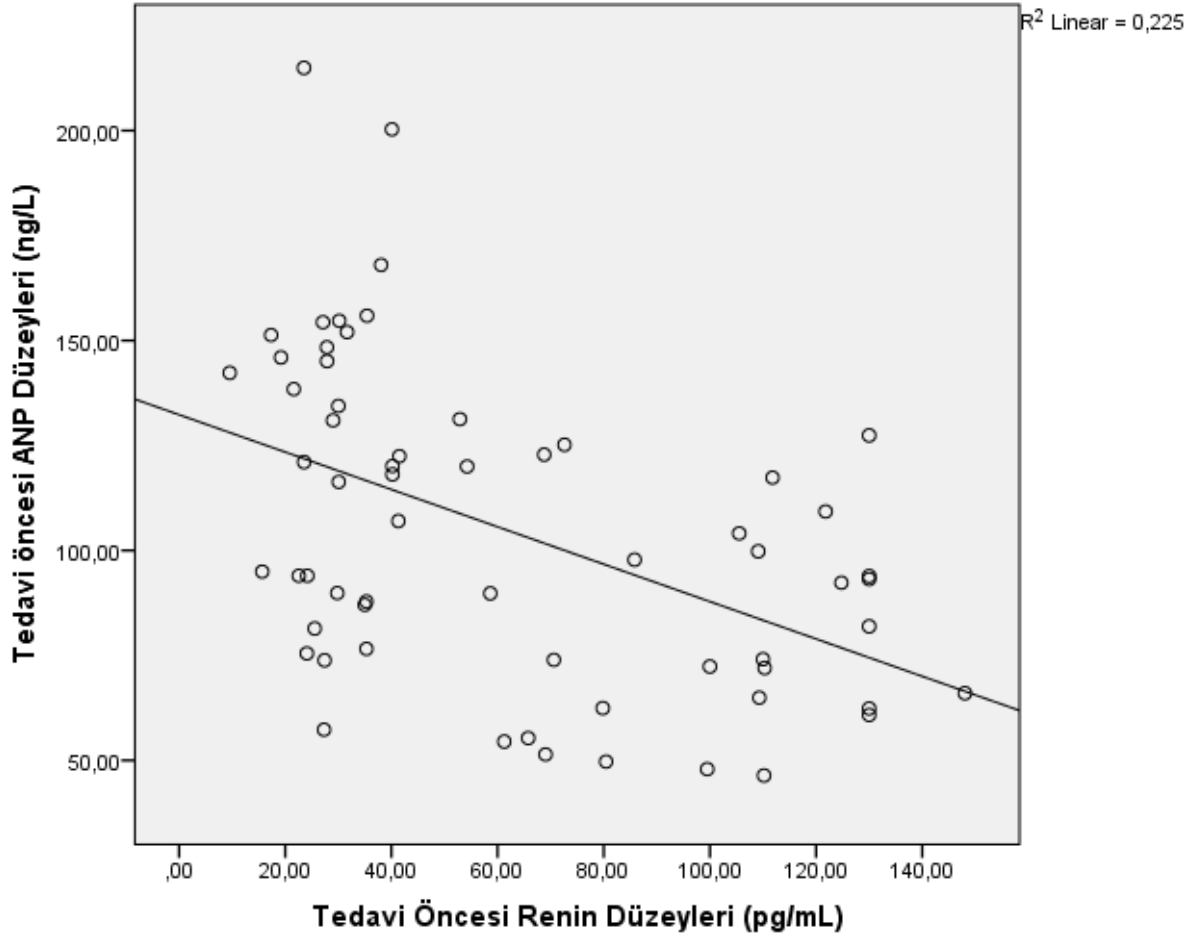
Tablo 5. Tedavi öncesi serum ANP, kopeptin, aldosteron ve renin düzeyleri arasındaki korelasyonlar ve istatistiksel anlamlılıklar

	R	P
Tedavi öncesi ANP -kopeptin düzeyi	-0,331	0,009
Tedavi öncesi ANP -renin düzeyi	-0,474	<0,001
Tedavi öncesi kopeptin -renin düzeyi	+0,524	<0,001
Tedavi öncesi ANP -aldosteron düzeyi	-0,418	0,001

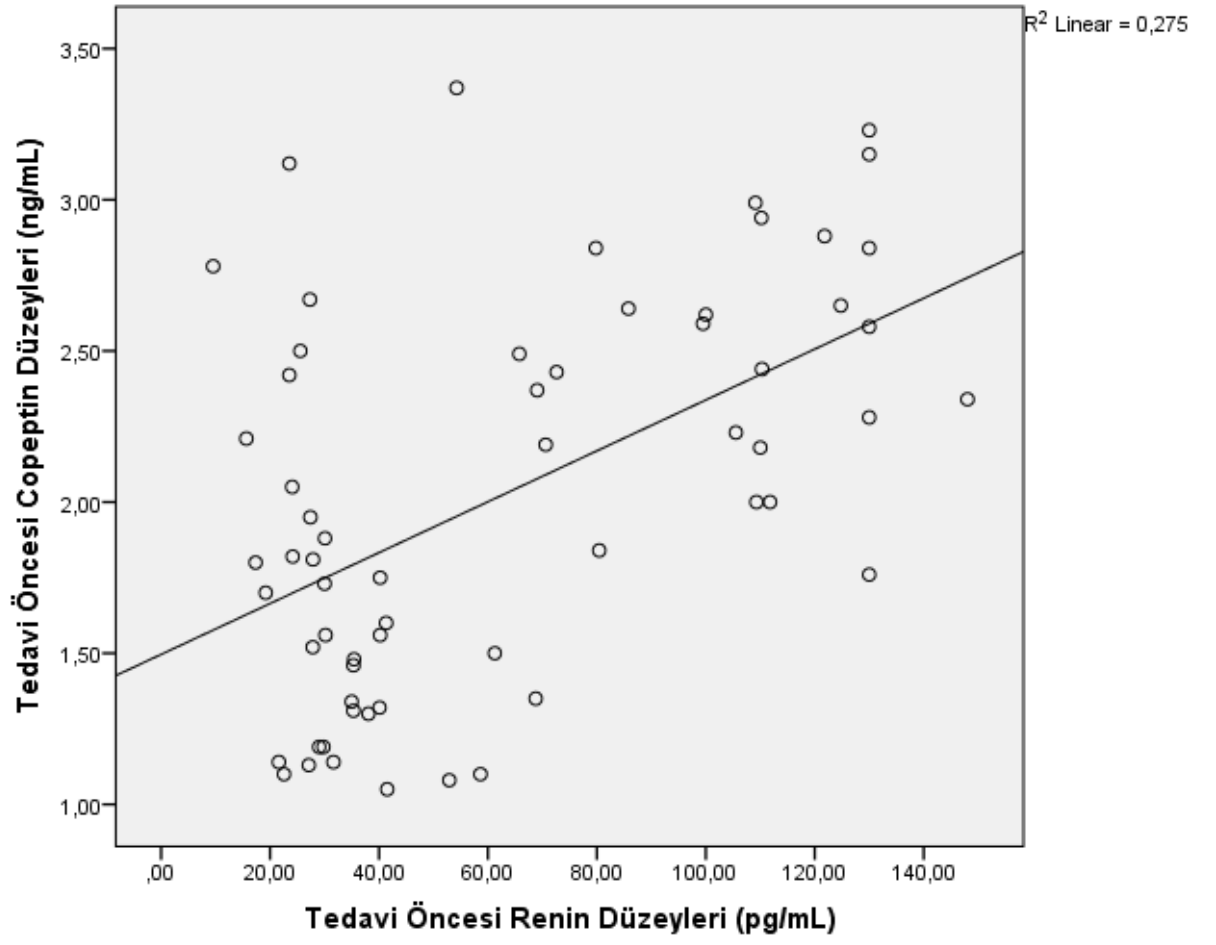
Şekil 5: Hastaların tedavi öncesi serum ANP ve kopeptin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği



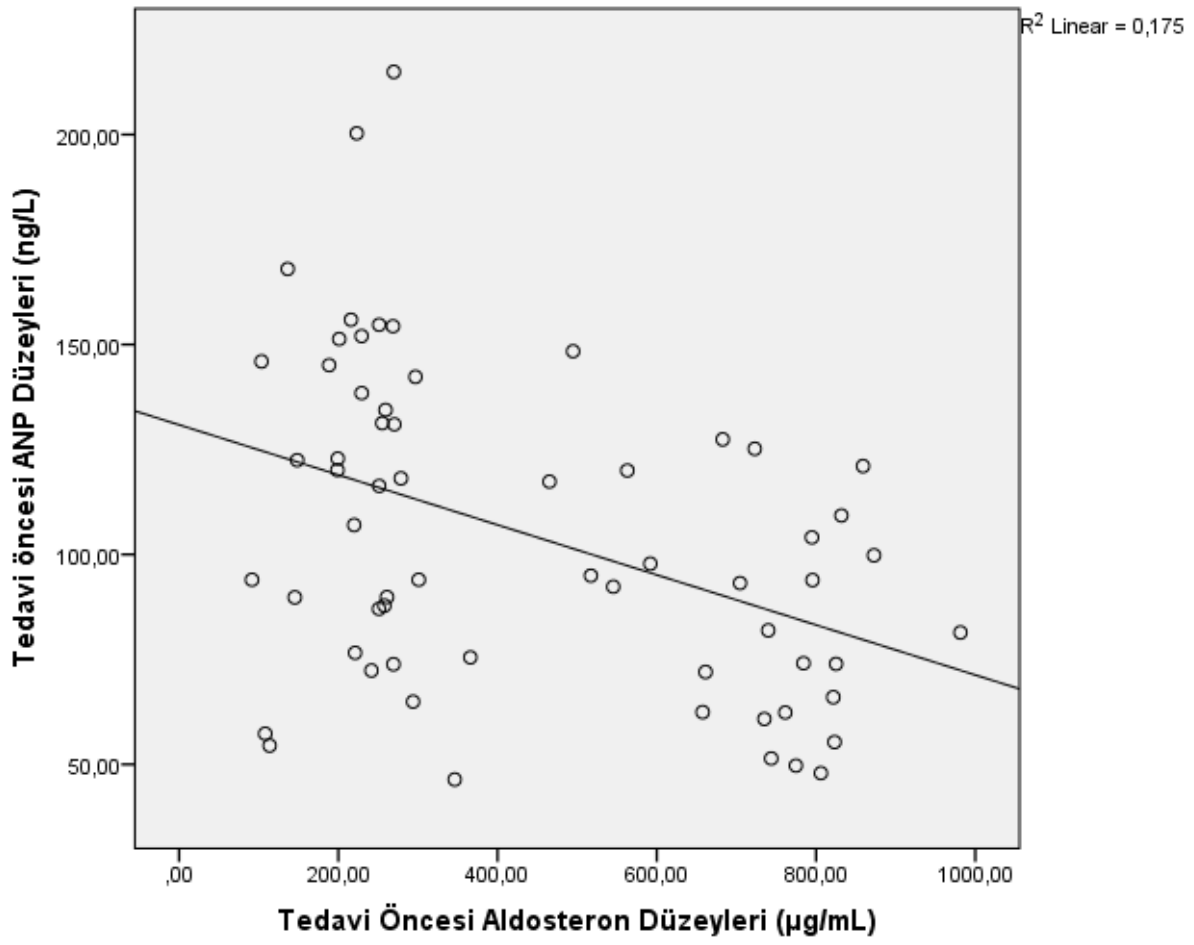
Şekil 6. Hastaların tedavi öncesi serum ANP ve renin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 7: Hastaların tedavi öncesi serum kopeptin ve renin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 8: Hastaların tedavi öncesi serum ANP ve aldosteron düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği



Çalışmaya dahil edilen hastaların ketoasidoz tanısı aldığıında alınan serum örneklerinde ANP, kopeptin, renin ve aldosteron düzeylerinin ozmolalite ile korelasyonları incelendiğinde ozmolalite ile sadece serum ANP değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif ilişki görüldü ($r= 0,388$, $p=0,031$). Veriler Tablo 6’da sunuldu. Ketoasidoz tedavisiyle ozmolalite değerlerinin istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0,667$, $p<0,001$).

Tablo 6. Hastaların ketoasidoz anındaki serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerlerinin ozmolalite değerleri ile ilişkisine ait veriler

	Tedavi öncesi ozmolalite (mosmol/kg)		
	Pearson korelasyon	p	n (sayı)
Tedavi öncesi ANP (ng/L)	0,388	0,031	31
Tedavi öncesi kopeptin (ng/mL)	0,042	0,821	31
Tedavi öncesi renin (pg/mL)	-0,156	0,401	31
Tedavi öncesi aldosteron (µg/mL)	0,105	0,573	31
Tedavi sonrası ozmolalite(mosmol/kg)	-0,667	<0,001	31

Çalışmaya dahil edilen hastaların ketoasidoz tanısı aldığıında serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri ile glukoz değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde hastaların serum glukoz değeri ile serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların ketoasidoz tanısı sırasındaki serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerleri ile serum glukoz değeri arasındaki korelasyonlar

	Tedavi öncesi glukoz (mg/dL) düzeyi		
	Pearson korelasyon	Sig. (2-tailed)	n (sayı)
Tedavi öncesi ANP (ng/L)	0,256	0,165	31
Tedavi öncesi kopeptin (ng/mL)	0,157	0,400	31
Tedavi öncesi renin (pg/mL)	-0,287	0,117	31
Tedavi öncesi aldosteron (µg/mL)	0,136	0,466	31

Çalışmaya dahil edilen hastaların ketoasidoz tanısı aldığı sırada alınan serum örneklerindeki ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri ile düzeltilmiş sodyum değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde sadece düzeltilmiş sodyum değeri ile serum ANP değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı zayıf ilişki saptandı ($r= 0,357$, $p=0,048$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların ketoasidoz anındaki serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerlerinin düzeltilmiş sodyum değeri ile ilişkisine ait veriler

	Tedavi öncesi düzeltilmiş sodyum (mEq/L)		
	Pearson korelasyon	Sig. (2-tailed)	n (sayı)
Tedavi öncesi ANP (ng/L)	0,357	0,048	31
Tedavi öncesi kopeptin (ng/mL)	-0,017	0,927	31
Tedavi öncesi renin (pg/mL)	-0,032	0,865	31
Tedavi öncesi aldosteron (µg/mL)	0,035	0,851	31

Çalışmaya dahil edilen hastaların ketoasidoz tedavisinden sonra serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri ile serum glukoz değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde serum glukoz düzeyleriyle serum ANP, kopeptin, renin, aldosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların ketoasidoz tedavisinden sonra serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerlerinin serum glukoz değeri ile ilişkisine ait veriler

	Tedavi sonrası glukoz (mg/dL)		
	Pearson korelasyon	Sig. (2-tailed)	n (sayı)
Tedavi sonrası ANP (ng/L)	0,182	0,328	31
Tedavi sonrası kopeptin (ng/mL)	0,025	0,895	31
Tedavi sonrası renin (pg/mL)	-0,149	0,424	31
Tedavi sonrası aldosteron (µg/mL)	0,049	0,792	31

Çalışmaya dahil edilen diyabetik ketoasidozlu olgular pH değerlerine göre ağır ve hafif-orta ketoasidoz olarak gruplandırıldığında serum ANP ve kopeptin değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı ancak renin ve aldosteron değerlerinin ise ağır DKA tablosunda daha yüksek olduğunu belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Orta-hafif ve ağır DKA'lu hastaların ketoasidoz tablosunda iken ANP, kopeptin, renin ve aldosteron değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Ağır DKA (n=17) ortalama± SS	Hafif-Orta (n=14) ortalama± SS	p
ANP (ng/L)	89,17±21,62	74,02±26,44	0,09
Kopeptin (ng/mL)	2,54±0,38	2,51±0,45	0,82
Renin (pg/mL)	103,99±38,16	76,20±33,19	0,04*
Aldosteron (µg/mL)	742,73±115,55	556,45±251,74	0,01*

*:İstatistik anlamlı p değeri

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus (DM), insülin hormonunun salgısında ve/veya etkisindeki bozukluklar sonucu meydana gelen, hiperglisemi ve bunun yan etkileri ile kendini gösteren endokrin ve metabolik bir hastalıktır (59).

Diyabetes mellitus tanılı hastalarda akut ve kronik olarak iki ayrı başlıkta komplikasyonlar görülebilmektedir (60, 61). Tip 1 DM bağlı görülen en sık akut komplikasyonlar ise; hipoglisemi, hiperglisemi, DKA ve psikiyatrik bozukluklardır (62).

Diyabetik ketoasidoz, pankreas beta hücrelerinden salınan insülin hormonunun tam ya da kısmi eksikliği sonucu gelişen, pediatrik yaş grubu diyabetes mellitusun en sık komplikasyonu olarak karşımıza çıkan; dehidratasyon, metabolik asidoz, yüksek kan şekeri düzeyi ve elektrolit bozukluklarının eşlik ettiği yaşamı tehdit eden metabolik bir problemdir (63).

Lopes ve ark. (64) 2017 yılında yaptıkları çalışmada en sık komplikasyonlardan birinin diyabetik ketoasidoz olduğunu belirtmişler ve ortalama yaşı eski tanılı hastalar için $11,8 \pm 1,9$ yıl, yeni tanı tanılı hastalar için ise $8,4 \pm 2,5$ yıl olarak bulmuşlardır. Hastaların 61,9%'u kız olup ortalama ağırlık eski tanılı hastalar için 42,3 kg, yeni tanılı hastalar için ise ortalama 29 kg olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmanın verileri ile çalışmamız kıyaslandığında yeni tanılı hastaların yaş ortalaması, kız/erkek oranı ile ağırlık için benzer sonuçların elde edildiği görülmektedir.

Osmolarite, bir litre su içerisinde bulunan ozmotik aktif partikül yoğunluğu olup birimi mOsm/L dir (65). Serum osmolaritesi ($OSM(mOsm/L) = 2 \times \text{serum sodyum}(mEq/L) + \text{kan üre azotu}(mg/dl) / 2,8 + \text{glukoz}(mg/dl) / 18$) formülü ile hesaplanır (66). Serum osmolaritesi değişimleri vücutta salgılanan hormonlar ve böbrekler ile normal aralıkta tutulur (67).

Del Pozo ve ark. (68) 2018 yılında çocuklarda yaptıkları bir çalışmada ketoasidoz sırasında glukoz, ozmolarite ve pH değerlerini araştırmışlar tanı anında hastaların ortalama glukoz değerini 522 ± 170 mg/dL, pH değerini $7,17 \pm 0,13$, osmolarite değerini 307 ± 13 mOsm/L ve bikarbonat değerini $10,7 \pm 4,4$ (mmol/L) olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise hastalarımızın ortalama kan glukoz, pH, bikarbonat ve osmolalite değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. bu durum ağır ketoasidoz olgularının grupta daha fazla olmasından kaynaklanabilir.

Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen Arjinin vazopressin (AVP) hipotalamik serum osmolalite düzenleyici hormonların en önemlilerinden biridir (69, 70). Kopeptin, antidiüretik hormonun C terminal kısmında bulunur. Kopeptin ADH'ya göre daha stabil ve duyarlı bir belirteç olup daha kolay saptanır (71). Bu sebeple pratikte kullanım daha çok tercih edilir. Yapılan birçok

çalışmada da plazma kopeptin düzeyinin, hiponatremi, diabetes insipidus, diabetes mellitus gibi hastalıkların tanı ve prognozu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (72).

Burckhardt ve ark. (73) 2020 yılında yaptıkları kopeptin ve ketoasidoz arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada kopeptin hormonunun tanı anında 95 pmol/L olduğunu tedavi sonrası 9,7 pmol/L'ye düştüğünü bulmuşlardır. Bu yaklaşık %90'lık bir düşüştür. Yine aynı çalışmada DKA'lı pediatrik hastalarda rehidrasyon ve insülin tedavisi sırasında serum kopeptin ve ozmolalite katlanarak ve neredeyse paralel olarak azalmıştır (73). Bizim çalışmamızda da kopeptin hormonu tanı anında ortalama 2,59 ng/mL, tedavi sonrası ise 1,51 ng/mL olduğu bulunmuş ve düşüş oranının yaklaşık %40 olduğu saptanmıştır. Burckhardt ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da tanı öncesi ve tedavi sonrası kopeptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kopeptinin tedavinin başında yüksek olması ve tedaviyle orantılı olarak düşmesi çocuk ve ergenlerde hiperosmolar hastalık durumunda (DKA) AVP/kopeptin salınımının ana itici gücünün stresin yanı sıra osmolalite olduğunu düşündürmektedir. Bu, kopeptinin rutin klinik parametrelere ek olarak hiperosmolalite ile tetiklenen AVP salınımının bir belirteci olarak yararlılığını ortaya koymaktadır. Tip 1 diyabetli hastalarda akut dekompanseasyonda yüksek başlangıç kopeptin seviyeleri, artmış sentez ve/veya salgı kapasitesini gösterir. Daha sonra, kopeptin değerlerinin hızlı normalleşmesi, dehidratasyon ve hipergliseminin düzeltilmesi sırasında azalan ozmotik uyarana AVP salınımının hızlı ve kesin bir şekilde adapte olduğunu düşündürmektedir.

Fenske ve ark. (74) 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada osmolalite arttıkça istatistiksel açıdan anlamlı kopeptin düzeyi azalmasını saptamışlardır. Burckhardt ve ark. da 2020 yılında yaptıkları çalışmada osmolalite düşerken kopeptin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olarak düştüğünü saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise osmolalite ile kopeptin arasında korelasyon bulunmadı. Yine ketoasidozun ağırlık derecesi de kopeptin düzeylerini etkilemedi. Serum glukoz düzeyi ve düzeltilmiş Na değerleri ile kopeptin arasında korelasyon bulunmadı. Literatürde de kan glukoz düzeyi ile kopeptin arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (75). Bizim çalışmamızda serum kopeptin düzeyi serum ANP ile negatif, serum renin düzeyleri ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Serum osmolalite ile ANP arasında pozitif korelasyon bizim çalışmamıza benzer şekilde literatürde de gösterilmiştir (69). İnsanlarda ANP sekresyonunun esas olarak plazma ozmolalitesindeki değişikliklerle modüle edilebilen plazma hacmi tarafından düzenlendiğini bilinmektedir. AVP sekresyonu ise esas olarak ozmotik değişim ve ikincil olarak plazma hacmi tarafından kontrol edilmektedir.

Sedman ve ark.'nın (76) 2017 yılında yaptıkları çalışmada GLP-1 reseptör antagonisti olan liraglutidin diyabetli kişilerde kanal aktivasyonu ile glukoz dengesini sağladığı renin aldosteron sistemi aktivitesinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan düşüşe neden olduğu saptandı. Çalışmamızda da glukoz ile renin ve aldosteron arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Serum sodyum düzeyi ve kopeptin ilişkisini araştıran pediatrik yaş grubunda yapılmış çalışma bulunmasa da Bonnet ve ark. (77) 2022 yılında poliüri üzerine yaptıkları çalışmada nefrojenik diyabetes inspidus tanısı olan çocukların kopeptin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna ait kopeptin düzeylerine göre istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı yüksek olduğunu buldular. Bizim çalışmamız da herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Atriyal natriüretik peptid (ANP), natriüretik peptidler ailesine ait peptid yapılı atriyum kaynaklı bir hormondur (78). Atriyal natriüretik peptid, hipervolemiye sekonder salgılanır ve su tuz dengesinin korunması ve kan basıncının düzenlenmesine katkı sağlar (79). Atrial natriüretik peptidin glomerüler filtrasyon hızını, idrar atım hızını, sodyum, potasyum, fosfat, kalsiyum ve magnezyumun renal atılımını artırdığı, idrar osmolalitesini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (80). Tulassay ve ark.'nın 1987 yılında yaptığı ANP ve diğer vazoaktif hormonlar ile diyabetik ketoasidoz arasındaki ilişkiye baktığı çalışmaya göre tanı anında ANP düzeyi $5,3 \pm 1,2$ fmol/L, tedavi sonrası $27,6 \pm 2$ fmol/L olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan çalışmamıza benzer şekilde ileri derecede anlamlı fark olarak bulunmuştur (81). Sonuçlarımıza bakıldığında bizim çalışmamızda da ANP değerinin ketoasidoz ile baskılandığı ve tedavi sonrasında da yükseldiği görülmektedir. Ayrıca Muangman ve ark. (82) 2003 yılında yaptıkları çalışmada ANP düzeylerinin serum glukoz düzeyi ile bizim çalışmamızla benzer şekilde korelasyon göstermediğini bulmuşlardır. Diğer taraftan Tulussat ve ark. (83) ise serum sodyum düzeyi ile ANP düzeyi arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı korelasyonun varlığını göstermişlerdir. Çalışmamızda da bu iki parametre arasından istatistiksel açıdan anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,048$, $r=0,357$).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), böbrek fonksiyonlarının düzenlenmesi, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ve kan basıncının kontrolünde önemli role sahiptir. Osmolalitenin yüksek olduğu, tansiyonun düşük seyrettiği durumlarda böbrek jukstaglomeriler hücreleri tarafından salgılanan renin aracılığıyla anjiyotensinojen, anjiyotensin I e dönüştürülür. Anjiyotensin I, anjiyotensin converting enzim aracılığıyla anjiyotensin II ye dönüştürülür. Anjiyotensin II böbrekte sodyum geri emilimini artırır ve vazokonstriksiyon ile kan basıncını artırır. Anjiyotensin II, ayrıca adrenal bezde bulunan AT 1 reseptörüne bağlanarak aldosteron üretimini uyarır. Aldosteron distal nefrondaki mineralokortikoid reseptörünü aktive ederek sodyum geri emilimini artırır (84-87). Scott ve ark.'nın (88) çalışmasında tanı anında ve 24 saatlik sıvı tedavisi sonrası bakılan renin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmüştür ($p=0,05$). Çalışmamızda da bu fark istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak bulundu ($p<0,001$). Yine Quigley ve ark.'nın (89) çalışmasında aldosteron düzeyinin tanı anındaki ve tedavi sonrası düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark gösterdiği görülmüştür ($p<0,001$). Bu sonuç birebir bizim çalışmamızın sonucu ile benzerlik göstermiştir.

Normotansif çocuklarda yapılan bir çalışmada üriner sodyum potasyum oranı ve plazma renin aldosteron düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmış ve hastaların sodyum düzeyi ile renin – aldosteron sistemi arasından istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı korelasyon görülmüştür ($p<0,001$) (90). Ancak bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı korelasyon serum sodyum düzeyi ve renin – aldosteron arasında görülmemiştir.

Çalışmamızda serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron gibi hemodinamiden de sorumlu hormonların dehidratasyon tablosuna yol açabilen diyabetik ketoasidozda ve tedavi sonrasındaki değişimleri ile diğer biyokimyasal ve kan gazına ait parametreler arasındaki ilişkiye yer verilmiştir. Bu veriler ile tanı anında ve sonrasında çocuk yaş grubunda yapılan tek çalışma olması ile çalışmamız öne çıkmaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlara bakıldığında ise; serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron'un tanı anında ve sonrasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değiştiğini görülmektedir. Ek olarak ANP'nin tanı anında ozmolalite ve düzeltilmiş Sodyum ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişkide olduğu görülmüştür. Çalışmamız bu sonuçları ile literatüre katkı sağlamıştır.

Çalışmamızın birkaç sınırı vardır. Birincisi, hasta grubumuz nisbeten küçük boyuttadır. Küçük boyutlu örnek ile birlikte ketoasidozun ağırlığındaki, böbrek fonksiyonundaki ve tedavilerdeki heterojenlik sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Son olarak, kan üre ve plazma glukoz seviyeleri gibi ozmolalitenin diğer belirleyicileri aynı anda mevcut olmadığından, çalışmamızda hormon salınımını etkileyen bir ozmotik stres olarak sadece serum sodyum konsantrasyonuna odaklanıldı.

Sonuç olarak, DKA sırasında su regülasyonunun patofizyolojisine kopeptin yeni bir bakış açısı sağlamaktadır. Kopeptin, daha önce AVP için gösterilmiş değişikliklerle benzer değişiklikleri gösterir. Kopeptin, AVP sekresyonunun güvenilir bir belirteci olabilir ve klinik rutinde dolaşımdaki AVP düzeylerinin ölçülmesinde AVP'nin yerini alabilir. Hem renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) hem de vazopressin sistemi (VS), diyabetik ketoasidoz sırasındaki hemodinamik bozuklukta rol oynar. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda renin aldosteron ve kopeptin düzeyleri başlangıçta yüksektir. Vazopressin düzeyi ve salgılanması serum sodyum konsantrasyonu tarafından yönlendirilmez.

6. SONUÇLAR

1) Çalışmamıza dahil edilen hastaların diyabetik ketoasidoz tanısı aldığı anda ve tedavisi tamamlandıktan sonra alınan serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron sonuçları karşılaştırıldığında; tüm parametreler için tanı anında ve sonrasındaki değerler arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark görüldü ($p<0,001$). Bu parametrelerden sadece ANP için tedavi sonrası artış saptanmış diğer parametrelerde ise azalma saptandı.

2) Hastaların tedavi öncesi ANP, kopeptin, renin ve aldosterona ait verilerinin korelasyonuna bakıldığında ANP ile kopeptin, ANP ile renin, ANP ile aldosteron arasında negatif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanırken, renin ve kopeptin arasında ise pozitif yönde istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bir korelasyon bulundu.

3) Hastaların diyabetik ketoasidoz tanısı aldığı anda alınan kan tetkiklerinden serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron ile ozmolalite değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece ANP ile ozmolalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve pozitif bir ilişki görüldü ($p=0,031$, $r=0,388$). Ek olarak tanı anında ve tedavi sonrasında bakılan ozmolalite değerleri arasında da istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0,667$ $p<0,001$).

4) Hastaların diyabetik ketoasidoz tanısı aldığı anda alınan kan tetkiklerinden serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron ile glukoz değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında hiçbir veri için istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı. Glukoz ile ANP ($p=0,165$, $r=0,256$), glukoz ile kopeptin ($p=0,40$, $r=0,157$), glukoz ile aldosteron ($p=0,466$, $r=0,136$) arasında pozitif, glukoz ile renin ($p=0,117$, $r=-0,287$) arasında ise negatif korelasyon görülmüştür.

5) Hastaların diyabetik ketoasidoz tanısı aldığı anda alınan kan tetkiklerinden serum ANP, kopeptin, renin ve aldosteron ile düzeltilmiş sodyum değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece ANP ile düzeltilmiş sodyum değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve pozitif bir ilişki görüldü ($p=0,048$, $r=0,357$).

6) Çalışmaya dahil edilen DKA hastalarını kan gazındaki asidoz derecesine göre ağır ve hafif-orta olarak gruplandırdığımızda serum ANP ve kopeptin değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı serum renin ve aldosteron değerlerinde ise ağır DKA tablosunda daha yüksek düzeylerin olduğu belirlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S5-s10.
2. Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 1:1-5.
3. Max Andersen MLC, Hougaard P, Pörksen S, Nielsen LB, Fredheim S, Svensson J, et al. Partial remission definition: validation based on the insulin dose-adjusted HbA1c (IDAA1C) in 129 Danish children with new-onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(7):469-76.
4. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006;118(4):1510-8.
5. Federation ID. IDF diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation. 2013;128:40-50.
6. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri*. 2007;5(1):1-10.
7. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nat Med*. 2001;7(8):899-905.
8. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Åkerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(suppl 2):S125-S36.
9. Penno MA, Couper JJ, Craig ME, Colman PG, Rawlinson WD, Cotterill AM, et al. Environmental determinants of islet autoimmunity (ENDIA): a pregnancy to early life cohort study in children at-risk of type 1 diabetes. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):1-15.
10. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1553-78.
11. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*. 2006;175(2):165-70.
12. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32(Supplement 1):S62-S7.
13. Dunger DB, Sperling M, Acerini C, Bohn D, Daneman D, Danne T, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004;89(2):188-94.
14. Bundak R. Ergenlik çağında diyabet yönetimi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2011;46(11):79-81.
15. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
16. 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.
17. 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.
18. Wolfsdorf JJ, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:154-79.
19. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004;89(2):188-94.
20. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med*. 2001;344(4):264-9.
21. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2001;19(4):270-3.
22. Wolfsdorf JJ, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:154-79.
23. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*. 2016;65(4):507-21.
24. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*. 1999;106(4):399-403.

25. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(3):163-72.
26. Becker DJ, Brown DR, Steranka BH, Drash AL. Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis. Effects on calcium and phosphorus homeostasis. *Am J Dis Child*. 1983;137(3):241-6.
27. Taylor D, Durward A, Tibby SM, Thorburn K, Holton F, Johnstone IC, et al. The influence of hyperchloraemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med*. 2006;32(2):295-301.
28. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2015;372(6):546-54.
29. Besli GE, Akyildiz B, Agin H. Diyabetik Ketoasidoz Tedavi Protokolu. *Cocuk Acil Tip ve Yogun Bakim Dernegi*. 2017;1(1):1-27.
30. Guyton AC, Hall JE, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ. *Tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2007.
31. Moritz ML. Why 0.9% saline is isotonic: understanding the aqueous phase of plasma and the difference between osmolality and osmolarity. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(7):1299-300.
32. Erstad BL. Osmolality and osmolarity: narrowing the terminology gap. *Pharmacotherapy*. 2003. p. 1085-6.
33. Mahon W, Holland J, Urowitz M. Hyperosmolar, non-ketotic diabetic coma. *Can Med Assoc J*. 1968;99(22):1090.
34. Rennke HG, Denker BM, Eder T. *Böbrek fizyopatolojisi: temel bilgiler: İstanbul Medikal Yayıncılık*; 2008.
35. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol*. 1979;236(4):F321-32.
36. Stachenfeld NS, Gleim GW, Zabetakis PM, Nicholas JA. Fluid balance and renal response following dehydrating exercise in well-trained men and women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1996;72(5-6):468-77.
37. Robertson GL, Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42(4):613-20.
38. Kavouras SA. Assessing hydration status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5(5):519-24.
39. Moore K, Thompson C, Trainer P. Disorders of water balance. *Clin Med (Lond)*. 2003;3(1):28-33.
40. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, et al. Kopeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(3):341-6.
41. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem*. 1972;28(3):334-9.
42. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of kopeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry*. 2004;43(25):8191-203.
43. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, et al. Kopeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(3):341-6.
44. Westermann I, Dünser MW, Haas T, Jochberger S, Luckner G, Mayr VD, et al. Endogenous vasopressin and kopeptin response in multiple trauma patients. *Shock*. 2007;28(6):644-9.
45. Chai SB, Hui YM, Li XM, Xiao Y, Tang CS. Plasma levels of kopeptin in patients with coronary heart disease. *Heart Vessels*. 2009;24(2):79-83.
46. Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, Navis G, de Jong PE, Struck J, et al. Kopeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):361-8.
47. Burckhardt M-A, Gotta V, Beglinger S, Renggli L, Bachmann S, Hess M, et al. Kopeptin kinetics and its relationship to osmolality during rehydration for diabetic ketoacidosis in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):e4169-e78.
48. Forte M, Madonna M, Schiavon S, Valenti V, Versaci F, Zoccai GB, et al. Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16).
49. Forssmann WG, Richter R, Meyer M. The endocrine heart and natriuretic peptides: histochemistry, cell biology, and functional aspects of the renal urodilatin system. *Histochem Cell Biol*. 1998;110(4):335-57.

50. Sandefur CC, Jialal I. Atrial Natriuretic Peptide. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.32965928.

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

51. Bacaksız A. Akut miyokard infarktüsünün bi-atriyal fonksiyonlar üzerine etkisi. 2009.
52. Selçuk Y, San A, Bakan E, Yiğitoğlu R. Plasma atrial natriuretic peptide and its relation to the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(8):557-61.
53. Nishiyama A, Kim-Mitsuyama S. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: overview of regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Pharmacol Sci*. 2010;113(4):289-91.
54. Baylis C, Engels K, Hymel A, Navar LG. Plasma renin activity and metabolic clearance rate of angiotensin II in the unstressed aging rat. *Mech Ageing Dev*. 1997;97(2):163-71.
55. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev*. 2007;59(3):251-87.
56. Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev*. 1990;70(4):1067-116.
57. Navar L, Inscho E, Majid S, Imig J, Harrison-Bernard L, Mitchell K. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev*. 1996;76(2):425-536.
58. Nishiyama A, Kobori H. Independent regulation of renin–angiotensin–aldosterone system in the kidney. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(6):1231-9.
59. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-Up of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(S 01):S39-s72.
60. Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE. [Diabetes mellitus in childhood and adolescence (Update 2019)]. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2019;131(Suppl 1):85-90.
61. Brink SJ. Complications of pediatric and adolescent type 1 diabetes mellitus. *Current diabetes reports*. 2001;1(1):47-55.
62. Iturralde E, Rausch JR, Weissberg-Benchell J, Hood KK. Diabetes-Related Emotional Distress Over Time. *Pediatrics*. 2019;143(6).
63. Wolfsdorf JI, 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. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-77.
64. Lopes CL, Pinheiro PP, Barberena LS, Eckert GU. Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr*. 2017;93(2):179-84.
65. Vujovic P, Chirillo M, Silverthorn DU. Learning (by) osmosis: an approach to teaching osmolarity and tonicity. *Adv Physiol Educ*. 2018;42(4):626-35.
66. Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, Genc A, Kocabiyik M. Serum osmolarity in male patients with bipolar disorder manic episode. *Exp Physiol*. 2017;102(10):1264-8.
67. Aruna A, Lin CJ, Nagarajan G, Chang CF. Neurohypophysial Hormones Associated with Osmotic Challenges in the Brain and Pituitary of the Euryhaline Black Porgy, *Acanthopagrus schlegelii*. *Cells*. 2021;10(11).
68. Del Pozo P, Aránguiz D, Córdova G, Scheu C, Valle P, Cerda J, et al. Clinical profile of children with diabetic ketoacidosis in fifteen years of management in a Critical Care Unit. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(4):491-8.
69. Kamoi K, Sato F, Arai O, Ishibashi M, Yamaji T. Effects of plasma volume and osmolality on secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin in man. *Acta Endocrinol*. 1988;118(1):51-8.
70. Jones DP. Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone and Hyponatremia. *Pediatr Rev*. 2018;39(1):27-35.
71. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):54.
72. Dobsa L, Edozien KC. Kopeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med*. 2013;23(2):172-90.

73. Burckhardt MA, Gotta V, Beglinger S, Renggli L, Bachmann S, Hess M, et al. Kopeptin Kinetics and Its Relationship to Osmolality During Rehydration for Diabetic Ketoacidosis in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11).
74. Fenske W, Sandner B, Christ-Crain M. A kopeptin-based classification of the osmoregulatory defects in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(2):219-33.
75. Schiel R, Perenthaler TJ, Steveling A, Stein G. Plasma kopeptin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in comparison to healthy controls. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;118:156-61.
76. Sedman T, Heinla K, Vasar E, Volke V. Liraglutide Treatment May Affect Renin and Aldosterone Release. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme.* 2017;49(1):5-9.
77. Bonnet L, Marquant E, Fromonot J, Hamouda I, Berbis J, Godefroy A, et al. Kopeptin assays in children for the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome and reference levels in hospitalized children. *Clin Endocrinol.* 2022;96(1):47-53.
78. Page E, Upshaw-Earley J, Goings GE. Localization of atrial natriuretic peptide in caveolae of in situ atrial myocytes. *Circ Res.* 1994;75(5):949-54.
79. Antunes-Rodrigues J, Favaretto AL, Gutkowska J, McCann SM. The neuroendocrine control of atrial natriuretic peptide release. *Mol Psychiatry.* 1997;2(5):359-67.
80. Maack T, Atlas SA, Camargo MJ, Cogan MG. Renal hemodynamic and natriuretic effects of atrial natriuretic factor. *Fed Proc.* 1986;45(7):2128-32.
81. Tulassay T, Rascher W, Körner A, Miltényi M. Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones during treatment of severe diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr.* 1987;111(3):329-34.
82. Muangman P, Spenny ML, Tamura RN, Gibran NS. Fatty acids and glucose increase neutral endopeptidase activity in human microvascular endothelial cells. *Shock (Augusta, Ga).* 2003;19(6):508-12.
83. Tulassay T, Rascher W, Seyberth HW, Lang RE, Tóth M, Sulyok E. Role of atrial natriuretic peptide in sodium homeostasis in premature infants. *J Pediatr.* 1986;109(6):1023-7.
84. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:317-25.
85. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of veterinary internal medicine.* 2019;33(2):363-82.
86. Mirabito Colafella KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Experimental eye research.* 2019;186:107680.
87. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 29261862.*
88. Scott RS, Espiner EA, Donald RA, Livesey JH. Hormonal responses during treatment of acute diabetic ketoacidosis with constant insulin infusions. *Clinical endocrinology.* 1978;9(5):463-74.
89. Quigley C, Sullivan PA, Gonggrijp H, Crowley MJ, Ferriss JB, O'Sullivan DJ. Hyperaldosteronism in ketoacidosis and in poorly controlled non-ketotic diabetes. *IJMS* 1982;151(5):135-9.
90. Martinez-Aguayo AG, Campino C, Rodriguez-Fernandez M, Poggi H, D'Apremont I, Moore R, et al. Urinary sodium-to-potassium ratio and plasma renin and aldosterone concentrations in normotensive children: implications for the interpretation of results. *Journal of hypertension.* 2020;38(4):671-8.
91. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTALARIN LİSTESİ

NO	İSİM	DOSYA NO
1	YAĞMUR T.	1*****3
2	SEMA İ.	1*****4
3	ZEYNEP G.	6*****8
4	NAZAR K.	1*****2
5	ELİH A.	1*****9
6	AZER M.	1*****9
7	YAĞMUR Ç.	1*****1
8	MUHAMMED A.	1*****8
9	SULTAN G.	1*****1
10	ZEYNEP Ç.	9*****7
11	EYLÜL A.	1*****8
12	MUHAMMED D.	9*****6
13	ENUR S.	1*****5
14	HATUN D.	7*****8
15	YUSUF D.	1*****4
16	UMUT E.	6*****9
17	MERT D.	1*****0
18	ELİF T.	9*****3
19	BETÜL G.	1*****3
20	EBRAR A.	1*****5
21	İLKNUR D.	1*****5
22	MESUT C.	1*****9
23	CEMRE T.	1*****8
24	YAREN İ.	1*****9
25	ALYA Z.	1*****3
26	ESMANUR K.	1*****7
27	GÜLŞEN D.	1*****5
28	DEMİRHAN V.	1*****3
29	ALİ K.	8*****6
30	ABDÜSSAMED A.	7*****1
31	ALPER A.	9*****3