

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**DİYABETİK KETOASİDOZLU ÇOCUKLARDA
SERUM FOSFOR DÜZEYİ ÜZERİNE
FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 23'ÜN
ETKİSİ**

Dr. Mustafa ÖZAY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan DÖNERAY

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ : Dekanlık Makamının 17.04.2019 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1900122802 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Mustafa ÖZAY**'ın; **“Diyabetik Ketoasidozlu Çocuklarda Serum Fosfor Düzeyi Üzerine Fibroblast Growth Faktör-23’ün (FGF23) Etkisi”** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **24 NİSAN 2019** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçeninin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


Prof.Dr. Zerrin ORBAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
24.04.2019

Prof.Dr. Hakan DÖNERAY
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ



Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Erzurum Eğitim ve Bölge Araştırma
Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ



İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diyabetes Mellitus Tarihçesi ve Tanımı.....	2
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus	2
2.2.1. Epidemiyoloji	2
2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez	3
2.2.3. Diyabetin Tanı Kriterleri	4
2.2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Klinik	4
2.2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Tedavi	5
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	7
2.3.3. Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi.....	8
2.4. Hipofosfatemi	9
2.5. Fibroblast Growth Factor (FGF)-23	11
2.5.1. Fibroblast Growth Factor Reseptörü (FGFR).....	12
2.5.2. Fibroblast Growth Factor 23'ün Etki Mekanizması	12
3. MATERYAL VE METOD.....	13
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇLAR	28
7. KAYNAKLAR	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında başlangıçta ve hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında serum BUN ve kan gazı pH, HCO_3 ve PCO_2 düzeyleri.....	17
Tablo 2. Diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında başlangıçta, hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında ve taburculuk anında serum Cr, Ca, P, Mg, ALP, PTH, I-FGF23 ve C-FGF23 düzeyleri ve TFR oranı.....	18
Tablo 3. Serum P düzeyi ile korelasyon gösteren parametreler	19



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Serum P düzeyi ile kan gazında pH düzeyi arasındaki negatif korelasyon ..	19
Şekil 2. Serum P düzeyi ile kan gazında HCO_3 düzeyi arasındaki negatif korelasyon ..	20
Şekil 3. Serum P ile BUN düzeyi arasındaki pozitif korelasyon ..	20
Şekil 4. Serum P ile Cr düzeyi arasındaki pozitif korelasyon ..	21
Şekil 5. Serum P ile C-FGF23 düzeyi arasındaki pozitif korelasyon ..	21
Şekil 6. Serum P düzeyi ile TFR oranı arasındaki pozitif korelasyon ..	22
Şekil 7. Serum Mg ile pH düzeyi arasındaki negatif korelasyon.....	22
Şekil 8. Serum Mg ile HCO_3 düzeyi arasındaki negatif korelasyon.....	23
Şekil 9. Serum Mg ile PTH düzeyi arasındaki pozitif korelasyon.....	23

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen fosfataz
BUN	: Kan Üre Nitrojen
Ca	: Kalsiyum
C-FGF23	: C-terminal Fibroblast Growth Factor 23
CK	: Kreatin Kinaz
Cr	: Kreatin
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FGF	: Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)
FGFR	: Fibroblast Growth Factor Reseptörü
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HCO ₃	: Bikarbonat
I-FGF23	: Intact Fibroblast Growth Factor 23
ISPAD	: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
KCL	: Potasyum Klorür
Mg	: Magnezyum
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
P	: Fosfor
PTH	: Paratiroid Hormon
TFR	: Tubüler Fosfor Reabsorbisyonu

TEŞEKKÜR

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

Tezimin proje ve fikir yapısını hazırlayan, yöneticiliğini üstlenen, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Hakan DÖNERAY'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 ve kliniğimizdeki hemşirelere ve personellere,

Uzmanlık eğitimim sırasında ve hayatımın her döneminde yanımda olan, beni koşulsuz destekleyen sevgili eşime, bana hayatın gerçek anlamını öğreten biricik kızıma, beni bu günlere getiren başta sevgili annem ve babam olmak üzere tüm aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Diyabetik Ketoasidozlu Çocuklarda Serum Fosfor Düzeyi Üzerine Fibroblast Growth Faktör 23'ün Etkisi

Amaç: Diyabetik ketoasidoz (DKA)'lu çocuklarda tedavi sırasında gelişen hipofosfateminin fizyopatolojisi yeteri kadar aydınlatılmamıştır. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) böbreklerden fosfat atılımına neden olan bir hormondur. Diyabetik ketoasidozlu çocuklarda FGF23 düzeyindeki artış bu çocuklarda meydana gelen hipofosfateminin fizyopatolojisini açıklayabilir. Çalışmamızın amacı DKA'lı çocuklarda serum FGF23 düzeyinin serum fosfor (P) düzeyi üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmamız Ocak 2017 – Mart 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde DKA tanısı alan 30 hastada yürütüldü. Yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlık ölçümlerini içeren veriler kaydedildi. Diyabetik ketoasidoz tedavisinin başlangıcında ve hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında serum kan üre nitrojen (BUN) düzeyi, kan gazı pH, bikarbonat (HCO_3) ve PCO_2 düzeyleri ölçüldü. Serum kreatin (Cr), kalsiyum (Ca), P, magnezyum (Mg), alkalen fosfataz (ALP), paratiroid hormon (PTH), intact FGF23 (I-FGF23) ve c-terminal FGF23 (C-FGF23) düzeyleri ve tübüler fosfor reabsorbsiyonu (TFR) oranını içeren biyokimyasal parametreler DKA tedavisinin başında, hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığı anda ve taburculuk anında ölçüldü.

Bulgular: Hastaların 18'i (%60) eski ve 12'si (%40) yeni tanılı idi. Olguların 10'u erkek (%33,3) cinsiyete sahipti. Hastaların ortalama yaşı 140 ± 57 ay bulundu. Diyabetik ketoasidoz tedavisinin başlangıcına göre hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığı andaki ortalama serum Cr, Ca, P, Mg ve ALP düzeylerinin anlamlı olarak azalırken (sırasıyla, $p < 0,001$, $p = 0,002$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p < 0,001$), TFR oranının anlamlı olarak arttığı bulundu ($p < 0,001$). Hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığı ana göre taburculuk anındaki ortalama serum Cr düzeyinin anlamlı olarak azalırken ($p = 0,008$), serum Ca, P, Mg, PTH, I-FGF23 ve C-FGF23 düzeylerinin ve TFR oranının anlamlı olarak arttığı saptandı (sırasıyla, $p = 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,002$,

p=0,015, p=0,02, p=0,007 ve p=0,001). Serum P düzeyinin kan gazı parametrelerinden pH ve HCO₃ ile negatif (sırasıyla, r=-0,495; p=<0,001 ve r=-0,383; p=0,003) ve serum BUN, Cr, C-FGF23 düzeyleri ve TFR oranı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (sırasıyla, r=0,634; p=<0,001, r=0,487; p=<0,001, r=0,230; p=0,047, ve r=0,528; p=<0,001). Serum Mg düzeyinin kan gazında pH ve HCO₃ düzeyleri ile negatif (sırasıyla, r=-0,359; p=0,005 ve r=-0,236; p=0,05) ve serum PTH düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (r=0,328; p=0,011).

Sonuç: Çalışmamızın bulguları DKA tedavisi sırasında alkaloz yönünde görülen düzelmenin ve TFR oranındaki azalmanın hipofosfatemi gelişiminde etkili faktörler olduğunu, buna karşılık I-FGF23 ve C-FGF23'ün hipofosfatemi gelişimi üzerine herhangi bir role sahip olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibroblast Growth Factor 23, diyabetik ketoasidoz, çocuk, hipofosfatemi

ABSTRACT

The Effect of Fibroblast Growth Factor 23 on Serum Phosphorus Level in Children With Diabetic Ketoacidosis

Aim: The pathophysiology of developing hypophosphatemia in children with diabetic ketoacidosis (DKA) has not been sufficiently elucidated. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) is a hormone that causes phosphate excretion from the kidneys. The increase of FGF23 in children with DKA may explain the pathophysiology of hypophosphatemia in these children. The aim of our study was to investigate the effect of serum FGF23 on serum phosphorus level in children with DKA.

Materials and Methods: Our study included 30 patients with DKA who diagnosed in the Department of Pediatric Endocrinology of Yakutiye Research Hospital between January 2017 and March 2019. Data including age, gender, height and body weight measurements were recorded.

Blood gas parameters including pH, PCO₂, and HCO₃ and serum BUN level were measured at the beginning of DKA treatment and at the lowest serum phosphorus level. Biochemical parameters including serum Cr, Ca, P, Mg, ALP, PTH, intact FGF23 (I-FGF23) and c-terminal FGF23 (C-FGF23) levels and tubular phosphate reabsorption ratio were determined at the beginning of diabetic ketoacidosis treatment, at the lowest serum phosphorus level, and at the time of discharge.

Findings: The study was completed with 18 (%60) old and 12 (%40) new cases. Ten (33.3%) patients were male. The mean age of the patients was 140 ± 57 months. The mean serum Cr, Ca, P, Mg and ALP levels at the lowest serum phosphorus level compared to the onset of DKA treatment were significantly decreased ($p<0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$, and $p<0,001$, respectively) while TFR ratio was significantly increased ($p<0,001$). The mean serum Cr level at the time of discharge compared to the lowest serum phosphorus level decreased significantly ($p=0,008$) while serum Ca, P, Mg, PTH, I-FGF23 and C-FGF23 levels and TFR ratio were significantly increased ($p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,015$,

p=0,02, p=0,007, and p=0,001, respectively). Serum P level was negatively correlated with pH and HCO₃ levels (r=-0,495; p<0,001, and r=-0,383; p=0,003, respectively) while it was positively correlated with serum BUN, Cr and C-FGF23 levels and tubular phosphate reabsorption ratio (r=0,634; p<0,001, r=0,487; p<0,001, r=0,230; p=0,047, and r=0,528; p<0,001, respectively). Serum Mg level was negatively correlated with pH and HCO₃ levels (r=-0,359; p=0,005 and r=-0,236; p=0,05, respectively) while it was positively correlated with serum PTH level (r=0,328; p=0,011).

Results: The results of our study suggest that the improvement in alkalosis and decrease in tubular phosphate reabsorption ratio during DKA treatment are effective factors in the development of hypophosphatemia, whereas I-FGF23 and C-FGF23 do not have any role in the development of hypophosphatemia.

Keywords: Fibroblast Growth Factor 23, diabetic ketoacidosis, children, hypophosphatemia



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 Diyabetes mellitus (DM) çocuklarda en sık karşılaşılan diyabet çeşididir ve insülin hormonunun eksikliği nedeniyle gelişir. Ortaya çıkışında genetik, çevresel ve otoimmün faktörler etkilidir (1).

Diyabetik ketoasidoz, tip 1 diyabetin, insülin hormonunun azalmasına ve insülin karşıtı hormonların artması sebebiyle gelişen, metabolik asidoz, dehidratasyon ve elektrolit anormallikleriyle hayatı tehdit edebilen en önemli komplikasyondur. Diyabetik ketoasidoz tanısı; hiperglisemi, metabolik asidoz olması ve ketonemi/ketonüri varlığında konulur. Diyabetik ketoasidoz tedavisinde hedef; dehidratasyonu ve asidozu düzeltmek, ketozisi geri çevirmek, kan şekerini normal düzeye getirmek ve DKA komplikasyonlarını tanımak ve tedavi etmektir (2).

Diyabetik ketoasidozlu çocuklarda tedavi sırasında gelişen hipofosfateminin fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Hipofosfatemi DKA'da klinik önemi araştırılmakta olan bir konudur.

Fibroblast Growth Factor 23 böbreklerden fosfat atılımına neden olan bir hormondur. İnsan organizmasında FGF23 düzeyindeki artışın böbreklerden fosfat atılımında artışa ve buna ikincil olarak serum fosfor düzeyinde düşüklüğe yol açtığı gösterilmiştir (3).

Diyabetik ketoasidozlu çocuklarda FGF23 düzeyindeki artış bu çocuklarda meydana gelen hipofosfateminin fizyopatolojisini açıklayabilir. Bu çalışmanın amacı DKA tedavisi sırasında serum P düzeyi üzerine serum/plazma FGF23'ün etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tarihçesi ve Tanımı

Diyabetes mellitusa ait klinik bulgular ilk defa yaklaşık 3000 yıl önce eski Mısırda tanımlandı. "Diyabet" terimi ise ilk olarak Cappodocia Araetus tarafından kullanılmıştır. Sonrasında, mellitus (bal tatlısı) kelimesi, Thomas Willis tarafından 1675'te, hastalığın kanda ve idrarda keşfedilmesiyle ilave edilmiştir (4). Diyabetes mellitus, insülin hormonunun salgısında ve/veya etkisindeki kusurlar sonucu ortaya çıkan, kan şekeri yüksekliği ile seyreden, endokrin ve metabolik bir hastalıktır (5).

Diyabet etiyolojik olarak 5 gruba ayrılır: Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diyabetin diğer spesifik nedenleri, gestasyonel diyabet ve yenidoğan diyabeti şeklindedir (5). Tip 2 diyabette beta hücreleri insülin üretir fakat insülin direnci nedeniyle vücut bunu gerektiği gibi kullanamaz. Çocukluk ve ergenlik çağında, Tip 1 en sık görülen diyabet türüdür (6).

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet genetik olarak duyarlı bireylerde gelişen ve insülin üreten beta hücrelerinin imhasıyla sonuçlanan T hücre aracılı bir otoimmün hastalıktır (7).

2.2.1. Epidemiyoloji

Tip 1 DM, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %5-10 unu ve 20 yaş altı diyabetlilerin %85'ini oluşturur (8). En sık da Avrupa kökenli insanlarda görülür (9). Tip 1 DM insidansında, cinsiyet farkı olmadığı düşünülmektedir (10). Yapılan son epidemiyolojik çalışmalar Tip 1 DM'li hasta sayısı her yıl %3 oranında artmaktadır (11). On yedi Avrupa ülkesindeki diyabet vakalarını değerlendiren çalışmada Tip 1 DM'nin yıllık artış oranı 0-4 yaş aralığında %5, 5-9 yaş aralığında %4,3 ve 10-14 yaş aralığında ise %2,9 olarak saptanmıştır. Mevcut eğilimler devam ederse, Avrupa'daki çocuklarda yeni tip 1 diyabet vakalarının iki katına çıkması ve 15 yaş altında %70

artacağı öngörülmektedir (12). 2016 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada ise tip 1 DM insidansı 11,3/100000 olarak bulunmuştur (13).

2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez

Tip 1 DM, hem genetik hem de çevresel faktörlerin önemli roller oynadığı çok faktörlü bir patogeneze sahip olduğu kabul edilmektedir (14).

Genetik faktörler:

Tip 1 DM’li hastaların bilinen bir kalıtım şekli ve ilişkili olan tek bir gen alleli gösterilememiştir. Hastalık multifaktöriyel poligenik kalıttır. Bunu yanı sıra altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan human lökosit antijen kompleksi ile güçlü ilişkiler saptanmıştır (15).

Çevresel faktörler:

Çevresel faktörler (enfeksiyöz nedenler, beslenme özellikleri, diyet içerikleri, kimyasal maddeler, toksik ajanlar, emosyonel ve fiziksel stres) etkisiyle otoimmün süreç başlayabilmekte ve hastalık gelişebilmektedir (16). Genetik duyarlı bireylerin nispeten küçük bir kısmında hastalık gelişmektedir. Bu durum hastalık gelişimi için genetik zeminde başka ek faktörlerin gerekli olduğunu göstermektedir. Herhangi bir ekzojen faktörün katkısı kanıtlanmamasına rağmen, çevresel faktörlerin tip 1 DM’nin patogenezinde hem hücresel yıkımın tetikleyicileri hem de güçlendirici faktörleri arasında olduğu gösterilmiştir (15).

Otoimmünite:

Tip 1 DM’nin otoimmün etyolojisi 20. yüzyıldan itibaren bilinmektedir. B hücrelerine karşı gelişen otoantikörler, hastaların pankreasında lenfoplazmositer infiltrasyonun olması ve immunosupresif tedavilere cevap alınması otoimmüniteyi desteklemektedir (14). Genetik ve çevresel faktörlerin tetiklemesi sonucunda otoimmün süreç başlar (17). Otoimmün sürecin başlamasıyla yavaş ve ilerleyici tarzda

pankreas adacık hücreleri imha edilir. İnsülin salgısı azalır ve hücrelerin çoğu imha edildiğinde diyabetin klinik bulguları görülmeye başlar. Tip 1 diyabet hastalarında saptanan antikorlar pankreas adacıklarının bölümlerine bağlanır ve bu antikorlar adacık hücresi antikorları olarak adlandırılır. Tanımlanan 4 ana antikor; insülin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz antikorları, adacık hücresi antikorları ve transmembran protein tirozin fosfataz antikorlarıdır (9).

2.2.3. Diyabetin Tanı Kriterleri

Amerikan Diyabet Birliği tarafından yayınlanan aşağıdaki kriterlerden herhangi birisinin varlığıyla diyabet tanısı konulabilir (5).

1. Klinik bulgular (poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik) ile birlikte günün herhangi bir saatinde bakılan kan şekerinin ≥ 200 mg/dl olması.
2. Açlık kan şekeri düzeyi (en az sekiz saat kalori almamış olmak) ≥ 126 mg/dl* olması.
3. Glikolize Hemoglobin (HbA1c) $\geq 6.5\%$ * olması.
4. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2.saat kan şekeri düzeyi ≥ 200 mg/dl* olması.

* Kesin olmayan hiperglisemi varlığında testlerin tekrarı ile tanı doğrulanmalıdır (5).

HbA1c değeri 5.7% ile 6.4% arasında bir değer olması durumunda OGTT yapılması gerekmektedir (18).

2.2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Klinik

Tip 1 DM'deki semptomlar kilo kaybı, poliüri, polidipsi, polifaji ve iştahsızlık şeklindedir (17). Semptomların süresi değişmekle birlikte sıklıkla 4 haftadan kısadır. Tuvalet eğitimine sahip bir çocuğun gece işemesi, genç kızlarda tekrarlayan vajinit veya piyogenik cilt enfeksiyonları ilk bulgu olabilir. Hafif belirtileri olan çocuklar aileleri tarafından fark edilemeyebilir. Yeni tanı Tip 1 DM vakalarının $15-67\%$ 'si,

DKA kliniği ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar. Ketoasidoz belirtileri ise bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, huzursuzluk, uyuklama, poliüri, polidipsi, noktürinin yanısıra dehidratasyon, asidoz, nefeste aseton kokusu, kussmaul solunum, uyku hali, şuur bulanıklığı ve komadır (19).

2.2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Tedavi

Tip 1 DM tedavisinin amaçları, semptomları azaltmak, kan şekeri düzeylerini kontrol altında tutabilmek, normal bir büyüme ve gelişme sağlamak, ruh sağlığını korumak ve komplikasyonların gelişmesini engellemektir. Hastalık insülin ile tedavi edilir. Fakat tedavi yalnızca insülinde oluşmamaktadır. Kan şekerinin istenilen aralıkta tutulabilmesi için insülin tedavisiyle birlikte eğitim, diyet, egzersiz ve psikolojik danışmanlık desteği verilmelidir. Ailelerin ve çocukların sosyal hayatlarına göre tedavisi planlanmalıdır. Çocuk endokrin uzmanı, psikolog, diyabet hemşiresi ve diyetisyeni kapsayan deneyimli insanlar tarafından tedavi yürütülmelidir (20).

2.2.6. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetes mellitus'un komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır. En sık görülen akut komplikasyonlar hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidozdur. Diyabetin kronik komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır. Retinopati, nöropati ve nefropati mikrovasküler komplikasyonlarıdır. Kardiyovasküler bozukluklar, hipertansiyon, ateroskleroz, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı ise makrovasküler komplikasyonlarıdır. Diyabette akut komplikasyonlar daha gürültülü seyretmesine rağmen, kronik komplikasyonlar mortalite ve morbiditeden sorumlu tutulmuştur. Komplikasyonların erken görülmesi ve önlem alınması için diyabet hastalarının uzun dönem izlenmesi önemlidir (21).

2.3. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz, insülin yetersizliği ve kontr insülinler hormonların (katekolamin, kortizol, glukagon ve büyüme hormonu) artmış etkileriyle gelişen

metabolik asidoz, ciddi dehidratasyon ve elektrolit anormallikleri ile sonuçlanan hayatı tehdit eden diyabetin en önemli komplikasyonudur (2). Diyabetik ketoasidoz, Tip 1 DM'li çocukların hastaneye yatışlarında en sık karşılaşılan komplikasyondur (19). Diyabetik ketoasidozlu çocuklar genellikle uzun süreli yatış veya yoğun bakım gerektirir. Tedaviler her geçen gün gelişmesine rağmen DKA, Tip 1 DM hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Diyabetik ketoasidoz vakalarının %0,3-2'sinde beyin ödemi gelişir (19). Ayrıca DKA, Tip 1 DM'li hastalarının ölümlerinin üçte ikisinden sorumludur ve bu ölümlerin %57-87 nedeni beyin ödemidir (22).

Tip 1 DM'li hastaların %15-67'sinde DKA ilk tanı sırasında mevcuttur. Tip 1 DM tanısı sonrasında DKA ataklarının oranı yılda hasta başına ~%1-10'dur. Adolesan dönemi, düşük sosyoekonomik düzey, psikolojik rahatsızlıklar ve glisemik kontrolü iyi sağlanamayan hastalar DKA açısından tekrarlama riskine sahiptir (19). Diyabetik ketoasidoz atakları olan hastaların %75'i insülin dozunu atlama veya tedavi hatasıyla ilişkilendirilir. Enfeksiyonlar, diyetteki hatalar ve travma diğer nedenler arasındadır(23).

2.3.1. Diyabetik Ketoasidoz Tanı Kriterleri

1. Hiperglisemi: Kan şekerinin 200 mg/dl'nin (11 mmol/l) üzerinde olması,
2. Metabolik asidoz: Venöz pH<7,30 Plazma HCO₃ <15 mEq/L (15 mmol/l),
3. Ketonemi ve ketonüri : Total vücut keton cisimlerinin >5 mmol/l (2).

Diyabetik ketoasidozun seviyesi kan gazındaki pH ve bikarbonat seviyesine göre belirlenir. Eğer pH 7,3 altında, bikarbonat konsantrasyonu da 15 mmol/L altında ise hafif, Eğer pH 7,2 altında, bikarbonat konsantrasyonu da 10 mmol/L altında ise orta, Eğer pH 7,1 altında, bikarbonat konsantrasyonu da 5 mmol/L altında ise ağır derecede DKA kabul edilir (2).

2.3.2. Diyabetik Ketoasidoz Patofizyolojisi

Diyabetik ketoasidoz karbonhidrat, yağ, protein, su ve elektrolit dengesinde bozulma ile karakterizedir. Diyabetik ketoasidoz dolaşımdaki insülin eksikliğinden ve karşı regülatör hormonların artan seviyelerinden kaynaklanmaktadır (2).

Karbonhidrat metabolizması: İnsülin ve insülin karşıtı hormonların dengesinin bozulması sonucu artan glukoneogenez, glukojenoliz ve insülin direncine bağlı glukoz kullanımında bozulma ile hiperglisemi oluşur. Glukoneogenez ketoasidozda ana mekanizmadır ve esasen karaciğer olmak üzere böbreklerde de olmaktadır. Glikojenoliz ile laktat, lipoliz ile gliserol artar. Böbrek fonksiyonları normal olsa bile ilerleyen süreçte glukozüriyle beraber sıvı ve elektrolit kaybı olur. Bunun sonucunda dehidratasyon gelişir ve böbrek fonksiyonu etkilenir, laktat artışı, asidoz ve hiperosmolarite meydana gelir (2).

Lipid ve Keton Metabolizması: İnsülin eksikliği ve insülin karşıtı hormonlar, lipolizi ve ketogenezi arttırır, ketonemi ve metabolik asidoza neden olur (2).

Su ve elektrolit mekanizması: Osmotik diürece bağlı genel olarak vücuttan su kaybı olur. Osmotik diürez sonucu sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klor ve fosfor düzeyinde azalma olur. Tedavi ile sodyum, potasyum, klor düzeltilirken diğer elektrolitlerin düzelmesi ise günler ve aylar sürebilir (2).

Potasyum: Hücre içi potasyum hipertonisiteye ve insülin eksikliğine bağlı olarak hücre dışına geçer. Kusma ile potasyum vücuttan kaybedilebilir. Volüm kaybına ikincil olarak gelişen hiperaldosteronizme bağlı potasyumun atılımı artar. Diyabetik ketoasidozda total vücut potasyumu azalır. Tedavide insülin başlanması ile potasyumun hücre içine geçişe bağlı olarak potasyum düzeyinde düşme görülür (24).

Sodyum: Glukozun ekstraselüler sıvıda oluşturduğu ozmotik gradiente bağlı olarak hücre dışına su çekilmesi ile dilüsyonel olarak sodyum düşüklüğü gözlenir ve düzeltilmiş sodyum olarak hesaplanması gerekmektedir (25).

Klor: Klor düzeyi tedavi ile fazla miktarda klordan zengin sıvı verilmesine ve böbreklerden keton atılımının artması ile klorun böbrek emilimindeki artışına bağlı olarak artar ve hiperkloremik metabolik asidoz meydana gelir (26).

Asit-baz mekanizması: Şiddetli asidoz, sıvı ve insülin replasmanı ile geri dönüşümlüdür; insülin daha fazla ketoasit üretimini durdurur ve ketoasitlerin metabolize edilmesini sağlar; bikarbonat üretir (2). Diyabetik ketoasidozdaki asit-baz bozukluğu artmış anyon gaplı metabolik asidozdur (27).

Fosfat: Osmotik diürece bağlı olarak kaybedilir. Plazma fosfat düzeyi, insülin tedavisi sonrası fosfatın hücre içine geçişi ile düşer (28).

2.3.3. Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde ki hedef; dehidratasyonu ve asidozu düzeltmek, ketozisi geri çevirmek, hiperosmolariteyi düzeltmek, kan şekeri normalle getirmek ve DKA komplikasyonlarını izlemek, tanımlamak ve tedavi etmektir.

Hastanın öncelikle pediatrik temel ve ileri yaşam desteğine göre solunum ve dolaşım durumu değerlendirilir. Gerekirse oksijen desteği verilir. Hasta monitorize edilir. Damar yolu açılır, dehidratasyonun şiddeti ve bilinç düzeyi değerlendirilir. Hastanın bilinç durumuna göre gerekirse nazogastrik sonda takılır. Laboratuvar tetkikleri (kan gazı, glukoz, BUN, Cr, hemogram, albümin, serum elektrolitleri, idrar veya kan ketonu, HbA1c) alınır.

International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2014 önerisine göre orta DKA %5-7, ağır DKA da ise %7-10 defisit olarak hesaplanmalıdır.

İzlemde hasta saatlik kan şekeri ile aldığı çıkardığı takibi yapılmalı, 2-4 saatte bir kan gazı, sodyum, potasyum, klor, Ca, P, üre ve Cr tetkikleri bakılmalıdır. Gereksinim halinde santral venöz kateter, tromboz riski açısından takılmamalıdır (2).

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 içeriğı kan şekeri takibine göre düzenlenir (29).

İnsülinin ISPAD önerisi ve ölkemizde uygulanan tedavisinde sıvı yüklemesinden 1-2 saat sonra 3 yaşıñ altında 0,05 ünite/kg/saat 3 yaşıñ üzerinde 0,1 ünite/kg/saat dozunda başlanmasıdır (29).

Diyabetik ketoasidozun komplikasyonları ciddi hipofosfatemi, hipoglisemi, hipokalemi, hiperkloremik metabolik asidoz, beyin ödemi, akut solunum sıkıntısı sendromu, sistemik enfeksiyon, aspirasyon pnömonisi, pnömotoraks, pnömomediastinum, intertisiyel akciğer ödemi, derin venöz tromboz ve serebral trombozlar, dissemine intravasküler koagölasyon, beyin kanaması, akut pankreatit, akut böbrek yetersizliğı, barsak nekrozu ve rabdomiyoliz olarak sayılabilir (2).

2.4. Hipofosfatemi

Diyabetik ketoasidozlu çocuklarda tedavi sırasında gelişen hipofosfateminin fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Diyabetik ketoasidozda fosfor düşüklüğü; fosforun hücre içi bölümlerden hücre dışı bölmelere kayması, uzun süreli hiperfosfatüri ve çeşitli nedenlerle hücre içi fosfat tükenmesi ile ilişkilidir (30). Plazma fosfat seviyesi tedaviye başladıktan sonra düşer ve bu durum fosfatın hücre içine girmesini sağlayan insülin ile daha da kötüleşir (2). Riley ve ark insülin kaynaklı hipofosfateminin doza bağılı olduğunu ve insülin uygulamasından sonraki 30 dakika içinde önemli hipofosfateminin gelişebileceğini göstermiştir (31). Oral alımı olmayan ve 24 saatten uzun intravenöz tedavi gerektiren durumlarda klinik olarak anlamlı hipofosfatemi oluşabilir (2).

Nispeten az sayıda konuyu içeren ve sınırlı istatistiksel güce sahip prospektif çalışmalar, fosfat replasmanının klinik faydasının olmadığını göstermiştir. Hastalar

genellikle plazma fosfat düzeyi <1 mg/dl (0,32 mmol/l) olana kadar semptomlara sahip değildir. Diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında ciddi hipofosfatemide oluşabilir. Bununla birlikte semptomlar nadirdir. Çünkü hipofosfatemide genellikle akut ve tipik olarak önceden kronik bir fosfat eksikliği yoktur. Hipofosfateminin klinik belirtileri büyük ölçüde hücre içi fosfat tükenmesinden kaynaklanmaktadır. Azalan hücre içi adenozin trifosfat seviyeleri, enerji bakımından zengin fosfat bileşiklerine bağlı hücre fonksiyonları bozar ve 2,3-difosfoglisarat seviyelerinde bir düşüklük meydana gelerek hemoglobinin oksijen için afinitesini artırır ve dokulardaki oksijen salınımını azaltır. Birçok organ sistemi etkilenebilir. Fosfat verilmesi hipokalsemiye neden olabilir. Hipokalsemiden kaçınmak için serum kalsiyumunun dikkatli bir şekilde izlenmesi şartıyla potasyum fosfat tuzları, KCL ile alternatif olarak veya bir kombinasyon halinde güvenle kullanılabilir (2).

Fosfat iskelet gelişimi, kemik mineralizasyonu, hücre zarı bileşimi, nükleotit yapısı, plazma pH'sının ve hücre sinyalin korunması gibi çeşitli fizyolojik yollar için kilit bir unsurdur (32).

Serum fosfat konsantrasyonu oral alım, bağırsaklardan emilim, böbreklerden emilim ve atılımla birlikte yaş, cins, büyüme hızı ve serum Ca seviyesine göre değişen mekanizmalarla düzenlenir (33). Plazma fosfatının %90'ı glomerülde süzülür, süzülen yükün yaklaşık %85'i geri emilir. Fosfatın geri emilimi %85 proksimal tübül ve az miktarda distal tübülde meydana gelebilmektedir. Fosfatın hangi oranda geri emildiğini belirlemek amacıyla TFR değeri hesaplanır (34).

Kalsiyum ve fosfor için asıl kaynak kemiktir. Fosfat böbrekten idrarla atılmaktadır. Bu olaylar belirli bir kordinasyonda çeşitli endokrin faktörlerle düzenlenmektedir. Kalsiyum metabolizmasını düzenleyen D vitamini ve PTH aynı zamanda fosfat metabolizmasında da yer almaktadır. 1,25 dihidroksi vitamin D (aktif D vitamini) böbrekte sentezlenmekte ve bağırsaklardan Ca ve P emilimini arttırmaktadır. 1,25 dihidroksi vitamin D aynı zamanda kemik üzerine osteoklastik etkilidir ve rezervuarlardan Ca ve P mobilizasyonunu sağlamaktadır. Bunun sonucunda serum Ca ve P seviyesi artmaktadır. Paratiroid hormon D vitamini sentezini düzenler ve fosfatın idrarla atılımını sağlamak için böbreğe etki eder. D vitamininin

aksine PTH selektif olarak serum fosfat seviyesini arttırmadan kalsiyum seviyesini arttırmaktadır (35).

Fosfat esas olarak kemikte depolanır, ancak böbreklerin fosfat hemostazında ve böbrekte fosfatın işlenmesinde önemli rol oynayan iki hormon vardır. Bunlar PTH ve FGF23'tür. Her iki hormon da, tübüler fosfat emilimini azaltarak, 1,25-dihidroksivitamin D'nin düzenlenmesinde ters etkilerle sahiptir (36).

Fibroblast Growth Factor 23 böbreklerden fosfat atılımına neden olan bir hormondur. İnsan organizmasında FGF23 düzeyindeki artışın böbreklerden fosfat atılımında artışa ve buna ikincil olarak serum fosfor düzeyinde düşüklüğe yol açtığı gösterilmiştir (3). Diyabetik ketoasidozlu çocuklarda meydana gelen hipofosfateminin fizyopatolojisini FGF23 düzeyindeki artış açıklayabilir. Literatürde DKA'lı çocuklarda serum/plazma FGF23 ile serum ve idrar P düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

2.5. Fibroblast Growth Factor (FGF)-23

Fibroblast Growth Factor 23, endokrin FGF'ler olarak da adlandırılan FGF19 alt ailesinin bir üyesidir. Fibroblast Growth Factor 23 ilk olarak fare beyinde ventrolateral talamik nükleusta saptanmıştır (37). Fibroblast Growth Factor 23, 251 amino asitten oluşmuş, kromozom yerleşimi 12p13 olan bir proteindir. Yaklaşık 32 kilo dalton (kDa) olan bu protein N-terminal (18 kDa) ve C-terminal parçasından (12 kDa) meydana gelmektedir (36). Fibroblast Growth Factor 23, P, Ca ve D vitamini metabolizmasının temel taşıdır (38).

Fibroblast Growth Factor 23, FGF familyasının benzersiz bir üyesidir, çünkü kemikten türeyen ve böbrek fonksiyonlarını düzenleyen bir hormon görevi görür, oysa diğer aile üyelerinin çoğunun çeşitli hücre fonksiyonlarını lokal düzeyde düzenlediği düşünülmektedir (39). Fibroblast Growth Factor 23 asıl olarak osteoblastlar ve osteositlerde daha az olarak beyin, tiroid bezi, paratiroid bezi, kalp/iskelet kasları, karaciğer, bağırsak, timus, dalak, lenf nodu ve fetal kondrositlerde üretilmektedir (40). Fibroblast Growth Factor 23 serumda ortalama 29 pg/ml konsantrasyonunda yaş ve

cinsle korelasyon göstermeden bulunmaktadır. Değerler diyetteki fosfatın artması ile artmakta, fosfat kısıtlaması ile azalmaktadır (41). Sağlıklı gönüllülerde, FGF23 sentezinin oral fosfor yüklemesi ile uyarıldığı ve fosfat kısıtlaması ile inhibe edildiği gösterilmiştir (42).

2.5.1. Fibroblast Growth Factor Reseptörü (FGFR)

Fibroblast Growth Factor 23 etkisini FGF reseptörü üzerinden gösterir. Fibroblast Growth Factor reseptörleri birçok dokudan sentezlenmektedir. Fibroblast Growth Factor reseptörleri 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere en az dört tiptir ve bu reseptörler iskelet gelişimi ve normal metabolik süreçte rol almaktadır (43). Fibroblast Growth Factor 23 FGF reseptörlerini bağlamak ve aktive etmek için zorunlu bir koreseptör olarak renal tübüllerde eksprese edilen tek geçişli bir transmembran proteini olan Klotho'yu kullanır (44). Kemik-böbrek-paratiroid aksında FGF23'e FGF reseptörü/klotho kompleksi aracılık etmektedir. Fibroblast Growth Factor 23'ün N-terminal parçasına FGF reseptörü bağlanırken; C-terminal parçasına klotho proteini bağlanır (45). Heparin, FGF23'ün klotho FGF reseptör1 kompleksini stabilize etmektedir (46).

2.5.2. Fibroblast Growth Factor 23'ün Etki Mekanizması

Fibroblast Growth Factor 23 başlıca kemik tarafından üretilmekte ve asıl etkisini özgün reseptörleri vasıtasıyla böbrekler üzerinde göstermektedir (47). Fibroblast Growth Factor 23, fosfat atılımını arttırmak ve D vitaminin biyosentezini bastırmak için böbrek üzerinde etki yapan ve D vitamini biyosentezini baskılayan kemik kaynaklı bir fosfatürik bir hormondur (48). Fibroblast Growth Factor 23 bu etkileri sebebiyle fosfatonin olarak adlandırılmaktadır (49). Fibroblast Growth Factor 23, PTH salgısını baskılamakta ve böylece 1,25 dihidroksi vitamin D sentezinin azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca FGF23 direkt olarak 1 α -hidroksilazı inhibe edip 24-hidroksilazı arttırarak serum 1,25 dihidroksi vitamin D düzeylerini azaltmaktadır (48). Aktif FGF23 üretimi azaldığında veya yıkımı arttığında serum fosfat ve kalsitriol düzeyleri artar (50).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ocak 2017 – Mart 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'ne müracaat eden DKA tanısı alan, 1-18 yaş arasındaki hastalarda yürütüldü. Toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TTU-2019-7001 kodu ile desteklendi. Çalışma Atatürk Üniversitesi etik kurulunun 19.09.2018 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/222 sayısı ile onaylandı.

Böbrek fonksiyonları normal sınırlar içinde olmayan, ek hastalığı bulunan, serum kreatin kinaz (CK) düzeyleri normal olmayan, ketoasidoz tedavi sırasında sodyum bikarbonat verilen, hipoparatiroidi ve/veya hiperparatiroidi bulunan ve D vitamini entoksikasyonu olan olgular (D vitamini yüksek, serum Ca düzeyi yüksek ve/veya idrar Ca/Cr oranı yüksek olanlar) çalışmaya alınmadı.

Kan şekeri 200 mg/dl üzerinde, idrar ketonu müspet ve kan gazında metabolik asidoz saptanan olgular DKA olarak kabul edildi. Hastaların mevcut başvuruları sırasında DKA ile diyabet tanısı almışlarsa yeni tanı; daha önce tip 1 DM ile takipli hasta ise eski tanı olarak kabul edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boy ve vücut ağırlık ölçüm değerleri kaydedildi.

Sıvı ve damar içi insülin tedavisinden oluşan standart DKA takip ve tedavi protokolü her hastaya uygulandı. Buna göre her hastaya 36 saat boyunca 5250 ml/m² dozunda sıvı tedavisi uygulandı. Bu tedaviye başlarken önce 20 ml/kg dozunda izotonik bir saat içinde infüze edildi. Ardından, verilen izotonik sıvı miktarı 36 saatte verilmesi planlanan toplam mayi miktarından düşürüldü. Kalan sıvı miktarı 35 saat boyunca infüze edildi. Üç yaşından küçük hastalara 0.05 ünite/kg/saat ve üç yaşından büyük hastalara 0.1 ünite/kg/saat hızında regüler insülin izotonik içerisinde verildi. Hastaların serum BUN, Cr, sodyum, potasyum, klor, glukoz ve P düzeyleri ve kan gazları iki saat aralıklarla takip edilirken, idrarda P ve keton düzeyi 4-6 saatlik

aralıklarla takip edildi. Takip sırasında serum glukoz düzeyinin 250 mg/dl'nin altında olması, kan pH değerinin 7,35'in üzerinde bulunması, kan HCO₃ düzeyinin 15 mmol/l'nin üzerinde saptanması ve idrar keton düzeyinin negatif tespit edilmesi durumunda DKA tablosunun düzeldiği kabul edilerek sıvı ve insülin tedavisinden oluşan DKA tedavisi sonlandırıldı. Ardından cilt altı insülin tedavisine başlandı.

Diyabetik ketoasidoz tedavi protokolüne başlandığı zaman kan gazı ve serum BUN, Cr, Ca, P, Mg, ALP, PTH ve D vitamini düzeyleri elde edildi. Spot idrarda P ve Cr düzeyleri ölçüldü. Aynı anda I-FGF23 ve C-FGF23 ölçümleri için kan örnekleri alındı.

İntakt FGF23 ölçümü için 3 ml tam kan örneği biyokimya tüpüne alınıp 1000-2000 devirde 15-30 dakika santrifüj edildi. C-terminal FGF23 için 3,5 ml tam kan örneği hemogram tüpüne alınıp 1000-2000 devirde 15-30 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum ve plazma örnekleri özel tüplere konuldu. Eksi 80 C°'de saklandı.

Serum P düzeyinin DKA tedavi protokolüne başlandığı zamanki değerine göre %60-70 oranında düştüğü değer hedef serum P değeri olarak adlandırıldı. Hedef serum P değerine ulaşıldığı anda hastanın kan gazı ölçüldü ve alınan serum örneğinde BUN, Cr, Ca, Mg, ALP ve PTH düzeyleri ve spot idrarda P ve Cr düzeyleri tekrar ölçüldü. Aynı anda I-FGF23 ve C-FGF23 ölçümleri için kan örnekleri alınıp eksi 80 C°'de saklandı. Hastalar taburcu edileceği gün serum Cr, Ca, P, Mg, ALP, PTH ve idrarda Cr ve P düzeyleri ölçüldü. Aynı anda I-FGF23 ve C-FGF23 ölçümleri için kan örnekleri alınıp eksi 80 C°'de saklandı.

Tüm hastalarda DKA tedavisinin başlangıcında, hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında ve taburculuk anında olmak üzere üç kez TFR aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\left[\left(1 - \frac{(\text{İdrar P-mg/dl}) \times (\text{Serum Cr-mg/dl})}{(\text{İdrar Cr-mg/dl}) \times (\text{Serum P-mg/dl})} \right) \times 100 \right]$$

Antropometrik ölçümler

Hastanın boy ve vücut ağırlığı DKA tedavisi tamamlandıktan sonra ölçüldü.

- a) Boy uzunluğu (m): Çocukların boyu, çıplak ayaklı durumdayken duvara monte edilmiş stadiometre ile ölçüldü.
- b) Vücut ağırlığı (kg): Çocukların vücut ağırlığı, üzerinde yalnız iç çamaşırları bulunacak şekilde 100 gr hassasiyetli baskül ile ölçüldü.
- c) Vücut yüzeyi (m²): Aşağıdaki formülle hesaplandı.

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

Biyokimyasal analizler

Laboratuvar incelemeleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Biyokimyasal parametreler (BUN, Cr, Ca, Mg, ALP ve PTH ve spot idrarda P ve Cr) “ Beckman coulter AU 5800 ” cihazında ölçüldü. Kan gazları (pH, HCO₃ ve PCO₂) ise “ ABL 800 FLEX ” cihazında orjinal reaktifleri kullanılarak ölçüldü.

İntakt FGF23 ve C-terminal FGF23 ölçümleri için eksi 80 C°'de muhafaza edilen serum ve plazma örnekleri, çalışılmaya alınmadan bir gün önce +4 C°'de 24 saat bekletildi. Sonraki gün +4 C°'den alınan numuneler vortekslendi.

Serumda I-FGF23 (YLBiont Shanghai YL Biotech Co., Ltd. Katalog No: YLA3850HU) ve plazmada C-FGF23 (YLBiont Shanghai YL Biotech Co., Ltd. Katalog No: YLA3849HU) düzeyleri Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) kiti kullanılarak Magellan Biosciences Dynex marka tam otomatik İmmunoassay cihazında ölçüldü. Ölçümler pg/ml olarak ifade edildi. Ölçümler için Intra-Assay ve Inter-Assay varyasyonlar, sırasıyla <%8 ve <%10 idi. Her iki parametrenin ölçümü kullanılan kitin prosedürüne uygun olarak yapıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel hesaplamalar SPSS paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS 15. versiyon, Chicago, IL, USA). Verilerin dağılımı Wilcoxon-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Longitudinal parametreler arasındaki anlamlılık Paired-Samples T testi ile ölçüldü. İki değişken arasındaki korelasyon Pearson's correlation coefficient testi ile değerlendirildi. Bulgular ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak ifade edildi. $p < 0,05$ değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamız tip 1 DM tanısı alan ve DKA tablosunda kliniğimize başvuran toplam 30 hasta ile tamamlandı. Tip 1 DM için hastaların 18'i (%60) eski ve 12'si (%40) yeni tanılı idi. Olguların 10'u erkek (%33,3) ve 20'si kız (%66,7) cinsiyete sahipti. Hastaların ortalama yaşı 140 ± 57 ay bulundu. Ortalama diyabet yaşı $61,9 \pm 35,1$ ay saptandı. Tüm hastalarda DKA tedavisi sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Ortalama taburculuk süresi $8,2 \pm 3,6$ gün idi.

Diyabetik ketoasidoz tedavisine başlandığı anda ortalama serum D vitamini düzeyi $15,6 \pm 8,8$ ng/ml olarak saptandı.

Diyabetik ketoasidoz tedavisinin başlangıcına göre hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında istatistiksel olarak serum BUN düzeyinde anlamlı bir düşme saptanırken, kan gazı pH, HCO_3 ve PCO_2 düzeylerinde anlamlı bir yükselme saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında başlangıçta ve hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında serum BUN ve kan gazı pH, HCO_3 ve PCO_2 düzeyleri.

Parametre	Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi		p
	Başlangıçta	Hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında	
BUN (mg/dl)	$17,3 \pm 8,4$	$12,1 \pm 8,4$	0,000
pH	$7,02 \pm 0,11$	$7,27 \pm 0,07$	0,000
HCO_3 (mmol/l)	$6,1 \pm 2,3$	$11,9 \pm 4,1$	0,000
PCO_2 (mmHg)	$19,7 \pm 6,3$	$24,2 \pm 7,5$	0,000

Diyabetik ketoasidoz tedavisinin başlangıcına göre hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında istatistiksel olarak ortalama serum Cr, Ca, P, Mg ve ALP düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, TFR oranının anlamlı olarak arttığı ve serum PTH, I-FGF23 ve C-FGF23 düzeylerinin değişmediği saptandı (Tablo 2). Taburculuk anında hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığı ana göre istatistiksel olarak ortalama

serum Cr düzeyinin anlamlı olarak azaldığı, serum Ca, P, Mg, PTH, I-FGF23 ve C-FGF23 düzeylerinin ve TFR oranının anlamlı olarak arttığı ve serum ALP düzeyinin değişmediği bulundu (Tablo 2). Taburculuk anında DKA tedavisinin başlangıcına göre istatistiksel olarak serum Cr, P, Mg ve ALP düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, serum PTH, I-FGF23 ve C-FGF23 düzeylerinin ve TFR oranının anlamlı olarak arttığı ve serum Ca düzeyinin değişmediği saptandı (Tablo 2).

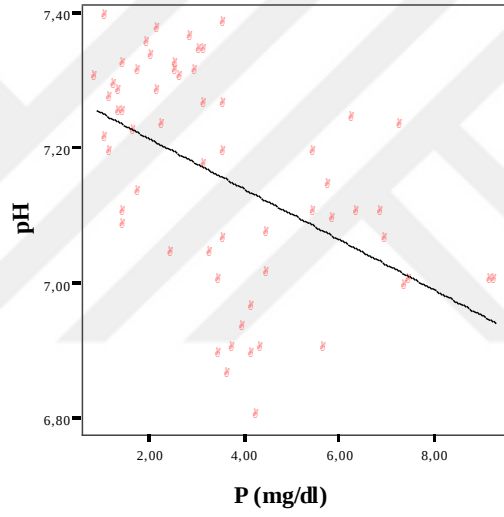
Tablo 2. Diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında başlangıçta, hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında ve taburculuk anında serum Cr, Ca, P, Mg, ALP, PTH, I-FGF23 ve C-FGF23 düzeyleri ve TFR oranı

Parametre	Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi		Taburculuk anında (III)	p		
	Başlangıçta (I)	Hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında (II)		I-II	II-III	I-III
Cr (mg/dl)	0,8±0,3	0,5±0,1	0,4±0,1	0,000	0,008	0,000
Ca (mg/dl)	9,2±0,7	8,7±0,6	9,1±0,5	0,002	0,001	0,922
P (mg/dl)	5,2±1,7	2±0,8	4,3±0,7	0,000	0,000	0,019
Mg (mg/dl)	2±0,3	1,7±0,2	1,9±0,2	0,000	0,002	0,01
ALP (U/l)	279,7±134	219,1±96,3	195,2±119,2	0,000	0,124	0,000
PTH (pg/ml)	15,5±15,8	15,7±24,7	30,1±20,1	0,959	0,015	0,001
TFR (%)	61,2±19,2	79±19,2	91,9±6,3	0,000	0,001	0,000
I-FGF23 (pg/ml)	73,7±112,6	67,12±144	121,3±164,1	0,84	0,02	0,015
C-FGF23 (pg/ml)	48,5±55	46,1±40,4	84,3±58,7	0,84	0,007	0,000

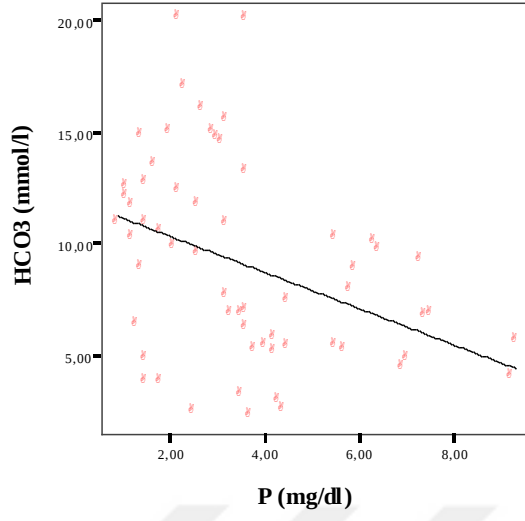
Tüm veriler birleştirildiği zaman serum P düzeyi ile kan gazında pH ve HCO₃ düzeyleri arasında negatif korelasyonlar bulunurken, serumda BUN, Cr ve C-FGF23 düzeyleri ve TFR oranı arasında pozitif korelasyonlar bulundu (Tablo 3 ve Şekil 1-6). Serum Mg ile kan gazında pH ve HCO₃ düzeyleri arasında negatif korelasyonlar bulunurken (sırasıyla r=-0,359; p=0,005 ve r=-0,236; p=0,05), serum PTH düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı (r=0,328; p=0,011) (Şekil 7-9).

Tablo 3. Serum P düzeyi ile korelasyon gösteren parametreler

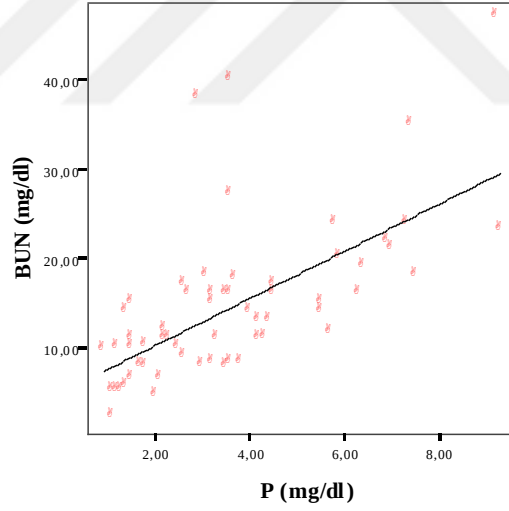
Parametre	r	p
pH	- 0,495	0,000
HCO ₃	- 0,383	0,003
BUN (mg/dl)	0,634	0,000
Cr (mg/dl)	0,487	0,000
C-FGF23 (pg/ml)	0,230	0,047
TFR (%)	0,528	0,000



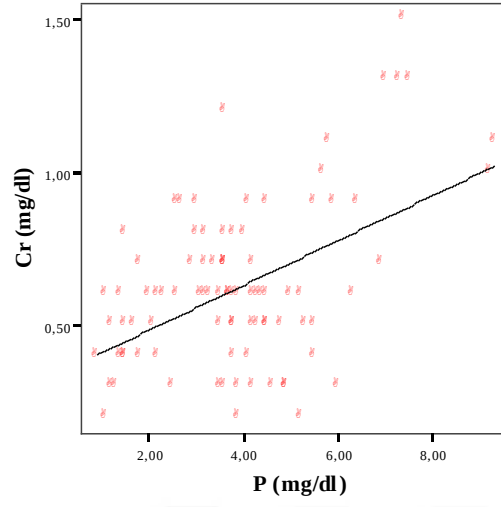
Şekil 1. Serum P düzeyi ile kan gazında pH düzeyi arasındaki negatif korelasyon ($r=0,495$, $p<0,001$).



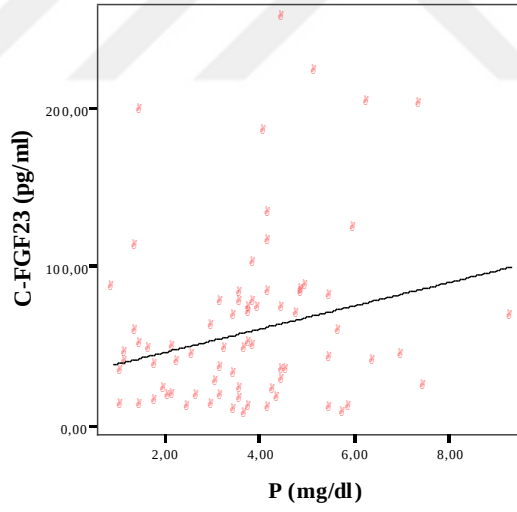
Şekil 2. Serum P düzeyi ile kan gazında HCO_3 düzeyi arasındaki negatif korelasyon ($r=-0,383$, $p=0,003$).



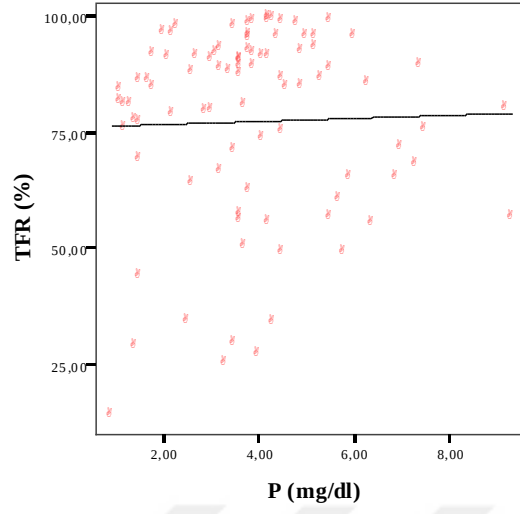
Şekil 3. Serum P ile BUN düzeyi arasındaki pozitif korelasyon ($r= 0,634$, $p=<0,001$).



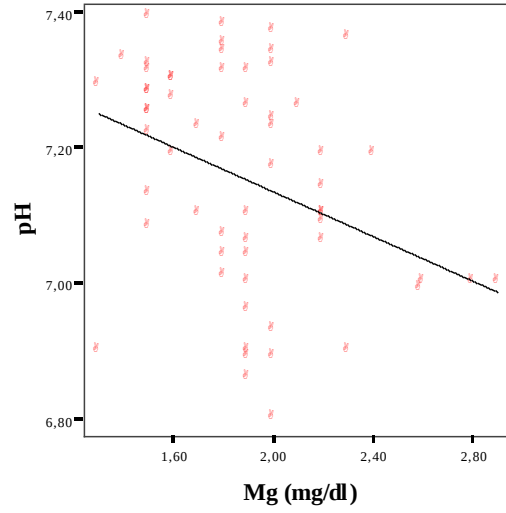
Şekil 4. Serum P ile Cr düzeyi arasındaki pozitif korelasyon ($r= 0,487$, $p<0,001$).



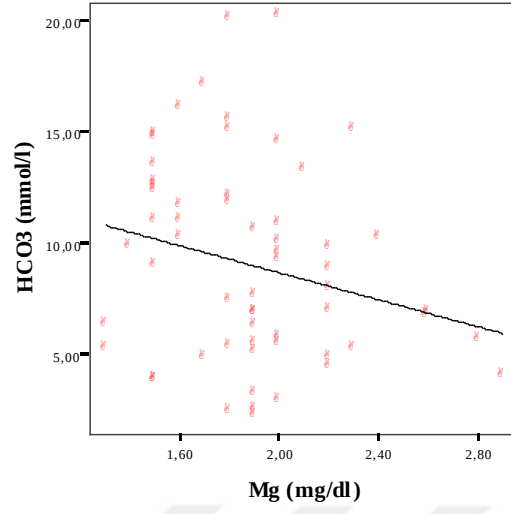
Şekil 5. Serum P ile C-FGF23 düzeyi arasındaki pozitif korelasyon ($r=0,214$, $p=0,043$).



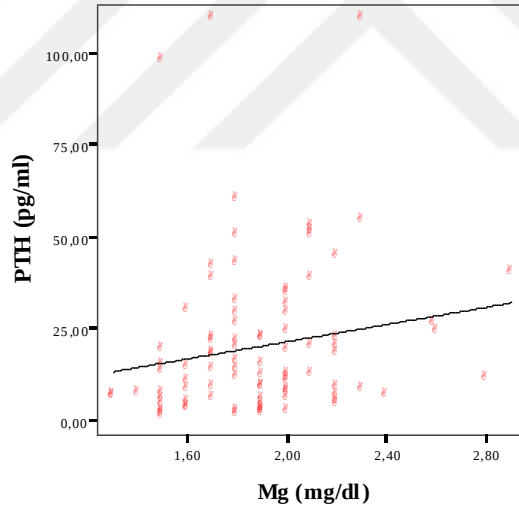
Şekil 6. Serum P düzeyi ile TFR oranı arasındaki pozitif korelasyon ($r=0,528$, $p<0,001$).



Şekil 7. Serum Mg ile pH düzeyi arasındaki negatif korelasyon ($r=-0,359$; $p=0,005$).



Şekil 8. Serum Mg ile HCO₃ düzeyi arasındaki negatif korelasyon ($r=-0,236$; $p=0,05$).



Şekil 9. Serum Mg ile PTH düzeyi arasındaki pozitif korelasyon ($r=0,328$; $p=0,011$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamız DKA tedavisi sırasında gelişen hipofosfatemi ile I-FGF23 ve C-FGF23 arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırmadır. Bulgularımız I-FGF23 ve C-FGF23'ün DKA sırasında gelişen hipofosfatemi için bir role sahip olmadığını düşündürmektedir.

Bu araştırmada herhangi bir kontrol grubu oluşturulmadı. Hastaların taburculuk anındaki biyokimyasal ölçümleri onların normal halini yansıtan veriler olarak kaydedildi. Bu veriler DKA tedavisinin başlangıcında ve hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığındaki verilerle karşılaştırılarak farklılıkların anlamlılığı test edildi.

Çalışmamızda hedef serum P düzeyine ulaşıldığı andaki kan gazı parametrelerinden pH, HCO_3 ve PCO_2 düzeylerinin DKA tedavisine başlandığı andaki düzeylere göre anlamlı olarak arttığı, buna karşılık serum BUN düzeyinin anlamlı olarak azaldığı saptandı. Ayrıca hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığı andaki serum Cr düzeyinin taburculuk anındaki düzeyden anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Diyabetik ketoasidozda sıvı tedavisi ile böbrek perfüzyonunun artması sağlanır. Böylece asidik yapıdaki keton cisimciklerinin idrarla atılımı artar. Diğer yandan verilen insülin tedavisi ile keton cisimciklerinin üretimi baskılanır. Bu bilgiye göre serum BUN ve Cr düzeyindeki azalma ve kan gazı parametrelerinde alkaloz yönündeki düzelme beklenen ve tedavinin uygun yapıldığını gösteren bulgular olarak kabul edilebilir. Böbrek perfüzyonundaki azalmanın hiperfosfatemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabetik ketoasidozlu hastalara uygulanan sıvı tedavisi renal fosfat kaybı ile hipofosfatemi gelişimine katkıda bulunabilir. Çalışmamızda serum P düzeyi ile BUN ve Cr düzeyleri arasında bulunan pozitif korelasyonlar bu düşüncüyü desteklemektedir.

Araştırmamızda hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığı andaki biyokimyasal parametrelerden serum Ca, P, Mg ve PTH düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Sıvı tedavisi ile ekstrasellüler sıvı hacmindeki artışa bağlı olarak idrarla Mg kaybının arttığı ve asidozun düzelmesi ile birlikte Mg'nin hücre içine göç ettiği bilinmektedir (51).

Çalışmamızda hastalara uygulanan sıvı tedavisi ve alkaloz yönündeki düzelme serum Mg düzeyindeki azalmadan sorumlu olabilir. Serum Mg düzeyi ile kan gazında pH ve HCO_3 düzeyleri arasında saptanan negatif korelasyonlar bu düşüncüyü desteklemektedir. Magnezyumun PTH'nin salgılanması için gerekli olduğu bilinmektedir ve serum Mg düzeyindeki düşüklük PTH salgılanmasını etkileyebilir (52). Biz çalışmamızda PTH düzeyindeki düşüklüğün Mg düzeyindeki düşüklük ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Araştırmamızda serum Mg düzeyi ile PTH düzeyi arasındaki pozitif korelasyon bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Paratiroid hormon serum Ca düzeyinin normal sınırlar içerisinde tutulmasında rol oynayan önemli bir hormon olduğu için çalışmamızda saptanan serum Ca düzeyindeki düşüklükten PTH düzeyindeki düşüklük sorumlu olabilir. Öte yandan hidrasyon ile ekstrasellüler sıvı hacmindeki artışa bağlı olarak idrarla Ca kaybındaki artış serum Ca düzeyindeki anlamlı azalmaya katkıda bulunmuş olabilir.

Yetersiz fosfat alımı, fosfatın ekstrasellüler mesafeden intrasellüler mesafeye doğru göç etmesi ve böbreklerden artmış fosfat atılımı hipofosfateminin en sık nedenleridir. Malabsorbsiyon sendromları, D vitamini eksikliği ve bağırsak lümeninde fosfatı bağlayarak emilimini engelleyen alüminyum veya magnezyum içeren antiasit ilaçların kullanımı yetersiz fosfat alımına yol açar. Refeeding sendromu ve alkaloz fosfatın ekstrasellüler mesafeden intrasellüler mesafeye göç etmesi ile sonuçlanır. Alkol, lityum, asetozolamid ve tiazid gibi ilaçlar, böbrek tubulus bozuklukları, hiperparatiroidizm ve serum FGF23 düzeyini arttıran durumlar böbreklerden fosfat kaybına neden olur (53). Çalışmamıza alınan hastalar herhangi bir malabsorbsiyon sendromuna, hiperparatiroidizme ve ilaç kullanım öyküsüne sahip değildi. Hastalarda D vitamini eksikliğini düşündüren herhangi bir öykü veya klinik bir bulgu yoktu. Diyabetik ketoasidoz tedavisinin başlangıcında ortalama serum D vitamini düzeyi $15,6 \pm 8,8$ ng/ml saptanmasına rağmen, ortalama serum Ca, P, ALP, Mg ve PTH düzeyleri normal sınırlarda bulunarak D vitamini eksikliği dışlanmıştı. Buna karşılık, DKA tedavisi sırasında kan gazı parametrelerinde alkaloz yönünde düzelme mevcuttu ve hastalarımızdaki hipofosfatemi gelişimini açıklayabilirdi. Gerçekten serum P düzeyi ile kan gazında pH ve HCO_3 düzeyleri arasında bulunan negatif korelasyonlar bu ilişkiyi destekler özelliktedir. Kan gazının alkaloz yönünde düzelmesine ek olarak

DKA ile böbrek tubuluslarında meydana gelen bir bozulma hipofosfatemi gelişimine katkıda bulunabilir. Hipofosfatemi sırasında TFR'nin düşük bulunması, nedenin renal kaynaklı olduğunu gösterir. Başlangıçta azalmış bulunan TFR'nin zamanla artması tubüler fonksiyonlardaki düzelmeyi düşündürür (54). Çalışmamızda DKA tedavisinin başlangıcında ve hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığı andaki TFR oranlarının taburculuk anındaki orana göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Bu bulgu P reabsorbsiyonu bakımından böbrek tubulus fonksiyonunun DKA ile bozulduğunu ve DKA tedavisi sonrası düzeldiğini düşündürmektedir. Buna göre DKA ile ortaya çıkan böbrek tubulus fonksiyon bozukluğu hipofosfatemiye katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmamızda serum P düzeyi ile TFR arasında bulunan pozitif korelasyon bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Literatürde kötü kontrollü tip 1 diyabetli 13 çocuk hastayı böbrek tubulus fonksiyonu bakımından sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştıran tek bir çalışma mevcuttur (55). Serum P düzeyi hakkında herhangi bir bilginin verilmediği o çalışmada TFR'nin diyabetik çocuklarda %78,6 ve sağlıklı çocuklarda %93,7 olduğu bulunmuş ve iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır.

Hipofosfatemi gelişimine yol açan başka bir neden FGF23 düzeyini arttıran durumlardır. Fibroblast growth factor 23, kemik kaynaklı olan ve fosfat regülasyonunda rol oynayan bir hormondur. Bu hormonun primer olarak etki gösterdiği yer böbreklerdeki proksimal tubuluslardır (56). Fibroblast growth factor 23, dolaşımda bulunan α -Klotho adlı bir ko-reseptör ile birlikte distal tubulusta bulunan FGFR'ye bağlanır. Reseptörün aktive olmasından sonra bugün için bilinmeyen bir mekanizma ile proksimal tubuluslarda bulunan Na-P taşıyıcı proteinlerin düzeyi etkilenir. SLC34A1 geni tarafından kodlanan NaPi-2a ve SLC34A3 geni tarafından kodlanan NaPi-2c bugün için bilinen P taşıyıcı proteinlerdir. Fibroblast growth factor 23'ün arttığı durumlar proksimal tubuluslarda Na-P taşıyıcı proteinlerin ekspresyonunu azaltır. Bu durum glomerüler filtrattan P'nin geri emiliminin azalmasına ve idrarla P'nin kaybedilmesine neden olur (47, 57). Kısaca serum FGF23 düzeyinin arttığı durumlarda hipofosfatemi gelişebilir. Diyabetik ketoasidozis tedavisi sırasında görülen hipofosfatemi serum FGF23 düzeyindeki bir artıştan kaynaklanabilir. Literatürde DKA'lı çocuk ve erişkinlerde bu ilişkiyi araştıran bir

Çalışma yoktur. Çalışmamız bu konuda yapılan ilk araştırmadır. Çalışmamızda DKA tedavisinin başlangıcındaki ve hedef serum P düzeyine ulaşıldığı andaki I-FGF23 ve C-FGF23 düzeylerinin taburculuk anındaki düzeylere göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. Buna ek olarak serum P düzeyi ile C-FGF23 arasında beklenenin aksine pozitif bir korelasyon saptandı. Bu bulgular DKA tedavisi sırasında gelişen hipofosfatemi zerine I-FGF23 ve C-FGF23'n rolünün olmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları DKA tedavisi sırasında alkaloz yönünde görülen düzelmenin ve TFR oranındaki azalmanın hipofosfatemi gelişiminde etkili faktörler olduğunu, buna karşılık I-FGF23 ve C-FGF23'n hipofosfatemi gelişimi üzerine herhangi bir role sahip olmadığını düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Diyabetik ketoasidoz tedavisinin başlangıcına göre hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında serum BUN düzeyinde anlamlı bir düşme saptanırken ($p<0,001$), kan gazı pH, HCO_3 ve PCO_2 düzeylerinde anlamlı bir yükselme saptandı (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p<0,001$).
2. Diyabetik ketoasidoz tedavisinin başlangıcına göre hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında istatistiksel olarak serum Cr, Ca, P, Mg ve ALP düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$), TFR oranının anlamlı olarak arttığı ($p<0,001$) ve serum PTH, I-FGF23 ve C-FGF23 düzeylerinin değişmediği saptandı (sırasıyla, $p=0,959$, $p=0,84$ ve $p=0,84$).
3. Taburculuk anında hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığı ana göre istatistiksel olarak serum Cr düzeyinin anlamlı olarak azaldığı ($p=0,008$), serum Ca, P, Mg, PTH, I-FGF23 ve C-FGF23 düzeylerinin ve TFR oranının anlamlı olarak arttığı (sırasıyla, $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,015$, $p=0,02$, $p=0,007$ ve $p=0,001$) ve serum ALP düzeyinin değişmediği bulundu ($p=0,124$).
4. Taburculuk anında DKA tedavisinin başlangıcına göre istatistiksel olarak serum Cr, P, Mg ve ALP düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,019$, $p=0,01$ ve $p<0,001$), serum PTH, I-FGF23 ve C-FGF23 düzeylerinin ve TFR oranının anlamlı olarak arttığı (sırasıyla, $p=0,001$, $p=0,015$, $p<0,001$ ve $p<0,001$) ve serum Ca düzeyinin değişmediği saptandı ($p=0,922$).
5. Tüm veriler birleştirildiği zaman serum P düzeyi ile kan gazında pH ve HCO_3 düzeyleri arasında negatif korelasyonlar bulunurken (sırasıyla, $r=-0,495$; $p<0,001$ ve $r=-0,383$; $p=0,003$), serumda BUN, Cr ve C-FGF23 düzeyleri ve TFR oranı arasında pozitif korelasyonlar bulundu (sırasıyla, $r=0,634$; $p<0,001$, $r=0,487$; $p<0,001$, $r=0,528$; $p<0,001$ ve $r=0,230$; $p=0,047$).

6. Serum Mg ile kan gazında pH ve HCO₃ düzeyleri arasında negatif korelasyonlar bulunurken (sırasıyla $r=-0,359$; $p=0,005$ ve $r=-0,236$; $p=0,05$), serum PTH düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0,328$; $p=0,011$)



7. KAYNAKLAR

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* (London, England). 2014;383(9911):69-82.
2. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. 2014;15(S20):154-79.
3. 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 and metabolism*. 2006;91(6):2055-61.
4. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi medical journal*. 2002;23(4):373-8.
5. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
6. Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Hormone research*. 2002;57 Suppl 1:1-5.
7. 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. 2014;15(7):469-76.
8. Liese AD, D'Agostino RB, Jr., Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006;118(4):1510-8.
9. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2006;175(2):165-70.
10. 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. 2002;25(5):840-6.

11. Group IDFDA. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. Diabetes research and clinical practice. 2015;109(3):461-5.
12. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet (London, England). 2009;373(9680):2027-33.
13. 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. 2017;34(3):405-10.
14. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. Nature medicine. 2001;7(8):899-905.
15. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. Diabetes. 2005;54 Suppl 2:S125-36.
16. 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. 2013;13(1):124.
17. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatric clinics of North America. 2005;52(6):1553-78.
18. Kerner W, Bruckel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2014;122(7):384-6.
19. 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. 2004;89(2):188-94.
20. Bundak R. Ergenlik çağında diyabet yönetimi 2011. 79-81 p.
21. 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. 2005;28(1):186-212.

22. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. 2001;344(4):264-9.
23. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. The American journal of emergency medicine. 2001;19(4):270-3.
24. Adroque HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. Medicine. 1986;65(3):163-72.
25. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. The American journal of medicine. 1999;106(4):399-403.
26. 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. 2006;32(2):295-301.
27. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. The New England journal of medicine. 2015;372(6):546-54.
28. Becker DJ, Brown DR, Steranka BH, Drash AL. Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis. Effects on calcium and phosphorus homeostasis. American journal of diseases of children (1960). 1983;137(3):241-6.
29. Besli GE, Akyıldız BN, Ağin H, Anıl AB, Çıtak A, Duman M, et al. Diyabetik Ketoasidoz Tedavi Protokolü. 2018.
30. Ditzel J, Lervang H-H. Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: clinical manifestations of phosphorus-depletion syndrome during recovery from diabetic ketoacidosis. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy. 2010;3:319-24.
31. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. Metabolism: clinical and experimental. 1979;28(3):191-4.
32. Bugg NC, Jones JA. Hypophosphataemia. Pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. Anaesthesia. 1998;53(9):895-902.
33. White KE, Larsson TE, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. Endocrine reviews. 2006;27(3):221-41.
34. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet (London, England). 1975;2(7929):309-10.

35. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annual review of physiology*. 2007;69:341-59.
36. Bacchetta J, Bardet C, Prie D. Physiology of FGF23 and overview of genetic diseases associated with renal phosphate wasting. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019.
37. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;277(2):494-8.
38. Prie D, Urena Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney international*. 2009;75(9):882-9.
39. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. 2006;444(7120):770.
40. Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, Van Looveren R, Maes C, Carmeliet P, et al. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts. 2006;116(12):3150-9.
41. Root AW. Disorders of bone mineral metabolism: normal homeostasis. *Pediatric endocrinology*: Saunders Elsevier, Philadelphia; 2008. p. 112-5.
42. Burnett SM, Gunawardene SC, Bringhurst FR, Juppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2006;21(8):1187-96.
43. Yu X, White KE. Fibroblast growth factor 23 and its receptors. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2005;9(4):308-12.
44. Kuro-o M. Overview of the FGF23-Klotho axis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010;25(4):583-90.
45. Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, Urakawa I, Aono Y, Hasegawa H, et al. Anti-FGF23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23. 2008;23(9):1509-18.

46. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2010;25(4):591-601.
47. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. 2009;297(2):F282-F91.
48. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. 2007;117(12):4003-8.
49. Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought after phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17(6):958-61.
50. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2009;27(4):392-401.
51. Agus ZS. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2016;25(4):301-7.
52. Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical Hypoparathyroidism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2018;47(4):797-808.
53. Sharma S CD. Hypophosphatemia.: StatPearls Publishing;; 2019 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493172/>].
54. Alon U, Hellerstein S. Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 1994;8(2):250-1.
55. Ma M, Korner A, Tulassay T, Szabó A. Tubular dysfunction in Type 1 diabetes mellitus 1985. 929-31 p.
56. Braithwaite V, Jones KS, Assar S, Schoenmakers I, Prentice A. Predictors of intact and C-terminal fibroblast growth factor 23 in Gambian children. *Endocrine connections*. 2014;3(1):1-10.
57. Lu Y, Feng JQ. FGF23 in skeletal modeling and remodeling. *Current osteoporosis reports*. 2011;9(2):103-8.