

**T.C  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**DİYABETİK KETOASİDOZ'DA TİAMİN DÜZEYİ VE OLASI  
METABOLİK ETKİLER**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Aysel AÇIKGÖZOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Deniz ÖKDEMİR**

**ELAZIĞ  
2021**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Deniz ÖKDEMİR \_\_\_\_\_ **Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana yol gösteren, hastalara yaklaşımı ve hekimliği ile örnek aldığım başta değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Deniz ÖKDEMİR'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ nezdinde eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı beraber geçirdiğimiz, güzel dostluklar kurduğumuz asistan arkadaşlarıma, tüm pediatri hemşireleri ve çalışanlarına,

Desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve her daim yanımda olan varlığı ile huzur bulduğum canım eşim Op. Dr. M. Kağan AÇIKGÖZOĞLU'na çok teşekkür ederim.

## ÖZET

Tiamin glukoz metabolizmasında önemli bir kofaktördür. Bu çalışma ile diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başvuran çocuklarda tiamin düzeyini ve olası tiamin eksikliğinin diyabetik ketoasidoz kliniği üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Aralık 2018 – Mart 2020 tarihleri arasında DKA tanısı alan 32'si kız (%65,3) 49 çocuk hasta alındı. DKA tedavi süresi, DKA tedavisi öncesi ve sonrası serum laktat, piruvat ve tiamin düzeyi ve başvuruda Glasgow koma skoru (GKS), kan gazı, ortalama eritrosit hacmi (MCV), Hemoglobin A1c düzeyleri değerlendirildi.

Hastaların yaş ortalaması  $11,1 \pm 5,5$  (min=23ay-maks=17yıl) yılı. Hastaların 30'u (%61,2) yeni tanı tip1 diyabetli iken 19'u (%38,8) eski tanılı idi. Hastaların diyabetli olma süre ortalaması  $4,5 \pm 2,7$  yılı. Hastaların DKA derecesi değerlendirildiğinde 6'sı (%12,2) hafif, 13'ü (%26,5) orta ve 30'u (%61,2) ise ağırdı. Hastaların DKA tedavisi öncesi tiamin düzeyi normal saptanırken tedavi sonrası anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. ( $p < 0,001$ ). Tedavi öncesi tiamin düzeyi ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası piruvat/laktat oranı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi. (p değerleri sırasıyla 0,014 ve 0,001). Tedavi sonrası tiamin ile tedavi sonrası piruvat/laktat oranı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görüldü.

Sonuç olarak başvuruda tiamin düzeyleri normal olsada DKA tedavisi ile tiamin düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Böylelikle tiaminin DKA tedavi sürecinde tüketildiği ortaya konmuştur. Tiamin düzeylerindeki bu azalmanın DKA şiddeti ile bir ilişkisi tesbit edilemesede beyin ödemi ve ensefalopati seyrine olsası etkileri için daha fazla çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışma ile tiaminin piruvat/laktat oranına etkisi bir kez daha ortaya konulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik Ketoasidoz, Tiamin, Çocuk

## ABSTRACT

### THIAMINE LEVEL AND POSSIBLE METABOLIC EFFECTS IN DIABETIC KETOSIDOSIS

Thiamine is an important cofactor in glucose metabolism. The aim of this study is to explain the level of thiamine in children presenting with diabetic ketoacidosis (DKA), the effect of possible thiamine deficiency on the duration of diabetic ketoacidosis, the patient's clinic, and the metabolic effects that occur during diabetic ketoacidosis.

49 children, 32 of whom were girls (65.3%), who were diagnosed with DKA between December 2018 and March 2020, were included in the study. Serum lactate, pyruvate and thiamine levels were measured when DKA treatment was initiated and treatment was discontinued and subcutaneous insulin therapy was started. GCS (glasgow coma scale), blood gas, MCV, HbA1c levels were evaluated at admission.

The mean age of the patients was  $11.1 \pm 5.5$  (min = 23 months-max = 17 years) years. While 30 (%61.2) of the patients were newly diagnosed with type 1 diabetes, 19 (%38.8) were previously diagnosed. The mean duration of the patients with diabetes was  $4.5 \pm 2.7$  years. When the DKA degree of the patients was evaluated, 6 (%12.2) were mild, 13 (%26.5) were moderate and 30 (%61.2) were severe. While the thiamine level of the patients was normal before DKA treatment, it was found to be significantly lower after the treatment ( $p < 0.001$ ). It was observed that there was a significant negative correlation between pre-treatment thiamine level and pyruvate / lactate ratio before and after treatment ( $p$  values 0.014 and 0.001, respectively). There was a significant negative correlation between post-treatment thiamine and post-treatment pyruvate / lactate ratio.

As a result, no relationship was found between the duration of DKA and serum thiamine level in children with DKA with normal thiamine level at admission. In addition, the effect of thiamine on the pyruvate / lactate ratio was once again demonstrated.

**Keywords:** Diabetic Ketoacidosis, Thiamine, Child

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	i
<b>ONAY SAYFASI</b>	ii
<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vi
<b>TABLO LİSTESİ</b>	viii
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	ix
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	x
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1. Tip 1 DM Tanımı	1
1.2. Tarihçe	3
1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması	3
1.3.1 Tip 1 DM	3
1.3.2. Tip 2 DM	4
1.3.3. Diğer Spesifik Tipler	4
1.3.3.1..Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri	4
1.3.3.2. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler	4
1.3.3.3. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	5
2.3.3.4. Endokrinopatiler	5
1.3.3.5. İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet	5
1.3.3.6. İnfeksiyonlar	6
1.3.3.7. İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları	6
1.3.3.8. Diyabetle Birlikte Görülebilen Diğer Genetik Sendromlar	6
1.3.4. Gestasyonel DM	6
1.4. Epidemiyoloji	7
1.5. Etiyoloji	7
1.5.1. Genetik	7
1.5.2. Otoimmünite	8
1.5.3. Çevresel faktörler	9
1.6. Patogenez	9
1.7. Klinik Bulgular	10
1.8. Tip 1 DM Tanı	10

1.9. Tip 1 DM Ekzojen İnsülin Tedavisi	11
1.9.1 İnsülin Tedavisinin Yan Etkileri (48)	13
1.10. Diyabetin Komplikasyonları	13
1.11. Diyabetik Ketoasidoz	14
1.11.1. DKA tanı kriterleri	15
1.11.2. Diyabetik Ketoasidoz Patofizyoloji	16
1.11.3. Diyabetik Ketoasidoz tedavisi	17
1.11.4. DKA Tedavisi Komplikasyonları	22
1.12. Tiamin	22
1.12.1. Tarihçesi	22
1.12.2. Biyokimyası ve metabolizması	23
1.12.3. Besinsel kaynakları	23
1.12.4. Emilim, transport ve atılımı	23
1.12.5. Günlük gereksinimi ve toksisitesi	24
1.12.6. Tiamin düzeyinin saptanması	24
1.12.7. Tiaminin Fonksiyonu	24
1.12.8. Tiamin Eksikliği Hastalıkları	26
1.12.8.1. Beriberi	26
1.12.8.2. Wernicke Ensefalopatisi (Wernicke-Korsakoff Sendromu)	26
1.12.8.3. Tiamin Eksikliğinde Görülen Diğer Hastalıklar	27
1.12.9. Tiamin Tedavisi	30
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>31</b>
2.1. İstatistiksel analiz	32
<b>3. BULGULAR</b>	<b>33</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>39</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>44</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>57</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Tip 1 DM ile ilişkili Antikorlar	8
<b>Tablo 2.</b>	Diabetes Mellitusta Tanı Kriterleri	11
<b>Tablo 3.</b>	Diyabetin Komplikasyonları	14
<b>Tablo 4.</b>	DKA tanı kriteri	15
<b>Tablo 5.</b>	Yaşa göre günlük tiamin gereksinimi	24
<b>Tablo 6.</b>	Hastaların demografik ve hastalıkla ilgili özellikleri	33
<b>Tablo 7.</b>	Hastaların demografik ve hastalıkla ilgili özelliklerinin DKA derecesine göre karşılaştırılması	34
<b>Tablo 8.</b>	Hastaların çeşitli parametrelerinin DKA derecesine göre karşılaştırılması	34
<b>Tablo 9.</b>	Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması	35
<b>Tablo 10.</b>	Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve değişim piruvatın çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması	35
<b>Tablo 11.</b>	Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve değişim laktatın çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması	36
<b>Tablo 12.</b>	Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve değişim tiaminin çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması	36
<b>Tablo 13.</b>	Piruvat, laktat ve tiamin kategorisinin tedaviye göre değişimi	37
<b>Tablo 14.</b>	Tiamin düzeylerinin DKA süresi ve HbAc ile ilişkisi	37
<b>Tablo 15.</b>	DKA derecesine göre piruvat/laktat oranının karşılaştırılması	38
<b>Tablo 16.</b>	Eski tanıli hastalarda HbA1c ve tanı süresi ile tiamin düzeyleri ilişkisi	38

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Tiaminin kimyasal yapısı 23
- Şekil 2.** Diyabette hepatik lipogenezin tiamin aracılı baskılanma metabolik mekanizması. 29



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ADA</b>	: Amerikan diyabet derneği
<b>AIA</b>	: İnsülin otoantikoru
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>Cl</b>	: Klor
<b>DIC</b>	: Dissemine intravasküler koagülopati
<b>DKA</b>	: Diyabetik ketoasidozis
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>IDDM</b>	: İnsülin bağımlı diabetes mellitus
<b>EKG</b>	: Elektrokaryografi
<b>GADA</b>	: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GKS</b>	: Glaskow koma skalası
<b>HbA1C</b>	: Glikolize Hemoglobin
<b>HCO<sub>3</sub></b>	: Bikarbonat
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>HNF-1<math>\alpha</math></b>	: Hepatik Nefrotik Faktör 1 $\alpha$
<b>HNF-4<math>\alpha</math></b>	: Hepatik Nefrotik Faktör 4 $\alpha$
<b>HNF-1<math>\beta</math></b>	: Hepatik Nefrotik Faktör 1 $\beta$
<b>HPLC</b>	: Yüksek performanslı likit kromatografisi
<b>ICA</b>	: Adacık hücre antikoru
<b>IPF-1</b>	: İnsülin promoter faktör
<b>İSPAD</b>	: Uluslararası pediatrik ve ergen diyabet derneği
<b>K</b>	: Potasyum
<b>KCL</b>	: Potasyum klorür
<b>KP</b>	: Korsakoff psikozu
<b>KPO<sub>4</sub></b>	: Potasyum fosfat
<b>KTA</b>	: Kalp tepe atımı
<b>LADA</b>	: Latent autoimmune diabetes in adults
<b>MODY</b>	: Maturity-Onset Diabetes of the Young
<b>Na</b>	: Sodyum

<b>NaCL</b>	: Sodyum klorür
<b>OGTT</b>	: Oral glukoz tolerans testi
<b>SC</b>	: Subkutan
<b>SF</b>	: Serum fizyolojik
<b>TDP</b>	: Tiamindifosfat
<b>TG</b>	: Trigliserit
<b>THTR-1</b>	: Tiamin reseptör 1
<b>THTR-2</b>	: Tiamin reseptör 2
<b>TPP</b>	: Tiaminpirofosfat
<b>TRMA</b>	: Tiamin cevaplı megaloblastik anemi
<b>WE</b>	: Wernicke Ensefalopatisi

## 1. GİRİŞ

Çocuk çağında en sık karşılaşılan Tip 1 diyabettir. Tip 1 diyabet insülin hormonunun eksikliği ile oluşur. Etiyolojide genetik, çevresel ve otoimmün faktörler yer almaktadır (1).

Diyabetik ketoasidoz (DKA) tip 1 diyabetin en önemli komplikasyonudur. Metabolik asidoz, dehidratasyon ve elektrolit anormallikleriyle karakterize olup hayati tehdit edici bir durumdur. Diyabetik ketoasidoz tanısı hastalarda hiperglisemi, metabolik asidoz saptanması ve ketonemi/ketonüri varlığında konulur. Diyabetik ketoasidoz tedavisinde amaç; dehidratasyonu ve asidozu düzeltmek, ketozisi geri çevirmek, kan şekerini normal düzeye getirmektir (2).

Diyabetik ketoasidoz süresinin uzaması çocuklarda multiorgan yetmezliği sonucu mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (3).

Tiamin (B1 vitamini) suda çözünen, vücut depoları düşük bir vitamin olup glikoz metabolizmasında önemli bir kofaktördür. Tiamin kullanımını veya kaybını arttıran yetersiz alım veya hastalık durumları eksikliğe neden olabilir. Yeterli tiamin olmazsa tiamin bağımlı enzimlerde bozukluk görülür. Bu durum hiperglisemiye yol açabilir ve daha sonra laktik aside dönüştürülen piruvat birikmesine neden olabilir (4). Çocuklarda yapılan çalışmalarda tiamin eksikliği %7,5, yoğun bakımda tedavi gören hasta çocuklarda ise yaklaşık olarak %28'dir (5, 6). Sepsis tanısıyla takip edilen hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğuna eşlik eden tiamin eksikliğinde gelişen laktik asidoz şiddetlidir. Multiorgan yetmezliğine neden olur ve buna bağlı olarak mortalite artar. Teorik olarak katabolizmaya bağlı artmış metabolik stres düşük tiamin seviyeleri ile ilişkilidir (7).

Bu çalışmanın amacı, diyabetik ketoasidoz ile başvuran çocuklarda tiamin düzeyini, olası tiamin eksikliğinin diyabetik ketoasidozun süresine, hastanın kliniğine etkisini ve diyabetik ketoasidoz sırasında ortaya çıkan metabolik etkileri açıklamaktır.

### 1.1. Tip 1 DM Tanımı

Çocukluk yaş grubunda sık görülen Tip 1 DM; T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin otoimmün veya non-

otoimmün nedenlerle hasarlanması sonucu oluşan insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (8, 9).

Duyarlı bireylerde T ve B hücrelerinin aracılık ettiği immün sistemin anormal aktivasyonu sonucu inflamasyon gelişir (1, 10). Genellikle immünolojik bozuklukların ortaya çıkmasından aylar, yıllar süren bir prodromal dönemin ardından sonra klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (9, 10).

Herhangi bir yaş grubunda görülmekle beraber en sık 7-15 yaş arasında saptanmaktadır (8). Otoimmünitenin varlığına göre tip 1a ve tip 1b olarak ikiye ayrılır. İmmün kökenli Tip 1a, diyabetli olguların %90'nını oluşturur iken yine çocukluk yaş grubunda görülen otoimmün belirleyicileri negatif olan Tip 1b ise %10'luk kısmını oluşturmaktadır (9, 11).

Diyabetin gelişim mekanizmasında  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün hasarından insülin direncine dek farklı patolojik süreçler gözlenmektedir. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozukluğun altında yatan temel nedenlerden insülinin hedef dokulardaki etkisinin yetersiz kalması yatmaktadır. İnsülin etkisindeki yetersizlik ise azalmış sekresyon ve/veya insüline verilen doku yanıtındaki düşmeden kaynaklanmaktadır (12, 13).

Hipergliseminin belirtileri poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifajidir. Diyabet hastalarının tedaviye uyumsuzluğu sonucu gelişen akut komplikasyonları ketoasidoz ve nonketotik hiperozmolar komadır. Uzun dönem komplikasyonları ise retinopati, nefropati, periferik ve otonomik nöropatidir. Retinopati sonucunda görme kaybı, nefropati sonucunda böbrek yetmezliği gelişebilir. Periferik nöropati nedeni ile hastalarda ayakta ülserasyon, amputasyon görülebilirken otonomik nöropati sonucunda gastrointestinal, kardiyovasküler, genitoüriner belirtiler ortaya çıkabilir.

Diyabetik hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arter ve serebrovasküler hastalık insidansı artmıştır. Hipertansiyon ve lipoprotein metabolizma bozukluklarına da diyabetik hastalarda sık rastlanmaktadır.

Diabetes Mellitusta çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonlar genellikle iyi bir izlem ile önlenilebilir metabolik bozukluklardır. Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikasyonlardır. Mikro ve makrovasküler komplikasyonlar genellikle diyabetin başlangıcından 10-20 yıl sonra ortaya çıkar (14).

İnsan insülin preparatlarının üretilmesi, evde yoğun metabolik izlemi sağlayan glukometre ve kan şekeri ölçüm çubukları, kalem enjektörlerin kullanıma geçmesi, diyabet tedavisinde sağlanan yenilikler, özellikle insüline bağımlı diabetes mellituslu (IDDM) hastalarda yaşam süresi ve niteliği ile ilgili beklentileri arttırmıştır. Diyabet hastalarında yaşam süresi ve niteliği komplikasyonlarla yakından ilişkilidir.

## **1.2. Tarihçe**

Diyabetin klasik başlangıç semptomları olan polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı ve bunları izleyen koma ve ölüm bir sendrom olarak yüzyıllar öncesinden beri hekimlerin dikkatini çekmiştir. M.Ö. 1500'de Mısır Ebers Papiruslarında fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmış, M.Ö. 6. ve 4. yüzyıllarda eski Hint hekimleri “tatlı idrar hastalığı” diye tarif etmiş ve bir üriner sistem hastalığı olarak tanımlamışlardır. Bu tanıma göre hastalar “genellikle şişmandır ve tatlılara düşkündürler, ağızları kurur, el ve ayaklarında yanmalar hissederler, bitkindirler ve ağızları fena kokar”. Bu hastaların idrarlarının karıncaları ve sinekleri çektiğini fark eden eski Hint hekimleri bu idrarın tatlı olduğunu bulmuşlardır. Milattan 200 yıl sonra Kapadokya'lı Areateus hastalığa “diabetes” ismini vermiştir.

1860 yılında Langerhans'ın pankreas adacıklarını, 1875 yılında Claud-Bernard'ın diyabetin nörohormonal mekanizmasını, 1889 yılında V.Mering ve Minkowski'nin pankreotektomiyle diyabet oluşumunu ortaya koyarak şeker hastalığının merkez organını tanımlamalarından sonra 1922 yılında Best ve Banting pankreas ekstresi, insulin ve hastalığının tedavisine yeni boyut getirmişlerdir. Diyabet 2000 yıl önce Areateus tarafından tarif edildiğinden beri tanı, etiyoloji ve tedavisinde devamlı değişimler gösteren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (15, 16).

## **1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması**

Aşağıda belirtilen sınıflama Türkiye Diyabet Vakfı Diyabet tanı ve tedavi rehberi 2019 kitabından alınmıştır.

### **1.3.1 Tip 1 DM**

Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün B- hücre yıkımı vardır.

**İmmün aracı:** Olguların %95'ini teşkil eder. %90 pankreatik otoantikör pozitiftir.

**İdiyopatik:** Olguların %5'ini teşkil eder ve pankreatik kalsifikasyon görülebilir. Otoantikör negatiftir.

### 1.3.2. Tip 2 DM

- İnsülin direnci, görece insülin yetmezliği
- İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti

### 1.3.3. Diğer Spesifik Tipler

#### 1.3.3.1. Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri

-MODY

HNF-1 a ( MODY3)

Glukokinaz enzim eksikliği (MODY2)

HNF-4 a (MODY1)

IPF-1 (MODY4)

HNF-1b (MODY5)

NeuroD1 (MODY6)

#### -Mitokondrial DNA -Diğerleri

MODY (Monogenik Diyabet-Gençlerde görülen Tip 2 Diyabet)

- 25 yaşından önce ortaya çıkması
- Obez olmayan
- Otozomal dominant geçiş (En az 2-3 kuşakta görülmesi)
- Adacık otoantikörları negatif
- Primer defekt insülin sekresyon bozukluğudur.

#### 1.3.3.2. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler

Tip A insülin direnci

Leprechaunism

Rabson-Mendenhall Sendromu

Lipoatrofik diyabet

Diğerleri

### **1.3.3.3. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları**

- Pankreatit
- Travma/pankreotektomi
- Neoplazi
- Kistik fibrozis
- Hemokromatozis
- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Diğerleri

### **2.3.3.4. Endokrinopatiler**

- Akromegali
- Cushing Sendromu
- Glukagonoma
- Feokromasitoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma
- Diğerleri

### **1.3.3.5. İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet**

- Vakor
- Pentamidin
- Nikotik asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid hormonları
- Diazoksid
- $\alpha$ -adrenerjik agonistler
- Tiazid diüretikler
- Antipsikotik ilaçlar
- Dilantin
- Statinler

### **1.3.3.6. İnfeksiyonlar**

- Konjenital kızamıkçık
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Kabakulak
- Adenovirüsler
- Diğerleri

### **1.3.3.7. İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları**

- “Stiff-man” Sendromu
- Antiinsülin reseptör antikoru
- Diğerleri

### **1.3.3.8. Diyabetle Birlikte Görülebilen Diğer Genetik Sendromlar**

- Down Sendromu
- Klinefelter Sendromu
- Turner Sendromu
- Wolfram Sendromu
- Friedreich Ataksisi
- Myotonik Distrofi Huntington Koresi
- Diğerleri

### **1.3.4. Gestasyonel DM**

Gebelik sırasında tanımlanan karbonhidrat intoleransı

Tip 1 diyabet 7-15 yaş arasında en sık görülen diyabet çeşidi olmasına rağmen, tüm diyabetlilerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Ancak tip 2 diyabetli erişkin vakaların bir kısmının gerçekte geç ortaya çıkan otoimmün diyabet (late-onset veya latent autoimmune diabetes in adults=LADA) olduğu göz önüne alınırsa tip1 diyabet vakaları tüm diyabet tiplerinin %15-20'sini kapsamaktadır (17).

Tip 1 diyabet otoimmün diyabet immünolojik bozuklukların ortaya çıkışından sonra aylar yıllar süren bir prodromal dönemi takiben klinik olarak ortaya çıkar. İnsülitis halinin başlıca göstergesi adacık hücre antikorları (islet cell autoantibodies,

ICA) insülin otoantikoları (AIA), protein tirozin fosfataza karşı antikolar IA-2 antikoları (IA-2A) ve glutamik asit dekarboksilaz antikoları (GADA)'dır. Otoimmün tip (tip 1a) Tip 1 diyabetin en sık görülen tipidir.

Ayrıca tip 1 diyabetin bir alt grubu LADA olarak adlandırılan grup genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar, yıllarca tip 2 diyabet gibi seyreder ancak otoimmünitenin serolojik bulgularını gösterir. Bu hastalar insüline bağımlıdır. Yaş ve çalışılan popülasyona göre değişmekle birlikte tip 2 diyabetli vakaların %10-25'inin bu gruba girdiği belirtilir.

#### **1.4. Epidemiyoloji**

Tip 1 DM, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %5-10'unu oluştururken 20 yaş altı diyabetlilerin %85'ini oluşturur (18). En sık Avrupa kökenli kişilerde görülür (19).

Cinsiyetin Tip 1 DM insidansında fark yaratmadığı düşünülmektedir (20). Yapılan son epidemiyolojik çalışmalarda Tip 1 DM'li hasta sayısı her yıl %3 oranında arttığı gözlenmiştir (21).

On yedi Avrupa ülkesindeki diyabet vakalarını değerlendiren bir 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 bulunmuştur (22). 2016 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Tip 1 DM insidansı 11,3/100000 olarak bulunmuştur (23).

Tip 1 DM insidansının ülkeler arasında ve ülke içinde bölgesel farklılıklar göstermesinin nedeninin sadece sosyoekonomik faktörlere bağlı olmadığı, genetik ve çevresel faktörlerin de Tip 1 DM gelişiminde önemli rolü olduğu bildirilmektedir (9,10). Esen ve Okdemir'in 2009-2019 yılında Elazığ ilinde yaptığı bir çalışmada 15 yaş altı 228 çocuğa Tip 1 DM tanısı konulmuş, ortalama insidans yılda 16,7/100000 saptanmıştır. Şehir merkezinde yaşayanların Tip 1 DM insidansı kırsalda yaşayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 20,3/100000, 5,8/100000) (143).

#### **1.5. Etiyoloji**

Tip 1 DM etiyopatogenezine bakıldığında hem çevresel hem otoimmünite hem de genetik faktörlerin etkili olduğu görülmektedir (24).

##### **1.5.1. Genetik**

Tip 1 diyabetes mellitus tanılı ebeveynleri bulunan kişilerde diyabet riski artmıştır. Eğer annede diyabet tanısı mevcut ise risk %3-4 iken, bu risk babada %7

olmaktadır. Monokaryonik ikizlerde bu oran %30-65 arasında değişmekteyken dizigotik ikizlerde bu oran %6-10'dur (25).

Tip 1 DM tek bir genin kalıtımı ile değil, birden fazla genin kalıtımı ile geçer. Tip 1 diyabetin, 6. kromozom üzerinde yer alan histokompatibilite (HLA) antijenleri ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Örneğin; HLA-DR3 veya DR4 antijenlerinin varlığında Tip 1 DM gelişim riski 2-3 kat artar iken her ikisinin birlikte varlığında ise 7-10 kat artar (26).

Kardeşlerde Tip 1 DM olma olasılığı hasta kardeşe aynı HLA haplotiplerini bulundurmasıyla ilişkilidir. Eğer kişi hasta kardeşi ile her iki HLA haplotipini paylaşıyorsa Tip 1 DM gelişme riski %12-20, bir haplotipi paylaşıyorsa %5-7, hiçbir haplotip benzerliği yoksa bu risk %1-2'dir (27).

### 1.5.2. Otoimmünite

Tip 1 DM'de beta hücrelerine karşı otoantikorların varlığı, tanı anında çoğunlukla pankreasta lenfoplazmositer infiltrasyonun görülmesi hastalığın otoimmünite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (28).

Otoimmün etyolojinin bir diğer göstergesi ise Tip 1 DM ile takipli hastalara bakıldığında Hipotiroidi, Graves Hastalığı, Otoimmün Poliglandüler Sendrom I ve II, Pernisyo Anemi, Addison ve Çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesidir (29).

Tip 1 DM gelişiminde şu ana kadar tanımlanan antikorlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu antikorlar diyabetin klinik bulguları başlamadan yıllar önce pozitifleşmektedir (30).

**Tablo 1.** Tip 1 DM ile ilişkili Antikorlar

Adacık hücre antikorları (ICAs: Islet cell antibodies)	%70-80
İnsülin otoantikorları (IAA: insulin autoantibodies)	%35-60
Glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları (GAD65A)	%70
İnsulinoma-2-ilişkili tirozin fosfataz otoantikorları (alfa ve beta/IA-2 ve IA-2 beta)	%58
Adacık hücrelerinin çinko taşıyıcısına (ZnT8) karşı gelişen otoantikorlar	%60-80

### 1.5.3. Çevresel faktörler

Kimyasal maddeler, virüsler, gıdalar gibi çeşitli çevresel faktörler Tip 1 DM gelişimini etkilemektedir. Mevsimsel farklılıklar ise belirli enfeksiyonların geçirilme zamanına göre Tip 1 DM gelişimine dolaylı etkisi olarak düşünülmektedir.

Virüsler doğrudan sitolitik etkiyle veya otoimmün olayı tetikleyerek beta hücre hasarına yol açarlar (31). Konjenital Rubella, Kabakulak, Sitomegalovirüs, Coxsackie gibi virüslerin pankreasın beta hücrelerinde enfeksiyon oluşturdukları biliniyor fakat bu viral enfeksiyonların tip 1 DM gelişimindeki etyolojik rolü halen bilinmemektedir (11). Ayrıca Konjenital Rubella enfeksiyonu geçiren hastalara bakıldığında bu hastaların yaklaşık %12-20'sinde tip 1 diyabet geliştiği % 40'ında ise takiplerinde oral glukoz tolerans testlerinin bozulduğu gösterilmiştir (11).

Düşük çinko düzeyi ile tip 1 diyabet arasında ilişki gösterilmiş ve çinko düzeyi düşüklüğünde Tip 1 DM riski artışı saptanmıştır (32). Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %5-10'unda glutene duyarlı enteropati (Çölyak hastalığı) saptanması ve bunların birçoğunda transglutaminaz antikorlarının gösterilmesi buğdayın tip 1 diyabet patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (33).

Psikolojik stresin tip 1 diyabet ortaya çıkışında kolaylaştırıcı bir faktör olduğu düşünülmüştür (34).

### 1.6. Patogenez

Tip 1 DM etiopatolojisine göre Tip 1A ve Tip 1B olmak üzere genellikle 2 gruba ayrılmaktadır (35).

Pankreasın  $\beta$  hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu Tip 1A tipi diyabet oluşmaktadır. Bu durumda hastalık kendini aylarca ve hatta yıllarca asemptomatik olarak gizleyebilir. Tip 1B diyabette de pankreasın  $\beta$  hücrelerinin yıkımı söz konusudur. Fakat bu tipteki yıkım otoimmün değildir (36). Tip 1 DM gelişiminde  $\beta$  hücrelerinin harabiyeti söz konusudur.  $\beta$  hücrelerinin harabiyeti belli bir eşik değeri geçtikten sonra insülin üretim kapasitesi düşer ve bu durum Tip 1 DM ile sonuçlanır. Tip 1 DM'in çıkış mekanizmalarından bir diğeri de otoreaktif hücreleri harekete geçirerek  $\beta$  hücre apoptozisini başlatmalarıdır (37).

Tip 1 DM hastaları yaşam boyu dışardan insülin tedavisine bağımlıdır; çünkü pankreasın  $\beta$  hücreleri tahrip olmuştur ve insülin üretimi ya tamamen ortadan kalkmış

veya son derece düşüktür. Yine de her ne kadar insülin üretimi kısıtlı olsa da bugüne kadar birçok vakada pankreasın  $\beta$  hücrelerinin yıkımı %90'a ulaşınca kadar hastalık klinik belirti vermemektedir (38, 39).

### **1.7. Klinik Bulgular**

Tip 1 DM, progresif beta hücrelerinin harabiyeti ile başlayan preklinik diyabet dönemi, hastalığın ortaya çıktığı klinik dönem, geçici iyilik hali (remisyon, balayı dönemi), kalıcı insüline bağımlı dönem ve komplikasyon gelişimi olarak seyreder (40).

Tip 1 DM tanısında, semptomlar genellikle akut başlar. Bu nedenle tanı kolaylıkla konabilmektedir.

Çocuk ve adolesan yaş grubunda karşılaşılan en sık başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur. Polifaji, çocukluk döneminde sık görülmemektedir. Glukozun büyük birçoğunun idrar yolu ile kaybı ve artan lipolize bağlı olarak subkutan yağ dokusunun azalması bu vakalarda kilo kaybına neden olmaktadır. Metabolik bozukluğu ilerleyen vakalarda ise kusma, Kussmaull solunumu, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma bulgularına kadar ilerleyen semptomlar ortaya çıkabilir. Okul öncesi çocuklarda, beta hücrelerinin otoimmün haraplanması daha hızlı seyretmektedir. Bu nedenle bu yaş grubundaki vakalarda semptom sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmekte ve sıklıkla da bu vakalar ketoasidoz semptomları olan letarji ve kusma ile başvururlar. Adolesan yaş grubunda ise otoimmün haraplanma daha yavaş ilerlediği için semptom sürelerinin daha uzun olabileceği bildirilmektedir (41).

Tuvalet alışkanlığı kazanmış vakalarda poliürinin ilk bulgusu enürezis nokturna olabilmektedir (41).

Yeni tanı Tip 1 DM vakalarının %15-40'ı DKA bulguları ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar. Diyabetik ketoasidoza bağlı mortalitenin %0,5 olduğu ve bu vakalarda ölümlerin %90'nın beyin ödeminden kaynaklandığı saptanmıştır (42, 43).

### **1.8. Tip 1 DM Tanı**

Diyabetin tanısında dünya genelinde daha çok kullanılan tanı kılavuzu American Diabets of Assosiation (ADA) tarafından yayınlanan tanı kriterleridir. Klinik bulguların yanı sıra ADA kriterlerine göre diyabet tanısı konulabilmektedir.

ADA kriterine göre; uzun süre açlığı takiben (en az sekiz saat) açlık kan şekerinin 126 mg/dl'den yüksek olması, 75 gr ile yapılan oral glukoz tolerans test (OGTT)'nin ikinci saatte plazma şekerinin 200 mg/dl'den yüksek olması, HbA1c değerinin %6,5'dan yüksek olması veya hiperglisemik semptom ve kriz anında rastgele ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl'den yüksek olması tanı için yeterlidir (44).

Eğer açlık (en az 8 saat) kan şekerinin 110-126 mg/dl arasında ise “bozulmuş açlık glukozu”, oral glukoz tolerans testinde (OGTT,75 g glukoz ile) 2. saatte bakılan kan şekeri 140-200 mg/dl arasında ise “glukoz intoleransı” olarak tanımlanır (42, 43).

Diyabetin tanı kriterleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Diabetes Mellitusta Tanı Kriterleri

<b>Tanımlama</b>	<b>Plazma glukozu</b>
<b>Açlık değeri</b>	
Normal	<110 mg/dl
Bozulmuş açlık glukozu	110-125 mg/dl
Diyabet	>126 mg/dl
<b>OGTT 2.saat</b>	
Normal	<140 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	140-199 mg/dl
Diyabet	>200 mg/dl
<b>Rastgele değer (diyabet semptomları ile birlikte)</b>	
Diyabet	>200 mg/dl

### 1.9. Tip 1 DM Ekzojen İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM tedavisinde insülin tedavisi esastır. Tip 1 DM tedavisinde amaç;

- Hastanın ve ailenin ihtiyaçları belirlenerek, aileye yönelik bireysel diyabet bakım planının hazırlanması
- Diyabete özgü semptomların giderilmesi,
- Kan şekeri seviyesinin normoglisemik düzeyde tutmak,
- Çocuğun yaşına göre normal büyüme ve gelişmenin sağlanması,
- Çocuğun normal yaşamını sürdürebilmesi
- Psikososyal ve metabolik komplikasyonların önlenmesi veya en aza indirilmesi
- Çocuğun yaşam kalitesini korumaktır (43, 45).

İnsülin tedavisinde 2 çeşit vardır; geleneksel (konvansiyonel) ve çoklu doz insülin tedavisidir. Konvansiyonel insülin tedavisi; daha çok orta etkili ve karışım insülinin günde 1-2 doz şeklinde uygulandığı tedavidir. Çoklu doz insülin tedavisi ise günde 3 ve daha fazla doz insülin yapılan tedavi seçeneğidir (46).

Tip 1 DM tedavisinde günde 3 ya da daha fazla subkutan (cilt altı) insülin tedavisi veya sürekli subkutan insülin infüzyon (insülin pompa) tedavisi uygulanır. Kısa ve orta etkili human (insan) insülinler ve hızlı, uzun etkili analog insülinler bu sebeple kullanılır. Kısa etkili human insülinler 3 ana öğünde her yemekten 30 dakika önce uygulanır. Hızlı etkili insülinler 3 ana öğünde yemekten 10 dakika önce uygulanır. Uzun etkili analog insülinler ise 24 saat etki süresi olduğu için günün herhangi bir zamanında yemekten bağımsız olarak subkutan uygulanır. Genellikle akşam uygulanması tercih edilir (46).

Kısa etkili insan ya da hızlı etkili analog insülinler postprandiyal glisemiye kontrol ederken uzun etkili analog insülinler (bazal) açlık kan şekerini kontrol eder. Tip 1 DM tedavisinde "bazal-bolus" insülin tedavisi esastır. Fakat çoklu doz insülin tedavisini uygulayamayacak hastalarda kısa etkili ve orta etkili insan insülini ya da hızlı etkili ve uzun etkili analog insülinler içeren hazır karışım preparatlar sabah ve akşam yemeklerinden önce uygulanabilir (46).

Çocuklarda insülin tedavisini belirlemede kesinlik bulunmamaktadır. İnsülin tedavisi hastalarda yaş, diyabetin süresi, yağ kütlesi, adolesan dönem, doz, yaşam tarzı (okul, egzersiz vb.), çocuk ve aile tercihlerine göre belirlenmektedir. Yeni tanı diyabet tedavisi uygulanan çocuklar toplamda 0,5–1 ünite/kg günlük doza gereksinim duyarlar. Genellikle preadolesan dönemde daha düşük insülin dozlarına ihtiyaç duyulurken, adolesan dönemde ketoasidoz varlığı, steroidlerin kullanımı ve hormonal değişimler nedeniyle daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur (47).

İnsülin tedavisine başladıktan birkaç hafta sonra çocuklarda sıklıkla insülin üretiminin arttığı bir balayı dönemi yaşanır. Bu dönemde kan glukoz seviyesini düzenleyebilmek için insülin dozu azaltılması gerekebilir.  $\beta$  hücre yıkımı balayı döneminde devam eder ve ilerleyici  $\beta$  hücre fonksiyon kaybı ortaya çıkar. Bu durumda ise artmış kan glukoz seviyelerini normoglisemik düzeyde tutmak için eksojen alınan insülini artırmak gerekebilir (47).

İnsülin dozları puberte döneminde artış gösterir. Puberte döneminde büyüme hormonunun ve cinsiyet hormonunun da etkisiyle insülin dozu 1,5 ünite/kg /gün'e kadar artırılması gerekebilir (47).

Bazı hastalarda sürekli ciltaltı insülin infüzyonu olan insülin pompaları uygulanmaktadır. Pompa ile kullanılabilen insülinler regüler insülin ile hızlı etkili insülin analoglarıdır. Günümüzde pompa tedavisinde analog insülinler tercih edilmektedir.

Bazal insülin gereksinimi yaklaşık 1Ü/saat hızda hesaplanır. Bazal insülin infüzyonu günün değişik zamanlarında değişik hızlarda uygulanabilir. Pompa tedavisi yoğun insülin tedavisi alanlarda; sık hipoglisemi yaşayanlarda, aşırı glukoz değişkenliği yaşayanlarda daha iyi kan glisemik kontrol hedefleyenlerde endikedir. Ayrıca hamilelerde de pompa tedavisi önerilmektedir (48).

### **1.9.1 İnsülin Tedavisinin Yan Etkileri (48)**

Hipoglisemi: en sık görülen yan etkisidir.

- a. Alerjik reaksiyon
- b. İnsüline rezistans
- c. Şafak fenomeni ve somogyi fenomedir.

### **1.10. Diyabetin Komplikasyonları**

Diyabetin komplikasyonları içeren tablo aşağıda gösterilmiştir (tablo3) (49).

**Tablo 3.** Diyabetin Komplikasyonları

---

<b>Akut komplikasyonlar</b>
<hr/>
1. Ketoasidoz koması
2. Hipoglisemi koması
3. Non ketotik hiperosmolar koma
4. Laktik asidoz koması
5. Öglisemik hiperosmolar ketotik koma
<b>Kronik komplikasyonlar</b>
1. Makrovasküler komplikasyonlar
a. Serebrovasküler hastalıklar
b. Kardiyovasküler hastalıklar
c. Periferik damar hastalıkları
d. Diyabetik ayak
2. Mikrovasküler komplikasyonlar
a. Diyabetik nefropatik
b. Diyabetik nöropati
c. Diyabetik retinopati

---

### **1.11. Diyabetik Ketoasidoz**

Diyabetik Ketoasidoz (DKA), ilk kez 1886 yılında Dreschfeld tarafından tanımlanmıştır. İnsülinin keşfinden önce DKA'ya bağlı mortalite oranı %100 iken, 1932 yılında %29, günümüzde ise başarılı ve bilinçli tedavi uygulamaları ile bu oran %2 olarak saptanmaktadır (50,51).

Diyabetik ketoasidoz, özellikle yeni tanı Tip 1 DM olmak üzere diyabetli çocuklarda hastaneye başvuruda sık nedenlerden biridir. 6 yaşın altındaki çocuklarda sık (%64) ve ağır seyreder. Çocukluk çağındaki diyabete bağlı ölüm nedenlerinin başında gelir (49, 52).

Diyabetik ketoasidoz nedeni ile olan ölümlerde son yıllarda ciddi bir azalma vardır. Bunun nedenleri arasında, erken tanı olmak üzere, DKA tedavisinin büyük ölçüde standardize edilmesi, özellikle insülin infüzyonunun standart tedavi haline dönüşmesi, yakın izlem ve yoğun bakım olanaklarının gelişmesi büyük rol oynamaktadır. DKA'da zamanında ve doğru tedavi hayat kurtarıcıdır. Bu nedenle her çocuk hekiminin DKA tedavisi ilkelerini iyi bilmesi gerekli müdahaleyi zamanında uygulaması gereklidir (53).

Çocukluk çağında hastaneye DKA tablosu ile başvuru sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte bu oran Avrupa ve Kuzey Amerika'da %15-67 arasında iken Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde DKA vakalarının üçte ikisini yeni tanı vakalar oluşturmaktadır (54, 55). DKA, dört yaşından küçük çocuklarda ve düşük sosyoekonomik gruptaki ailelerin çocuklarında daha sık görülmektedir (56, 57).

Eski tanı diyabetlilerde DKA sıklığı yılda vaka başına %1–10 arasında değişmekte, tedaviye uyumsuzlukta, peripubertal ve adolesan döneminde, ruhsal bozuklukları olan diyabetlilerde, düşük sosyoekonomik düzeydeki ailelerin çocuklarında ve sağlık güvencesi olmayanlarda DKA tekrarlama riski artmaktadır (56).

Tip 1 DM' lilerin %5–14' ü DKA ile hastaneye başvurarak yeni tanı alır. Yapılan bir çalışmada DKA nedeni ile hastaneye başvurma insidansı 21,4/100000 olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında ciddi bir fark saptanmasa da bu çalışmada özellikle adölesan kız çocuklarında DKA sıklığı fazla saptanmıştır (58).

#### **1.11.1. DKA tanı kriterleri**

Diyabetik ketoasidoz tanı kriterleri Tablo 4'de gösterilmiştir (59).

**Tablo 4.** DKA tanı kriteri (59)

- 
- Plazma glikozu >200 mg/dL
  - pH <7,30
  - Serum bikarbonatı <15 mEq/L
  - İdrar ketonu >3+
  - Serum ketonu 1: 2 dilüsyonda pozitif
- 

Diyabetik ketoasidoz hastaları genellikle iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayeti ile hastaneye başvurur. Fizik muayenede değişik derecelerde dehidratasyon (nadiren şok), inatçı kusma, sıvı kaybına, yağ ve kas dokusu yıkımına bağlı kilo kaybı, nefeste aseton kokusu, metabolik asidoza bağlı derin ve hızlı solunum (kusmall solunumu), değişik derecelerde bilinç bozuklukları ensefalopati gibi bulgular saptanır (59).

Diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastalar derecesine göre sınıflandırılır. Buna göre; venöz kan gazında bakılan pH 7.2-7.3, HCO<sub>3</sub> 10-15 mmol/L ise hafif DKA, pH 7.1-7.2, HCO<sub>3</sub> 5-10 mmol/L ise orta DKA, pH <7.1, HCO<sub>3</sub><5 mmol/L ise de ağır DKA olarak tanımlanır (2).

### **1.11.2. Diyabetik Ketoasidoz Patofizyoloji**

Diyabetik ketoasidoz, karbonhidrat, yağ, protein, su ve elektrolit dengesinde bozulma ile karakterizedir. DKA mekanizmasının ana kaynağı ise dolaşımdaki efektif insülinin azalması ve insülin karşıtı hormonlar olan kortizol, büyüme hormonu, adrenalin, noradrenalin ve glukagonda artış olmasıdır (2).

**Karbonhidrat metabolizması:** İnsülin ve insülin karşıtı hormonların dengesinde bozulma sonucu artan glukoneogenez, glukojenoliz ve insülin direncine bağlı periferik glukoz kullanımında bozulma ile vakalarda hiperglisemi meydana gelir. Glukoneogenez ketoasidozda ana mekanizmadır ve esas olarak karaciğer olmak üzere böbreklerde de gerçekleşir. Glukoneogenez enzimleri glukagon/insülin oranının kanda artması sonucu aktifleşir. Renal fonksiyonları normal olan kişilerde glukozüri ile vakalarda hiperglisemi hafifletilebilir ancak ilerleyen süreçte glukozüri beraberinde volüm de çekeceği için vakalarda glomerüler filtrasyon hızı azalır. Buna bağlı sıvı ve elektrolit kaybı olur. Hastalarda dehidratasyon gelişir, renal fonksiyon etkilenir, laktat artışı, asidoz ve hiperosmolarite meydana gelir (2).

**Lipid ve Keton Metabolizması:** Anabolik hormon olan insülinin azalması ve özellikle adrenalin artışının olması yağ dokuda hormon duyarlı lipazı aktive ederek lipolizi artırır. Karaciğerde serbest yağ asitleri ve gliserol oluşur. Gliserol, glukoneogenez metabolizmasında rol oynar. Yağ asitleri ise özellikle glukagon etkisi ile ketogenezisi artırıp karaciğerde keton cisimciklerine okside ederek asidoza neden olur.

**Su ve elektrolit mekanizması:** Osmotik diürece bağlı olarak vücuttan su kaybı meydana gelir. Serum osmolaritesinde artış olur. Osmotik diürez sonucu sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klor ve fosfor düzeyinde azalma meydana gelir.

**Potasyum:** İntraselüler potasyum insülin eksikliği nedeni ile hücre dışına geçer. Hastada kusma olursa potasyum vücuttan da kaybedilir. Tedavide insülin başlanması ile potasyum hücre içine geçer ve potasyum düzeyinde düşme görülür (60).

**Sodyum:** Glukozun ekstraselüler sıvıda oluşturduğu ozmotik gradiente bağlı olarak hücre dışına su çıkması ile dilusyonel olarak sodyum düşüklüğü saptanır. Bu yüzden düzeltilmiş sodyum olarak hesaplanması gerekmektedir (61).

**Klor:** Klor düzeyi tedavi boyunca fazla miktarda klordan zengin sıvı verilmesine ve böbreklerden keton atılımının artması ile klorun renal emiliminin artışına bağlı olarak artar ve hiperkloremik metabolik asidoz (normal anyon gap metabolik asidoz) oluşur (2, 60, 62).

**Fosfat:** Osmotik diürez nedeni ile kaybedilir. Plazma fosfat düzeyi, insülin tedavisi sonrası fosfatın hücre içine girmesi ile düşer. Yapılan çalışmalarda fosfat replasmanının yararı gösterilmemekle birlikte hipokalsemiye de neden olduğu gösterilmiştir (63, 64). Ancak ciddi fosfor düşüklüklerin nöbete neden olabileceğinden tedavi edilmesi önerilir (65).

**Asit-baz mekanizması:** DKA asetoasetik asit ve beta-hidroksi-bütirik asit birikimi ile karakterizedir. Hücre dışı sıvıda protonların artışıyla, bikarbonat su ve karbondioksite ayrışır. Bikarbonat düzeyi azalır, anyon gap artar. DKA'da esas görülen asit-baz bozukluğu artmış anyon gap metabolik asidozdur. Ancak klor düzeyinin yükseldiği durumlarda hiperkloremik normal anyon gap metabolik asidoz da görülebilir (66, 67). Hastalarda nadiren kusmaya bağlı metabolik alkaloz da görülebilir (68).

DKA'da metabolik asidoz fazları (67):

- **Erken faz:** Bu durumda hiperkloremik normal anyon gap metabolik asidoz gelişir. Ekstraselüler sıvı volümü normaldir ve ketogenezis artmıştır.
- **Tedavi fazı:** Artmış anyon gap metabolik asidoz gelişir. Ketogenez belirgin olarak artmış, GFR azalmış, ekstraselüler sıvı volümü azalmış buna bağlı olarak aldosteron artmıştır. Kanda ketoasit birikimi mevcuttur.
- **İyileşme fazı:** Hiperkloremik normal anyon gap metabolik asidoz, ketogenez tedavi sonucunda azalır, NaCl ile ekstraselüler volüm düzelir, GFR artar ve ketoasitler metabolize edilir.

### 1.11.3. Diyabetik Ketoasidoz tedavisi

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde amaç öncelikli olarak hastaya temel yaşam desteği sağlayıp; hastanın dehidratasyonunu ve asidozunu düzeltmek, ketozisi geri

çevirmek, kan şekerini normal aralığa getirmek ve DKA komplikasyonlarını önlemek, izlemek ve tedavi etmektir (2).

Hasta acil servise başvurduğunda ilk önce temel ve ileri yaşam desteğine göre hastanın ABC'si değerlendirilir ve GKS (Glaskow koma skorlaması) hesaplanır. Solunum ve dolaşıma bakılır. Oksijen desteği verilir. Hasta monitorize edilip damar yolu açılır. Hemen kan şekeri, klinikte keton cihazı var ise keton bakılır. Hastanın dehidratasyon derecesi belirlenir. Laboratuvar tetkikleri (kan gazı, glukoz, BUN, kreatinin, hemogram, albümin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, potasyum, klor, idrar keton, kan ketonu, HbA1c) alınır. Hasta enfeksiyon odağı açısından değerlendirilir. Belirgin elektrolit anormalliklerinde veya potasyum düzeyi hızlı olarak öğrenilemiyorsa EKG çekilmelidir (2).

Hastanın dehidratasyon derecelendirilmesi, biliniyorsa önceki ağırlığı ile güncel ağırlığına göre hesaplanır (69). Eğer hastanın vücut ağırlığı bilinmiyorsa anormal cilt turgoru, anormal solunum paterni en az %5 dehidratasyonu, periferik nabızların zayıf alınması, hipotansiyon ve oligüri en az %10 dehidratasyonu gösterir (70).

Diyabetik ketoasidozda hastaların dehidratasyon değerlendirmesi tam olarak doğru hesaplanamayacağından International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (İSPAD) 2014 önerisine göre orta DKA %5-7, ağır DKA da ise %7-10 defisit olarak hesaplanmalıdır (2).

Hastanın takibinde saatlik Glaskow koma skalası değerlendirilir ve saatlik kan şekeri takibi yapılmalı, iki saatte bir kan gazı, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, üre ve kreatinin tetkiklerine bakılmalıdır. Santral venöz kateter tromboz riski taşıdığından çok gerekmedikçe takılmamalıdır (2). Mesane kateterizasyonu bilinci olmayan ve küçük çocuklarda yapılması önerilmektedir. Ağır DKA olan (venöz kan gazı pH<7.1), dolaşımı bozuk, ciddi dehidratasyon ve şok bulgusu varlığında, beyin ödemi riski olanlar, bilinç bulanıklığı olan ve 5 yaş altındaki çocuklar mümkünse çocuk yoğun bakımda izlenmelidir (71).

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde ihtiyacımız olan hesaplamalar:

1. Anyon gap = Na- (Cl + HCO<sub>3</sub>): Normali 12 ±2 mmol /L aralığındadır. Anyon gap DKA'da genel olarak 20-30 mmol/L olarak bulunur. Eğer anyon gap >35 mmol/L ise laktik asidoz varlığı açısından değerlendirilmelidir.

2. Düzeltmiş Na = (kan glukozu- 100) x 1,6 / 100 + serum Na olarak hesaplanır. DKA'da genel olarak hiperglisemi ve hiperlipidemiye bağlı olarak hiponatremi görülür. Glukoz konsantrasyonu azaldıkça hiponatremi düzelmektedir.

3. Osmolarite (mOsm/kg) = 2 x (plazma Na) + plazma glukoz / 18 (mmol/L) + BUN / 2.8 (mmol/L) Ortalama: 300-350 mmol/kg'dir (2, 66).

**Sıvı Tedavisi:** Sıvı tedavisinde amaç; hipotansiyonu düzeltmek, kaybedilen sıvıyı yerine koymak, ketozisi geriletmek ve elektrolit bozukluğunu düzeltmektir (72, 73). Sıvı yükleme tedavisi periferik dolaşımı düzenlemek için gereklidir. Hastanın dehidratasyon derecesine göre yükleme ve defisit tedavileri hesaplanmalıdır. Yükleme sıvısı olarak %0,9 SF tercih edilmelidir. Önerilen yükleme sıvı miktarı 10-20 ml/kg'dır. Hasta şok durumunda ise 20 ml/kg'dan izotonik sıvı ile bolus yüklenmelidir. Her yükleme sonrasında hasta değerlendirilmelidir (74).

Hastanın doku perfüzyonu yeterli değil ise sıvı yükleme tekrar yapılabilir. Sıvı yüklemesine rağmen hipotansif şokta olan hastalara ise pozitif inotrop desteği verilmelidir (2). Nelson Textbook of Pediatrics'de önerilen tedavi şeması: ilk 1 saatte 10-20 ml/kg %0,9 SF ile yükleme sonrasında 2. saatten itibaren DKA tablosu düzeleneye kadar sıvının (idame + 85ml/kg defisit sıvısı- yükleme sıvısı) / 23 hızında ayarlanarak %0.45 konsantrasyonunda NaCl ile 20 mEq/L KCl+ 20 mEq/L KPO4 ile ve eğer kan şekeri <250 mg/dl ise %5 dekstroz eklenerek hazırlanmasıdır (60). Defisit tedavisinde en az %0.45 NaCl solüsyonları kullanılmalıdır (75).

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde %0,45 salin ile %0,9 izotonik sıvıların karşılaştırıldığı çalışmalarda; %0,45 salin solüsyonlarından daha dilüe sıvıların beyin ödemi gelişimi açısından riskli olduğu, %0,9 salin ile de klor yüküne bağlı gelişen uzamış asidoz sonucunda insülin infüzyon süresinde ve yoğun bakım yatışında uzama olduğu belirtilmiştir (76-78). Anyon gap %0,9 NaCl ile tedavi edilen DKA olgularında klor yükü nedeni ile bikarbonattan daha erken düzelir. Hiperkloremik metabolik asidoz gelişmesinin hasta iyileşmesi üzerine etkisi yoktur ancak iyileşme sürecini maskeleydiği için hastanede kalış süresini uzatır (79).

Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Diyabetik Ketoasidoz İzlem Rehberi ve Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği Diyabetik Ketoasidoz Tedavi Protokolü önerisi ise; ilk bir saatte 10-20 ml/kg %0,9 NaCl ile yükleme sonrasında kan şekeri 250 mg/dL'ye düşünceye kadar (idame + defisit sıvısı/2 – yükleme sıvısı) /23 hızında

litresine 40 mmol KCL eklenmiş %0,9 NaCl kullanılmasıdır. Sıvının dekstroz içeriği kan şekeri takibine göre düzenlenir (80, 81). İdame ve defisit tedavisi 48 saatte yerine konulmalıdır (2). Bir günde verilecek toplam sıvı ise, idame sıvı miktarının 1,5- 2 katından daha fazla veya 4000 mL/m<sup>2</sup>'den daha fazla olmamalıdır (82).

Hastanemizde uygulanan sıvı tedavisi ise ilk bir saatte resüsitasyon sıvısı (şok yok ise) 10 ml/kg %0,9 SF yükleme yapılır. Yeterli dolaşım sağlanan hastalarda günlük sıvı miktarı 3000 ml/m<sup>2</sup>/gün olarak hesaplanır. Hastaya 24 saatte verilecek toplam sıvı miktarı idame sıvı miktarının 2 katını geçmemektedir. Hastanın idame sıvısı vücut ağırlığının ilk 10 kg'mı için 100 ml/kg/gün, sonraki 10 kg için 50 ml/kg/gün, 20 kg'in üstündeki her 1 kg için 20 ml/kg/gün eklenerek hesaplanır. Verilecek damar içi sıvı en az %0,45 NaCl (yaklaşık 77 mmol/L sodyum) içermelidir. Sıvı içeriği ilk 4-6 saat %0,9 SF + 40 mmol/L KCL ile yapılmalıdır. Eğer kan şekeri insülin tedavisi başladıktan sonra saatte 100 mg/dl'den hızlı düşüyor, düzeltilmiş sodyum değeri >140 mmol/L, kan şekeri 250 mg/dl ise sıvı içeriği değiştirilir. DKA'nın 6-12. saat sıvı replasmanı 2 (iki) birim %0,9 SF + 1 (bir) birim %10 dekstroz + 40 mmol/L KCL verilir. Sodyum içeriği yaklaşık 100 mmol/L, dekstroz içeriği kan şekere göre artırılabilir. 12-48. saatte 1 (bir) birim SF + 1 (bir) birim %10 dekstroz + 40 mmol/L KCL verilir. Sodyum içeriği yaklaşık 77 mmol/L (%0,45 NaCl), dekstroz içeriği kan şekere göre artırılabilir (83).

**İnsülin Tedavisi:** Nelson Textbook of Pediatrics insülin tedavisini sıvı yükleme tedavisi ile aynı anda ilk 1 saat içerisinde önermekle birlikte (84) ISPAD önerisi sıvı yüklemesinden 1-2 saat sonra 0,05-0,1 ünite/kg/saat dozunda başlanmasıdır (2, 80, 81). İnsülin tedavisi pH>7.30, HCO<sub>3</sub> >15mmol/L olana kadar verilmelidir. Yaşı küçük olanlar hastalarda insülin dozu 0,05 ünite/kg/saat olarak hesaplanmalı ve gereklilik halinde hipoglisemi önlemek amacıyla insülin dozu 0,03ünite/kg/saate kadar azaltılmalıdır (81, 85). Düşük doz insülin kullanımı beyin ödeminden korunma açısından daha güvenilirdir (86). Kan glukoz düzeyi 250-300 mg/dl altına düştüğü zaman sıvıya %5 dekstroz mayi eklenmelidir. Kan şekerinde beklenenden hızlı düşüş olması veya hipoglisemi gelişmesi halinde verilen sıvının dekstroz içeriği periferik damar yolundan en yüksek %12,5 konsantrasyonda olacak şekilde artırılmalıdır. Saatlik kan şekerinde 36-90 mg/dl (ortalama: 75 mg/dl) düşüş

olması beklenir (80). İnsülinin bolus şeklinde verilmesi beyin ödemi riskinde artışa neden olabilir. Bu nedenle bolus insülin önerilmemektedir (2).

**Potasyum Tedavisi:** Renal yetmezlik olmadıkça idrar çıkaran tüm hastaların sıvısına 40 mEq/L olacak şekilde potasyum ilave edilmelidir. Potasyum, KCl ve KPO<sub>4</sub> şeklinde birlikte konulması önerilmektedir. Sadece KCl şeklinde konulması hiperkloremik metabolik asidoza neden olabilirken sadece KPO<sub>4</sub> eklemek ise hipokalsemiye yol açabilir. Potasyum replasmanı sıvı tedavisi boyunca hiperpotasemi gelişmedikçe devam edilmelidir. Maksimum potasyum tedavisi 0.5 mmol/kg/saat'tir. Maksimum tedaviye rağmen potasyum düşüklüğü devam ediyorsa insülin infüzyonu azaltılmalıdır (2, 80).

**Asidoz Tedavisi:** DKA'da genellikle görülen artmış anyon açığı olan metabolik asidoz, sıvı ve insülin tedavisi ile düzelebilmektedir. Birkarbonat tedavisi akut metabolik asidozda organik asit üretimini arttırdığı için önerilmemektedir. Ancak bikarbonat tedavisi; pH<6.9 ve/veya HCO<sub>3</sub> <5 mEq/L ise veya şiddetli hiperkalemi varlığında ve hastaların kardiyak fonksiyonlarında bozulma varsa verilmelidir. Bu durumda 1-2 mEq/kg dozunda 1-2 saatte infüzyon şeklinde verilmelidir (2).

Bikarbonat tedavisinden kaçınılmasının nedenleri ise:

- Bikarbonat hızlı infüzyon sonucunda eritrositlerdeki 2,3-difosfogliserat azalır ve oksijen- hemoglobin dissosiasyonunu bozularak doku hipoksisi oluşur.
- Paradoksal olarak santral sinir sistemi asidozuna neden olur bunun sonucunda beyin ödemi riski artar (87, 88).
- Potasyumun hücre içine girmesi sonucu hipopotasemi oluşur (89).

Uygun tedavi sonrası HCO<sub>3</sub>>15 mmol/L ve/veya pH>7.30 olduğunda asidoz tablosu düzelmiş olarak kabul edilir. Oral beslenme hastanın klinik durumu düzeldikten sonra hafif asidoz ve ketozis devam etse bile başlatılabilir. Oral alım tolere edilince, damar yolundan verilen sıvılar azaltılarak kesilir. Asidoz ve ketozis tablosu düzeline ve oral alıma geçilince subkutan insülin tedavisine başlanır. Rebound hiperglisemiyi önlemek amacıyla ilk subkutan insülin, insülin infüzyonunun kesilmesinden 1 saat önce yapılmalıdır (2).

Rebound hiperglisemiyi önlemek amacıyla ilk SC insülin, insülin infüzyonunun kesilmesinden 1 saat önce yapılmalıdır (2).

#### 1.11.4. DKA Tedavisi Komplikasyonları

**Hipoglisemi ve Hipokalemi:** En sık görülen komplikasyon hipoglisemidir. Düşük doz insülin tedavisi sayesinde, kan şekeri ve potasyum düzeyinin yakın takibi ile sıvılara dekstroz ve potasyum eklenmesi sonucu bu risk azalmıştır.

**Hiponatremi:** Tedavide uygun olmayan hipotonik sıvı verilmesi sonucunda hiponatremi gelişebilir. Hiperglisemiye bağlı psödohiponatremi tablosu da akılda bulundurularak tedavi sırasında elektrolit değişiklikleri yakından izlenmeli, uygun konsantrasyonda sıvı verilmelidir.

**Akut respiratuar distres sendromu:** Tedavinin nadir ama ölümcül komplikasyonudur. Agresif sıvı tedavisine bağlı olarak bazen akciğerlerde sıvı toplanması sonucu gelişebilmektedir.

**Beyin Ödemi:** DKA'nın en ciddi komplikasyonudur ve DKA nedenli ölüm sebeplerinin başında gelir. Çocuklarda %3 oranında görülür ve 20 yaş üzerinde nadiren gelişir (90, 91). Genellikle tedavinin ilk 4-12 saatinde gelişir. Uyku halinden komaya kadar çeşitli klinik bulgu verebilmekle birlikte başlıca baş ağrısı, konvülsiyon, Cushing triadı gelişebilir. Aşırı sıvı verilmesi (4 L/m<sup>2</sup>/gün üzeri), bikarbonat kullanımı beyin ödeminin sebepleri arasındadır (88, 92). Beyin ödemi gelişen hastalarda tedavide baş 30 derece elevasyon yapılır. Mannitol, %3 hipertonic salin verilir ve total verilen sıvı miktarı azaltılır (2, 93, 94).

Diyabetik ketoasidoz tedavisi sonucunda görülen diğer komplikasyonlar ise; ciddi hipofosfatemi, aspirasyon pnömonisi, pnömotoraks, pnömomediastinum, interstisyel akciğer ödemi, derin venöz tromboz ve serebral trombozlar, DIC, beyin kanaması, akut böbrek yetersizliği, rabdomyoliz olarak sayılabilir (2, 95, 96).

#### 1.12. Tiamin

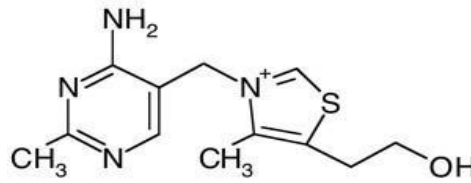
##### 1.12.1. Tarihçesi

İlk keşfedilen vitamin tiamindir. Eijkman 1890 yılında beyazlatılmış pirinçle beslediği güvercinlerde insanlarda beriberi kliniği ile uyumlu polinörit tablosu gözlemiştir. Vitamin kelimesi 1911 yılında B1 vitaminin ilk kez kristalize bir şekilde elde eden Funk'un önerdiği vitalamin (yaşam için gerekli vitamin) sözcüğünden türemiştir. 1926'da Jönsen ve Donath tiamin adını vermiştir. Williams ve ark. 1936

yılında tiaminin (B1 vitamini) kimyasal yapısını keşfetmiş ve bu vitamini sentezlemişlerdir (97).

### 1.12.2. Biyokimyası ve metabolizması

Tiaminin 2,5-dimetil-6-amino pirimidin 4-metil-5-hidroksietil tiazoldür ve kapalı kimyasal formülü  $C_{12}H_{17}CN_4OS.HCl$ 'dir. Moleküler ağırlığı ise 337.27 g/mol'dür. Kimyasal yapısı, bir metilen köprüsü ile birbirine bağlanmış ve pirimidin ve tiazol halkası içeren bir bileşiktir (Şekil 1) (97).



Şekil 1. Tiaminin kimyasal yapısı

Tiazol halkası içerip de doğal olarak sentezlenen tek maddedir. Tiamin, suda çözünür ve ısıya, sodyum bikarbonata, alkole, x- gama ışınlarına dayanıksızdır (98).

### 1.12.3. Besinsel kaynakları

Yenilebilen bütün bitkilerde bulunur. Hayvansal gıdalarda az da olsa mevcuttur. Maya, kırmızı et, kepek ve yumurtada tiamin fazla bulunmaktadır. Beyazlatılmış (kepeksiz) undan yapılmış ekmek, makarna ve benzeri besinlerin tiamin içeriği azdır (99).

### 1.12.4. Emilim, transport ve atılımı

Tiaminin emilimi en çok jejunum ve ileumdan aktif transport ve pasif difüzyon yolu ile gerçekleşir (99). Kalın bağırsaktan emilim olmadığı için, bağırsak florasında yer alan bakterilerin sentezlediği tiaminin bir faydası yoktur. Sağlıklı bir erişkinde tiamin konsantrasyonu 25-30 mg'dır. Tiamin iskelet kasında, kalp, karaciğer ve beyinde yüksek düzeyde bulunur (98). Tiaminin emilimini fazla miktarda alkol kullanımı ve folik asit eksikliği azaltır. Fazla miktarda tiamin alımı ise vücutta tutulmaz, böbrekten atılır (100).

### 1.12.5. Günlük gereksinimi ve toksisitesi

Tiamin gereksinimi, metabolizmanın hızlandığı hallerde ve karbonhidrat alımının arttığı durumlarda artar. Günlük ortalama gereksinim yaşa göre değişmekle birlikte duruma göre bu gereksinim artmakta veya azalmaktadır (Tablo 5) (100).

Alım azlığı, vücudun ihtiyacının artması ya da absorpsiyonun azalması sebebiyle oluşan tiamin eksikliği duysal ve motor polinörite bağlı kuru beriberi, yüksek debili konjestif kalp yetmezliğine bağlı yaş beriberi, santral sinir sisteminin etkilenmesine bağlı Wernicke-Korsakoff Sendromuna (WKS), süt çocukluğunda gelişen anne sütündeki eksikliğe bağlı infantil beriberiye neden olabilir. Tedavide intravenöz, intramuskuler ya da oral tiamin kullanılır (100).

**Tablo 5.** Yaşa göre günlük tiamin gereksinimi

Yaş	Günlük gereksinim
Yenidoğan – 6 ay	0,2 mg
7 ay – 1 yaş	0,3 mg
1-3 yaş	0,5 mg
4-8 yaş	0,6 mg
9-13 yaş	0,9 mg
14-18 yaş erkek	1,2 mg
14-18 yaş kız	1 mg

### 1.12.6. Tiamin düzeyinin saptanması

Total kan, plazma ve idrar tiamin düzeyi vücutta bulunan tiamin hakkında bilgi verir fakat güvenilir değildir. Bu sebeple tiamin, eritrosit hemolizatında tiamindifosfat bağımlı enzim olan transketolazın indirekt veya direkt tiamindifosfatın (TDP) yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC) yöntemleri ile çalışılır. Vücutta bulunan tiamin %85-90'ı tiamindifosfat (tiaminpirofosfat) olarak bulunur (98).

### 1.12.7. Tiaminin Fonksiyonu

Tiamin vücutta ATP'ye bağımlı pirofosfotransferaz tarafından fosfatlanarak aktif formu olan tiaminpirofosfat'a dönüşür ve asetaldehit gruplarının bir molekülünden

bir başkasına transferini sağlayan enzimlerin koenzimi olarak görev alır. Ayrıca karbonhidratların ara metabolizmasında da önemli bir role sahiptir (100).

Tiamin hücreye alınır ve hızlıca difosfat esterine çevrilir. Tiamindifosfat diğer bir adıyla tiaminpirofosfat (TPP) olarak adlandırılır. TPP, krebs döngüsünde  $\alpha$ -ketoasitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda piruvat dehidrojenaz ve alfa-ketoglutarat dehidrojenaz enzim kompleksinde, glukozun direkt oksidasyonunda pentoz fosfat yolu enzimlerinden transketolaz reaksiyonlarında kofaktör olarak rol oynar. Tiamin eksikliğinde alanin ve laktat vücutta birikir. Talamik nöronal hasarın altında ise laktat artışı ile beyin pH değişimleri yer almaktadır. Asetilkolin, GABA, glutamat sentezi bozulur (98).

Piruvat dehidrojenaz, piruvatı (ve dolayısıyla karbonhidrat metabolizmasının ürünlerini) oksidasyona (krebs siklusu ile) ve lipojenezise veren önemli bir enzimdir. Tiamin eksikliğinde, tiaminin piruvat dehidrojenaz enzimi üzerindeki etkisinden dolayı piruvatın asetil-CoA'ya dönüşmesi ve piruvatın sitrik asit siklusuna girişi zayıflar. Tiamin karbonhidrat metabolizmasında merkezi öneme sahiptir (102).

Pankreas  $\beta$ -hücrelerinin normal fonksiyonu için tiamin (B1 vitamini) temel olarak gereklidir ve bu vitaminin eksikliği insülin sentezi ve insülin metabolizmasını negatif yönde etkiler. Tiaminin pankreas beta-TC-6 hücrelerine alımı tiamin reseptör-1 (THTR-1) ve tiamin reseptör-2 (THTR-2) ile olmaktadır. Bu reseptörler ısı ve pH değişimine bağlıdır. Tiamin düzeyindeki dalgalanmalar pankreas THTR-1 ekspresyonunu THTR-2'ye göre daha fazla etkilemektedir (103). Bağırsak ve pankreasta bulunan THTR-1 ve 2 proteinlerinin fonksiyonundaki değişim tiamin absorpsiyonunun azalması ve pankreasın endokrin fonksiyonunda azalma ile hem tiamin eksikliğinin hem de hipergliseminin şiddetlenmesine yol açmaktadır (104).

Yapılan bir çalışmada glukoz toleransı bozulmuş ve kan şekeri yüksek seyreden 12 hastaya altı hafta boyunca tiamin 3x100 mg ve daha sonraki altı hafta plasebo verilmiş. Çıkan sonuçta ise yüksek doz tiamin desteğinin plaseboya göre açlık kan şekeri düşürdüğü, hiperglisemili hastalarda bozulmuş glukoz toleransını düzelttiği ve bu hastalarda diyabet gelişim süresini uzattığı gösterilmiştir (105).

Tiamin eksikliği olan sıçanlarda insülin salınımının baskılandığı ve serum insülininde %14 düşüş gözlenmiş. Ayrıca glukoz taşınımı da azalmıştır. Bu durum

tiamin eksikliğinde hem insülin etkisinin azaldığını hem de uygun glukoz metabolizmasının tiamine bağlı olduğunu göstermektedir (106).

Tiamin eksikliğinde laktik asit metabolizmasında da bozulma görülür ve laktik asit birikimi sonucu hastalarda metabolik asidoz gelişir. Bir çalışmada yoğun bakım hastalarında tiamin eksikliğinin laktik asit birikimine neden olduğu ve bu hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (107).

### **1.12.8. Tiamin Eksikliği Hastalıkları**

#### **1.12.8.1. Beriberi**

Beriberi klinik bulguları yaşa göre değişmektedir. Hastalığın üç formu mevcut olup bunlar; kuru beriberi, yaş beriberi ve infantil beriberidir. Kuru beriberide simetrik duyu, motor ve refleks fonksiyon kaybı ile seyreden, özellikle distali tutan periferik nöropati mevcuttur. Yaş beriberide ise periferik nöropatiye ek olarak ödem, taşikardi, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği gözlenir. Nadir olarak da görülse fulminan beriberi formunda hastalarda taşikardi ve dolaşım kollapsı gelişir.

Çocuklar tiamin eksikliğinin etkileri erişkinlere göre daha belirgindir. Örneğin anne sütü alan bebeklerde infantil beriberi gelişebilir iken bu bebeklerin anneleri genellikle asemptomatiktir. Gebe ve emziren kadınlarda tiamin eksikliği yüksek oranda görülmektedir. Özellikle gebeliğin son trimesterinde tiamin ihtiyacı daha da çok artar. Maternal tiamin eksikliğine sebep olan nedenler; alım azlığı, alkol alımı, gastrointestinal hastalık, hiperemesis gravidarum, AIDS'tir. Aynı zamanda tiamin eksikliği intrauterin gelişme geriliğine ve tiamin bağımlı enzimlerin aktivitesinde azalması sonucu beyinde miyelinizasyonda gecikmeye neden olur.

İnfantil beriberi genellikle 2-6 ay arasında görülür. İnfantlarda kardiyak, pseudomenenjitik formları görülebilir. Kardiyak beriberide yırtıcı yüksek sesle ağlama, kusma ve taşikardi görülür. Tiamin eksikliği giderilmezse konvülsiyonlar görülür ve bu hastalarda ölüm oranı yüksektir (98).

#### **1.12.8.2. Wernicke Ensefalopatisi (Wernicke-Korsakoff Sendromu)**

Wernicke ensefalopatisi (WE) kronik alkolizmde tiamin eksikliğine bağlı sık görülen bir nöropsikiyatrik komplikasyondur. Ağır gastrointestinal sistem hastalıklarında ve AIDS hastalarında da sıklıkla görülür. WE hastalarının yapılan

otopsilerinde beyinde TDP bağımlı üç enzimin aktivitesi düşük olarak saptanmıştır. Kronik alkolizmde hastalarda gastrointestinal sistemden tiamin emilim azlığı, hepatosteatoz ve fibroza bağlı karaciğerde azalmış tiamin depoları ve diyetle alım azlığına bağlı olarak tiamin eksikliği gelişir. Ayrıca etanol gastrointestinal sistemden tiamin transportunu ve beyindeki fosforilasyonunu bloke eder. Akut olarak hastalarda oküler palsi, nistagmus, ataksi ve şuur bozukluğu görülür. Hastaların %80'inde periferel nöropati bulguları da saptanır (98).

Korsakoff psikozu (KP) ise Wernick ensefalopati tanısı alan hastalarda gelişebilir. Korsakoff psikozu retrograd ve anterograd unutkanlık, kavrama fonksiyonlarda bozulma, azalmış girişkenlik ile karakterize amnestik-konfobulasyon sendromudur.

Akut WE'nin nöropatolojisinde; mamiller cisimler ve talamusun perviventriküler bölgelerinde hemorajik lezyonlar saptanır. WE'de serebellar vermiste belirgin nöron kaybı mevcuttur. Manyetik rezonans görüntülemesinde mamiller cisim atrofi, talamik doku kaybına bağlı lateral ventriküllerde dilatasyon, serebellar atrofi saptanır (98).

Ratlarda yapılan bir çalışmada tiamin eksikliğinin ensefalopati, korteks, beyin sapı, serebellum ve subkortikal yapılarda DNA sentezinin bozulduğu ve bu durumun tiamin tedavisi ile düzeldiği gözlenmiştir (108).

### **1.12.8.3. Tiamin Eksikliğinde Görülen Diğer Hastalıklar**

Subakut nekrotizan ensefalomiyelopati, opsoklonik serebellopati'ye tiamin eksikliğinin neden olduğu düşünülmektedir. Son dönem karaciğer yetmezliği de tiamin eksikliği oluşur ve karaciğer yetmezliğindeki beyin disfonksiyonu tiamin eksikliğine bağlı olarak da gelişir (108).

Tiamin transport ve metabolizmasına ait bozukluklar da hastalıklara neden olur. Tiaminin hücre içine taşınmasını sağlayan taşıyıcıların defekt gelişirse tiamin cevaplı megaloblastik anemi ve biotin cevaplı bazal ganglion hastalığı olur. Tiaminpirofosfat sentez bozukluklarında az sayıda hastada epizodik ataksi, gelişimde gecikme saptanır. Tiaminpirofosfatın mitokondri içine taşınmasında bozukluk varsa Amish letal mikrosefalisi gelişir. Piruvat dehidrojenaz eksikliği ve akça ağacı şurubu

hastalığında tiamin alımı ve metabolizması bozuktur ve tedaviye tiamin eklenmesi ile klinik ve biyokimyasal yanıt alınır (109).

Tiamin cevaplı megaloblastik anemi sendromu (TRMA, Roger sendromu) THTR-1'deki SLC19A2 genindeki mutasyon sonucu otozomal resesif geçen hücrel tiamin eksikliğine bağlı hematopoezdeki etkilenme ile megaloblastik anemi, trombositopeni ve lökopeni, pankreas adacık hücrelerindeki tiamin eksikliğine bağlı diabetes mellitus, kohlear hücrelerdeki tiamin eksikliğine bağlı sensorionöral işitme kaybı ile karakterize bir sendromdur. Tiaminin hücrelere alımında bozukluk mevcuttur. Tiamin tedavisi ile megaloblastik anemi ve diyabette iyileşme görülür (110, 111).

Tip 1 diyabet hastalarında tiamin eksikliği saptanmıştır. Çocuklarda akut tiamin eksikliği diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz ve hiperglisemi gelişmesine neden olabilir. Bir çalışmada yüksek eritrosit tiaminpirofosfat ve transketolaz aktivitesi ile düşük tiamin düzeyleri diyabetlilerde rapor edilmiştir (112). Tiaminin fraksiyone ekskresyonuna bağlı olarak tip 1 diyabette %76 tip 2 diyabette %75 oranında tiaminin plazma seviyelerinin düştüğü saptanmıştır (112).

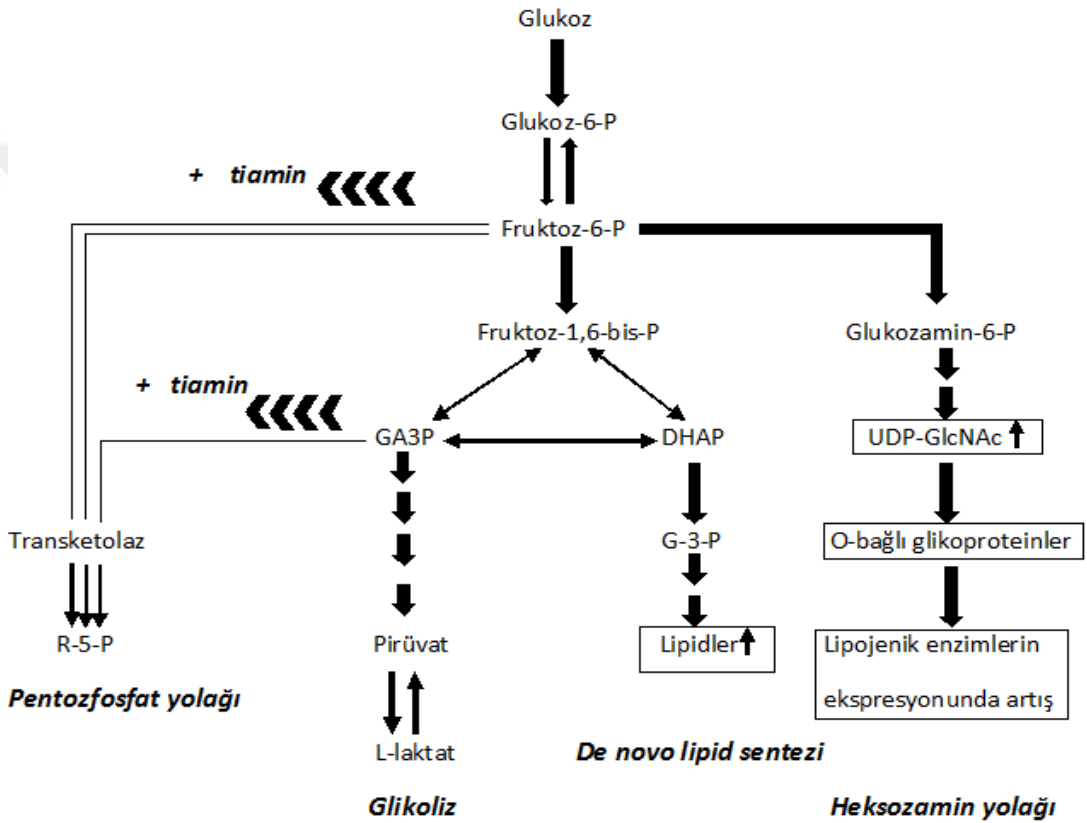
Tiamin, pankreas beta hücrelerinin normal fonksiyonu için temel olarak gereklidir. Bu vitaminin eksikliğinde insülin sentez ve sekresyonu olumsuz yönde etkilenir (113). Tiaminin pankreas beta hücrelerine alımı ısı ve pH bağımlı taşıyıcı aracılı tiamin reseptör 1 (THTR-1) ve tiamin reseptör 2 (THTR-2) ile gerçekleşmektedir (103). Barsak epitelyal hücrelerinin THTR-2 duyarlılığı daha fazladır (114).

Bu durum tiamin alımının düzenlenmesinde farklı hücrelerin farklı sistemleri kullandığını göstermektedir (103). THTR-1 ve 2 proteinlerinin barsak ve pankreastaki fonksiyonundaki bozukluk tiamin emiliminin azalması ve pankreasın endokrin fonksiyonunda azalma ile hem tiamin eksikliğinin hem de hipergliseminin şiddetlenmesine yol açmaktadır (104).

Tiamin bakımından yetersiz diyet ile 1 ay boyunca beslenen sıçanlarda insülin salınımının bakıldığı gözlenmiş ve bu sıçanlarda serum insülininde %14 düşüş saptanmıştır. Aynı zamanda glukoz taşınımı 2 kattan fazla azalmıştır. Bu durum tiamin eksikliğinde hem insülin etkisinin azaldığını hem de glukoz metabolizmasının tiamine bağlı olduğunu göstermektedir (106).

Tiaminin glukoz metabolizmasında ve pankreas beta hücre fonksiyonunda önemli bir rolü vardır. Diyabetin tiamin eksikliği ile ilişkili bir durum olabileceği gösterilmiştir. Diyabet hastalarında tiaminin eksik olduğu ve bu hastalarda tiamin desteği ile hiperglisemiye bağlı vasküler ve nöropatik komplikasyonlarda düzelme ve koruma sağlandığı saptanmıştır (116).

Şekil 2’de diyabette hepatik lipogenezin tiamin aracılı baskılanmasının metabolik mekanizması gösterilmiştir (103).



**Şekil 2.** Diyabette hepatik lipogenezin tiamin aracılı baskılanma metabolik mekanizması.

Diyetleri benzoiloxymethyl-thiamine ile desteklenen tip 1 DM tanılı 10 çocuk hastada kan şekeri regüle edilmiş ve günlük insülin ihtiyacında azalma olduğu gözlenmiştir (117).

Yapılan bir çalışmada 60 adet tip 2 DM ve 20 adet kontrol hastası alınmış ve kontrol grubuna göre diyabet hastalarında tiamin düşüklüğü albüminüri, TG, LDL ve kolesterolde yükseklik, HDL’de düşüklük ile birliktelik göstermiştir (118).

Mikroalbuminürlü tip 2 DM’de yüksek doz tiamin verilmesinin idrar albümin atılımını azaltarak nefropati oluşumunu önleyebileceği yapılan randomize-çift kör-plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir ancak bu hastalarda glisemik kontrol, dislipidemi ve kan basıncında bir değişiklik saptanmamıştır (119). Yüksek doz tiamin desteği verilmesi hiperglisemi ile ilişkili anormalliklere yol açan biyokimyasal yolların aktivitesinin azaltabileceği tespit edilmiştir (120).

#### **1.12.9. Tiamin Tedavisi**

Tiamin eksikliği genellikle 14 günde semptom verir. İntravenöz destek ile saatler içinde klinik olarak düzelebilir (121). Beriberi veya WE şüphesi olan hastalara Tiamin parenteral olarak verilmelidir. Başta intravenöz olarak 50-100 mg yapılır. Bir-iki hafta boyunca günlük doz olarak devam edilir ve ardından günlük oral doz 10 mg şeklinde devam edilir (122). Sağlıklı bireylerde her 1000 kcal besinde 1-1,5 mg tiamin bulunması gerekmektedir (97). Gastrointestinal sistemden emilimi problemlili olabilecek hastalarda özellikle parenteral yol tercih edilmelidir. Yaş ve kuru beriberide tedaviye yanıt ilk 24 saat içinde görülmektedir. Duyu kaybı ve motor zayıflığın düzelmesi haftalar ve aylar sonra düzelebilir. WE hastalarında tedaviye yanıt nöronal kaybın derecesine göre değişkendir ve genellikle oftalmopleji ilk 24 saat içinde düzelmeye başlar. Tedavi ile nöron kaybına bağlı olarak tüm bulgular geri dönüşümlü değildir (98).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Aralık 2018 ve Mart 2020 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran ve başvuru sırasında diyabetik ketoasidoz (DKA) tanısı alan, 0-18 yaş arasındaki hastaları içermektedir. Çalışmaya toplamda DKA tanısı alan 49 hasta dahil edildi.

Çalışma protokolü Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 01.08.2019 tarihli yapılan toplantı sonucu 28 karar no ile onaylanmıştır.

Çocuk Acil Servise bulantı, kusma, huzursuzluk, solunum sıkıntısı, bilinç bulanıklığı gibi çeşitli semptomlarla başvuran hastalarda bakılan tetkiklerde, kan şekeri  $>250$  mg/dl, kan gazı pH  $<7.30$   $\text{HCO}_3^- <15$  mEq/L, kapiller ve/veya idrarda bakılan keton pozitifliği saptanan hastalar DKA olarak kabul edildi. Hastaların mevcut başvuruları sırasında DKA ile tip 1 diyabetes mellitus (DM) tanısı almışlarsa yeni tanı; daha önce tip 1 DM ile takipli hasta ise eski tanı olarak kabul edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalığı kayıt edildi. Hastaların ailelerine çalışma hakkında tüm bilgilendirilmeler yapıldıktan sonra ailelerin yazılı onamı alındı.

Sıvı ve intravenöz insülin tedavisinden oluşan standart DKA tedavisi her hastaya tedavi protokolüne uygun bir şekilde uygulandı. DKA tedavi süresi her hasta için ayrı ayrı kayıt altına alındı. Tüm hastalar hastalığın derecesine göre hafif, orta, ağır DKA olarak sınıflandırıldı. Kan gazında bakılan pH 7.2-7.3,  $\text{HCO}_3^- 10-15$  mmol/L ise hafif DKA, pH 7.1-7.2,  $\text{HCO}_3^- 5-10$  mmol/L ise orta DKA, pH  $<7.1$ ,  $\text{HCO}_3^- <5$  mmol/L ise de ağır DKA olarak kabul edildi. Hastaların hepsinden DKA protokolüne uygun saatlik kan şekeri takibi, GKS takibi, 2 saatte bir kapiller keton, kan gazı, serum Na, K, Cl takibi yapıldı. Takip sırasında kan şekeri düzeyinin 250 mg/dl'nin altında olması, kan gazı pH değerinin 7.30'un üzerinde ve kapiller ve/veya idrar keton negatif tespit edilmesi DKA tablosunun düzeldiği kabul edilerek DKA tedavisi sonlandırıldı ve uygun subkutan insülin tedavisine geçildi.

Diyabetik ketoasidoz tedavi protokolüne başlandığı ve tedavinin uygun kriterler sonucu sonlandırılıp subkutan insülin tedavisine geçildiği zaman her hastadan serum laktat, piruvat düzeyi bakıldı. DKA tedavisinin başlangıcında ve tedavi

sonlanımında olmak üzere her hastadan tiamin düzeyi ölçümü için iki defa kan örneği alındı.

Tiamin düzeyi ölçümü için EDTA'lı kan tüpüne 2'şer cc venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri -20 °C altında saklandı.

Tiaminpirofosfat düzeyi EDTA'lı tüpe alınan 2 ml kanda Shimadzu HPLC cihazında HPLC yöntemi ile analiz edildi. Tiaminpirofosfat düzeyi 49 µg/L altında olan değerler düşük olarak kabul edildi.

Hastalarda bakılan laktat değerinin referans aralığı 0.5-2.22 mmol/L olarak kabul edildi. Piruvat referans aralığı ise 0.3-1 mg/dL olarak kabul edildi.

Tüm hastalardan MCV, HbA1c düzeyleri gönderilerek kayıt altına alındı.

### **2.1. İstatistiksel analiz**

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n,% değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırılmasında One Way ANOVA, normal dağılıma uymayan değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Tekrarlı testlerin karşılaştırılması için Wilcoxon analizi yapılmıştır. Tekrarlı kategorik karşılaştırmalar için McNemar testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

Hastaların tedaviyle beraber piruvat, laktat, tiamin değerlerindeki değişimleri son değer-ilk değer şeklinde hesaplanmıştır. Sonucun negatif çıkması parametrede azalma, pozitif olması ise artma olduğunu göstermektedir.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya diyabetik ketoasidozu olan 49 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 11,1±5,5 (min=23ay-maks=17yıl) yıl olarak bulunmuştur. Hastaların %65,3'ü kız, %34,7'si erkektir. Hastaların 30'u (%61,2) yeni tanı iken 19'u (%38,8) eski tanıdır. Hastaların tanı süresi ortalaması 4,5±2,7 yıldır. Hastaların DKA derecesi değerlendirildiğinde 6'sı (%12,2) hafif, 13'ü (%26,5) orta ve 30'u (%61,2) ise ağır derecededir. Hastaların DKA süresi ortalaması 13±8,7 saattir (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hastaların demografik ve hastalıkla ilgili özellikleri

		Sayı	%
<b>Yaş (yıl), Ort±SS</b>		11,1±5,5	
<b>Cinsiyet</b>	Kız	32	65,3
	Erkek	17	34,7
<b>Tanı zamanı</b>	Yeni tanı	30	61,2
	Eski tanı	19	38,8
<b>Tanı süresi (yıl), Ort±SS</b>		4,5±2,7	
<b>DKA derecesi</b>	Hafif	6	12,2
	Orta	13	26,5
	Ağır	30	61,2
<b>DKA süresi (saat), Ort±SS</b>		13±8,7	

Diyabetik ketoasidoz dereceleri arasında yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, tanı zamanı ve tanı süresi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ )(Tablo 7).

**Tablo 7.** Hastaların demografik ve hastalıkla ilgili özelliklerinin DKA derecesine göre karşılaştırılması

	DKA derecesi						p*	
	Hafif		Orta		Ağır			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
<b>Yaş (ay), Ort±SS</b>	13,6±3,09		11,8±5,9		10,4±5,6		0,389**	
<b>Cinsiyet</b>	Kız	4	66,7	6	46,2	22	73,3	0,280
	Erkek	2	33,3	7	53,8	8	26,7	
<b>Ek hastalık</b>	Var	1	16,7	4	30,8	9	30,0	0,907
	Yok	5	83,3	9	69,2	21	70,0	
<b>Tanı zamanı</b>	Yeni tanı	2	33,3	8	61,5	20	66,7	0,303
	Eski tanı	4	66,7	5	38,5	10	33,3	
<b>Tanı süresi (ay), Ort±SS</b>	60,0±17,0		44,8±38,3		50,6±37,6		0,810**	

\*Kikare analizi, \*\*One Way ANOVA analizi yapılmıştır.

DKA dereceleri arasında solunum sayısı ( $p<0,001$ ), KTA ( $p=0,001$ ), GKS ( $p=0,001$ ), Ph ( $p<0,001$ ) ve HCO<sub>3</sub> ( $p<0,001$ ) açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Ağır grupta olanların solunum sayısı, KTA hem hafif gruptan hem de orta gruptan yüksek çıkmıştır (ağır>hafif=orta). Ağır derece DKA olan grupta ortalama pH düzeyi 7.0 iken hafif ve orta derece grupta ortalama pH 7.2 saptanmıştır. Hafif grupta olanların HCO<sub>3</sub> değeri orta gruptan ve orta grupta olanların ise ağır gruptan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (hafif>orta>ağır)(Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların çeşitli parametrelerinin DKA derecesine göre karşılaştırılması

	DKA derecesi			p
	Hafif	Orta	Ağır	
<b>Ateş</b>	36,4±,5	36,7±,5	36,9±,7	0,202**
<b>Solunum sayısı</b>	22,7±2,1 <sup>a</sup>	26,5±6,1 <sup>a</sup>	34,8±6,6 <sup>b</sup>	<0,001*
<b>KTA</b>	96,8±6,0 <sup>a</sup>	102,2±8,9 <sup>a</sup>	115,9±15,1 <sup>b</sup>	0,001**
<b>Sistolik KB</b>	98,3±7,5	99,6±9,2	98,5±10,3	0,936**
<b>Diastolik KB</b>	61,7±4,1	65,0±7,6	63,0±5,7	0,628*
<b>GKS</b>	14,5±,8 <sup>a</sup>	14,5±,7 <sup>a</sup>	12,9±2,2 <sup>b</sup>	0,001*
<b>pH</b>	7,2±,0 <sup>a</sup>	7,2±,1 <sup>a</sup>	7,0±,2 <sup>b</sup>	<0,001*
<b>HbA1c</b>	14,2±2,0	12,4±3,0	12,8±2,4	0,329*
<b>Cpeptit</b>	0,3±,2	0,6±1,0	0,4±,3	0,378**
<b>MCV</b>	78,7±7,9	82,0±6,9	84,7±7,0	0,140**
<b>HCO<sub>3</sub></b>	14,9±1,3 <sup>a</sup>	11,7±1,0 <sup>b</sup>	6,9±1,9 <sup>c</sup>	<0,001**

\*Kruskal Wallis analizi, \*\*One Way ANOVA analizi yapılmıştır. <sup>a, b, c</sup>Farklılığın kaynaklandığı gruplar. KTA: Kalp tepe atım sayısı, KB: Kan basıncı, GKS: Glasgow koma skalası, HbA1c: Hemoglobin A1c, HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat.

Hastaların tedavisiyle beraber piruvat ( $p=0,034$ ) ve tiamin ( $p<0,001$ ) düzeyleri anlamlı bir şekilde düşmüştür. Hastaların tedavisiyle beraber  $HCO_3$  ve Ph değerleri anlamlı şekilde artış göstermiştir ( $p<0,001$ ). Hastaların tedavisiyle beraber laktat değerlerinde anlamlı bir değişme görülmemiştir ( $p>0,05$ )(Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p*
<b>Piruvat</b> (mg/dL)	0,7±0,3	0,6±0,2	<b>0,034</b>
<b>Laktat</b> (mmol/L)	1,8±,9	1,5±0,8	0,076
<b>Tiamin</b> (µg/L)	57,1±3,9	54,8±5,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>HCO<sub>3</sub></b>	9,2±3,4	15,2±0,4	<b>&lt;0,001</b>
<b>pH</b>	7,1±0,2	7,3±0,1	<b>&lt;0,001</b>

\*Wilcoxon analizi yapılmıştır.

Cinsiyet, DKA derecesi ve tanı zamanı arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve değişim piruvat açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ )(Tablo 10).

**Tablo 10.** Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve değişim piruvatın çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması

		Tedavi öncesi piruvat (mg/dL)		Tedavi sonrası piruvat (mg/dL)		Değişim piruvat (mg/dL)	
		Ort±SS	p*	Ort±SS	p*	Ort±SS	p*
<b>Cinsiyet</b>	Kız	0,7±,3	0,941	0,7±,3	0,203	-0,1±,3	0,729
	Erkek	0,7±,3		0,6±,2		-0,1±,2	
<b>DKA derecesi</b>	Hafif	0,8±,4	0,218**	0,7±,3	0,238**	0,0±,3	0,092**
	Orta	0,6±,1		0,6±,1		0,0±,1	
	Ağır	0,8±,3		0,6±,2		-0,1±,3	
<b>Tanı zamanı</b>	Yeni tanı	0,8±,3	0,241	0,7±,2	0,075	-0,1±,3	0,544
	Eski tanı	0,7±,3		0,6±,2		-0,1±,2	

\*Mann Whitney U testi, \*\*Kruskal Wallis Testi yapılmıştır.

Cinsiyet, DKA derecesi ve tanı zamanı arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve değişim laktat açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve değişim laktatın çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması

		Tedavi öncesi laktat (mmol/L)		Tedavi sonrası laktat (mmol/L)		Değişim laktat (mmol/L)	
		Ort±SS	p*	Ort±SS	p*	Ort±SS	p*
<b>Cinsiyet</b>	Kız	1,7±0,9	0,361	1,3±0,5	0,125	-0,4±1,1	0,413
	Erkek	1,9±1,0		1,8±1,2		-0,1±1,3	
<b>DKA derecesi</b>	Hafif	1,9±1,2	0,203**	1,4±0,2	0,612**	-0,6±1,2	0,665**
	Orta	2,1±1,0		1,6±0,9		-0,4±1,4	
	Ağır	1,6±0,9		1,5±0,9		-0,2±1,0	
<b>Tanı zamanı</b>	Yeni tanı	1,6±0,9	0,286	1,4±0,5	0,998	-0,3±1,0	0,758
	Eski tanı	2,0±1,0		1,7±1,2		-0,3±1,4	

\*Mann Whitney U testi, \*\*Kruskal Wallis Testi yapılmıştır.

Erkeklerin tedavi öncesi tiamin düzeyi kızların tedavi öncesi tiamin düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,015). Cinsiyet arasında tedavi sonrası ve değişim tiamin açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05). Ek hastalık, DKA derecesi ve tanı zamanı arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve değişim tiamin açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05)(Tablo 12).

**Tablo 12.** Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve değişim tiaminin çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması

		Tedavi öncesi tiamin		Tedavi sonrası tiamin		Değişim tiamin	
		Ort±SS	p*	Ort±SS	p*	Ort±SS	p*
<b>Cinsiyet</b>	Kız	56,2±3,9	<b>0,015</b>	53,8±5,7	0,130	-2,4±3,6	0,522
	Erkek	58,9±3,4		56,7±3,4		-2,2±3,0	
<b>Ek hastalık</b>	Var	57,0±4,4	0,773	55,3±5,6	0,674	-1,7±3,5	0,956
	Yok	57,2±3,8		54,6±5,1		-2,5±3,3	
<b>DKA derecesi</b>	Hafif	56,6±5,8	0,975**	54,2±6,4	0,968**	-2,3±3,4	0,815**
	Orta	57,2±2,3		55,5±3,4		-1,6±2,9	
	Ağır	57,2±4,2		54,6±5,7		-2,6±3,6	
<b>Tanı zamanı</b>	Yeni tanı	56,7±3,8	0,498	54,2±5,2	0,234	-2,5±3,5	0,552
	Eski tanı	57,7±4,1		55,7±5,1		-2,0±3,2	

\*Mann Whitney U testi, \*\*Kruskal Wallis Testi yapılmıştır.

Tedavi öncesi yüksek piruvat oranı %20,4 iken bu tedavi sonrası %2'ye düşmüştür. Yine tedavi öncesi %32,7 olan laktat yüksekliği tedavi sonrasında %12,2'ye düşmüştür. Tedavi öncesinde yüksek tiamin oranı %100 iken tedavi sonrasında %87,8'e düşmüştür (Tablo 13).

**Tablo 13.** Piruvat, laktat ve tiamin kategorisinin tedaviye göre değişimi

		Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		P*
		Sayı	%	Sayı	%	
<b>Piruvat</b>	Düşük	0	0	5	10,2	-
	Normal	39	79,6	43	87,8	
	Yüksek	10	20,4	1	2,0	
<b>Laktat</b>	Düşük	1	2,0	0	0	-
	Normal	32	65,3	43	87,8	
	Yüksek	16	32,7	6	12,2	
<b>Tiamin</b>	Düşük	0	0	6	12,2	-
	Yüksek	49	100	43	87,8	

\*McNemar testi yapılamamıştır.

Tedavi öncesi tiamin ile tedavi sonrası tiamin arasında ( $p=0,010$ ) ve tedavi sonrası tiamin ile tiamin değişimi arasında ( $p=0,012$ ) pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi tiamin düzeyi ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası piruvat/laktat oranı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ( $p$  değerleri sırasıyla 0,014 ve 0,001). Tedavi sonrası tiamin ile tedavi sonrası piruvat/laktat oranı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür ( $p=0,043$ ). DKA süresi ve HbA1c ile tiamin düzeyleri ve piruvat/laktat oranı arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (Tablo 14).

**Tablo 14.** Tiamin düzeylerinin DKA süresi ve HbAc ile ilişkisi

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	DKA süresi (saat)
		tiamin	tiamin	
DKA süresi (saat)	r	-0,010	-0,034	
	p	0,948	0,819	
HbA1c	r	0,046	-0,081	-0,111
	p	0,752	0,581	0,447
Tedavi öncesi	r	<b>-0,351</b>	-0,231	0,226
Piruvat/laktat	p	<b>0,014</b>	0,111	0,118
Tedavi sonrası	r	<b>-0,462</b>	<b>-0,290</b>	0,104
piruvat/laktat	p	<b>0,001</b>	<b>0,043</b>	0,478

Diyabetik ketoasidoz dereceleri arasında tedavi öncesi piruvat/laktat oranı ( $p=0,071$ ) ve tedavi sonrası piruvat/laktat oranı ( $p=0,475$ ) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 15).

**Tablo 15.** DKA derecesine göre piruvat/laktat oranının karşılaştırılması

		<b>Tedavi öncesi Piruvat/laktat</b>		<b>Tedavi sonrası piruvat/laktat</b>	
		Ort±SS	p	Ort±SS	p
<b>DKA derecesi</b>	Hafif	0,588±,485		0,577±,280	
	Orta	0,333±,158	0,071	0,434±,234	0,475
	Ağır	0,586±,389		0,552±,321	

Eski tanıli hastalarda tedavi sonrası tiamin düzeyi ile tanı süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 16).

**Tablo 16.** Eski tanıli hastalarda HbA1c ve tanı süresi ile tiamin düzeyleri ilişkisi

	<b>HbA1c</b>		<b>Tanı süresi (ay)</b>	
	r	p	R	p
Tedavi öncesi tiamin	-0,032	0,898	0,111	0,652
Tedavi sonrası tiamin	0,068	0,781	<b>0,487</b>	<b>0,034</b>
Tiamin değişimi	-0,224	0,356	0,291	0,226

#### 4. TARTIŞMA

Diyabetik ketoasidoz tip 1 diyabetin en önemli akut komplikasyonlarından biridir (2). Tiamin, diyabetli hastalarda sağlıklı kişilere kıyasla azalmaktadır (124). Yeterli insülin olmadığında ve/veya insülin direncinde tiamin eksikliği olabilmektedir. Akut tiamin eksikliği net karakterize edilemese de sıklıkla laktik asidoz ile seyreden ensefalopati, insülin direnci ve hiperglisemi ile tanımlanmaktadır (141). Tiaminin tip 1 diyabetes mellitus ve ketoasidoz ile ilişkisi üzerine çalışmalar oldukça azdır. Tiamin ve insülin metabolizması arasındaki ilişkiyi yola çıkarak diyabetik ketoasidoz tedavi sürecinde tiamin düzeylerinde olası eksikliği ve bu eksikliğin klinik üzerine etkileri incelenmiştir.

Tiamin eksikliği için risk faktörleri arasında alkolizm, yeterli vitamin desteği olmadan total parenteral beslenme, kronik diyaliz, rafine karbonhidrattan zengin beslenme bulunmaktadır (142). Olgularımızda tiamin eksikliği açısından tip 1 diyabet tanılarını dışında olası bir risk faktörü yoktu.

Bu çalışmamızda olguların başlangıç tiamin düzeyleri normal olarak saptandı hiçbir olguda tiamin eksikliği saptanmadı. Fakat diyabetik ketoasidoz tedavisinin sonunda tiamin düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Bu düşüş, insülin tedavisinin uygulanması ve dekstrozu sıvıların verilmesinden sonra önemli ölçüde artan karbonhidrat oksidasyonunun tiamin tüketimine neden olduğu tezini desteklemektedir.

Rosner ve ark. 21 çocuk hastada yaptığı çalışmada 5'inde (%24) DKA başlangıcında tiamin eksikliği saptamıştır. Yine aynı çalışmada 8 saatlik insülin tedavisinden sonra 21 hastanın 16'sında (%76) DKA süresi boyunca tiamin düzeyleri düşmüştür (134). Bizim çalışmamızda ise 49 çocuk hastadan 35'inde (%71) tedavi süresi boyunca tiamin düzeyi düşmüştür. Anwar ve ark. (129) yaptığı bir çalışmada tip I ve/veya II DM'li hastaların tiamin düzeyi ile kontrol grubu karşılaştırılmış. Yapılan çalışmada kontrol grubuna göre tip I ve/veya II DM'li hastaların serum tiamin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. 2016 yılında Avustralya'da yapılan bir çalışmada, tip I DM'li hastalarda tiamin düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış (130). Benzer şekilde Waheed ve ark. yaptığı bir çalışmada tip II DM'li hastalarda plazma tiamin klorür ve

tiamin monofosfat düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (131). Bununla birlikte 2015 yılında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında ise diğer çalışmaların aksine plazma tiamin düzeyinin tip II DM hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamıştır (132). Bizim çalışmamız vaka kontrol çalışması olmasada hastalarımızın hiçbirinde başvuru anında tiamin eksikliği yoktu.

Literatürde diyabetik ketoasidozlu hastalarda tiamin ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak 2012 yılında Alam ve ark. yaptığı bir çalışmada, tip II DM'li hastalarda yüksek doz tiamin tedavisi verilmiş ve hastaların önemli ölçüde HbA1c değerinin düştüğü saptanmıştır (133). HbA1c diyabetin izleminde önemli bir parametredir ve uzun dönem mortalite, morbidite açısından öngörü sağlar. Çalışmamızda HbA1c düzeyi ile tiamin düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamıza dahil olan olguların bir kısmı (%61,2) yeni tanı diyabet hastaları olup acil servise diyabetik ketoasidoz ile başvurmuşlardır. Diğer hastalar ise (%38,8) eski tanı tip I diyabet olup diyabetik ketoasidozla acil servise başvurmuşlardır. Eski tanı olgular ve yeni tanı olguların tiamin düzeyleri ve tedavi süresince tiamin düzeylerinde değişiklik açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bunun nedeni hiçbir olgumuzda ketoasidoz tedavisi başlangıcında tiamin eksikliğinin olmaması olabilir. Literatürde eski tanı ve yeni tanı diyabetik ketoasidoz vakalarının karşılaştırıldığı literatür çalışmalarına rastlanılmadı. Ancak literatürde yapılan birçok çalışmada hem tip I hem tip II diyabet ile takipli hastaların tiamin düzeyleri kontrol grubu olan sağlıklı kişilere göre düşüktür (113). Yeni tanı tip II diyabet hastalarında daha önce takipli tip II diyabet hastaları kıyaslandığında daha yüksek tiamin düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (112). Ayrıca eski tanı diyabet hastaların ketoasidoz tedavi sonrası bakılan tiamin düzeyi ile tanı süresi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı.

Çalışmamızda DKA'nın derecesi literatür bilgisi ışığında hafif, orta, ağır DKA olarak üç guruba ayrıldı. DKA süresi uzadıkça tiamin tüketiminin daha da fazla olacağı öngörüsü ile tiamin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmeye çalışıldı. Fakat gerek tedavi öncesi gerekse tedavi sonrası bakılan tiamin düzeyi ile DKA derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde DKA şiddeti ile tiamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanamadı. Fakat Muskowitz ve ark.

yaptığı bir çalışmada 32 DKA'lı hastaların 8'inde (%25) tiamin eksikliği bulunmuş ve bu hastaların klinik semptomlarından karın ağrısı, bulantı-kusma tiamin eksikliği olmayanlara göre daha ağır seyretmiştir (137). İleride bu konu ile ilgili yapılacak geniş vaka çalışmaları tiaminin diyabetik ketoasidoz derecesine olan etkisini daha da netleştirecektir.

Ensefalopati ve beyin ödemi DKA'lı çocuklarda mortalitesi en yüksek komplikasyondur. DKA derecesi ağır olan olgularda ensefalopati ve beyin ödemi görülme sıklığı arttığı bilinmektedir. Bu yüzden DKA ile başvuran olgularda ensefalopati nedenlerini araştırmak gerekmektedir. Tiamin eksikliği de oküler palsi, nistagmus, ataksi, şuur bozukluğu, periferel nöropati ile seyreden Wernicke ensefalopatisine neden olmaktadır. Tiamin eksikliğinin ensefalopatiye neden olması tiamin düzeyi düşük DKA'lı hastalarda ensefalopati görülme sıklığını artırabilir. Bu çalışma ile tiamin düzeyinin ensefalopati kliniğine etkisini değerlendirdik. Başvuru anında Glasgow koma skalasına baktık. Başvuran hastaların 4'ünün (%8,1) GKS 8'in altında diğer hastaların GKS ortalama 13-15 idi. GKS düşük olan hastanın bir tanesinde kardiyak arrest gelişti. Bu hastayı değerlendirdiğimizde başlangıç tiamin düzeyi normal, tedavi sonrası bakılan tiamin düzeyi düşük saptandı (sırasıyla 52 µg/l, 48 µg/l). Çalışmadaki tüm hastaları değerlendirdiğimizde hiçbir hastanın başvuru anında ensefalopati klinik semptomları yoktu. Bu hastaların başlangıç tiamin düzeyi ve tiamin değişim düzeyi ile GKS arasında istatistiksel ilişki bulunmadı. Hastalarımızda bikarbonat ve kan pH düzeyleri düştükçe GKS da beklendiği gibi düşmekteydi. Fakat bikarbonat, kan pH düzeyleri ile tiamin düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Rosner ve ark. yaptığı bir çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesine DKA ile başvuran hastalarda tiamin eksikliği saptanmış ve bu hastalarda ensefalopati görülme prevalansı %29 oranında bulunmuştur (134). Fakat bu çalışmada da DKA derecesi, kan pH düzeyi ve bikarbonat düzeyleri ile ilişkisine bakılmamıştır. Bu tip çalışmalarda GKS ve ensefalopati kliniği subjektif bir klinik tanı olduğundan çalışmalarda değerlendirmek zorluk ve hatalara neden olabilmektedir.

Clark ve ark. (139) tarafından yayınlanan bir vaka raporunda, DKA'lı 13 yaşında ensefalopati kliniğinde olan bir hasta, DKA'sının düzeltilmesinden sonra ensefalopati kliniği devam etmiş ve tiamin uygulamasıyla kliniği düzelmiştir.

Çalışmamızda tiamin ensefalopatisini düşündürecek klinik semptomu olan bir vakaya rastlanmadı.

Tiamin, mitokondriyal oksidatif dekarboksilasyonda bir kofaktör olarak işlev görür ve sitrik asit (Krebs) döngüsünde kullanım için piruvatı asetil-CoA'ya ve  $\alpha$ -ketoglutaratı süksinil-CoA'ya dönüştürür (121). Bu yüzden şiddetli tiamin eksikliği akut laktik asidozu tetikleyebilir (135). Tiamin yokluğunda piruvat Krebs döngüsüne giremez ve bunun yerine laktik aside dönüştürülür (136). Biz de çalışmamızda tiamin düzeyinin DKA ile başvuran hastalarda piruvat, laktat düzeyi ve piruvat/laktat oranı üzerine olan etkisini araştırdık. Piruvat ve laktat düzeyini ayrı ayrı değerlendirdiğimizde tedavi sonrası her ikisi de beklendiği üzere anlamlı şekilde başlangıç düzeyine göre düşüş saptandı. Tedavi ile tiamin düzeylerinin düştüğü ve piruvat/laktat oranlarının da arttığı tespit edildi. Tiamin eksikliğinde, tiaminin piruvat dehidrojenaz enzimi üzerindeki etkisinden dolayı piruvatın asetil-CoA'ya dönüşmesi ve piruvatın sitrik asit siklusuna girişi zayıflar (102). Bu durum DKA seyrinde azalan tiamin düzeylerinin piruvat/laktat oranındaki artışın nedenini açıklamaktadır.

Moskowitz ve ark. (137) yaptığı bir çalışmada DKA'lı hastalarda, plazma tiamin ve laktat seviyeleri arasında, daha düşük tiamin seviyelerine sahip hastaların daha yüksek laktat seviyelerine sahip olacak şekilde ters bir korelasyon saptamışlardır. Yine aynı çalışmada Moskowitz ve ark. (137) venöz kandan alınan laktat düzeyi on dört (% 50.0) hastanın 2.5 mmol / L'den yüksek ve 7'si (% 25.0) laktat 4 mmol / L'den yüksek saptanmış. Bir başka çalışmada ise çalışmaya katılan 68 hastanın retrospektif bir incelemesinde DKA'lı hastaların %68'inde laktat seviyeleri 2.5 mmol/L'den yüksek ve %40'ında 4 mmol/L'den yüksek bulunmuş (138). Bizim çalışmamızda 17 (%34,6) olguda laktat düzeyi 2.5 mmol/L'den yüksek, 1 (%2,04) olguda ise 4 mmol/L'den yüksek bulunmuştur.

Tiamin transport ve metabolizmasına ait bozukluklarda da bir takım hastalıklar görülür. Tiamin cevaplı megaloblastik anemi sendromu (TRMA, Roger sendromu), THTR-1'deki SLC19A2 genindeki mutasyon sonucu otozomal resesif geçen hücrel tiamin eksikliğine bağlı hematopoezdeki etkilenme ile megaloblastik anemi, trombositopeni ve lökopeni, pankreas adacık hücrelerindeki tiamin eksikliğine bağlı diabetes mellitus, kohlear hücrelerdeki tiamin eksikliğine bağlı sensorionöral işitme kaybı ile karakterize bir sendromdur (110, 111). Bu hastalarda tiamin tedavisi ile

diyabet gerilediği grlmŖtr (111). alıŖmamızda DKA ile baŖvuran hastaların baŖvuru anında MCV değerlerini değerlendirdik. MCV değerleri normal aralıktaydı ve hiçbir hastamızda megaloblastik anemi saptanmadı, iŖitme kaybı olan olgumuz yoktu. Hiçbir olgumuzda baŖlangıta tiamin eksikliği olmadığı için beklenen bir durumdu.

Faraji-Goodarzi ve ark. yaptığı bir alıŖmada kliniğine 9 yaŖında DKA ile baŖvuran hastada TRMA tanısı konulmuŖ. Olgu ailenin ilk çocuğu olup 9 aylıkken iŖitme kaybı, 18 aylıkken anemi ve hiperglisemisi bu nedenle insülin kullanmaktaydı. BaŖvurusunda MCV değerleri 97 fL, periferik yaymada megaloblastik değerlikler saptanmıŖ. Hastaya insülin ve tiamin tedavisi verilmiŖ ve anemisi, hiperglisemisi dzelmiŖ. Tiamin tedavisi sonrası hastanın takibinde insülin dozu azaltılmıŖ (125).

Tiaminin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri dikkate alındığında DKA'lı hastalarda tiamin eksikliğini değerlendiren alıŖma sayısı oldukça azdır. Bu alıŖmada literatür ile uyumlu olarak DKA'lı hastalarda ketoasidoz süresi boyunca tiaminin tüketildiğini ve azaldığını saptadık. Bu sonuç insülin tedavisi ile tiamin ihtiyacının arttığını desteklemektedir. Yetersiz tiamin düzeyinin DKA'da en önemli mortalite nedeni olan ensefalopati ve beyin ödemi üzerine olumsuz etkilerinin olması muhtemeldir. Bununla birlikte baŖvuruda tiamin eksikliği olan ocuk hastamızın olmaması tiamin eksikliği iliŖkili risk altındaki DKA'lı ocuk hasta sayısının oldukça az olduğunu dŖndrmektedir. Bu riskin ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda ocuk hastayı kapsayan alıŖmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383: 69-82.
2. Wolfsdorf JJ, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15: 154-179.
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. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 2055-20561.
4. Santos L. Stress response in critical illness. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2013; 43: 264-272.
5. Lima LFP, Leite HP, de Taddei JACA. Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 57-61.
6. Shaw NS, Wang JL, Pan WH, Liao PC, Yang FL. Thiamin and riboflavin status of Taiwanese elementary schoolchildren. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16: 564-571.
7. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care* 2010; 25: 576-581.
8. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2004: 1947-1972.
9. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth GS. Pathophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 411-426.
10. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-1578.

11. Saka HN. Diabetes Mellitus. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, (Editör). 1. Baskı. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003: 415-455.
12. Del Prato S, Nosadini R, Tiengo A, Tessari P, Avogaro A, Trevisan R, et al. Insulin-mediated glucose disposal in type I diabetes: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 904-910.
13. Pedersen O, Beck-Nielsen H. Insulin resistance and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10: 516-523.
14. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Consensus guidelines 2000. ISPAD consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Zeist, Netherlands: Medical Forum International, 2000.
15. MacFarlane IA. The History of Diabetes Mellitus, in *Textbook of Diabetes* 2nd ed, Pickup IC, Williams G, (eds). Blackwell Science 1997: 7-13.
16. Hatemi H. Diabetes Mellitus Tarihcesi. *Aktuel Tıp Dergisi* 1996; 1(7): 497-499.
17. Slama G. Type 1 Diabetes: An Overview. *Textbook of Diabetes* 1. Pickup JC, Williams G, (eds). Blackwell Publishing 2003: 3-17.
18. Liese AD, D'Agostino RB, 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: 1510-1518.
19. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175: 165-170.
20. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, et al. Belgian Diabetes Registry. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 840-846.
21. IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109(3): 461-465.

22. 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: 2027-2033.
23. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med* 2017; 34: 405-410.
24. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nat Med* 2001; 7(8): 899-905.
25. Svoren BM, Nicholas J. Diabetes mellitus in children. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016: 2760-2783.
26. Mehers KL, Gillespie KM. The genetic basis for type 1 diabetes. *Br Med Bull* 2008; 88(1): 115-129.
27. Allen C, Palta M, D'Alessio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes* 1991; 40(7): 831-836.
28. Kukreja A, McLaren NK. Autoimmunity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4371-4378.
29. Petrovsky N, Schatz DA. The Immunology of Human Type 1 Diabetes In. *Textbook of Diabetes 1*. Pickup JC, Williams G, (eds). Blackwell Publishing 2003; 18: 18-19.
30. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Pathophysiology of Insulin Dependent Diabetes. Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 411-426
31. Yoon JW, Jun HS. Viruses in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. Pickup JC, Williams G (eds). *Textbook of Diabetes 1*. Blackwell Publishing, 2003: 1-16.
32. Høglund B, Ryckenberg K, Selinus O, Dahlquist G. Evidence of relationship between childhood-onset type 1 diabetes and low grandparental concentration of zinc. *Diabetes Care* 1996; 19: 873-875.

33. Mac Farlane AJ, Scott FW. Environmental Agents and Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1. Pickup JC, Williams G, (eds). Blacwell Publishing, 2003: 17: 1-16.
34. Thernlund GM, Dahlquist G, Hasson K. Psychological Stress and The Onset of IDDM in Children. Diabetes Care 1995; 18: 1323-1329.
35. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2014; 15: 4-17.
36. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 25-33.
37. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği: Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı ve Tedavi Rehberi. Tip 1 Diyabet Komplikasyonlar, 2018: 101-133.
38. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR B, Abacı A, Akçay T. Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitapevi, 2014: 371-373.
39. Quan W, Jo EK, Lee MS. Role of pancreatic  $\beta$ -cell death and inflammation in diabetes. Diabetes Obes Metab 2013; 15: 141-151.
40. Robert M. Kliegman MD BFSM. Diabetes Mellitus in Children. Nelson Textbook of Pediatrics 2016: 30-32.
41. Pala Ö. Tip 1 Diabetes Mellitus. 1. Baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş, 1993: 7-17.
42. Norris A, Wolfsdorf J. Diabetes Mellitus. Brook CGD (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. USA: Blackwell Publishing 2005: 436-473.
43. Poulaki V, Miller JW. Diabetic Retinopathy. Mantzoros C, (eds). Obesity and Diabetes. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc, 2006: 291-318.
44. American Diabetes Association classification and diagnosis of diabetes; glycemic targets: standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2018: 4113-4127.
45. Sämann A, Mühlhauser I, Bender R, Hunger-Dathe W, Kloos C, Müller UA. Flexible intensive insulin therapy in adults with type 1 diabetes and high risk for severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 2006; 29: 2196-2199.

46. [www.diyabet.gov.tr/index.php?lang=tr&page=34](http://www.diyabet.gov.tr/index.php?lang=tr&page=34). Erişim Tarihi: 30.04.2021
47. İncedayı A. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Tip 1 Diyabetli Adölesanlarda Sorun Çözme Becerisi. Yüksek Lisans Tezi İstanbul: Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 2007.
48. Weetman, AP. Endocrinology. Handbook of HLA and Disease, 2nd Edn. Lechler RI. Warrens A (eds). London: Academic Press, 2000.
49. Rosenbloom A, Silverstein J: Diabetes in the child and adolescent. In Pediatric Endocrinology. 4th edition. Lifshitz F, (Ed). NewYork, Marcel Dekker, 2004: 611–651.
50. Charfen MA, Fernandez-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. Emergy Med Clin North Am 2005; 23: 609-628.
51. Koul PB, Diabetic ketoacidosis: a current appraisal of pathophysiology and management. Clin Pediatr (Phila) 2009; 48: 135-144.
52. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of DM. Diab Care 2004; 27; 1: 5-10.
53. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of Glycemia in Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1761–1773.
54. Hatun Ş, Çizmecioğlu F, Çalikoğlu AS. Çocukluk çağında diyabetik ketoasidoz ve tedavisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 50–59.
55. Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. Pediatr Crit Care Med 2004; 5: 427–433.
56. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL. European Society for Paediatric Endocrinology/ lawson wilkins pediatric endocrine society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Pediatrics 2004; 113: 133–140.
57. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. Arch Dis Child 1996; 75: 410–415.

58. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 DM. *Diabetic Med* 1994; 11: 182–187.
59. ISPAD. Consensus guidelines <http://www.ispad.org/>,2000\_Erişim Tarihi: 30.04.2021
60. Adrogu HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine* 1986; 65: 163-172.
61. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106: 399-403.
62. 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: 295-301.
63. 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: 241-246.
64. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol & Metabol* 1983; 57: 177-180.
65. de Oliveira Iglesias SB, Leite HP, de Carvalho WB. Hypophosphatemia-induced seizure in a child with diabetic ketoacidosis. *Pediatric Emer Care* 2009; 25: 859-861.
66. Kamel KS, Halperin ML. Acid–base problems in diabetic ketoacidosis. *New Eng J Med* 2015; 372: 546-554.
67. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid–base disturbances in patients with diabetes mellitus. *New Eng J Med* 2015; 373: 548-559.
68. Yasuda K, Hayashi M, Murayama M, Yamakita N. Acidosis-Induced hypochloremic alkalosis in diabetic ketoacidosis confirmed by the modified base excess method. *J Clin Endoc Metabol* 2016; 101: 2390-2395.
69. Sottosanti M, Morrison GC, Singh RN, Sharma AP, Fraser DD, Alawi K, et al. Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Arch Dis Child* 2012; 97: 96-100.

70. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? JAMA 2004; 291: 2746-2754.
71. Atlas D. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
72. Kamel KS, Halperin ML. Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology E-Book: A Problem- Based Approach: Elsevier Health Sciences, 2016.
73. Savage M, Dhatariya K, Kilvert A, Rayman G, Rees J, Courtney C, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. Diabet Med 2011; 28: 508-515.
74. Robert M. Kliegman MD BFSM. Diabetes Mellitus in Children. Nelson Textbook of Pediatrics, 2016: 30.
75. Harris GD, Flordalisi I, Harris WL, Mosovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. J Pediat 1990; 117: 22-31.
76. Basnet S, Venepalli PK, Andoh J, Verhulst S, Koirala J. Effect of normal saline and half normal saline on serum electrolytes during recovery phase of diabetic ketoacidosis. J Int Care Med 2014; 29: 38-42.
77. Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, Finberg L, Harris GD. An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: an approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. Pediat Diabet 2007; 8: 142-149.
78. Skellett S, Mayer A, Durward A, Tibby S, Murdoch I. Chasing the base deficit: hyperchloraemic acidosis following 0.9 % saline fluid resuscitation. Archives of Disease in Childhood 2000; 83: 514-516.
79. Mrozik LT, Yung M. Hyperchloraemic metabolic acidosis slows recovery in children with diabetic ketoacidosis: a retrospective audit. Australian Critical Care 2009; 22: 172-177.
80. Besli GE, Akyıldız BN, Ağin H, Anıl AB, Çıtak A, Duman M, et al. Diyabetik ketoasidoz tedavi protokolü. 2018. J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2020; 7: 74-90

81. Hatun Ş MG. Çocuk endokrinoloji ve diyabet derneği, çocuk diyabet grubu, diyabetik ketoasidoz tedavi ve izlem rehberi 2016: 1-18 <https://docplayer.biz.tr/29950223-Cocuk-endokrinoloji-ve-diyabet-dernegi-cocuk-diyabet-grubu-diabetik-ketoasidoz-dka-tedavi-ve-izlem-rehberi-kasim-2016.html> Erişim Tarihi: 22.04.2021.
82. 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 Childhood. 2004; 89: 188-194.
83. Esen İ. Diyabetik ketoasidoz protokolü Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği Revizyon: 28.06.2019. [https://kisi.deu.edu.tr/ihsan.esen/P1%20DKA%20protokol%c3%bc%2019\\_0628.pdf](https://kisi.deu.edu.tr/ihsan.esen/P1%20DKA%20protokol%c3%bc%2019_0628.pdf) Erişim Tarihi: 30.04.2021
84. Robert M. Kliegman MD BFSM. Diabetes Mellitus in Children. Nelson Textbook of Pediatrics 2016; 589: 30.
85. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. Ped Crit Care Med 2011; 12: 137-140.
86. Lopes CL, Pinheiro PP, Barberena LS, Eckert GU. Cetoacidose diabética em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. J Pediatr 2017; 93: 179-184.
87. Kamel KS, Halperin ML. Acid–base problems in diabetic ketoacidosis. Eng J Med 2015; 372: 546-554.
88. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. Eng J Med 2001; 344: 264-269.
89. Lever E, Jaspan JB. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. The Am J Med 1983; 75: 263-268.
90. Alaghebandan R, Collins KD, Newhook LA, MacDonald D. Childhood type 1 diabetes mellitus in Newfoundland and Labrador, Canada. Diabetes Res Clin Pract 2006; 74: 82-89.
91. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population – based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. J Pediatr 2005; 146: 688 – 692.

92. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediat* 2002; 141: 793-797.
93. Curtis JR, Bohn D, Daneman D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pedia Diabet* 2001; 2: 191-194.
94. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediat Diabet* 2001; 2: 109-114.
95. Haddad NG, Croffie JM, Eugster EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediat* 2004; 145: 122-124.
96. Worly JM, Fortenberry JD, Hansen I, Chambliss CR, Stockwell J. Deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters. *Pediatrics* 2004; 113: 57-60.
97. Stanger O. Water soluble vitamins: clinical research and future application. Springer Science & Business Media, London, 2011.
98. Donahey E, Folse S, Jacobi J. Management of hyperglycemia in critically ill patients. *Pharm Prac News* 2013; 48: 126-115.
99. Duggan C, Watkins JB, Walker VA. Nutrition in pediatrics: basic science, clinical applications. PMPH-USA, 2008.
100. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji 10. Baskı. Ankara, Hacettepe-Taş, 2002; 1201,492-493.
101. The National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Intakes For Individuals V. 2012.
102. Üstdal M, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H, Türköz Y. Suda ve yağda çözünen vitaminler. *Biyokimya*, Ankara: Pelikan Yayıncılık, 2005: 866-871.
103. Mee L, Nabokina SM, Sekar VT, Subramanian VS, Maedler K, Said HM. Pancreatic beta cells and islets take up thiamin by a regulated carrier-mediated process: studies using mice and human pancreatic preparations. *Am J Physiol Gastro* 2009; 297: 197-206.

104. Page GLJ, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 684-690.
105. Shahmiri FA, Soares MJ, Zhao Y, Sherriff J. High-dose thiamine supplementation improves glucose tolerance in hyperglycemic individuals: a randomized, double-blind cross-over trial. *Eur Journal Nutr* 2013; 52: 1821- 1824.
106. B. Dębski B, Kurył T, Gralak MA, Pierzynowska J, Drywien M. Effect of inulin and oligofructose enrichment of the diet on rats suffering thiamine deficiency. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2011; 95: 335-342.
107. Dounousi E, Zikou X, Koulouras V, Katopodis K. Metabolic acidosis during parenteral nutrition: Pathophysiological mechanisms. *Indian J Crit Care Med* 2015; 19: 270-274.
108. Henderson GI, and Steven Schenker. Reversible impairment of cerebral DNA synthesis in thiamine deficiency. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 77-90.
109. Brown G. Defects of thiamine transport and metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37: 577-585.
110. Labay V, Raz T, Baron D. Mutations in SLC19A2 cause thiamine- responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nature Genetics* 1999; 22: 300-304.
111. Ozdemir MA, Akcakus M, Kurtoglu S, Gunes T & Torun YA. TRMA syndrome (thiamine-responsive megaloblastic anemia): a case report and review of the literature. *Pediatric Diabetes* 2002; 3: 205-209.
112. Luong KVQ, Nguyen LTH. The impact of thiamine treatment in the diabetes mellitus. *J Clin Med Res* 2012; 4: 153.
113. Rathanaswami P, Pourany A, Sundaresan R. Effects of thiamine deficiency on the secretion of insulin and the metabolism of glucose in isolated rat pancreatic islets. *Biochem Int* 1991; 25: 577-583.
114. Reidling JC, Said HM. Adaptive regulation of intestinal thiamin uptake process: molecular mechanisms in wild-type and transgenic mice express-ing the promoters of

the human thiamin transporters hTHTR-1 and hTHTR-2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: 1127-1134.

115. Page GLJ, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 684-690.
116. Beltramo E, Berrone E, Tarallo S, Massimo P. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications. *Acta Diabetologica* 2008; 45: 131-141.
117. Valerio G, Franzese A, Poggi V. Lipophilic thiamine treatment in long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetologica* 1999; 36: 73-76.
118. Waheed P, Naveed AK, Ahmed T. Thiamine deficiency and its correlation with dyslipidaemia in diabetics with microalbuminuria *JAMA* 2013; 63: 340.
119. Rabbani N, Alam SS, Riaz S. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study *Diabetologia* 2009; 52: 208-212.
120. Thornalley P. The potential role of thiamine (vitamin 1) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1: 287-298.
121. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 610-617.
122. Ross CA, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. *Modern nutrition in health and disease*: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
123. Cebeci AN, Guven A, Kirmizibekmez H, Yildiz M, Dursun F. Clinical features and management of diabetic ketoacidosis in different age groups of children: children less than 5 years of age are at higher risk of metabolic decompensation. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2012; 25: 917-925.
124. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, Rabbani N, Antonysunil A, Larkin J, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007; 50: 2164–2170.

125. Mojgan Faraji-Goodarzi, Fariba Tarhani, Nadereh Tae: Dyserythropoiesis and myelodysplasia in thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. *Clin Case Rep* 2020; 8: 991–994.
126. Demir F, Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R, Baş F, et al. Epidemiologic features of type 1 diabetic patients between 0 and 18 years of age in İstanbul city. *J Clin Res Ped Endocrinol* 2015; 7: 49-52.
127. Aydın H, Andıran N, Buluş D, Yağlı E. Tip 1 diyabetes mellituslu hastaların klinik, laboratuvar, sosyokültürel ve demografik özellikleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2016; 10: 112-119.
128. Page GL, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 684–908.
129. Anwar A, Ahmed Azmi M, Siddiqui JA, Panhwar G, Shaikh F, Ariff M. Thiamine level in Type I and Type II diabetes mellitus patients: A comparative study focusing on hematological and biochemical evaluations. *Cureus* 2020; 12: 8027.
130. Tai V. A case report on the use of oral thiamine in a palliative care patient in the management of peripheral edema in a community setting in New South Wales, Australia. *Int J Case Rep Imag* 2016; 7: 15-17.
131. Waheed P, Naveed AK, Ahmed T. Thiamine deficiency and its correlation with dyslipidaemia in diabetics with microalbuminuria. *J Pak Med Assoc* 2013; 63: 340-345.
132. Nix WA, Zirwes R, Bangert V, Kaiser RP, Schilling M, Hostalek U, Obeid R. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 107: 157-165.
133. Alam SS, Riaz S, Akhtar W: Effect of high dose thiamine therapy on risk factors in type 2 diabetics. *J Diabetes Metab* 2012,3: 233-242.
134. Rosner AE, Kenneth SD, Clark AJ, Lieh-Lai M. Low thiamine levels in children with type 1 diabetes and diabetic ketoacidosis: a pilot study. *PCCMJ* 2015; 114-118.
135. Campbell CH. The severe lactic acidosis of thiamine deficiency: acute pernicious or fulminating beriberi. *Lancet* 1984; 2: 446–449.

136. Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012; 27: 132–137.
137. Moskowitz A, Graver A, Giberson T, Berg K, Liu X, Uber A, Gautam S, Donnino MW. The relationship between lactate and thiamine levels in patients with diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2014; 29: 182-188
138. vinh quoc Luong, Khanh; Nguyen, Lan Thi Hoang. The impact of thiamine treatment in the diabetes mellitus. *J Clin Med Res* 2012; 4: 153–160.
139. Clark JA, Burny I, Sarnaik AP, Audhya TK. Acute thiamine deficiency in diabetic ketoacidosis: Diagnosis and management. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7(6): 595-599.
140. Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine* 2018; 61: 267-274.
141. Witkowsiki A, Sarnaik A, Heidemann S, Abella E. Thiamine-responsive lactic acidosis, encephalopathy, and shock. *J Pharm Technol* 1998; 14: 240-242.
142. Sachdev HPS, Shah D: Vitamin B complex deficiency and excess. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Edition. Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J, et al (Eds.) Philadelphia, PA, Elsevier Saunders 2011: 191-192.
143. Esen I, Okdemir D. Trend of type 1 diabetes incidence in children between 2009 and 2019 in Elazig, Turkey. *Pediatr Diabet* 2020; 21: 460–465.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

Hatay'ın Kırıkhan ilçesinde doğdum. İlköğrenimime Kırıkhan Kaymakam Hasan Zenginalp İlköğretim okulu'nda, lise eğitimimi Kahramanmaraş Fen Lisesi'nde tamamladım. Üniversite eğitimime Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladım. 2016 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2016-2017 yılı mecburi hizmet yerim İznik Devlet Hastanesi'nde çalıştım. 2017 yılı Eylül ayında Fırat Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu birimde çalışmaya devam etmekteyim.

