



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP KLİNİğİ**

**ACİL SERVİSTE HİPERGLİSEMİ SAPTANAN HASTALARDA  
ÖLÇÜLEN ULTRASONOGRAFİK OPTİK SİNİR KILIF ÇAPI İLE  
KAN şEKERİ REGÜLASYONU SONRASI ÖLÇÜMLER  
ARASINDAKİ FARKIN ARAşTIRILMASI**

**Dr. Süleyman Alpar**

İSTANBUL/2019





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**ACİL SERVİSTE HİPERGLİSEMİ SAPTANAN HASTALARDA  
ÖLÇÜLEN ULTRASONOGRAFİK OPTİK SİNİR KILIF ÇAPI  
(OSKÇ) İLE KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU SONRASI  
ÖLÇÜMLER ARASINDAKİ FARKIN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Süleyman Alpar**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özgür Karcıoğlu**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2019**

## TEŞEKKÜR

*Tezimin seçimi, tasarımı ve uygulanması sırasında yardımlarını ve yol göstericiliğini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Özgür Karcioğlu'na ve Prof. Dr. Hakan Topaçoğlu'na,*

*Tez hazırlama süreci boyunca benden desteklerini esirgemeyen ağabeyim Uzm. Dr. Özgür Dikme ve ablam Uzm. Dr. Özlem Dikme'ye,*

*Berber çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma, acil servis personeline, beni yetiştiren uzmanlarıma ve hocalarıma,*

*Hayatım boyunca yanımda hep sevgiyle, destekle duran, mutluluğuma benden çok mutlu olan aileme,*

*Tez hazırlama süreci boyunca beni hiç yalnız bırakmadan destek veren, sorunlarımı benden daha iyi anlayıp çözen, ilgisini ve sabrını benden hiç esirgemeyen canım eşim Aslıhan Alpar ve neşesi, gülen ve güldüren yüzü ile biricik oğlum Civan Mert Alpar'a,*

*Sonsuz teşekkürler,*

*Dr. Süleyman Alpar*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
1.1. GİRİŞ .....	1
1.2. AMAÇ .....	2
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. TANIMLAR .....	3
2.2. DİYABET SINIFLANDIRMASI .....	4
2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus .....	4
2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus .....	6
2.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus .....	7
2.2.4. Diğer Nedenlere Bağlı Olarak Gelişen Spesifik Diyabet Türleri .....	8
2.3. DİYABET AKUT KOMPLİKASYONLARI .....	8
2.3.1. Akut Komplikasyonların Fizyopatolojisi .....	8
2.3.2. Akut Komplikasyonların Kliniği, Tedavisi, Takip ve İzlemi .....	13
2.3.2.1. Klinik .....	14
2.3.2.2. Tedavi .....	16
2.3.2.2.1. Sıvı Tedavisi .....	17
2.3.2.2.2. Dekstroz Tedavisi .....	17
2.3.2.2.3. Potasyum Tedavisi .....	18
2.3.2.2.4. İnsülin Tedavisi .....	18
2.3.2.2.5. Bikarbonat Tedavisi .....	19
2.3.2.3. Takip ve İzlem .....	20
2.3.3. Akut Komplikasyonların Tedavisinde Gelişen Komplikasyonlar .....	21
2.3.3.1. Hipo/Hiperglisemi ve Hipokalemi .....	21
2.3.3.2. Non-kardiyojenik Pulmoner Ödem .....	22
2.3.3.3. Beyin ödemi .....	22

2.4. BEYİN ÖDEMİ TANISINDA OKÜLER ULTRASONOGRAFİ KULLANIMI .....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>31</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>41</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>45</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>46</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>67</b>
8.1. EK – 1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu .....	67
8.2. EK – 2: Form 1 OLGU RAPOR FORMU .....	69
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>70</b>

## KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: American Diabetes Association
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glikozu
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BBT</b>	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
<b>BGT</b>	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
<b>CoA</b>	: Koenzim A
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DKA</b>	: Diyabetik Ketoasidoz
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
<b>GFR</b>	: Glomerül Filtrasyon Hızı
<b>GLUT-2</b>	: Glikoz Transport – 2
<b>HHD</b>	: Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
<b>IADPSG</b>	: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
<b>KİB</b>	: Kafa İçi Basıncı
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>MODY</b>	: Maturity Onset Diabetes Of the Young
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>OGTT</b>	: Oral Glikoz Tolerans Testi
<b>OSKÇ</b>	: Optik Sinir Kılıf Çapı
<b>PCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
<b>PG</b>	: Plazma Glikozu

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> DM ve glikoz metabolizmasındaki diğer bozukluklar için tanı kriterleri* ....	3
<b>Tablo 2.</b> DM etiyolojik Sınıflama .....	4
<b>Tablo 3.</b> Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri* .....	7
<b>Tablo 4.</b> DKA ve HHD için Predispozan Faktörler .....	14
<b>Tablo 5.</b> DKA ve HHD Tanı Kriterleri ve Sıvı-Elektrolit Değişikliği .....	16
<b>Tablo 6.</b> Beyin Ödemi Klinik Tanı Kriterleri .....	26
<b>Tablo 7.</b> Vakaların OSKÇ ölçüm ve laboratuvar değerlerinin analizi .....	37
<b>Tablo 8.</b> Sağ, sol ve ortalama OSKÇ* değerleri ile glikozun tedavi öncesi, sonrası ve delta ölçümleri açısından istatistiksel analizi .....	38
<b>Tablo 9.</b> Tedavi öncesi ölçüm, tedavi sonrası ölçüm ve delta OSKÇ ölçümlerinin sağ göz ve sol göz açısından istatistiksel analizi .....	39
<b>Tablo 10.</b> Verilerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (Spearman korelasyon)....	40



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Pankreastan insülin salınım mekanizması .....	8
<b>Şekil 2.</b> Pankreas Langerhans Adacık Hücrelerinin şematik gösterimi .....	9
<b>Şekil 3.</b> Uygulama esnasında görüntülenecek yapıların anatomik yerleşimi .....	28
<b>Şekil 4.</b> Ultrasonografik olarak optik sinirin yerinin bulunması.....	29
<b>Şekil 5.</b> OSKÇ ölçümü yapılan hastanın sonografik görüntüsü .....	34
<b>Şekil 6.</b> Çalışma Akış Şeması .....	36



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, acil serviste hiperglisemi tespit edilen hastaların tedavi ile normoglisemi sağlandığında optik sinir kılıf çapı (OSKÇ) değişkenliğini oraya koymak amaçlanmıştır.

**Gereçler ve yöntem:** Prospektif, kesitsel, gözlemsel olarak planlanan çalışmamıza, çalışma süresince acil servise başvuran 18 yaş ve üzeri, başvuruda kan glikoz düzeyi 250 mg/dl ve üzeri olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Acil serviste hiperglisemi tespit edildiği andan sonra, tedavi öncesi ve sonrası OSKÇ ölçümleri yapıldı. Oküler ultrasonografi (USG) ile her hasta için papillanın 3 mm posteriorundan transvers ve longitudinal olarak ardışık iki ölçüm yapıp ortalaması alındı. Hastalardan eş zamanlı kan gazı, üre, sodyum, potasyum, klor, glikoz, idrar keton analizi için kan ve idrar örnekleri alınıp, ozmolariteleri hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 18 hasta dahil edildi. Tedavi öncesi sağ OSKÇ ölçümleri 3,10-5,50 mm aralığında (ortalama: 4,10±0,59 mm), sol OSKÇ ölçümleri 3,10-5,70 mm aralığında (ortalama: 4,24±0,73 mm) olup, tedavi sonrası sağ OSKÇ ölçümleri 3,10-5,50 mm aralığında (ortalama: 4,16±0,65 mm), sol OSKÇ ölçümleri 3,20-5,70 mm aralığında (ortalama: 4,34±0,53 mm) tespit edildi. Delta sağ OSKÇ ölçümleri -2,00–1,30 mm aralığında (ortalama: -0,01±0,89 mm), delta sol OSKÇ ölçümleri -1,40–1,20 mm aralığında (ortalama: -0,18±0,73 mm) olarak bulundu. Bağımlı değişkenler ile yapılan bu çalışma sonucunda hiperglisemik durumdaki OSKÇ ölçümleri ile, normoglisemik durumlarındaki OSKÇ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bu tez çalışmasında ortaya çıkan bulgular sonucunda, erişkin hiperglisemik hastalarda tedavi ile normoglisemi sağlanması sonucu oküler USG ile OSKÇ ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark olmadığı ve dolayısıyla ultrasonografik OSKÇ ölçümlerinin hiperglisemik hastalarda tedavi izleminde kullanımının yararlı olmayacağı ortaya konmuştur.

**Anahtar kelimeler:** acil servis, hiperglisemi, optik sinir kılıf çapı, oküler ultrasonografi, tedavi

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the optic nerve sheath diameter (ONSD) differences in patients presented with hyperglycemia and treated in the emergency department.

**Materials and methods:** The prospective, cross-sectional, observational study included adult patients with an admission blood glucose level of 250 mg/dl or more. Following detection of hyperglycemia in the emergency department, pre- and post-treatment ONSD measurements were performed. Each patient underwent two consecutive measurements performed transversely and longitudinally at the point 3 mm posterior of the papilla by ocular ultrasonography (USG). Blood and urine samples were also drawn for simultaneous blood gases, urea, sodium, potassium, chlorine, glucose, urine analysis for ketone bodies and osmolarities were calculated.

**Results:** A total of 18 patients were included in the study. Right ONSD measurements were between 3,10 and 5,50 mm (mean:  $4,10\pm 0,59$ ) and left ONSD were between 3,10 and 5,70 mm (mean:  $4,24\pm 0,73$ ) before treatment. Following the treatment, right ONSD were found between 3,10 and 5,50 mm (mean:  $4,16\pm 0,65$  mm), while left ONSD were between 3,20 and 5,70 (mean:  $4,34\pm 0,53$  mm).

Delta right ONSD was found to be between -2.00 and 1.30 mm (mean:  $-0,01\pm 0,89$  mm), delta left ONSD was found to be between 1.40 and 1.20 mm (mean:  $-0,18\pm 0,73$  mm). As a result of this study, there was no statistically significant difference between ONSD measurements in hyperglycemia and in normoglycemic conditions ( $p>0,05$ ).

**Conclusion:** The findings of this study revealed that there is no statistical difference in ocular USG with ONSD measurements in adult hyperglycemic patients as a result of provision of normoglycemia, and therefore it would not be useful to employ ultrasonographic ONSD measurements in the treatment follow-up in hyperglycemic patients.

**Key words:** hyperglycemia, optic nerve sheath diameter, ocular ultrasonography, emergency medicine, treatment,

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

## 1.1. GİRİŞ

Hiperglisemi acil servise başvuran hastalarda yaygın tespit edilen bir bulgu olup nadiren tek başına hastaneye yatış gerektirmektedir (1). Sadece diyabetes mellitus (DM) tanısı olan hastalarla sınırlı olmayıp, daha önce tanı konmamış veya 'stres hiperglisemisi' olarak da adlandırılan bazı ciddi hastalıklara karşı geçici metabolik bozukluk şeklinde de karşılaşılabılır (2). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) her ne kadar serviste yatan hastalar için iyi glisemik kontrolün olumlu sonuçlar gösterdiğini yansıtan çalışmalara dayanarak kılavuzlar yayınlamış olsa da acil servis için tanıdan bağımsız hiperglisemik hastaların yönetimi ile ilgili öneri kılavuzu henüz mevcut değildir (3–6).

Kafa içi basınç (KİB) artışı ve beyin ödemi özellikle pediatrik yaş grubu diyabetik ketoasidozlu (DKA) hastalarda ciddi mortalite nedenidir. Pediatrik yaş grubunda Tip 1 DM hastalarında mortalite %0,15-0,30 oranında olup, bu ölümlerin %60-90'ı beyin ödeminden kaynaklanmaktadır (7). DKA'lı çocuklarda beyin ödemi sıklığı %0,7-1 olup özellikle 5 yaş altı çocuklar daha fazla risk altındadır. Uzun süreli hiperglisemi varlığı, yüksek kan üre azot seviyesi, metabolik asidoz ve düşük parsiyel karbondioksit basıncının ( $pCO_2$ ) varlığı riski arttırmaktadır (8). Beyin ödemi 20 yaş üzerindeki hastalarda nadir görülür (9). Erişkin hastalarda ölüm daha çok şok, miyokart enfarktüsü ve kardiyak arrest kaynaklı olsa da, tedavi sırasında ölen DKA'lı birkaç hastada tek patolojik bulgunun beyin ödemi olduğu tespit edilmiştir (10–12).

Beyin ödemi ve DKA arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmış değildir. DKA sırasında beyin ödemini etkileyen biyokimyasal ve klinik faktörleri araştırmak için difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanan çalışmalarda beyin sıvısının difüzyon katsayısının tedavi sırasında, tedavi sonundakine göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Difüzyon katsayısı protonların su içerisindeki hareket hızına dayandığından, bu bulgu daha önce öne sürülen ozmotik hücre şişmesi teorisi yerine, hücreleri çevreleyen sıvı artışı gibi, vazojenik beyin ödemi ile uyumlu bulunmuştur (8,13–16). Yapılan hayvan deneylerinde serum glikoz düzeyinin hızlı düzeltilmesi sonucu hızla beyin ödemi gelişmektedir (17). Erişkin hastalarda ise yeterli çalışma

bulunmayıp, beyin ödeminin daha çok tedavi komplikasyonu olarak ortaya çıktığını gösteren vaka bazlı yayınlar mevcuttur (18).

Erişkin hastalarda daha çok hiperglisemik durumun tedavi komplikasyonu olarak karşımıza çıkan beyin ödeminin tanısında altın standart, invaziv KİB monitörizasyonudur. KİB'in klinik olarak ölçümünde dört ana anatomik bölge kullanılır; intraventriküler, intraparaknoidal, subaraknoid ve epidural (19). İnvaziv yaklaşımın kanama ve enfeksiyon gibi ciddi risklerinin yanı sıra her hastada uygulanabilirliğindeki kısıtlamalar nedeniyle noninvaziv tekniklere yönelim artmıştır. Bu amaçla bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve MRG kullanılabilir (9). BBT iyonize radyasyon içermesinden ve sensitivitesinin düşüklüğünden dolayı, MRG ise zaman alıcı olduğundan, ulaşılabilirliğindeki kısıtlılıktan ve çoğu zaman sedasyon gerektirdiğinden KİB ölçümünde acil servis için çoğu zaman uygun değildir (9,20). Diğer bir noninvaziv yöntem ise acil servis kullanım pratiğine uygun olması, artmış KİB ile korelasyonu, kolay öğrenilebilir olması, yatak başı ve her hastada uygulanabilirliği açısından optik sinir kılıf çapının (OSKÇ) ultrasonografisidir (USG) (20–23).

Optik siniri saran intraorbital subaraknoid mesafe, intrakraniyal subaraknoid mesafe ile aynı basınç değişikliğini gösterir (24). OSKÇ'nin, KİB'in arttığı durumlarda genişlediği, patolojik çalışmalar sonucu iyi bilinmektedir (24,25). KİB değişimi ile birlikte OSKÇ'de de değişiklik olmaktadır. Son zamanlarda KİB'in noninvaziv olarak değerlendirilmesinde sonografik OSKÇ ölçümü popüler bir yöntem haline gelmiştir (26–28). Daha çok travmatik beyin hasarı olmak üzere, travmatik ve nontravmatik beyin hasarı olan hastalarda KİB ölçümünde kullanılmaktadır. Hiperglisemi ve tedavi sırasında gelişebilecek mortal komplikasyon olan beyin ödeminin sonografik OSKÇ ile arasındaki ilişki ilk olarak pediatrik DKA'lı hasta grubunda yapılan birkaç çalışmada ortaya konmaya çalışılmıştır (20,29,30).

## **1.2. AMAÇ**

Bu tez çalışmasında acil serviste hiperglisemi tespit edilen hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası OSKÇ değişiminin olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIMLAR

Hiperglisemi; kan şekeri düzeyinin normal sınırların (<126 mg/dl ya da <7,0 mmol/L) üzerinde olmasıdır (31–33). Çoğunlukla diyabetik hastalarda görülmekle birlikte bazı hastalıklara ikincil olarak geçici metabolik bozulma sonucu da ortaya çıkabilir (2). DM, hiperglisemi ile karakterize, insülin salınımındaki kısmi ya da tam bozulma veya insülin etkilerine karşı periferik direnç sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat metabolizma bozukluğudur.

Semptomatik hastalarda, klasik hiperglisemik semptom varlığında (susama, poliüri, kilo kaybı, görmede bulanıklık) ve herhangi bir anda ölçülen kan şekeri değerinin >200 mg/dl (11,1 mmol/L) veya daha yüksek olması ile tanı koyulur. Asemptomatik hastalarda Tablo 1’deki kriterlerden birinin varlığıyla tanı konabilir.

**Tablo 1.** DM ve Glikoz Metabolizmasındaki Diğer Bozukluklar İçin Tanı Kriterleri

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG +BGT	DM riski yüksek
APG, mg/dl >8 saat açlıkta	≥126	100-120	<100	100-125	-
OGTT 2.Saat PG, mg/dl (75 g glikoz)	≥200	<140	140-199	140-199	-
Random PG, mg/dl + DM semptomları	≥200	-	-	-	
HgA1c*, (mmol/mol)	≥%6,5 (48)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47)

Glisemi venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile ölçülür. Aşikâr DM tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken İzole BAG, İzole BGT ve BAG + BGT için her iki kriterin bulunması şarttır.

(\*) Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diyabetes mellitus, APG: Açlık plazma glikozu, PG: plazma glikozu, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, HgA1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı

Klasik hiperglisemi semptomları olmayan ve tanı kriterlerinden birini karşılayan hastalarda bir sonraki gün aynı test yapılarak DM tanısı doğrulanmalıdır. Eğer iki farklı tanı testi ile DM tanısı konulmuşsa testi tekrarlamaya gerek yok iken, iki farklı tanı testi arasında uyumsuzluk söz konusu ise DM tanısı koyduran test tekrarlanmalıdır (34).

## 2.2. DİYABET SINIFLANDIRMASI

Sınıflandırmasında dört klinik tip DM mevcuttur. Tablo 2 de belirtilen DM tiplerinden ilk üçü (Tip 1, Tip 2 ve Gestasyonel DM) primer, diğeri ise (spesifik DM türleri) sekonder DM formları olarak bilinmektedir (35)

**Tablo 2.** DM Etiyolojik Sınıflama

<b>I. Tip 1 diyabet</b>
<b>II. Tip 2 diyabet</b>
<b>III. Gestasyonel diyabetes mellitus</b>
<b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>
A. $\beta$ -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları-MODY)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
D. Endokrinopatiler
E. İlaç veya kimyasal ajanlar
F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
H. Enfeksiyonlar

### 2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Özellikle çocukluk çağının en yaygın kronik hastalıklarından biridir. Tanı alan DM hastalarının yaklaşık üçte ikisini 19 yaş altı hastalar oluşturur. Vakaların dörtte biri ise erişkin yaşlarda tanı alır (36–39). Tip 1 DM, çocukluk çağında 4-6 yaş ve erken puberte olmak üzere bimodal pike sahiptir (40–42). Tip 1 DM tanılı çocukların yaklaşık %45'i 10 yaşından önce tanı alır (43). Birçok otoimmün hastalık kadın

cinsiyette sık görülmesine rağmen çocukluk çağında Tip 1 DM tanısı alan hastalarda cinsiyetler arasında farklılık yoktur (44). Erişkinlerde ise prevalansı oldukça düşüktür. Erişkinde sessiz otoimmün DM olarak da adlandırılan formda başlangıçta insülin tedavisine ihtiyaç yokken, birkaç ay içerisinde insülin gereksinimi ortaya çıkar (45,46).

Tip 1 DM, pankreatik beta hücrelerinin harabiyeti sonucu mutlak insülin eksiliği ile karakterize DM formudur. DM hastalarının %5-10 kadarını oluşturur. Tip 1 DM hastalarının %90'ında adacık hücre otoantikorları, beta hücre harabiyetinden sorumludur (Tip 1A) (47). Pankreatik beta hücre hasarı olan, geri kalan hasta grubunda ise herhangi bir otoimmünite bulgusu yoktur veya harabiyete sebep olabilecek neden saptanamamıştır (Tip 1B). Birçok genin polimorfizmi Tip 1 DM yatkınlığını arttırmaktadır (48–54). Adacık hücre otoantikorları ilk olarak otoimmün poliendokrinopatisi olan hastalarda tespit edilmiş, daha sonra yeni tanı almış Tip 1 DM ve prediyabetik bireylerin %85'inde de tespit edilmiştir (29). Çevresel faktörler Tip 1 DM gelişimi için diğer önemli risk faktörlerini barındırır. Perinatal ve gebeliğe bağlı faktörlerin bir çoğu çocukluk çağında düşük de olsa Tip 1 DM riskini arttırmaktadır (anne yaşı >25, preeklampsi, neonatal respiratuvar hastalığı ve sarılığı, ABO kan grubu uyumsuzluğu) (55). Virüsler, yapılan hayvan deneyleri sonuçlarına göre, doğrudan beta hücrelerine saldırarak veya otoimmüniteyi tetikleyerek DM nedeni olabilir (56). Bazı nadir DM formlarında, beta hücrelerinin bir çoğunda Coxsackie virüsü tespit edilmiştir (57). Yeni tanı almış Tip 1 DM olan çocukların %39'unda, normal çocukların %6'sında Coxsackie B virüs-spesifik IgM tespit edilmiştir (58). Benzer şekilde bazı besinlerin de otoantikör oluşumunu tetikleyerek Tip 1 DM riskini arttırdığı bilinmektedir (59–62).

Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, görme bozukluğu gibi klasik semptomlar ile birlikte hiperglisemi ve ketonemi ya da ketonüri varlığı, DKA veya asemptomatik hiperglisemi gibi değişik klinik şekillerde ortaya çıkabilir. Serum glikoz düzeyi 180 mg/dl'nin üzerine çıktığında glikoz için böbrek eşiği aşıldığından poliüri başlar. Hiperglisemi ve hipovolemi kaynaklı artan serum ozmolaritesi sonucu, susuzluğa bağlı polidipsi gelişir. Başlangıçta iştah artmasına rağmen ilerleyen zamanlarda hipovolemi ve artan katabolizma sonucu kilo kaybı meydana gelir. Lensin ozmotik



durumundaki değişiklik ile aköz ve vitröz hümör miktarındaki azalma sonucu görme bozukluğu oluşur (63).

### **2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus**

Artmış periferik insülin direnci veya insülin sekresyonundaki kısmi azalma sonucu hiperglisemi ile karakterizedir. Obezite ve sedanter yaşam ile birlikte sıklığı özellikle son yıllarda endişe verici şekilde artmıştır (64–66). Tip 2 DM hastalarında sıklıkla hipertansiyon, yüksek serum LDL düzeyi, düşük serum HDL düzeyi tespit edilir ve bu durum metabolik sendrom olarak adlandırılır (67).

Klinik olarak hipergliseminin başlamasından önce, pankreas beta hücre fonksiyonu kademeli olarak azalır (68). Hastalarda değişken oranda insülin direnci ve kısmi insülin eksikliğinin birlikteliği söz konusudur. Ayrıca hipergliseminin kendisi pankreas beta hücre fonksiyonunu bozabilir, periferik insülin direncini arttırabilir. Bu kısır döngü sonucunda hiperglisemi tablosu ortaya çıkar (69–71). İnsülin direnci, Tip 2 DM gelişiminden sorumlu tutulan en önemli belirleyicidir (70,71). Genetik yatkınlığı olan bireylerde artan yaş ve kilo alımıyla birlikte glikoz intoleransı, insülin direnci ve insülin salınımında azalma sonucu hiperglisemi gelişir. İnsülin direnci, DM gelişiminden yaklaşık beş yıl kadar öncesinde gelişmeye başlar. Beta hücre fonksiyonu ise yaklaşık üç dört yıl öncesinde artıp, tanı sürecine kadar kademeli olarak azalır (72). Beta hücrelerinden insülin salınımı, glikoz transport 2 (GLUT-2) aracılığıyla hücre içine glikoz girişi ile başlar. GLUT-2 ekspresyonunu etkileyen genetik faktörler glikoz intoleransına sebep olur. Yağlı diyet de GLUT-2’de benzer değişikliğe neden olarak diyabet gelişimine katkı sağlar (73,74). Ayrıca Abca1 (hücrel kolesterol taşıyıcısı) eksikliği de bozulmuş insülin salınımına ve glikoz intoleransına neden olur (75).

Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve sadece laboratuvar testlerinde hiperglisemi tespit edilmesi üzerine, ileri tanısal testler ile tanı alırlar. Asemptomatik hasta grubunun sayısı son yıllarda yapılan tarama testlerinin sıklığı neticesinde artmıştır. Geriye kalan hasta grubunun büyük çoğunluğu klasik hiperglisemi semptomları ile başvurur. DKA ve hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) ise nadiren görülür. DKA daha çok altta yatan başka hastalıklar ve ciddi enfeksiyonlara bağlı olarak gelişir.

### 2.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Fetüsün gelişimi ve gerekli besin kaynaklarının sağlanabilmesi için gebelikte, insülin direncinin de eşlik ettiği plasenta kaynaklı diyabetojenik hormon miktarlarında artış mevcuttur. Hamilelik boyunca bu insülin direnci ile ilişkili durumun üstesinden gelmek için yetersiz pankreas fonksiyonu olan gebelerde gestasyonel DM gelişir. Bu terminoloji ilk olarak hamilelik sırasında başlamış veya tanı almış anormal glikoz toleransını ifade etmek için kullanılmıştır (76). Bu tanım günümüzde gebeliğin ikinci yarısında tanı koyulan diyabetik gebeler için kullanılmaktadır. Tanı testi olarak ise iki aşamalı ve tek aşamalı olmak üzere iki ayrı yaklaşım mevcuttur (Tablo 3) (77).

**Tablo 3.** Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri\*

		APG	1.saat PG	2..saat PG	3.saat PG
<b>İki aşamalı test</b>					
İlk aşama	50 g glikoz testi, mg/dl	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 g glikozlu OGTT, mg/dl (En az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
<b>Tek aşamalı test</b>					
IADPSG kriterleri	75 g glikozlu OGTT, mg/dl (En az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-
*Glisemi, venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile ölçülür. IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glikozu, PG: plazma glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı.					

Hastaların çoğunda sadece nutrisyonel terapi ile tedavide başarı sağlanır ve %30 kadar hastada ilaç tedavisi gerekir (78). Çoğunlukla gebelik sonrası hastalar öglisemik hale döner ancak tekrarlayan gestasyonel DM, prediyabet ve sonraki 5 yıl içinde DM gelişimi için yüksek risk taşır (79–83).

#### 2.2.4. Diğer Nedenlere Bağlı Olarak Gelişen Spesifik Diyabet Türleri

Altta yatan nedene bağlı olarak gelişen nadir DM formlarını içerir. Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı DM gibi seyreden monogenik DM (MODY), kistik fibroz ile ilişkili DM ve solid organ transplantasyonu sonrası kullanılan immünsüpresif vs. ilişkili DM, bu grup içerisinde yer almaktadır (35).

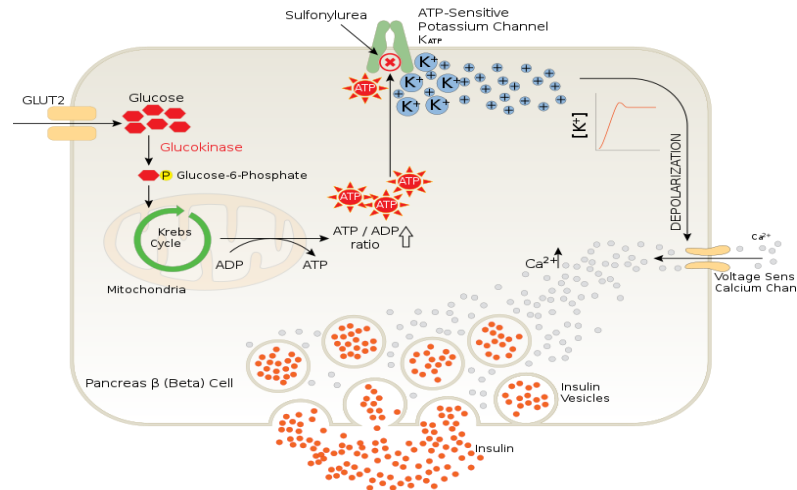
### 2.3. DİYABET AKUT KOMPLİKASYONLARI

Hipoglisemi, DKA, HHD ve laktik asidoz; DM ilişkili acil durumlar olarak dört ana başlıkta incelenir. DKA ve HHD diyabetin en ciddi akut komplikasyonlarıdır. İnsülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzerlik gösteren iki önemli metabolik bozukluktur.

#### 2.3.1. Akut Komplikasyonların Fizyopatolojisi

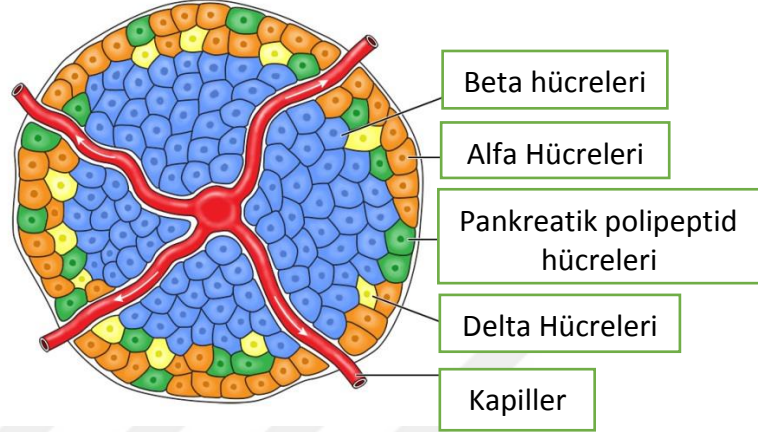
Akut komplikasyonlardan DKA, tipik olarak Tip 1 DM ile ilişkilidir ve Tip 1 DM, DKA'lı hastaların üçte ikisini oluşturur. Tip 2 DM ise enfeksiyon, travma, kardiyovasküler olaylar gibi ciddi stres durumlarında ortaya çıkar. DKA çoğunlukla 65 yaş altı hastalarda görülür, HHD ise 65 yaş üstü hastalarda daha yaygındır (84). DKA'lı hastaların %18'ini 20 yaş altı hastalar oluşturmaktadır (29). DKA, genç ve çocukluk dönemi Tip 1 DM tanılı hastalarda ölümlerin yarısından sorumludur (85,86).

Erişkinlerde ölümlerin %1'inden, >65 yaş hastalarda ise %5'inden sorumludur. Ekstraselüler glikoz başlıca, insülin ve glukagon olmak üzere iki hormon tarafından regüle edilir. Postprandiyal serum glikoz konsantrasyonu artınca, glikoz pankreas beta hücrelerine girer ve insülin salınımına neden olan bir dizi reaksiyonu başlatır (Şekil 1).



Şekil 1. Pankreastan insülin salınım mekanizması

İnsülin üreten beta hücreleri pankreas arteriollerine en yakın olan hücrelerdir ve glukagon üreten alfa hücreleri ile çevrilidir. Dışarda somatostatin yapan delta hücreleri ve pankreatik polipeptid yapan hücreler mevcuttur. Periportal kan akımı yönü beta hücrelerinden alfa ve delta hücrelerine doğrudur (Şekil 2).



**Şekil 2.** Pankreas Langerhans Adacık Hücrelerinin şematik gösterimi

İnsülin hem glikoneojenez ve glikojenolizi baskılayarak karaciğerde glikoz üretimini azaltır, iskelet kası ve adipoz dokuya glikoz girişini sağlayarak normoglisemiyi sağlar. Ayrıca pankreas alfa hücrelerinin direkt inhibisyonuna neden olarak glukagon sentezini baskılar, bu da hepatik glikoz üretiminin baskılanmasına katkı sağlar (87–89). DKA ve HHD gelişiminden insülin eksikliği ve/veya direnci veya glukagon fazlalığı olmak üzere iki önemli hormonal bozukluk sorumludur. Glukagon fazlalığı DKA ve HHD gelişimine katkı sağlar ama zorunlu değildir (90). Bu primer faktörlere ek olarak insülinin ters regülatuarları olan katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonlarının artması, hiperglisemi ve ketoasit üretimine katkı sağlar (84). Özellikle strese bağlı bu ters regülatuar hormonların artışı DKA ve HHD gelişimini hızlandırır. İnsülin eksikliği ya da ters regülatuar hormonların fazlalığı DKA’da, HHD’ye oranla daha şiddetlidir. Lipoliz ve ketogenezis az miktarda insülin varlığında bile baskılanabilir. Ancak glikoneojenez insüline karşı bu kadar duyarlı değildir. Bu da DKA ve HHD patogenezindeki temel farkı oluşturur. HHD’de az miktardaki insülin, lipoliz ve ketogenezi baskılayarak, glikoneojenezi baskılayamaz. Bu yüzden DKA oluşmaz ama hemostaz bozulur (84).

Serum glikoz düzeyi HHD’de sıklıkla >1000 mg /dl’dir (56 mmol/L). DKA’da ise genellikle 800 mg/dl’nin altında ve sıklıkla 350-450 mg/dl (19,4-27,8 mmol/L)

düzyindedir (91). Bu farkın ortaya çıkmasından iki durum sorumludur; DKA semptomlarının (nefes darlığı, karın ağrısı, bulantı ve kusma), hiperozmolarite semptomlarından daha önce ortaya çıkması sonucu hastaneye erken başvurusu ve DKA'lı hastaların daha genç yaşta olması nedeniyle yüksek glomerül filtrasyon hızına (GFR) sahip olmasıdır. Glikozüri başlangıçta serum glikoz düzeyini azaltmaya fayda sağlasa da yaratmış olduğu ozmotik diürez giderek volüm kaybına ve GFR'de azalmaya sebep olur. Bu etki HHD'de daha belirgindir (91-94).

Periferik dokularda glikoz kullanımının bozulması kaynaklı DKA ve HHD'de artmış hepatik ve renal glikojenez ile glikojenolizin artması sonucu hiperglisemi meydana gelir (84,95).

Hem insülin eksikliği hem de glukagon fazlalığı DKA gelişimine katkı sağlar (90,96,97). İnsülin eksikliği veya direnci özellikle katekolamin artışı ile birlikte periferik yağ dokularında hormona duyarlı lipaz üzerinden etki ederek lipolizi başlatır ve enerji kaynağı olarak serbest yağ asidi ve gliserol oluşumunu sağlar. Bu yağ asitleri albümine bağlı olarak hepatositlere taşınır. Hepatositlerin sitoplazmasında koenzim A (CoA) ile bağlanarak aktif formuna kavuşur. İnsülin eksikliği ve glukagon fazlalığında aktif formun mitokondriye girişi hızlanır. Mitokondride beta-oksidasyon ile yağ asidinden asetil-CoA oluşur. Bu asetil-CoA; krebs döngüsünde kullanılarak adenozin trifosfat (ATP) oluşumunda ve sitoplazmada tekrar yağ asidi oluşumunda kullanılabilir ya da ketojenik metabolik yolağa girerek asetoasetik asit oluşturabilir. Yağ asitlerinin beta oksidasyonunun arttığı ve glikozun enerji kaynağı olarak kullanılmadığı durumlarda, krebs döngüsünde ATP üretimi azalır ve asetoasetik asit oluşumu artar. Bu ilk keton cisimciğidir. Daha sonra asetoasetik asit, beta-hidroksibütirik aside indirgenebilir veya nonenzimatik yolla dekarboksile olarak asetona dönüşebilir (98). Ketonlar, glikoza alternatif enerji kaynaklarıdır. Lipolizi baskılamak için gerekli olan insülin miktarı, glikoz kullanımı için gerekli olan insülin miktarının onda biri kadar olduğundan, HHD'de az miktarda insülin varlığı bile keton üretimini baskılayabileceğinden DKA durumu ortaya çıkmaz (99).

Artmış anyon açıklı metabolik asidoz DKA'da tipik olarak mevcuttur. Bunun sebebi ise biriken beta-hidrobutirik ve asetik asittir. Anyon açıklığı; serum sodyum konsantrasyonundan, serum klor ve bikarbonat konsantrasyonunun çıkarılması ile hesaplanır (100). Anyon açıklığı hesaplanırken serum sodyum konsantrasyonu ölçülen

değer olarak alınır, düzeltilmiş sodyum değeri kullanılmaz. Metabolik asidozun ve artmış anyon açığının ciddiyeti; ketoasitlerin üretim hızı ve süresine, metabolizma hızına, idrardan atılım hızına, vücutta dağılım hacmine ve GFR'ye bağlıdır.

Hipovolemiyi düzeltmek için uygulanan intravenöz izotonik sıvı tedavisi ile, ketoasit anyonların renal atılımı artar. Ancak sodyum ve potasyum da ketoanyon tuzları şeklinde atıldığından, keton atılımına bağlı olarak anyon açığı azalır ama asidemide değişiklik olmaz. Ketoasitler oluşurken protonlar çoğunlukla karbondioksit oluşturmak için bikarbonat ile birleşir. Bikarbonat tarafından tamponlanan ketoasitlerin renal atılımı aynı zamanda potansiyel kayba sebep olur. Bu yüzden izotonik ve insülin ile tedavi edilen DKA hastalarında hiperkloremik metabolik asidoz gelişir (101–104).

Hipergliseminin yarattığı plazma ozmolaritesindeki artış, suyu intraselüler alandan ekstraselüler alana çeker, bunun sonucunda plazma sodyum konsantrasyonu düşer. Deneysel olarak serum sodyum konsantrasyonu (140 mEq/L) normal olan hastada serum glikoz konsantrasyonu hızla 1000 mg/dl'ye yükseltildiğinde idrar çıkışı yoksa, serum sodyum konsantrasyonu 119-126 mEq/L arasındaki değerlere düşer, serum ozmolaritesi ise 294-308 mmol/L'ye yükselir. Ancak hiperglisemik hastalarda serum ozmolaritesi daha yüksek değerlere çıkar. Çünkü artan volüm yüküyle birlikte göreceli olarak elektrolitten yoksun idrar daha fazla atılır. DKA'da ketoasitler de serum ozmolaritesinde artışa katkı sağlarlar. Fizyolojik hesaplamalara göre, serum glikoz konsantrasyonundaki her 100 mg/dl artış serum sodyum konsantrasyonunda 1,6 mEq/L düşüş olmasını gerektirmektedir (105). Ancak yapılan çalışmalar sodyum ve glikoz arasındaki ilişkinin böyle lineer olmadığını göstermektedir (106). Genel olarak sodyum düzeyi 1,6-2,4 mEq/L arasında değişiklik göstermektedir (107). Klinik pratikte önerilen; her 100 mg/dl glikoz artışına karşı, 2 mEq/L'lik sodyum düşüşü oranının kullanılmasıdır.

DKA ve HHD kliniği ile başvuran hastalarda potasyum açığı ortalama 300-600 mEq'dır (108–110). Bu açığa hem glikozun ozmotik diürezisi hem de ketoasit anyonların sodyum ve potasyum tuzları şeklinde atılımı sebep olur. Bu yüksek potasyum açığına rağmen hastaların pek çoğu başvuru anında normal potasyum değerine sahiptir ve hastaların sadece üçte birinde potasyum değeri artmıştır (91,110,111). Bu durum esasen insülin eksikliği ve hiperozmolariteden

kaynaklanmaktadır. Plazmanın ozmolaritesindeki artış, hücre dışına su geçişine neden olur. Potasyum iki mekanizma ile hücre dışına hareket eder. İntraselüler sıvı kaybı, hücre içi potasyum konsantrasyonunu artırır böylece potasyum pasif difüzyon ile potasyum kanalları aracılığıyla hücre dışına geçer. Aynı zamanda çözücü (su) ve çözünen arasındaki sürtünme kuvvetinden dolayı, potasyum su ile birlikte hücre dışına geçer. İnsülin, potasyumun hücre içine girişini sağlar. Eksikliği durumunda serum potasyum konsantrasyonu artar.

Hiperglisemik krizler, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna ve oksidatif strese yol açan proinflatuar durumlardır. Bu durumlarda TNF-alfa, IL-1B, IL-6, IL-8, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve C-reaktif protein seviyeleri artar (112). Hiperglisemi sonucu oluşan proinflatuar faktörler, insülin tedavisi ve hipergliseminin düzeltilmesinden yaklaşık 24 saat sonra normale yakın seviyelere dönerler. Prostaglandinler de dahil olmak üzere eikosanoitler DM patogenezinde ve komplikasyonlarında rol alırlar (113). Bazıları koruyucu etki gösterirken, bazıları ise pankreas beta hücre destrüksiyonu dahil olmak üzere organ disfonksiyonlarına neden olurlar. Prostaglandinler, DKA sırasında artarlar ve insülin tedavisi ile hemen normal seviyelerine dönerler (114).

Hipoglisemi, diyabetik hastalarda antidiyabetik ilaçların, özellikle insülin, sülfanilüre ve glinid grubu ilaçların kullanımına bağlı olarak hiyerarşik bir sıra ile ortaya çıkar (115–117). İlk savunma mekanizması, plazma glikoz değerleri normal aralığa (80-85 mg/dl) gerilediğinde insülin salınımının azalmasıdır. İkinci savunma mekanizması glukagon sekresyonunun artmasıdır. Glukagon salınımı için glisemik eşik 65-70 mg/dl'dir. Glukagon, sadece karaciğere etki ederek glikojenoliz ve glikoneojenezi başlatır. Üçüncü savunma mekanizması ise epinefrin sekresyonunun artmasıdır. Epinefrin, beta-2-adrenerjik reseptörler üzerinden karaciğerde glukagon benzeri etki gösterir. Ayrıca periferik dokularda glikoz kullanımını azaltır, alfa-2-reseptör aracılığıyla insülin sekresyonunu inhibe eder. Epinefrin için glikoz eşiği 65-70 mg/dl'dir. Kortizol ve büyüme hormonu, hipoglisemiden saatler sonra salınmaya başlar. Bunlar da glikoz kullanımını sınırlar ve hepatik glikoz üretimini artırırlar.

Glikoz 55 mg/dl'nin altına düştüğünde; açlık, terleme, çarpıntı, anksiyete gibi hipoglisemik semptomlar ortaya çıkar. Bu davranışsal savunma mekanizması, sempatik nöral aktivite artışı ile gıda alımını tetikler. Glikoz 50 mg/dl'nin altına

düştüğünde ise kognitif bozukluklara neden olur. Hipoglisemi ilerledikçe nöbet, koma ve bilinç değişikliği gibi daha ciddi nörolojik semptomlar ortaya çıkar. Derin ve uzamış hipoglisemide ise beyin ölümü gerçekleşir.

İnsülin ile tedavi edilenlerde, fizyolojik ve davranışsal savunma mekanizmaları insülin miktarının fazlalığına bağlı ortaya çıkar. Birçok DM hastasında hipoglisemiye karşı savunma mekanizmaları bozulmuştur. Sağlıklı bireyde ilk savunma mekanizması olan insülin salınımının baskılanması, beta hücre harabiyeti olan Tip 1 DM ve kronik kontrolsüz Tip 2 DM hastalarında oluşmaz, hepatik glikoz üretiminin inhibisyonu devam eder (115). Böylece ters regülatuar hormonlar (glukagon ve epinefrin), hipoglisemiye karşı ana savunma mekanizması halini alır. DM başlangıcında, glukagon salınımı sağlıklı bireydeki gibi hipoglisemiye karşı normal fizyolojik yanıt gösterir. Tedaviye insülin eklenince veya hastalık ilerledikçe, glukagonun yanıtı da paralel olarak azalır (116–119). Hipoglisemi sonucu adacık hücre içi insülin salınımı azalması glukagon salınımını tetikler ancak beta hücre harabiyeti sonucu bu uyarı oluşmadığından zamanla glukagon yanıtı da azalır (116,120,121). İnsülin ve glukagon yanıtı yetersizliğinde, hipoglisemiye karşı koruyucu hormon olarak epinefrin devreye girer. Ancak hastaların birçoğunda, mevcut hipoglisemi nedeniyle epinefrin yanıtı azalmıştır (117,119,122). Azalmış epinefrin yanıtı hipogliseminin ciddiyetini daha da arttırır (123,124). Böylece azalmış sempatoadrenal yanıt, hipoglisemi semptom ve bulguları ortaya çıkmadan ciddi hipoglisemi gelişimine sebep olur (125). Birçok hipoglisemi atağı, gece uykusunda ortaya çıkar. Bu durum özellikle sürekli subkutan (SC) insülin infüzyonu ya da bazal-bolus insülin rejimi ile tedavi edilenlerde görülür (126). Egzersiz sırasında glikoz kullanımı arttığından, egzersiz öncesi normal düzeye sahip insülin eksikliği olan DM hastalarında hipoglisemi artar.

### **2.3.2. Akut Komplikasyonların Kliniği, Tedavisi, Takip ve İzlemi**

Akut komplikasyonlardan HHD'in tam olarak insidansı bilinmemekle birlikte, hastaneye yatışın %1'inden azını oluşturmaktadır. Mortalitesi %10-20 olup DKA'dan 10 kat daha fazladır (127). Hem HHD'de hem de DKA'da mortalite daha çok altta yatan ve hiperglisemik krize neden olan durumlardan kaynaklanır (Tablo 4).



**Tablo 4.** DKA ve HHD İçin Predispozan Faktörler

<b>DKA</b>
Yetersiz insülin tedavisi/uyumsuzluk Yeni başlangıçlı diyabet Akut hastalıklar: Enfeksiyon, Serebrovasküler olaylar, Miyokard infarktüsü, Akut pankreatit. İlaçlar: Klozapin, Olanzapin, Kokain, Lityum, Sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörleri, Terbutalin
<b>HHD</b>
Yetersiz insülin tedavisi/uyumsuzluk Akut hastalıklar: Enfeksiyonlar, Serebrovasküler olaylar, Miyokard infarktüsü, Akut pankreatit, Akut pulmoner emboli, İntestinal obstrüksiyonlar, Diyaliz, Mezenterik trombüsler, Böbrek yetmezliği, Sıcak çarpması, Hipotermi, Subdural hematom, Ciddi yanıklar Endokrin nedenler: Akromegali, Tirotoksikoz, Cushing sendromu İlaçlar: Beta-adrenerjik blokörler, Kalsiyum kanal blokörleri, Klorpromazin, Klortalidon, Simetidin, Klozepin, Diazoksit, Etakrinik asit, İmmünsüpresif ajanlar, L-asparaginaz, Loksapin, Olanzapin, Fenitoin, Propranol, Steroid, Tiazid diüretik. Total parenteral nütrisyon Önceden tanı konmamış diyabet

Hiperglisemi veya DKA metabolik komplikasyonları nadiren mortaliteye sebep olur (84,128). En yaygın tetikleyici faktörler enfeksiyonlar ve insülin tedavisinin kesilmesi veya yetersiz kalmasıdır (129,130). Oral alımın bozulmasıyla özellikle yaşlı hastalarda ciddi dehidratasyona bağlı olarak HHD riski artar (130–132).

### **2.3.2.1. Klinik**

Klinik DKA'da sıklıkla 24 saat içinde hızla gelişir. HHD'de ise poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi semptomların devam etmesi sonucu hastaneye gecikmiş başvuru söz konusudur. Hiperglisemik durumun süresine ve derecesine bağlı olarak nörolojik semptomlar ortaya çıkar. HHD'de daha çok nörolojik semptomlar görülürken, DKA'da hiperventilasyon ve karın ağrısı görülür.

Nörolojik semptomlar; özellikle plazma ozmolaritesi 320-330 mOsmol/kg'ın üzerine çıktığında ortaya çıkar (133,134). Mental durum bozukluğu ve koma, artmış plazma ozmolaritesinden dolayı, DKA'ya oranla HHD'de daha sık görülür (93). DKA'da mental durum bozukluğu daha nadir görülür ama sebebi hiperozmolarite değil ciddi asidoz varlığıdır (135). DKA'da nörolojik semptom varlığında plazma ozmolaritesi 320 mosmol/kg'ın üzerinde ölçülürse, bu duruma neden olabilecek başka nedenler araştırılmalıdır. HHD'de aynı zamanda fokal nörolojik bulgular (hemiparezi ya da hemianopsi) ve/veya nöbet görülebilir (93,136–139). DKA'da bulantı, kusma, karın ağrısı gibi semptomlar çocuklarda daha sık görülmekle birlikte tüm yaş gruplarında görülebilir (140). HHD'de genellikle karın ağrısı beklenmez. Karın ağrısı metabolik asidozun şiddeti ile ilişkilidir. Karın ağrısının dehidratasyon ve hiperglisemi derecesi ile ilişkisi bulunamamıştır (141).

Hem DKA'da hem de HHD'de dehidratasyon bulguları mevcuttur. Fizik muayenede azalmış deri turgoru, kuru aksiller bölge ve oral mukozalar, taşikardi, düşük jugüler venöz basınç görülebilir. Ciddi dehidratasyon varlığında ise hipotansiyon görülebilir. HHD, ketoasidoz olmaması ve genellikle daha yüksek glikoz düzeyi olması ile DKA'dan ayrılır (84,106). ADA tarafından hafif, orta, şiddetli DKA ve HHD için tanı kriterleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** DKA ve HHD Tanı Kriterleri ve Sıvı-Elektrolit Değişikliği

Parametre	DKA			HHD
	Hafif	Orta	Ciddi	
Plazma Glikozu(mg/dl)	>250	>250	>250	>600
pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Serum Bikarbonat(mEq/L)	15-18	10-15	<10	>15
İdrar Ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum Ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum Ozmolaritesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon Açığı(mmol/kg)	>10	>12	>12	<12
Mental Durum	Uyanık	Uyanık/uykulu	Stupor/koma	Stupor/koma
Defisit Değerleri				
Toplam Sıvı(L)	6			9
Sıvı(ml/kg)	100			100/200
Na (mEq/kg)	7-10			5-13
Cl (mEq/kg)	3-5			5-15
K (mEq/kg)	3-5			4-6
PO <sub>4</sub> (mmol/kg)	5-7			3-7
Mg (mEq/kg)	1-2			1-2
Ca (mEq/kg)	1-2			1-2
Na: Sodyum, Cl: Klor, K: Potasyum, PO <sub>4</sub> : Fosfat, Mg: Magnezyum, Ca: Kalsiyum				

### 2.3.2.2. Tedavi

Tedavi, DKA ve HHD için benzer olup, sıvı ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesini ve insülin uygulamasını içermektedir. DKA ve HHD'de tedavinin ilk basamağı izotonik sıvılarla ekstraselüler volümün artırılması ve kardiyovasküler durumun düzeltilmesidir. Bu ayrıca plazma ozmolaritesini, vazokonstrüksiyonu ve

stres hormon seviyelerini azaltıp, perfüzyonu arttırarak insülin duyarlılığını arttırır. İkinci basamak potasyum defisitinin düzeltilmesidir. Serum potasyum düzeyi  $\geq 3,3$  mEq/L olan orta ve ciddi DKA/HHD hastalarında düşük doz insülin başlanmalıdır. Potasyum düzeyi  $< 3$  mEq/L ise insülin uygulaması geciktirilmelidir. Çünkü insülin, potasyumun hücre içine girişine neden olarak hipokaleminin derinleşmesine neden olur. Serum potasyum düzeyi arttırdıktan sonra insülin tedavisi başlanmalıdır.

#### **2.3.2.2.1. Sıvı Tedavisi**

Hipovolemi ve hiperozmolariteyi düzeltmek için agresif intravenöz sıvı ve elektrolit replasman tedavisi uygulanmalıdır. İlk olarak, %0,9'luk sodyum klorür (NaCl) ile sıvı replasmanına başlanmalıdır. Optimal infüzyon hızı hastanın klinik durumuna bağlıdır. Eğer hasta hipovolemik şokta ise mümkün olduğunca çabuk infüze edilmelidir. Şok ve kalp yetmezliği olmaksızın hipovolemik hastalarda %0,9'luk NaCl infüzyon hızı ilk birkaç saatte 15-20 ml/kg/saat'tir. İlk dört saatte maksimum 50 ml/kg'ın altında olmalıdır (84). İkinci ya da üçüncü saatten sonra replasman tedavisi idrar çıkışına, hidrasyon durumuna ve serum elektrolit düzeyine bağlıdır. İntravenöz sıvı bileşimi, düzeltilmiş sodyum düzeyine göre tercih edilmelidir. Düzeltilmiş sodyum konsantrasyonu, normal değer üzerindeki her 100 mg/dl glikoz değeri için plazma sodyum düzeyine 2 mEq/L eklenerek hesaplanır. Eğer düzeltilmiş sodyum konsantrasyonu 135 mEq/L'nin altında ise %0,9'luk NaCl ile yaklaşık 250-500 ml/saat hızında sıvı infüzyonuna devam edilmelidir. Normal ya da yüksek ise %0,45'lik NaCl ile 250-500 ml/saat hızında infüzyona geçilmelidir. Potasyum, sodyum kadar aktif ozmotik etkiye sahip olduğundan, volüm durumuna bağlı olarak, potasyum replasmanı gerekliliğinde %0,45'lik NaCl kullanılabilir.

#### **2.3.2.2.2. Dekstroz Tedavisi**

Serum glikoz düzeyi, DKA'da  $< 200$  mg/dl, HHD'de  $< 300$  mg/dl olduğunda tedaviye %5 dekstroz solüsyonu eklenmelidir. Öglisemik DKA hastalarında, ketoasidozu tedavi etmek ve hipoglisemiye önlemek için insülin ve glikoz birlikte verilmelidir. Bu hastalarda başlangıç sıvı tedavisine dekstroz eklenmelidir. Sıvı replasman tedavisi, sık hemodinami ve laboratuvar takibi ile izlenmelidir. Özellikle kalp ve renal yetmezliği olan hastalar, iyatrojenik sıvı yüklemesine neden olmamak için daha sık takip edilmelidir. Hedef, 24 saatte tahmini sıvı açığını yerine koymaktır.

### 2.3.2.2.3. Potasyum Tedavisi

Hemen hemen tüm DKA ve HHD hastalarında, glikozun ozmotik diürezinden ve sekonder hiperaldosteronizmden dolayı potasyum defisiti mevcuttur. Total vücut potasyum defisitine rağmen, hastaların çoğunda serum potasyum düzeyi normal veya artmış olarak bulunur. Bu durum insülin eksikliği ve hiperozmolariteden kaynaklanmaktadır. Her iki durum da potasyumun hücre dışına geçişine neden olur (110).

Serum potasyum düzeyi 3,3 mEq/L'nin altında ise, intravenöz potasyum klorid (KCl) 20-40 mEq/saat hızında başlanmalıdır. Replasman için verilecek sıvı (%0,9 ya da %0,45 NaCl) hidrasyon durumu, düzeltilmiş sodyum düzeyi, kan basıncı, replase edilecek KCl dozu göz önüne alınarak tercih edilmelidir. Ciddi hipokalemik hastalarda, serum potasyum düzeyi 4-5 mEq/L olana kadar agresif potasyum replasmanı (40 mEq/h) yapılmalı ve bir saat aralıklarla serum potasyum düzeyi ölçülmelidir. Serum potasyum düzeyi 3,3-5,3 mEq/L arasındaysa, intravenöz KCl (20-30 mEq), serum potasyum düzeyi 4-5 mEq/L olana kadar her bir litre sıvı içerisine eklenmelidir. Eğer serum potasyum düzeyi 5,3 mEq/L'nin üstünde ise potasyum replasmanı ertelenmelidir.

### 2.3.2.2.4. İnsülin Tedavisi

Orta veya ciddi DKA/HHD hastalarında serum potasyum düzeyi 3,3 mEq/L'nin üstünde ise, her hastada düşük doz insülin başlanmalıdır. İnsülin tedavisinin tek geciktirilme endikasyonu, serum potasyum düzeyinin 3,3 mEq/L'nin altında olmasıdır. Bu durumda insülin tedavisinin komplikasyonu olarak, kardiyak aritmiler, kardiyak arrest ve respiratuvar kaslarda güçsüzlük gelişebilir (84,108,142).

İntravenöz regüler insülin ve hızlı etkili insülin analogları, DKA'da eşit etkinliğe sahiptir (143). İnsülin tedavisi, serum glikoz konsantrasyonunu (hepatik glikoz üretimini azaltarak) ve keton oluşumunu (hem lipolizi hem de glukagon sekresyonunu azaltarak) azaltır, keton kullanımını artırır. Lipoliz inhibisyonu için, serum glikoz konsantrasyonunu azaltmak için gerekli olandan daha az insülin gerekir. Bu yüzden eğer uygulanan insülin dozu, serum glikoz konsantrasyonunu azaltıyorsa, keton oluşumunu durdurmak için fazlasıyla yeterlidir (144).

Intravenöz regüler insülin tedavisi, HHD ve orta ya da şiddetli DKA'da 0,1 U/kg'dan bolus yapıp, beş dakika içinde 0,1 U/kg/saat'ten infüzyona geçilebilir (145–148). Alternatif olarak başlangıç bolus insülin dozu atlanıp, 0,14 U/kg/saat'ten insülin infüzyonu başlanabilir (149). Bu intravenöz regüler insülin dozları, serum glikoz düzeyini saatte yaklaşık olarak 50-70 mg/dl düşürür. İnsülin uygulaması sonrası serum glikoz konsantrasyonu 50-70 mg/dl azalmıyorsa, intravenöz yolun aktif olup olmadığı ve insülin bağlayıcı filtrelerin bulunup bulunmadığı kontrol edilmelidir. Bu olasılıklar elendikten sonra insülin infüzyon hızı, hedef glikoz düşüş hızını elde edinceye kadar birer saat arayla iki katına çıkarılmalıdır. Glikoz konsantrasyonundaki düşüş hem insülin aktivitesini hem de sıvı replasmanının etkinliğini gösterir. Tek başına sıvı replasmanı, ekstraselüler sıvı hacmini, renal perfüzyonu ve GFR'yi artırıp, stres hormonlarını azaltarak glikoz konsantrasyonunu saatte 35-70 mg/dl azaltır (147,150). HHD'de dehidratasyon ön planda olduğundan, sıvı replasmanı ile glikoz düzeyi daha hızlı düşer. DKA'da serum glikoz düzeyi 200 mg/dl'nin altına, HHD'de ise 300 mg/dl'nin altına düştüğünde intravenöz solüsyonlara dekstroz eklenmeli ve gereklilik halinde insülin infüzyon hızı saatte 0,02-0,05 U/kg düşürülmelidir (145,151). DKA ve HHD'de glikoz düzeyinin bu değerlerin altına düşmesi, beyin ödemi gelişimine neden olabilir.

Hafif DKA'lı hastalarda, SC insülin tedavisi tercih edilebilir, ancak yeterli sağlık personeli varlığında uygulanabilir ve sıkı takip gerekir. Birer saat ara ile kapiller glikoz ölçülmelidir. Başlangıçta 0,3 U/kg SC hızlı etkili insülin enjeksiyonu ile başlanıp, hiperglisemi ve ketoasidoz çözülene kadar saat başı 0,1 U/kg dozunda devam edilmelidir. Hemodinamik olarak stabil DKA hastalarında, intravenöz ve SC insülin tedavisi benzer etki ve güvenliğe sahiptir (152–154). Ancak SC hızlı etkili insülin (insülin lispro, aspart, glulisine) uygulaması hafif DKA hastalarında maliyet açısından intravenöz regüler insülin tedavisine göre daha üstündür (152,153). Hiperglisemi ve ketoasidozun düzelmesi için gereken süre her iki rejimde de benzerdir.

#### **2.3.2.2.5. Bikarbonat Tedavisi**

Metabolik asidozun düzeltilmesi için sodyum bikarbonat endikasyonları tartışmalı olsa da, bazı hasta grupları alkali tedaviden fayda görebilir (155). Serum pH düzeyinin  $\leq 6,9$  olması, kardiyak kontraktiletiyi azaltır ve vazodilatasyona neden olur.

Böylece doku perfüzyonu bozular (156,157). Serum pH düzeyi >7,0 olduğu durumlarda, insülin ve sıvı replasman tedavisi metabolik asidozu büyük oranda düzeltereğinden, bikarbonat tedavisi gerekli değildir. Serum pH düzeyi ≤6,9 olan hastalarda, 100 mEq sodyum bikarbonat, 400 ml %0,9'luk NaCl içerisinde iki saatlik infüzyon şeklinde başlanabilir. Serum bikarbonat düzeyi arttığında, potasyum konsantrasyonunu düşürebilir ve agresif potasyum replasman ihtiyacı doğabilir. Bu yüzden serum potasyum düzeyi 5,3 mEq/L'nin altında ise 20 mEq KCl, infüze edilen sıvıya eklenmelidir. Yaşamı tehdit eden hiperkalemi varlığında, asidemik hastalarda sodyum bikarbonat uygulanması, potasyumun hücre içine geçişine neden olabilir ve böylece serum potasyum düzeyi düşürülebilir. Endikasyon için kesin serum potasyum düzeyi tanımlanmamakla birlikte, potasyum konsantrasyonunun 6,4 mEq/L'nin üzerinde olması halinde verilebilir (158).

Venöz pH ve bikarbonat düzeyleri, iki saatlik aralarla kontrol edilmelidir. Bikarbonat tedavisi, pH >7,0 olana kadar tekrarlanabilir. Bikarbonat tedavisinin faydalarına yönelik yeterli kanıt yoktur. Serum pH'ı 6,9-7,14 olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi değiştirmemektedir (101,159,160). Serum pH'ı ≤6,9 olan hastalar ile ilgili henüz prospektif randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Bikarbonat infüzyonu ile serum bikarbonat düzeyi arttığında, hiperventilasyon azalır ve kandaki pCO<sub>2</sub> artar. Artan karbondioksit hızla kan beyin bariyerini geçer ve paradoksal olarak serebral pH'ı düşürür. Bu durum nadir olsa da, nörolojik çöküş bu mekanizma ile açıklanmaktadır (155). Aynı zamanda alkali tedavi ketozisin düzelme süresini yavaşlatabilir (161,162). Bikarbonat tedavisinin bu potansiyel zararlarından dolayı, verilip verilmemesi konusunda tartışmalar devam etmektedir.

### 2.3.2.3. Takip ve İzlem

Serum glikoz düzeyi, tedavi başlangıcında saat başı ölçülmelidir. Serum elektrolitleri, kan üre azotu, kreatinin ve venöz pH (DKA için), hastalığın ciddiyetine ve klinik yanıtı göre 2-4 saat arayla ölçülmelidir. Efektif plazma ozmolaritesi (Posm) ise serum sodyum ve glikoz konsantrasyonuna göre hesaplanmalıdır. Hesaplama kullanılan sodyum düzeyi, ölçülen sodyum düzeyidir. Düzeltilmiş sodyum düzeyi, hesaplamada kullanılmaz. Posm aşağıdaki formüller ile hesaplanabilir.

- Efektif Posm = (2 x Na (mEq/L)) + (glikoz (mg/dl) / 18)

- Efektif Posm = (2 x Na (mmol/L)) + (glikoz (mmol/L))

Takip için arteriyel kan analizi gerekli değildir. Venöz pH değeri, arteriyel pH değerinden yaklaşık 0,3 birim daha düşüktür (163). Eğer kapiller keton ölçüm cihazları mevcut ise iki saat arayla keton ölçümü yapılarak, alternatif olarak tedaviye yanıt değerlendirilebilir (164).

Hiperglisemik krizin düzeldiğine dair kanıtlar; ketoneminin düzelmesi (anyon açığının (<12 mEq/L olması) ve serum beta-hidroksibütirat düzeyinin normalleşmesi), HHD’de bilincin açılması ve efektif Posm <315 mOsm/kg olması, hastada oral alımın başlamasıdır.

Ketoneminin düzelmesi, direkt olarak serum ya da kapiller beta-hidroksibütirat ölçümü ile takip edilebilir. Aseton, başlıca akciğerlerden elimine edilir ve eliminasyonu oldukça yavaştır (165,166). Ciddi böbrek hastalığı olmayan hastaların hemen hemen tamamında, ketonemi düzelmeye evresinde normal anyon açıklı hiperkloremik metabolik asidoz gelişecektir (167,168). Bu durum, agresif sıvı tedavisinin, ekstraselüler hacmi ve böbrek fonksiyonunu artırmasıyla, keton cisimciklerinin sodyum ve potasyum tuzları halinde atılması sonucu potansiyel bikarbonat kaybı ile ortaya çıkar. Bu aşamadan sonra insülin tedavisinin asidoz üzerine etkisi olmayacaktır. Hiperkloremik asidoz, böbrekler amonyum klorid (NH<sub>3</sub>Cl) salgıladıkça ve yeniden bikarbonat oluşturdukça yavaş yavaş düzelecektir.

Ketoasidoz DKA hastalarında gerilediğinde ve hasta yemek yemeye başladığında, çoklu doz SC insülin tedavisine geçilmelidir. ADA’nın DKA için önerisi, serum anyon açığı <12 mEq/L, serum bikarbonat düzeyi ≥15 mEq/L ve venöz pH >7,30 kriterlerinden en az ikisini karşılayan hastalarda çoklu doz SC insülin programının başlatılmasıdır. DKA ve HHD öncesi insülin kullanan hastalarda, hastanın daha önce uyguladığı insülin rejimi aynı şekilde başlanabilir. İnsülin kullanmayan hastalarda ise bolus ve bazal insülin de dahil olmak üzere, optimal doza ulaşana kadar günlük 0,5 ile 0,8 U/kg dozunda çoklu insülin rejimi başlanabilir.

### **2.3.3. Akut Komplikasyonların Tedavisinde Gelişen Komplikasyonlar**

#### **2.3.3.1. Hipo/Hiperglisemi ve Hipokalemi**

DKA ve HHD tedavisinin en yaygın istenmeyen sonucu hipoglisemi ve hipokalemidir. Düşük doz insülin rejimleri ve serum potasyum düzeylerinin sıkı takibi



sonucu bu durumların görülme sıklığı azalmıştır (169). Hiperglisemi ise uygun dozlarda SC insülin tedavisi başlanmadan, intravenöz insülin tedavisine ara verilmesi veya durdurulması sonucu ortaya çıkar.

### **2.3.3.2. Non-kardiyojenik Pulmoner Ödem**

Hipoksemi ve nadiren non-kardiyojenik pulmoner ödem DKA tedavisinde gelişebilir (170–172). Hipoksemi, alveolar sıvı miktarının artması ve akciğer kompliyansının azalmasıyla, kolloid ozmotik basınçta azalma sonucu meydana gelir. Akciğerde ralleri ya da artmış alveolar-arteriyal oksijen gradiyenti bulunan DKA'lı hastalar, pulmoner ödem gelişimi açısından risk altındadır.

### **2.3.3.3. Beyin ödemi**

Kontrolsüz DM'de beyin ödemi, esasen çocuklarda ve DKA durumunda görülür. Vakaların neredeyse tamamını 20 yaş altı hastalar oluşturmaktadır (85). HHD'de ise oldukça nadir görülmektedir. Semptomlar tipik olarak DKA tedavisinin başlamasından 12-24 saat sonra ortaya çıkar ancak tedavi başlamadan önce de var olabilir.

Baş ağrısı en erken klinik bulgudur. Ardından letarji ve uyaranlara yanıtızlık gelişir. Nörolojik semptomlar hızla ortaya çıkabilir. Nöbet, inkontinans, pupil değişiklikleri, bradikardi ve respiratuvar arrest gelişebilir. Beyin sapı herniasyonu gelişirse semptomlar hızla ilerler ve klinik olarak gözlenebilir papil ödem gelişmeyebilir. ADA'nın yüksek riskli hastalarda beyin ödemi gelişimini önlemek için 2009 yılında yayınladığı öneriler;

- Hiperozmolar hastalarda su ve sodyum defisiti kademeli olarak düzeltilmelidir. İzotonik sıvılarla tedavide, replasman hızı ilk saatlerde 15-20 ml/kg/saat'i geçmemeli ve ilk 3-4 saatte maksimum 50 ml/kg'ın altında olmalıdır.
- DKA'da glikoz konsantrasyonu <200 mg/dl, HHD'de <300 mg/dl olduğunda salin solüsyonlarına dekstroz eklenmelidir. HHD'de hiperozmolarite ve mental durum düzeline kadar, glikoz düzeyi 250-300 mg /dl düzeyinde tutulmalıdır.

Erişkin DKA ve HHD hastalarında beyin ödeminin tedavisini ve sonuçlarını değerlendiren veriler bulunmamaktadır. Çocuklarda yapılan küçük vaka serilerine göre, mannitol (0,25-1g/kg) ya da hipertonik salin uygulamasının (%3'lük NaCl 5-10

ml/kg 30 dakikada) faydalı olabileceği gösterilmektedir (85). Bu müdahaleler plazma ozmolaritesini arttırmakta ve sıvının beyinden ozmotik hareketi sonucu beyin ödemi azaltmaktadır. Klinik olarak anlamlı beyin ödemi, DKA'lı çocuklarda %0,3-0,9 oranında görülür ve mortalitesi %20-25 oranındadır (8,173-175). Çocuklarda diyabet ilişkili ölümlerin %50-80'i beyin ödemi kaynaklıdır (8,176).

Çocukların büyük çoğunluğunda yapılan DKA görüntüleme çalışmalarında, nörolojik semptom veya bulgu olmadan, ventriküler daralma ya da serebral sıvı dağılımında değişiklikler tespit edilmiştir (177-179). Tedavi öncesi ventrikül genişliği, tedavi sonrası ile kıyaslandığında, anlamlı ölçüde daha dar olduğu görülmüştür. Ventriküler daralma, mental durum bozukluğu olan ve GKS düşüklüğü olan DKA'lı hastalarda daha yaygındır (179). Klinik olarak beyin hasarı için riskli hastalarda, serebral ödemin ciddiyeti artmıştır (13). Serebral ödem, DKA'lı çocuklarda serebral hasarın en ciddi göstergesidir. Yaşamın herhangi bir döneminde bir ya da daha fazla DKA atağı geçiren Tip 1 DM'li çocukların, DKA atağı geçirmeyen Tip 1 DM'li çocuklara oranla hafıza, dikkat ve sözel zeka katsayısında minimal de olsa azalma olduğu görülmüştür (180-182). Ayrıca MRG'de mikroyapısal değişiklikler ve hipoksi/iskemiye bağlı serebral metabolizmanın bozulmasının yanı sıra, nöron hasarı belirteci olan nöron spesifik enolaz seviyelerinde artış tespit edilmiştir (181,183).

Beyin ödemi mekanizması DKA'da halen net olarak anlaşılmış değildir. Başlangıçta yapılan retrospektif çalışmalarda, intravenöz sıvı tedavisi uygulanan çocuklarda beyin hasarı sıklığının arttığı gösterilmiş, bu nedenle beyin hasarının ozmotik değişikliklerden kaynaklandığı iddia edilmiştir (184,185). Bu teoriye göre DKA'da hiperozmolar durum, beyin hücrelerinde intraselüler ozmolitlerin birikmesine neden olur. DKA tedavisi sonucu; plazma ozmolaritesi azalır, beyin hücrelerinde sıvı artar, böylece serebral ödem ve KİB artar, sonuç olarak beyin hasarı gelişir (184,186,187). Bu çalışmalara dayanarak, pediatrik DKA rehberleri yavaş sıvı infüzyonları ile konservatif rehidratasyon stratejileri önermiştir. Bu teorinin aksine, günümüzde sıvı tedavisi ile pediatrik DKA'lı hastaların mental durumu ve klinik olarak görünür serebral hasar arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Aksine ciddi DKA'lı hastalarda, hızlı sıvı tedavisi ile mental durumda hızla iyileşme gerçekleşebileceği gösterilmiştir (188). Aynı şekilde başvuru anındaki serum glikoz konsantrasyonunun, ozmolaritesinin ve bunların tedavi sırasındaki değişimlerinin de

beyin hasarı ile ilişkisi bulunamamıştır (8,174). Bunların aksine tedavi sırasında sodyum konsantrasyonundaki ufak artışların, beyin hasarı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (8). Vaka raporları ve vaka serilerinde DKA'lı hastalarda, ciddi, hatta mortal beyin hasarı ve beyin ödeminin tedavi öncesi meydana geldiği, evde ölümlerin gerçekleştiği diyabetik çocukların otopsi raporlarında gösterilmiştir (189–191). Çalışmalar, klinik olarak belirgin DKA ile ilişkili beyin hasarının %5-19 oranında acil serviste DKA tedavisi başlamadan önce var olduğunu ve intravenöz sıvı tedavisinin tek başına beyin hasarından sorumlu olamayacağını göstermektedir (8,173).

Nörolojik semptom ve bulguları olan DKA hastalarının radyolojik incelemelerinde, atak sırasında hastaların %39'unda beyin ödemi varlığı gösterilememiş ancak saatler ile günler sonrasında beyin ödemi gelişmiştir (9). Bu bulgular doğrultusunda beyin ödeminin ana patoloji değil, hipoksik-iskemik beyin hasarı sonucu hücrel enerji yetersizliğinden kaynaklanan sonuç olduğu öne sürülmektedir. Difüzyon ağırlıklı MRG çalışmaları, DKA'da subklinik beyin ödeminin, beklenenin aksine intraselüler sıvı artışıyla değil, ekstraselüler alanda sıvı birikimi sonucu meydana geldiğini yani vazojenik olduğunu göstermiştir (15,192,193). Bu duruma, DKA'da kan beyin bariyerinin fonksiyonunun bozulmasının neden olabileceği öne sürülmektedir (194,195).

Güncel teoriler ve kanıtlar; DKA'nın serebral hipoperfüzyona neden olabileceğini ve bu hipoperfüzyon/reperfüzyon sürecinin DKA ile ilişkili beyin hasarının sonucu olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Hayvan deneylerinde, MR spektroskopi kullanılarak yapılan ölçümlerde, DKA durumunda beyinde laktat seviyelerinde artış, yüksek enerjili fosfat düzeylerinde azalma ve nöronal bütünlüğün belirteci olan N-asetil/kreatinin oranında azalma tespit edilmiştir (195). DKA ilişkili beyin hasarı nedeniyle ölen hastaların otopsilerinde, benzer şekilde hipoksik/iskemik beyin hasarı bulguları tespit edilmiştir (196–198). Klinik çalışmalar serebral kan akımını etkileyen dehidratasyon ve hipokapni gibi durumların, beyin hasarı ile güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermektedir (8)(13). Tedavi öncesi DKA'da beyin kan akımını değerlendiren çalışmalar olmamakla birlikte, DKA tedavisi süresince beyin kan akımını değerlendiren bazı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda, ekstraselüler sıvı içeriğinin artmasıyla birlikte serebral kan akımının arttığı ve vazojenik ödem ile uyumlu bulgular gösterilmiştir (15,192,193). Yine tedavi sırasında kızılötesi

spektroskopik ölçümlerde, artan metabolik ihtiyaçlar sonucunda kan akımı ve bölgesel serebral perfüzyonda artma olduğu gösterilmiştir (192). Bu anormal serebral kan akımı artışı, DKA düzeldikten saatler sonra devam edebilir. Transkraniyal doppler USG çalışmalarında da DKA sırasında serebral otoregülasyonda anormallikler tespit edilmiştir (199,200).

Serebral kan akımındaki değişiklikler, DKA ilişkili beyin hasarında rol oynuyor görünse de tek başına yeterli değildir. Çalışmalar, DKA sırasında inflamatuvar faktörlerin de iskemik hasara yatkınlığı arttırarak, beyin hasarına neden olabileceğini göstermektedir. DKA, belirgin sistemik inflamasyona neden olur ve çeşitli inflamatuvar faktörler nöroinflamasyona ve kan-beyin bariyerinin fonksiyonunun bozulmasına neden olur (201–204).

Beyin hasarı için risk faktörleri; başvuru anında ciddi asidoz varlığı, yüksek kan üre azot düzeyi, düşük  $pCO_2$ , ölçülen sodyum düzeyinin tedavi ile birlikte yükselmemesi ve özellikle 5 yaş altında yeni başlamış diyabet olarak sıralanabilir. Ayrıca pediatrik DKA vakalarında bikarbonat tedavisi de beyin hasarı riskini arttırmaktadır ve özellikle durumlar dışında pediatrik hasta grubunda önerilmemektedir (8,205). Pediatrik hastalarda beyin ödemi klinik tanı kriterleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Beyin Ödemi Klinik Tanı Kriterleri

<b>Beyin Ödemi Klinik Tanı Kriterleri</b>
<b>Minör Kriterler</b>
1. <b>Baş ağrısı</b> – Baş ağrısı sık başvuru şikayeti olmasına rağmen, tedavi sırasında baş ağrısının kötüleşmesi ya da tekrarlaması durumunda şüphelenilmelidir.
2. <b>Kusma</b> – Tedavi sırasında gelişir ve tekrarlırsa şüphelenilmelidir.
3. <b>İrritabilite, letarji, uyku hali</b> – Bu bulguların özellikle tedavi sırasında ortaya çıkması ve kötüleşmesi şüphe uyandırır.
4. <b>Kan basıncı yüksekliği</b> – Diyastolik kan basıncının >90 mmHg olması
<b>Majör Kriterler</b>
1. Tedavi başladıktan sonra ajite davranışlar, bilinç ve mental durumda değişiklik olması
2. Kalp atımı hızında beklenmedik azalma – intravasküler volüm ya da uyku durumu ile ilişkili olmayacak biçimde dakikada 20 atım azalma
3. Yaş ile uyumsuz inkontinans olması
<b>Tanı kriterleri</b> (Beyin hasarı, Kafa İçi Basınç Artışı, Herniasyon Bulguları)
1. Ağrılı uyarana anormal motor ve sözel yanıt
2. Dekortike ya da deserebre postür
3. Anormal pupiller yanıt ya da diğer kranial sinir paralizileri – ekstraoküler kas hareketleri (III, IV, VI. sinir), pupil dilatasyonu ve reaktivitesi (II, III. sinir)
4. Anormal nörojenik respiratuvar patern – apne, Cheyne-Stokes solunumu, anormal taşipne
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bir tanı kriteri varlığı veya</li><li>• İki majör kriter varlığı veya</li><li>• Bir majör ve iki minör kriter varlığı veya</li><li>• Bir majör ve bir minör kriter varlığında (&lt;5 yaş çocuklar için) acil tedavi başlanmalıdır (9).</li></ul>

## 2.4. BEYİN ÖDEMİ TANISINDA OKÜLER ULTRASONOGRAFİ KULLANIMI

Optik sinir (ikinci kraniyal sinir), aslında beynin bir uzantısı olup çevresinde dura mater, araknoid mater ve pia mater mevcuttur. Embriyogenez sırasında optik sinir orbita içine diensefalondan gelmekte ve optik sinir kılıfı meninksin üç katmanını da içermektedir. Beyin omurilik sıvısı, intraorbital subaraknoid mesafeye de geçmektedir. Böylece beynin içindeki herhangi bir basınç artışı, intraorbital subaraknoid mesafede de görülebilmektedir. Optik sinir, subaraknoid mesafe ve optik sinir kılıfı intrakraniyal patolojilerden direkt etkilenmektedir. Bu nedenle oküler USG ile yapılan optik sinir kılıf çapı ölçümü bize KİB artışı hakkında bilgi vermektedir (206).

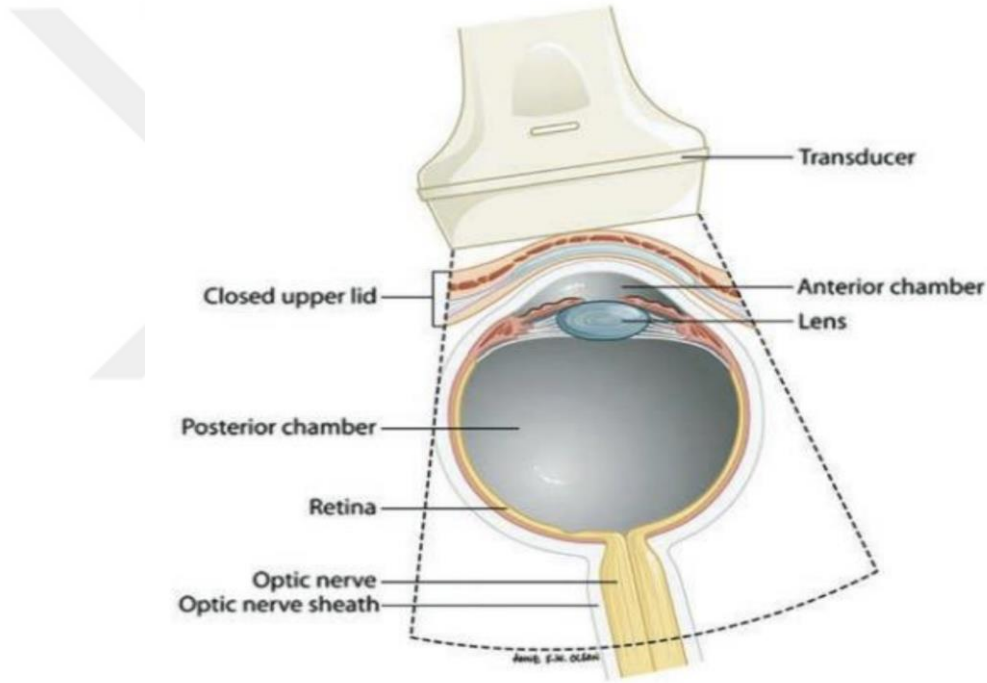
Göz, orbitada yüzeysel olarak yerleşmiş içi sıvı dolu bir yapıdır ve bu sebeple ultrason ile görüntülenmesi en kolay yapılar arasında yer almaktadır. Orbita ile ilgili patolojilerin tanısında BT ve MRG çok değerli bir yere sahip olsalar da USG gibi hızlı, basit ve gerçek zamanlı görüntü sağlama özelliklerine sahip değildir.

Günümüzde artmış KİB tespitinde papil ödem taraması için yapılan fundoskopik muayene, BBT veya MRG gibi ileri görüntüleme yöntemleri ve direkt intratekal intrakraniyal basınç monitörizasyonu olmak üzere 3 yöntem mevcuttur. Artmış KİB nedenli bilinç durumunda dalgalanma olan hastalar; artmış KİB tanısı koymada hızlı, efektif, noninvaziv ve taşınabilir bir tanı aracından büyük yarar sağlayabilirler. OSKÇ ile KİB artışı arasındaki korelasyon kabul görmüştür (207–209). OSKÇ'nin USG ile ölçülmesi klinik olarak önemlidir. Optik sinir kılıfının iç tabakası, merkezi sinir sisteminden köken alan subaraknoid aralığın bir uzantısıdır. Travma, kitle etkisi, KİB artışı ve malign hipertansiyona yanıt olarak genişler (207–210)

Oküler USG'nin klinik endikasyonları, akut görme kaybı, göz veya yüz travmasını takiben gelişen potansiyel göz yaralanmalarının değerlendirilmesi ve baş ağrısı veya bilinç değişikliği olan hastalarda artan KİB'in indirekt olarak değerlendirilmesini kapsamaktadır (211).

Aksiyal düzlemde ön kamara, iris, lens, siliyer cisim kolaylıkla seçilebilir. Göz küresi ön ve arka kamara olarak adlandırılan iki büyük sıvı dolu segmentten oluşur (Şekil 3). Ekolüsen aköz hümör ön kamarayı doldururken, vitröz hümör arka kamarayı

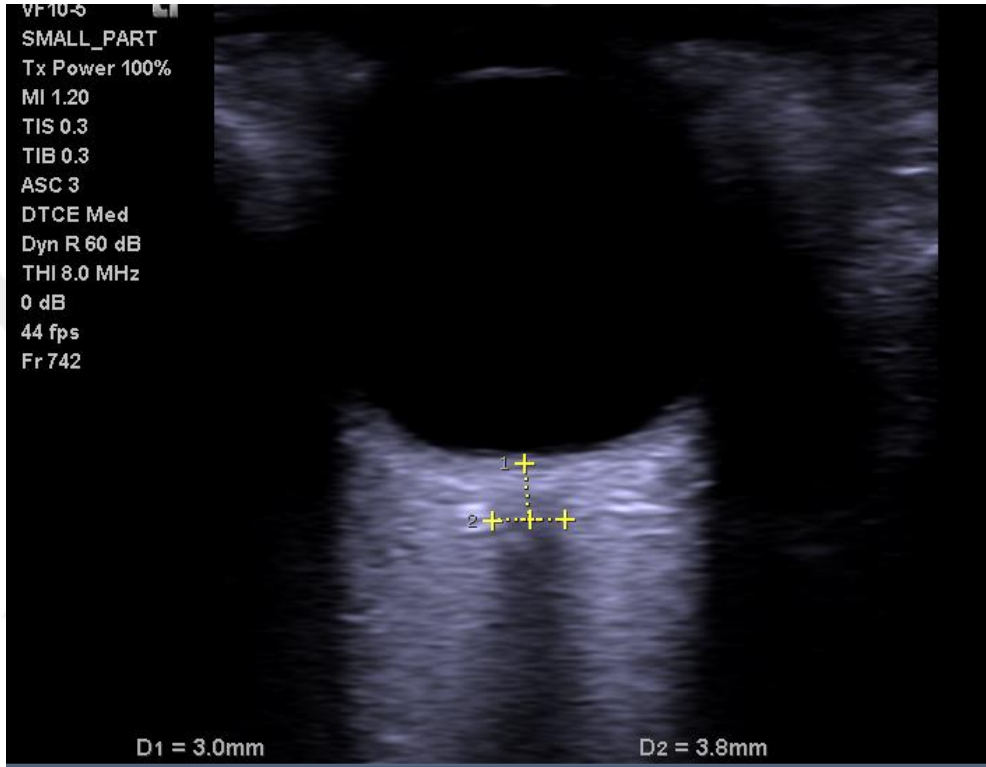
doldurur. Genç ve sağlıklı bir gözde aköz ve vitröz hümör anekoik olarak izlenir. Retina, koroid ve sklera, patoloji olmadığı sürece ayırt edilemeyen yapılardır. Göz küresi daire şeklinde izlenmelidir. Optik sinir kürenin posteriorundan dik şekilde çıkan hipoekoik, etrafı ekojenik yağ dokusu ile çevrili bant şeklinde izlenir. OSKÇ ölçümleri globun 3 mm arkasından yapılır. Yetişkinlerde normal OSKÇ 5 mm'nin altında olarak tanımlanmıştır. 1 ila 15 yaş arasındaki çocuklarda 4,5 mm'nin altında, 1 yaş altı bebeklerde 4 mm'nin altında olmalıdır (207–209). Ekstraoküler kas hareketleri (kraniyal sinir) ve pupil fonksiyonları, çok miktarda periorbital ödem mevcut iken ve göz kapağına retraksiyon uygulanamadığı durumlarda gerçek zamanlı değerlendirilebilir (212).



**Şekil 3.** Uygulama esnasında görüntülenecek yapıların anatomik yerleşimi

Göz küresi sıvı ile doludur, yüzeyseldir ve USG dalgalarının iletimini sekteye uğratan doğal engel bulunmamaktadır. Kalem boyutlarında özelleşmiş transduser ile anestezi uygulanmış göze oküler USG uygulayan oftalmologların aksine acil USG yüksek frekanslı lineer prob (7-15 MHz) aracılığı ile kapalı göz kapağına uygulanır (Şekil 3). Oküler USG uygulaması için kullanılan jelin steril olma gerekliliği bulunmamaktadır. Buna karşın hafif de olsa gözde oluşabilecek irritasyonu engellemek açısından şeffaf bir materyal kullanılabilir (213). Hastanın pozisyonu, hastanın klinik öyküsüne göre değişebilir. Hastalara tipik olarak supin veya yarı dik

şekilde pozisyon verilebilir. Omurga hasarı olabilecek travma hastaları supin pozisyonda kalırken, diğer hasta grupları kısmi olarak oturur pozisyon veya tamamen dik pozisyon alabilirler. Operatörün sağ eli dominant ise cihaz ile beraber hastanın sağına geçmelidir. Acil oküler USG değerlendirmesinde sadece standart gri skala kullanılması yeterlidir (211).



**Şekil 4.** Ultrasonografik olarak optik sinirin yerinin bulunması

Görüntülemeye başlamadan önce hastanın kapalı göz kapağının üstü bol miktarda jel ile kaplanır ve periorbital boşluğun tamamına jel doldurulur. Bu uygulamadaki asıl amaç probun jel üstünden yeterli görüntüyü sağlaması ve böylece hastanın gözkapağı ile direkt olarak temas etmesine gerek kalmamasıdır. Diğer acil USG uygulamalarında olduğu gibi prob göstergesi transvers düzlemde hastanın sağına, sagittal düzlemde hastanın başına doğru yönlendirilmelidir (Şekil 4). Proba en yakın objeler görüntüleme ekranının en üstünde yer alacaktır (214).

Operatör prob ile göz kapağı arasındaki mesafeye özellikle dikkat etmelidir. Göz küresinin üstüne direkt basınç uygulamaktan kaçınmalıdır. Probu hastanın göz kapağı ile temas ettirmek düşük kaliteli görüntü alınmasına sebebiyet verecektir ve operatörün kolunun yorulması ile birlikte en sonunda göz küresinin üstünde artan



basınca neden olacaktır. Operatör hipotenar bölgeyi ve küçük parmağını, vakanın burnunda ve yüzünün orta bölgesinde sabitler ise kolunun yorulmasından kaçınır ve böylelikle daha kaliteli görüntüler elde etmiş olur (214). Görüntünün kalitesi açı bağımlıdır. Gönderilen dalgalar, görülmesi amaçlanan objeye dik olarak gönderilebildiği sürece ses dalgaları büyük oranda proba geri dönecek ve bu şekilde daha kaliteli görüntüler elde edilecektir. Göz küresinin tamamının görülebilmesi için probun, globun tamamından görüntü alması gerekir. Optik sinir kılıfını dik açıyla görebilmek için, hastadan gözlerini burnuna doğru yönlendirmesi istenmelidir (211)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. ÇALIŞMA TASARIMI, ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Bu tez çalışması prospektif, kesitsel, tanımlayıcı bir çalışma niteliindedir. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 15/11/2017 ile 15/02/2018 tarihleri arasında Acil Tıp Kliniği'ne başvuran, dışlama kriterlerini karşılamayan ve primer bakımı üstlenen hekimin laboratuvar tetkikleri göndermeye karar verdiği, hiperglisemi saptanan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmamız S.B.Ü. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 09.11.2017 tarihli 1102 karar numarası ile onaylandıktan sonra çalışmaya başlandı. Acil servis 24 saat usulü ile çalıştığından, çalışma da 3 ay süreyle 24 saat ara vermeden devam etti. Acil servise başvuran hiperglisemi saptanan her hasta, çalışmacı tarafından dışlama kriterleri açısından değerlendirildi ve yatak başı USG ile her iki gözden OSKÇ ölçümü yapıldı. Hastanın çalışmaya alınması ile birlikte tedavi sürecinde herhangi bir değişiklik yapılmadı. Çalışmaya alınan tüm hastaların aydınlatılmış onamı alındı. Hasta onam vermeye yetkin değil ise (görme ve konuşma özürsü, mental yetersiz ve acil tıbbi bakım gerektirir durumda olmak) onam birinci derece yakınından alındı.

#### 3.2. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızdaki dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaş ve üzerinde olmak
2. Acil serviste ilk değerlendirme sonrası hiperglisemi saptanması
3. Klinisyen tarafından kan şekeri düşürücü tedavi başlanma kararı

alınması

Dışlama kriterleri ise;

1. Kardiyak veya solunum arresti
2. Acil girişimsel tedavi (operasyon, kateter gibi) ihtiyacı olan ve acil serviste takibi gerçekleştirilmeyecek olan hastalar
3. OSKÇ artışına neden olabilecek nedenler (klinik olarak KİB artışı şüphesi olmaksızın -optik nörit, optik sinirin araknoid kisti, optik sinir travması, anterior orbital kitle, kavernöz sinüs kitlesi-, klinik olarak KİB artışı şüphesi ile birlikte

-kafa içi yer kaplayan oluşum/kitle, psödotümör serebri, venöz sinüs trombozu, intrakraniyal enfeksiyöz/inflamatuvar süreçler)

Çalışmadan çıkarılma kriterleri ve bu durumda yapılacak uygulamalar

- Tedavi sonrasında bilinçte kötüleşmesi olan hastalar
- Acil servis takibi sırasında kardiyak veya solunum arresti gelişmesi
- Tedavi sonrası ikinci kez OSKÇ ölçümünü kabul etmeyen hastalar ya da hastanın çalışmanın herhangi bir sürecinde rızasını geri çekmesi
- Çalışmaya alındıktan sonra çıkarılan hasta dosyaları toplanıp çalışma sonrasında kayıp veri olarak rapor edilecektir.

Verilerin standart bir şekilde toplanabilmesi için veri toplama formu kullanıldı.

Bu form ile aşağıdaki bilgiler çalışma süresince düzenli olarak kayıt edildi;

1. Hastanın adı soyadı
2. Hastanın dosya numarası
3. Hastanın yaşı ve cinsiyeti
4. Hastanın acil servise başvuru tarihi ve saati
5. Hastanın geliş saturasyonu
6. Hastanın geliş tansiyonu
7. Hastanın geliş nabızı
8. Hastanın geliş ateşi
9. Hastanın komorbid hastalıkları
10. Hastanın tedavi öncesi USG'de sağ ve sol OSKÇ'leri
11. Hastanın tedavi sonrası USG'de sağ ve sol OSKÇ'leri
12. Tedavi öncesi pH değeri
13. Tedavi öncesi bikarbonat değeri
14. Tedavi öncesi idrarda keton düzeyi
15. Tedavi öncesi anyon açığı
16. Tedavi öncesi ozmolaritesi
17. Tedavi öncesi potasyum seviyesi
18. Tedavi öncesi sodyum seviyesi
19. Tedavi öncesi ve sonrası kan şekeri düzeyi
20. Hastanın son üç ay içindeki HgA1c değeri

### 3.3. YÖNTEM

Hiperglisemik durum, kan glikoz düzeyi  $\geq 250$  mg/dl olarak tanımlandı. Acil servise başvuran, dışlama kriterlerini karşılamayan hiperglisemik hastaların demografik bilgileri, vital bulguları, bilinç durumu, pH, bikarbonat, spot idrar keton düzeyi, anyon açıklığı, ozmolaritesi, sodyum ve potasyum düzeyi, tedavi öncesi ve sonrası kan glikoz düzeyleri ve OSKÇ ölçümleri olgu rapor formuna sonografiyi uygulayan hekim tarafından kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların General Electric Carescape V100 Dynamape SH612260165SA cihazı ile arteriyel tansiyon, nabız, solunum sayısı, ateş ve satürasyonu içeren vital bulguları ölçüldü ve hastayı primer değerlendiren hekim tarafından hasta dosyasına kaydedildi. Kan glikoz düzeyi 250 mg/dl'nin üzerindeki diyabetik olan veya olmayan hastaların tedavi başlamadan önce ve/veya tedavi başlangıcı ile eş zamanlı olarak, Siemens Acuosun P500 USG cihazı kullanılarak sağ ve sol gözlerinden OSKÇ ölçüldü. Oküler USG uygulaması cihaz "ocular imaging" moduna ayarlanarak ve 10 MHz yüzeysel doku probu kullanılarak yapıldı. Ölçümler, kişiler arası ölçüm farklılıklarını engellemek için, oküler USG konusunda eğitilmiş ve çalışma için yeterli sayıda OSKÇ ölçümü yapmış olan çalışma yazarı (Dr. Süleyman ALPAR) tarafından gerçekleştirildi. Hasta supin pozisyonda yatırılarak, yatak başı yaklaşık 20° yükseltildi. Bütün hastalara sağ ve sol gözden, tedavi öncesi ve/veya başlangıcı ile eş zamanlı OSKÇ ölçümü yapıldı. Göz küresi, steril ve suda çözünebilir USG jeli ile dolduruldu. Ölçümler, kapalı göz tekniği kullanılarak, bilinçli hastalarda orta hat bakışı sağlanarak, göz küresine baskı uygulamadan, uygulayıcı tarafından nazal kemik üzerinden destek alınarak yapıldı. Glob ve optik sinir kılıfı, transvers ve sagittal düzlemde tarandı. Probun imleci hastanın sağ tarafını gösterecek şekilde, her bir göz için transvers ve longitudinal ayrı ayrı ölçümler yapıldı. Her göz için aynı zamanda transvers ve longitudinal ölçümlerin ortalaması alınıp, ortalama OSKÇ değeri olarak hesaplandı. İmleçler optik sinirin dış kontürlerine yerleştirildi ve papilladan 3 mm posteriorda, imleçlere dik olacak şekilde ölçüm yapıldı (Şekil 5). Ultrasonografik ölçümler yapılan ön değerlendirme ile yaklaşık 2 dakika içerisinde sonlandırıldı. Tüm veriler kayıt altına alındı.



**Şekil 5.** OSKÇ ölçümü yapılan hastanın sonografik görüntüsü

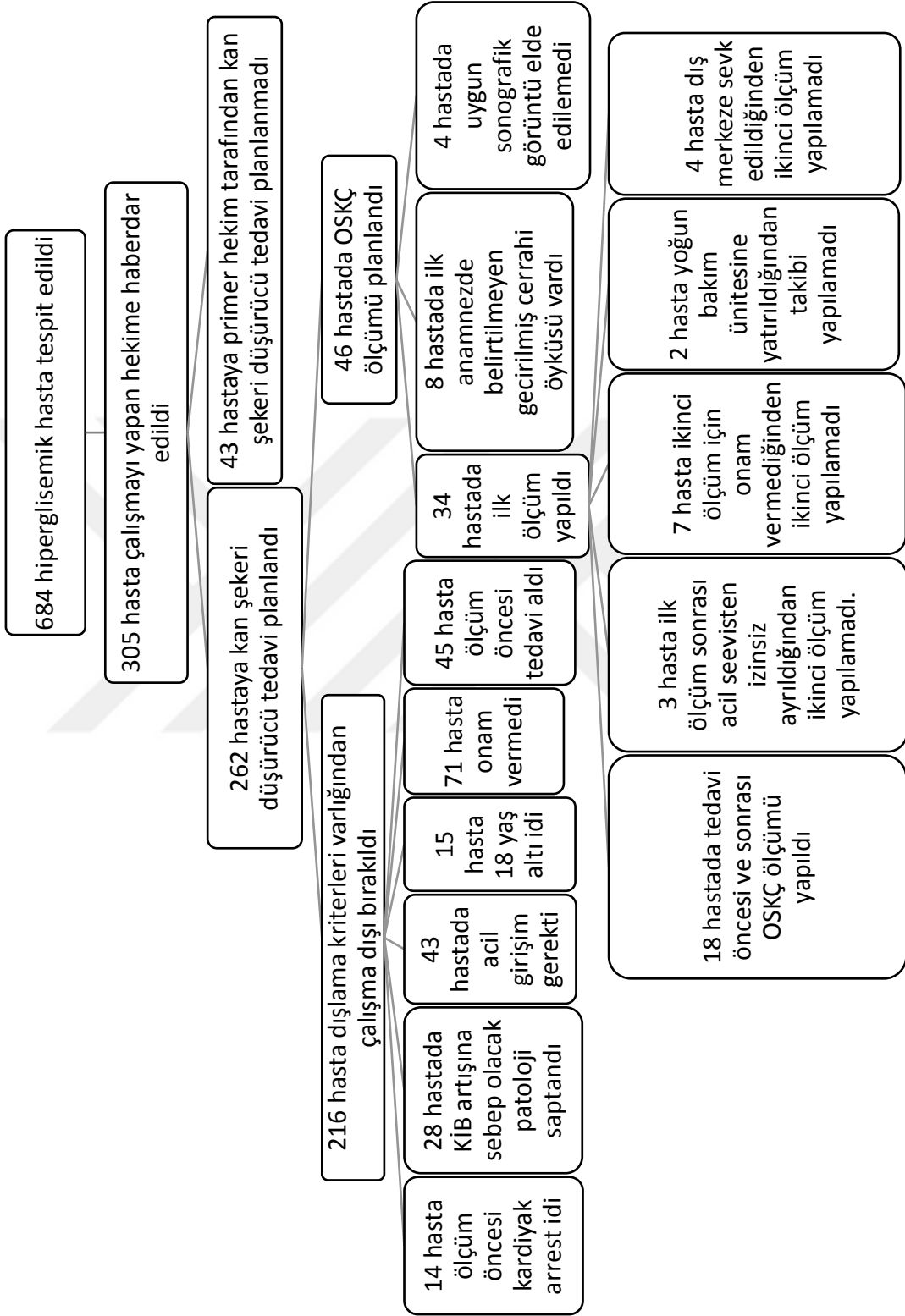
### 3.4. İSTATİSTİK

Çalışmaya dahil edilen hastaların verilerinin kaydedilmesi ve istatistiksel analizi için SPSS 22.0 for Windows programı kullanıldı. Çalışmaya alınan ve ölçümleri yapılan hastaların verileri; hastaya ait yaş, cinsiyet, idrar ketonu, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız, SatO<sub>2</sub>, ateş, pH, bikarbonat, potasyum, sodyum, Posm, HgA1c, tedavi öncesi ve sonrası glikoz düzeyi ve OSKÇ ölçümü, delta glikoz düzeyi, delta OSKÇ ölçümü ve sonuç (taburcu, servis yatışı, yoğun bakım yatışı) parametreleriydi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simironov testi ile ölçüldü. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne 15.11.2017 ile 15.02.2018 tarihleri arasında hiperglisemi tanısıyla 684 hasta başvurdu. 305 hasta için çalışmayı yapan hekim haberdar edildi. Primer hekimi tarafından 43 hastaya kan şekeri düşürücü tedavi planlanmadı. Kan şekeri düşürücü tedavi planlanan 262 hastadan 45'i ölçüm öncesi tedavi aldığından, 71'i çalışmaya katılmak için onam vermediğinden, 15'i 18 yaş altı olduğundan, 43'ünde acil girişim gerektirir patoloji saptandığından, 28'inde KİB artışına sebep olabilecek patoloji saptandığından, 14'ünde ölçüm öncesi arrest geliştiğinden bu hastalar çalışmaya dahil edilemedi. Kan şekeri düşürücü tedavi öncesi 46 hastaya oküler USG yapılması planlandı. Bu hastaların 4'ünde uygun sonografik görüntü elde edilemediğinden, 8'inde ilk anamnezde belirtilmeyen geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü olduğundan çalışmaya dahil edilemedi. Çalışmanın yapıldığı dönemde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran, hiperglisemi saptanan toplam 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 3'ünün acil servisten tedavisi tamamlanmadan ayrılması, 7'sinin ikinci ölçüm için onam vermemesi, 2'sinin yoğun bakıma yatışının yapılması, 4'ünün de dış merkeze sevk edilmesinden dolayı bu 16 hastada ikinci ölçüm yapılamadı (Şekil 6).

Tedavi öncesi ve sonrası OSKÇ ölçümü yapılan hasta sayısı 18 idi. Hiperglisemik süreç değerlendirilmesi için istatistiksel veriler 34 hasta üzerinden yapılırken, OSKÇ değişim hesaplaması için analizler 18 hasta üzerinden yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası OSKÇ ölçümü yapılan hastaların 11'i (%61,1) kadın, 7'si (%38,9) erkekti. Çalışmaya dahil edilen hiperglisemik hastaların 22'si (%64,7) kadın, 12'si (35,3) erkekti. Çalışmaya dahil edilen vakaların OSKÇ ölçüm ve laboratuvar değerlerinin minimum, maksimum, median, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir.



Şekil 6. Çalışma Akış Şeması

**Tablo 7.** Vakaların OSKÇ Ölçüm ve Laboratuvar Değerlerinin Analizi

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s/n-%
Yaş	33,0-90,0	57,0	58,1±14,2
Cinsiyet	Kadın		22-64,7%
	Erkek		12-35,3%
İdrar	Yok		23-67,6%
Ketonu	Var		11-32,4%
	Taburcu		22-64,7%
Sonuç	Servis		10-29,4%
	Yoğun Bakım		2-5,9%
Sistolik Basınç (mmHg)	106-220	136,5	137,8±20,1
Diastolik Basınç (mmHg)	57-110	69,5	71,8±11,3
Nabız (/dk)	71-181	95,0	100,1±21,9
SPO <sub>2</sub> (%)	89-100	95,5	95,1±2,6
Ateş (°C)	34,9-37,3	36,5	36,4±0,6
<b>Sağ OSKÇ (mm)</b>			
Tedavi Öncesi Ölçüm	3,10-5,50	4,05	4,10±0,59
Tedavi Sonrası Ölçüm	3,10-5,50	4,15	4,16±0,65
Delta	-2,00-1,30	0,10	-0,01±0,89
<b>Sol OSKÇ (mm)</b>			
Tedavi Öncesi Ölçüm	3,10-5,70	4,00	4,24±0,73
Tedavi Sonrası Ölçüm	3,20-5,10	4,40	4,34±0,53
Delta	-1,40-1,20	-0,35	-0,18±0,73
<b>Ortalama OSKÇ (mm)</b>			
Tedavi Öncesi Ölçüm	3,15-5,55	4,00	4,17±0,57
Tedavi Sonrası Ölçüm	3,15-5,25	4,25	4,25±0,55
Delta	-1,50-1,10	-0,08	-0,09±0,76
<b>Glikoz (mg/dl)</b>			
Tedavi Öncesi	314-703	466,0	471,2±107,3
Tedavi Sonrası	122-200	184,0	176,2±25,2
Delta	144-427	231,5	254,5±88,8
pH	7,0-7,5	7,4	7,4±0,1
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	8,4-28,8	24,7	24,0±4,8
K (mmol/L)	3,3-6,1	4,3	4,4±0,7
Na (mmol/L)	126,0-137,0	132,0	131,9±2,7
Ozmolarite (mOsm/L)	282-313	298,0	297,7±6,6
HgbA1c (%)	6,0-14,4	10,1	9,9±2,3
OSKÇ: optik sinir kılıf çapı, min: minimum, mak: maksimum, ort: ortalama, s.s: standart sapma, K: potasyum, Na: sodyum, HCO <sub>3</sub> : bikarbonat.			



Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve sonrası OSKÇ ölçümleri karşılaştırıldığında sağ gözden ve sol gözden yapılan transvers ve longitudinal ölçümlerin ortalaması ile her iki gözün ortalama OSKÇ ölçümlerinde tedavi öncesi, tedavi sonrası ve delta OSKÇ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 8). Hastaların tedavi öncesi glikoz düzeyleri en düşük 314 mg/dl, en yüksek 703 mg/dl olarak bulundu (ortalama  $471,2 \pm 107,3$  mg/dl). Tedavi sonrası en düşük 122 mg/dl, en yüksek 200 mg /dl olarak saptandı (ortalama  $176,2 \pm 25,2$  mg/dl), (Tablo 7). Tedavi sonrası glikoz değerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Sağ, sol ve ortalama OSKÇ\* değerleri ile glikozun tedavi öncesi, sonrası ve delta ölçümleri açısından istatistiksel analizi

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s	p
Sağ OSKÇ	Tedavi Öncesi	3,10-5,50	4,05	4,10±0,59	0,844 <sup>w</sup>
	Tedavi Sonrası	3,10-5,50	4,15	4,16±0,65	
	Delta	-2,00-1,30	0,10	-0,01±0,89	
Sol OSKÇ	Tedavi Öncesi	3,10-5,70	4,00	4,24±0,73	0,226 <sup>w</sup>
	Tedavi Sonrası	3,20-5,10	4,40	4,34±0,53	
	Delta	-1,40-1,20	-0,35	-0,18±0,73	
Ort OSKÇ	Tedavi Öncesi	3,15-5,55	4,00	4,17±0,57	0,663 <sup>w</sup>
	Tedavi Sonrası	3,15-5,25	4,25	4,25±0,55	
	Delta	-1,50-1,10	-0,08	-0,09±0,76	
Glikoz **	Tedavi Öncesi	314-713	466	471,2±107,3	0,001 <sup>w</sup>
	Tedavi Sonrası	122-200	184	176,2±25,2	
	Delta	144-427	231,5	254,5±88,8	
<sup>w</sup> Wilcoxon test, min: minimum, mak: maksimum, ort: ortalama, s.s: standart sapma, OSKÇ: Optik sinir kılıf çapı *OSKÇ ölçümleri ‘mm’ olarak belirtilmiştir. **Glikoz ölçüm birimi ‘mm/dl’ olarak belirtilmiştir.					

Aynı zamanda, tedavi öncesi, sonrası ve delta OSKÇ ölçümleri sağ ve sol göz arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Tedavi öncesi ölçüm, tedavi sonrası ölçüm ve delta OSKÇ ölçümlerinin sağ göz ve sol göz açısından istatistiksel analizi.

OSKÇ*	Sağ		Sol		P
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Tedavi Öncesi	4,10±0,59	4,05	4,24±0,73	4,00	0,260 <sup>w</sup>
Tedavi Sonrası	4,16±0,65	4,15	4,34±0,53	4,40	0,111 <sup>w</sup>
Delta	-0,01±0,89	0,10	-0,18±0,73	-0,35	0,295 <sup>w</sup>

<sup>w</sup> Wilcoxon test, Ort: ortalama, s.s: standart sapma, OSKÇ: Optik sinir kılıf çapı  
\*OSKÇ ölçüm birimi 'mm' olarak belirtilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların verilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir. Yaş, sistolik ve diyastolik kan basınçları, nabız, SatO<sub>2</sub>, tedavi öncesi ve sonrası glikoz düzeyleri, pH, bikarbonat, HgA1c, sodyum, potasyum, ozmolarite ile sağ OSKÇ (tedavi öncesi ölçüm – tedavi sonrası ölçüm – delta ölçüm), sol OSKÇ (tedavi öncesi ölçüm – tedavi sonrası ölçüm – delta ölçüm), ortalama OSKÇ (tedavi öncesi ölçüm – tedavi sonrası ölçüm – delta ölçüm) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi (Tablo 10). Hastaların ateşi ile tedavi sonrası ölçülen sağ OSKÇ (p=0,047), sol OSKÇ (p=0,002), ortalama OSKÇ (p=0,008) arasında pozitif korelasyon saptandı. Ateş ile delta OSKÇ arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (p=0,007). Ateş ile tedavi öncesi ölçülen sağ OSKÇ, sol OSKÇ, ortalama OSKÇ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Verilerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (Spearman korelasyon).

		Sağ OSKÇ			Sol OSKÇ			Ortalama OSKÇ		
		TÖ	TS	Delta	TÖ	TS	Delta	TÖ	TS	Delta
Yaş	r	-0,213	0,267	-0,161	-0,274	-0,041	-0,140	-0,278	0,139	-0,159
	p	0,227	0,284	0,524	0,117	0,873	0,580	0,112	0,582	0,529
HgA <sub>1c</sub>	r	-0,124	-0,107	-0,095	0,146	0,335	-0,300	0,062	0,032	-0,181
	p	0,522	0,705	0,737	0,448	0,223	0,278	0,750	0,909	0,519
SB	r	-0,004	-0,296	0,322	-0,127	-0,402	0,344	-0,099	-0,300	0,319
	p	0,983	0,234	0,192	0,473	0,098	0,162	0,578	0,226	0,197
DB	r	-0,046	0,052	-0,080	-0,182	-0,165	-0,250	-0,102	0,048	-0,139
	p	0,798	0,838	0,753	0,303	0,512	0,318	0,567	0,851	0,583
Nbz	r	0,031	-0,034	-0,223	-0,069	0,045	-0,459	-0,022	-0,006	-0,281
	p	0,863	0,893	0,375	0,700	0,858	0,056	0,900	0,980	0,259
SP O <sub>2</sub>	r	-0,163	0,238	-0,259	-0,293	0,008	-0,195	-0,296	0,207	-0,288
	p	0,357	0,342	0,300	0,093	0,974	0,437	0,089	0,409	0,247
Ateş	r	-0,186	0,474	-0,508	0,047	0,673	-0,691	-0,008	0,601	-0,608
	p	0,291	<b>0,047</b>	<b>0,031</b>	0,793	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>	0,966	<b>0,008</b>	<b>0,007</b>
<b>Glikoz</b>										
TÖ	r	0,294	-0,100	0,198	0,253	0,021	0,191	0,369	-0,088	0,167
	p	0,091	0,692	0,430	0,149	0,935	0,447	0,052	0,728	0,507
TS	r	-0,344	0,042	-0,188	0,089	0,085	0,022	-0,161	0,022	-0,073
	p	0,229	0,886	0,519	0,762	0,773	0,940	0,583	0,940	0,804
Delta	r	0,383	-0,077	0,178	0,447	0,173	0,077	0,243	0,060	0,099
	p	0,117	0,793	0,542	0,063	0,554	0,794	0,052	0,840	0,736
pH	r	-0,267	0,353	-0,361	-0,064	0,093	-0,150	-0,190	0,283	-0,300
	p	0,133	0,151	0,142	0,724	0,715	0,551	0,289	0,255	0,227
HC O <sub>3</sub>	r	0,016	-0,039	0,176	0,067	-0,028	0,152	0,060	-0,097	0,119
	p	0,928	0,877	0,485	0,710	0,912	0,548	0,740	0,703	0,638
K	r	-0,047	0,049	0,054	0,020	-0,384	0,110	0,081	-0,064	0,089
	p	0,792	0,845	0,833	0,912	0,115	0,663	0,648	0,802	0,724
Na	r	0,122	0,111	0,112	-0,019	0,039	0,050	-0,002	0,093	0,096
	p	0,492	0,662	0,659	0,914	0,876	0,845	0,993	0,713	0,705
Ozm	r	0,142	0,202	0,008	0,185	0,103	0,076	0,253	0,186	0,048
	p	0,424	0,421	0,976	0,294	0,685	0,764	0,149	0,461	0,851
OSKÇ: optik sinir kılıf çapı, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası, SB: sistolik basınç, DB: diyastolik basınç, Nbz: Nabız, K: potasyum, Na: sodyum, Ozm: ozmolarite										

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada amaç Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine belirlenen tarihleri arasında başvuran hiperglisemik hastaların, tedavi öncesi ve tedavi sonrası normoglisemi sağlandığında ölçülen OSKÇ değerleri arasında fark olup olmadığını ortaya koymaktır. Hiperglisemik durum ile KİB arasındaki ilişkinin noninvaziv bir yöntem olan sonografik OSKÇ ölçümü ile değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini tespit etmeye çalıştık. Bağımlı değişkenler ile yapılan çalışmamız sonucunda, acil servise başvuru anında hiperglisemi saptanan hastaların kan şekeri düşürücü tedavi öncesi OSKÇ ölçümleri ile tedavi sonrası normoglisemi sağlandığı andaki OSKÇ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit ettik.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda KİB artışı ve beyin ödeminin özellikle pediatrik yaş grubunda ciddi mortalite sebebi olduğu ve DM ile ilişkili ölümlerin %50-80'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (7,8,173,175). Özellikle 20 yaş üzeri erişkin hasta grubunda nadir mortalite sebebi olup daha çok tedavi komplikasyonu olarak karşılaşılmaktadır (9,18). Yine bu çalışmalardaki vakalar DM akut komplikasyonları olan DKA ve HHD'deki hasta gruplarından oluşmaktadır ve saf hiperglisemik hastaları içermemektedir. Saf hiperglisemik durumun beyin ödemi ile ilişkisini araştıran çalışmalar ise, pediatrik hasta grubu da dahil olmak üzere henüz yapılmamıştır. Bizim çalışmamızdaki vakaların tamamı komplike olmayan saf hiperglisemik vakalardan oluşmaktaydı. Çalışmamız bu bakımdan öncü bir çalışma olup beyin ödemi ve hiperglisemi arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymayı amaçladı. Özellikle DKA'lı pediatrik hastalarda, DKA ile ilişkili subklinik beyin ödeminin erken dönemde tanınmasında OSKÇ değişiminin faydalı olup olmayacağını araştıran çalışmalarda, takip sırasında yapılan seri OSKÇ ölçümlerindeki değişimler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (20,30,215). Aynı çalışmalarda, nörolojik dezoryantasyonu olan hastalarda da benzer şekilde OSKÇ ölçümlerindeki değişimler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda yapılan istatistiksel analizde tedavi öncesi ve sonrası glikoz düzeyi ile OSKÇ ölçümleri arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Komplike DM vakalarıyla yapılan çalışmalardaki sonuçlar göz önüne alındığında bu sonuç şaşırtıcı değildi. Ancak

çalışmamıza dahil edilen grubun komplike DM vakalarından oluşmaması, erişkin DM hastalarında DKA'nın ve HHD'nin, serebral ödem ile ilişkisinin ortaya koyulamamasına neden olmuştur. Daha çok sayıda hasta grubunu ve alt grup analizlerini içeren çalışmalar ile bu ilişki daha net bir şekilde ortaya koyulabilir.

Serebrovasküler direnç otoregülasyonu, kafa travması ve inme gibi akut hadiselerde bozulduğundan, erken dönemde KİB artışına neden olur. Kronik hadiselerde ise otoregülasyonun eşik noktası değiştiğinden, erken dönemde KİB artışına neden olmayabilir. Literatür verilerine bakıldığında, Strandgaard ve ark.'larının yaptığı çalışmada kronik hipertansiyon gibi hastalıklarda otoregülasyonun eşik noktasının değiştiği ve bu durumun erken dönemde KİB'i arttırmadığı gösterilmiştir (216). Yine literatür verilerine bakıldığında HgA1c'nin 8-12 haftalık kan glikoz düzeyini yansıttığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda tüm hastaların HgA1c yüzdeleri ortalama %10,1 olup, HgA1c'nin kronik hastalığın göstergesi olduğu varsayıldığında, çalışmaya dahil olan hastaların tamamını kontrolsüz, kronik DM hastaları oluşturmaktaydı. HgA1c ve tedavi öncesi yapılan OSKÇ ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Çalışmamıza dahil olan hastalar kronik ve kontrolsüz DM hastaları olduğundan, bu durum serebrovasküler otoregülasyonun eşik noktasını değiştirmiş olabilir. Bu yüzden hastaların mevcut hiperglisemik durumları erken dönemde KİB değişimine neden olamayabileceğinden, OSKÇ değişimine yansımamış olabilir.

Çalışmamızda sağ ve sol gözden ayrı ayrı OSKÇ'nin transvers ve longitudinal ölçümleri yapıldı, bu ölçümlerin ortalamaları hesaplandı. Sağ ve sol gözün tedavi öncesi ve sonrası OSKÇ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu analizler, her iki gözden OSKÇ ölçümü yapmak yerine uygulayıcı kolaylığı, işlem için ayrılan süreyi kısaltması ve hasta konforu açısından, uygulayıcının tercih edeceği herhangi bir gözden yapılabilmesini göstermektedir.

Diyabetik hastalarda ozmolarite ve beyin ödemi ile ilişkisini gösteren çağdaş literatür verileri mevcut değildir. Başlangıçta yapılan retrospektif çalışmalarda intravenöz sıvı tedavisi uygulanan çocuklarda beyin hasarı sıklığının arttığı gösterilmiş, bu nedenle beyin hasarının ozmotik değişikliklerden kaynaklandığı iddia edilmiştir (184,185). Bu çalışmalara dayanarak pediatrik DKA rehberleri yavaş sıvı infüzyonları ile konservatif rehidratasyon stratejileri önermiştir. Bu teorinin aksine

günümüzde sıvı tedavisi ile pediyatrik DKA'lı hastalarda hastanın mental durumu ve klinik olarak görünür serebral hasar arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Aksine ciddi DKA'lı hastalarda hızlı sıvı tedavi ile mental durumda hızlı iyileşme gerçekleşebileceği gösterilmiştir (188). Aynı şekilde başvuru anındaki serum glikoz konsantrasyonunun, ozmolaritesinin ve bunların tedavi sırasındaki değişimlerinin de beyin hasarı ile ilişkisi bulunamamıştır (8,174). Çalışmamıza dahil olan hastaların ozmolarite ortalaması normal sınırlarda idi. Ozmolarite değeri ile OSKÇ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatür verileri ışığında, ozmolarite değişiminin diyabetik hastalarda beyin hasarına neden olmadığı ve bunun sonucu olarak beyin ödemi gelişmediği düşünüldüğünden, bu durumun KİB artışına neden olmayacağı ve OSKÇ değişimine yansımayacağı varsayılabilir. Çalışmamız ve literatür verilerinin bu bağlamda örtüştüğü söylenebilir.

Wolfsdorf ve arkadaşlarının yayınladıkları ADA uzlaşısı raporunda pediyatrik hastalarda derin asidoz ve hipokapni, beyin ödemi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (85). Yine literatürde pediyatrik hasta grupları için birçok çalışmada bu durum desteklenmektedir (8,173,217). Erişkin hasta grupları için ise literatürde hiperglisemi, pH ve KİB arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır. Siwakoti ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erişkin DKA ve HHD hastalarında beyin ödemi gelişme insidansı %0,03 olarak tespit edilmiştir (218). Bu da erişkin hastalarda oldukça nadir görülen hiperglisemik komplikasyonlara bağlı beyin ödemi tablosunun pH ve benzeri laboratuvar bulguları ile ilişkisini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda hastaların pH değerleri ile OSKÇ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızdaki vakaların komplike olmayan DM hastalarından oluşması bu sonucun ortaya çıkmasına ve ayrıca bu kadar nadir görünen bir komplikasyona ait farkın ortaya koyulabilmesi için çalışmaya çok yüksek sayıda hasta alınması gerekmesinin neden olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde serum sodyum konsantrasyonu ile beyin ödemi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur. Hiponatreminin semptom ve bulgularının büyük çoğunluğu beyin ödemi sonucu ortaya çıkmaktadır. Nicole ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada, DKA tedavisi süresince serum sodyum düzeyindeki az miktardaki artışın bile pediyatrik hastalarda beyin hasarı ile anlamlı şekilde ilişkili

olduğu gösterilmiştir (8). Acil serviste erişkin hastalarda hiponatremi ve OSKÇ arasındaki ilişkiyi araştıran Demir ve ark.'larının yapmış olduğu çalışma; tedavi öncesi semptomatik hiponatremik hastaların, tedavi öncesi asemptomatik hiponatremik hastalardan anlamlı ölçüde daha yüksek ortalama OSKÇ'ye sahip olduğunu göstermiştir (219). Serum sodyum konsantrasyonundaki bozukluklar özellikle diyabetik acillerin tedavi komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Kan şekeri regülasyonu sağlandıktan sonra sodyum düzeyinde beklenen artışın olmaması da beyin hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda serum sodyum konsantrasyonu ve OSKÇ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bu duruma, çalışmaya dahil olan hastalarda ciddi hiponatreminin bulunmaması neden olmuş olabilir. Aynı zamanda hastaların tedavi öncesi ve sonrası sodyum düzeylerinin karşılaştırılmaması, hastaların semptomlarından bağımsız hiperglisemik hastalardan seçilmesi, hiperglisemi ve sodyum düzeyi arasındaki ilişkinin çalışmamızın hipotezleri arasında yer almaması ve çalışmanın buna göre tasarlanmaması sebebiyle serum sodyum düzeyi ve OSKÇ arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır.

Çalışmanın en büyük kısıtlılığını, çalışmanın tasarlandığı dönemde belirlenen hasta sayısına ulaşılamaması oluşturmaktadır. Bu kısıtlılığın en önemli sebebinin, OSKÇ ölçümlerin tek merkezde ve tek hekim tarafından yapılmasının olduğunu düşünmekteyiz. Yine alışmacı tarafından yapılan oküler USG hastanın tedavi sonrasında kan şekerinde düşüş olduğunun bilinmesi sebebi ile körlükten uzak idi. Aynı çalışmanın kör bir uygulayıcı tarafından yapılacak olması yanlılığı ortadan kaldıracıktı. Diğer bir önemli etkenin ise, vakaların çalışmaya dahil edilme sürecinin hiperglisemik hastalarla acil serviste ilk karşılaşan ve tedavi sürecinden sorumlu primer hekime bırakılmasının katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Hastanemizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması, başvuran hastaların çoğunun komplike ve acil müdahale gerektiren hastalar olması sebebiyle, hastalardan sorumlu primer hekimlerin iç yoğunluğu çalışma ekibinin haberdar edilmesi sürecini etkilemiştir. Aynı zamanda çalışmamızda komplike DM vakalarının olmaması ve alt grup analizlerinin yapılamaması diğer önemli kısıtlayıcı faktördür. Çok merkezli, çok sayıda operatörle yapılacak çalışmalarla daha geniş vaka sayılarına ulaşılabilir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda acil servise başvuru anında hiperglisemi saptanan hastaların kan şekeri düşürücü tedavi öncesi OSKÇ ölçümleri ile tedavi sonrası normoglisemi sağlandığı andaki OSKÇ ölçümleri arasında fark saptanmadığı tespit edildi.





## 7. KAYNAKLAR

1. Zelihic E, Poneleit B, Siegmund T, Haller B, Sayk F, Dodt C. Hyperglycemia in emergency patients – prevalence and consequences. *Eur J Emerg Med* [Internet]. Haziran 2015 [kaynak 06 Şubat 2019];22(3):181–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25222424>
2. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet* [Internet]. 23 Mayıs 2009 [kaynak 06 Şubat 2019];373(9677):1798–807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465235>
3. Levetan CS, Salas JR, Wilets IF, Zumoff B. Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. *Am J Med* [Internet]. Temmuz 1995 [kaynak 06 Şubat 2019];99(1):22–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7598138>
4. American Diabetes Association AD. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Ocak 2014 [kaynak 06 Şubat 2019];37 Suppl 1(Supplement 1):S14–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357209>
5. Flanagan D, Ellis J, Baggott A, Grimsehl K, English P. Diabetes management of elective hospital admissions. *Diabet Med* [Internet]. Kasım 2010 [kaynak 06 Şubat 2019];27(11):1289–94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950388>
6. Flanagan D, Moore E, Baker S, Wright D, Lynch P. Diabetes care in hospital—the impact of a dedicated inpatient care team. *Diabet Med* [Internet]. Şubat 2008 [kaynak 06 Şubat 2019];25(2):147–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18201215>
7. Wwr L, Lnw M, Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2014 [kaynak 06 Şubat 2019];154–79. Available at: [www.ispad.org](http://www.ispad.org).
8. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk Factors for Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 25 Ocak 2001 [kaynak 06 Şubat 2019];344(4):264–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172153>
9. Muir AB, Quisling RG, Yang MCK, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Temmuz 2004 [kaynak 11 Şubat 2019];27(7):1541–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220225>
10. Dixon AN, Jude EB, Banerjee AK, Bain SC. Simultaneous pulmonary and cerebral oedema, and multiple CNS infarctions as complications of diabetic ketoacidosis: a case report. *Diabet Med* [Internet]. Mayıs 2006 [kaynak 11 Şubat 2019];23(5):571–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681567>
11. Christodoulidou M, Selmi F. Severe diabetic ketoacidosis leading to cardiac failure, pulmonary oedema and spinal cord oedema resulting in tetraplegia. *BMJ Case Rep* [Internet]. 13 Aralık

- 2012 [kaynak 11 Şubat 2019];2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239768>
12. Fein IA, Rackow EC, Sprung CL, Grodman R. Relation of Colloid Osmotic Pressure to Arterial Hypoxemia and Cerebral Edema During Crystalloid Volume Loading of Patients with Diabetic Ketoacidosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 01 Mayıs 1982 [kaynak 11 Şubat 2019];96(5):570. Available at: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-96-5-570>
  13. Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Rewers A, Strain J, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr* [Internet]. 01 Ekim 2008 [kaynak 05 Mart 2019];153(4):541–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18589447>
  14. Vavilala MS, Marro KI, Richards TL, Roberts JS, Curry P, Pihoker C, et al. Change in mean transit time, apparent diffusion coefficient, and cerebral blood volume during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. Kasım 2011 [kaynak 06 Şubat 2019];12(6):e344-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21516055>
  15. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, DiCarlo J, Neely EK, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* [Internet]. Ağustos 2004 [kaynak 06 Şubat 2019];145(2):164–71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289761>
  16. Watts W, Edge JA. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatr Diabetes* [Internet]. Haziran 2014 [kaynak 06 Şubat 2019];15(4):271–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866063>
  17. Arieff AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas. Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *J Clin Invest* [Internet]. Mart 1973 [kaynak 06 Şubat 2019];52(3):571–83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4685082>
  18. Varela D, Held N, Linas S. Overview of Cerebral Edema During Correction of Hyperglycemic Crises. *Am J Case Rep* [Internet]. 15 Mayıs 2018 [kaynak 06 Şubat 2019];19:562–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29760374>
  19. Brain Trauma Foundation SL, American Association of Neurological Surgeons RM, Congress of Neurological Surgeons J, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS FF, Bratton SL, Chestnut RM, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VII. Intracranial pressure monitoring technology. *J Neurotrauma* [Internet]. Mayıs 2007 [kaynak 06 Şubat 2019];24 Suppl 1(supplement 1):S45-54. Available at: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/neu.2007.9989>
  20. Bergmann KR, Milner DM, Voulgaropoulos C, Cutler GJ, Kharbanda AB. Optic Nerve Sheath Diameter Measurement During Diabetic Ketoacidosis: A Pilot Study. *West J Emerg Med* [Internet]. Eylül 2016 [kaynak 06 Şubat 2019];17(5):531–41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27625716>

21. Girisgin AS, Kalkan E, Kocak S, Cander B, Gul M, Semiz M. The role of optic nerve ultrasonography in the diagnosis of elevated intracranial pressure. *Emerg Med J* [Internet]. Nisan 2007 [kaynak 11 Şubat 2019];24(4):251–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17384377>
22. Frumin E, Schlang J, Wiechmann W, Hata S, Rosen S, Anderson C, et al. Prospective Analysis of Single Operator Sonographic Optic Nerve Sheath Diameter Measurement for Diagnosis of Elevated Intracranial Pressure. *West J Emerg Med* [Internet]. 2014 [kaynak 11 Şubat 2019];15(2):217–20. Available at: <http://escholarship.org/uc/item/8vt4w7b6>
23. Kristiansson H, Nissborg E, Bartek J, Andresen M, Reinstrup P, Romner B. Measuring elevated intracranial pressure through noninvasive methods: a review of the literature. *J Neurosurg Anesthesiol* [Internet]. Ekim 2013 [kaynak 11 Şubat 2019];25(4):372–85. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00008506-201310000-00002>
24. Hansen H, Helmke K. The subarachnoid space surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerve sheath. *Surg Radiol Anat* [Internet]. Aralık 1996 [kaynak 11 Şubat 2019];18(4):323–8. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/BF01627611>
25. Hayreh SS. The Sheath of the Optic Nerve. *Ophthalmologica* [Internet]. 1984 [kaynak 11 Şubat 2019];189(1–2):54–63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6472807>
26. Moretti R, Pizzi B. Ultrasonography of the optic nerve in neurocritically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. Temmuz 2011 [kaynak 11 Şubat 2019];55(6):644–52. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-6576.2011.02432.x>
27. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigué B, Duranteau J, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med* [Internet]. 20 Eylül 2007 [kaynak 11 Şubat 2019];33(10):1704–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17668184>
28. Soldatos T, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emerg Med J* [Internet]. 01 Eylül 2009 [kaynak 11 Şubat 2019];26(9):630–4. Available at: <http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emj.2008.058453>
29. Szmygel Ł, Kosiak W, Zorena K, Myśliwiec M. Optic Nerve and Cerebral Edema in the Course of Diabetic Ketoacidosis. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2016 [kaynak 06 Şubat 2019];14(8):784–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26915420>
30. Hansen G, Sellers EAC, Beer DL, Vallance JK, Clark I. Optic Nerve Sheath Diameter Ultrasonography in Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis. *Can J Diabetes* [Internet]. Nisan 2016 [kaynak 11 Şubat 2019];40(2):126–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26704639>
31. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Kasım 2003 [kaynak 12 Şubat 2019];26(11):3160–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14578255>

32. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Ocak 2010 [kaynak 12 Şubat 2019];33 Suppl 1(Supplement\_1):S62-9. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc10-S062>
33. Mellitus\* TEC on the D and C of D. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Temmuz 1997 [kaynak 06 Şubat 2019];20(7):1183–97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203460>
34. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* [Internet]. 08 Ocak 2018 [kaynak 12 Şubat 2019];41(Suppl 1):S13–27. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-S002>
35. TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ [Internet]. C. 29. [kaynak 12 Şubat 2019]. 2098 s. Available at: <http://www.temd.org.tr>
36. Duncan GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 01 Mayıs 2006 [kaynak 13 Şubat 2019];160(5):523–8. Available at: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.160.5.523>
37. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* [Internet]. Mayıs 2000 [kaynak 13 Şubat 2019];136(5):664–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10802501>
38. Lipton RB, Drum M, Burnet D, Rich B, Cooper A, Baumann E, et al. Obesity at the onset of diabetes in an ethnically diverse population of children: what does it mean for epidemiologists and clinicians? *Pediatrics* [Internet]. 01 Mayıs 2005 [kaynak 13 Şubat 2019];115(5):e553-60. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-1448>
39. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, D'Agostino RB, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* [Internet]. 01 Ekim 2006 [kaynak 13 Şubat 2019];118(4):1510–8. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-0690>
40. Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T. Epidemiology of childhood type I diabetes in Sudan, 1987-1990. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Kasım 1992 [kaynak 13 Şubat 2019];15(11):1556–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468286>
41. Durruty P, Ruiz F, Garcia de los Rios M. Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). *Diabetologia* [Internet]. Aralık 1979 [kaynak 13 Şubat 2019];17(6):357–60. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/BF01236269>
42. Felner EI, Klitz W, Ham M, Lazaro AM, Stastny P, Dupont B, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* [Internet]. Aralık 2005 [kaynak 13 Şubat 2019];6(4):213–20.

Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-543X.2005.00132.x>

43. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group TWG for the, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Imperatore G, Johansen JM, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* [Internet]. 27 Haziran 2007 [kaynak 13 Şubat 2019];297(24):2716–24. Available at: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.297.24.2716>
44. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* [Internet]. 07 Mayıs 2014 [kaynak 13 Şubat 2019];311(17):1778–86. Available at: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.3201>
45. Leslie RDG, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Mayıs 2006 [kaynak 14 Şubat 2019];91(5):1654–9. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2005-1623>
46. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Aralık 2009 [kaynak 14 Şubat 2019];94(12):4635–44. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2009-1120>
47. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Temmuz 2014 [kaynak 12 Şubat 2019];37(7):2034–54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935775>
48. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 16 Nisan 2009 [kaynak 13 Şubat 2019];360(16):1646–54. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0808284>
49. Concannon P, Onengut-Gumuscu S, Todd JA, Smyth DJ, Pociot F, Bergholdt R, et al. A human type 1 diabetes susceptibility locus maps to chromosome 21q22.3. *Diabetes* [Internet]. 01 Ekim 2008 [kaynak 13 Şubat 2019];57(10):2858–61. Available at: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db08-0753>
50. Lowe CE, Cooper JD, Brusko T, Walker NM, Smyth DJ, Bailey R, et al. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet* [Internet]. 05 Eylül 2007 [kaynak 13 Şubat 2019];39(9):1074–82. Available at: <http://www.nature.com/doi/abs/10.1038/ng2102>
51. Hakonarson H, Grant SFA, Bradfield JP, Marchand L, Kim CE, Glessner JT, et al. A genome-wide association study identifies KIAA0350 as a type 1 diabetes gene. *Nature* [Internet]. 02 Ağustos 2007 [kaynak 13 Şubat 2019];448(7153):591–4. Available at: <http://www.nature.com/articles/nature06010>
52. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* [Internet]. 06 Temmuz 2007 [kaynak 13 Şubat 2019];39(7):857–64. Available at: <http://www.nature.com/articles/ng2068>

53. Wellcome Trust Case Control Consortium PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* [Internet]. 07 Haziran 2007 [kaynak 13 Şubat 2019];447(7145):661–78. Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature05911>
54. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet* [Internet]. 14 Haziran 2006 [kaynak 13 Şubat 2019];38(6):617–9. Available at: <http://www.nature.com/articles/ng1800>
55. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Ekim 1999 [kaynak 13 Şubat 2019];22(10):1698–702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10526738>
56. Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW. Diabetes mellitus due to viruses? some recent developments. *Diabetologia* [Internet]. Ağustos 1993 [kaynak 13 Şubat 2019];36(8):687–95. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/BF00401138>
57. Dotta F, Censini S, van Halteren AGS, Marselli L, Masini M, Dionisi S, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 20 Mart 2007 [kaynak 13 Şubat 2019];104(12):5115–20. Available at: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0700442104>
58. King ML, Shaikh A, Bidwell D, Voller A, Banatvala JE. Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type I) diabetes mellitus. *Lancet* (London, England) [Internet]. 25 Haziran 1983 [kaynak 13 Şubat 2019];1(8339):1397–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6134178>
59. Ziegler A-G, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* [Internet]. 01 Ekim 2003 [kaynak 13 Şubat 2019];290(13):1721–8. Available at: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.290.13.1721>
60. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* [Internet]. 01 Ekim 2003 [kaynak 13 Şubat 2019];290(13):1713–20. Available at: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.290.13.1713>
61. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylönen K, Räsänen L, Aro A, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* [Internet]. Nisan 1994 [kaynak 13 Şubat 2019];37(4):381–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8063039>
62. Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia* [Internet]. 24 Mayıs 1997 [kaynak 13 Şubat 2019];40(5):550–6. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s001250050714>

63. Sonmez B, Bozkurt B, Atmaca A, Irkeç M, Orhan M, Aslan U. Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea* [Internet]. 01 Temmuz 2005 [kaynak 13 Şubat 2019];24(5):531–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968156>
64. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Temmuz 1989 [kaynak 13 Şubat 2019];12(7):464–74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2758951>
65. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The Evolving Diabetes Burden in the United States. *Ann Intern Med* [Internet]. 01 Haziran 2004 [kaynak 13 Şubat 2019];140(11):945. Available at: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-140-11-200406010-00035>
66. Sullivan PW, Morrao EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000–2002. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Temmuz 2005 [kaynak 13 Şubat 2019];28(7):1599–603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983307>
67. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* [Internet]. Mart 1991 [kaynak 14 Şubat 2019];14(3):173–94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2044434>
68. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet (London, England)* [Internet]. Nisan 2005 [kaynak 13 Şubat 2019];365(9467):1333–46. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360561032X>
69. Robertson RP. Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis. *J Lab Clin Med* [Internet]. Mayıs 1995 [kaynak 14 Şubat 2019];125(5):560–4; discussion 565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7738421>
70. Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* [Internet]. 01 Ağustos 1994 [kaynak 14 Şubat 2019];43(8):1066–84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8039601>
71. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* [Internet]. 01 Kasım 1994 [kaynak 14 Şubat 2019];94(5):1714–21. Available at: <http://www.jci.org/articles/view/117518>
72. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 27 Haziran 2009 [kaynak 14 Şubat 2019];373(9682):2215–21. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360960619X>

73. Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, Yoshida A, Takeuchi M, Marth JD. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell* [Internet]. 29 Aralık 2005 [kaynak 14 Şubat 2019];123(7):1307–21. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867405011712>
74. Thorens B. A toggle for type 2 diabetes? *N Engl J Med* [Internet]. 13 Nisan 2006 [kaynak 14 Şubat 2019];354(15):1636–8. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcibr060422>
75. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, Vasanji Z, et al. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med* [Internet]. 18 Mart 2007 [kaynak 14 Şubat 2019];13(3):340–7. Available at: <http://www.nature.com/articles/nm1546>
76. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care* [Internet]. Ağustos 1998 [kaynak 14 Şubat 2019];21 Suppl 2:B1-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9841138>
77. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Ocak 2019 [kaynak 14 Şubat 2019];42(Supplement 1):S13–28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559228>
78. Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org). SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 01 Mayıs 2018 [kaynak 14 Şubat 2019];218(5):B2–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29409848>
79. Philipson EH, Super DM. Gestational diabetes mellitus: Does it recur in subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 01 Haziran 1989 [kaynak 14 Şubat 2019];160(6):1324–31. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000293788990851X>
80. Varner MW, Rice MM, Landon MB, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Cardiometabolic Disorders. *Obstet Gynecol* [Internet]. Şubat 2017 [kaynak 15 Şubat 2019];129(2):273–80. Available at: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201702000-00006>
81. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Kasım 2010 [kaynak 15 Şubat 2019];203(5):467.e1-6. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937810006757>
82. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and Risk Factors for Recurrence of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Nisan 2001 [kaynak 15 Şubat 2019];24(4):659–62. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/content/24/4/659.long>
83. Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Aralık 1996 [kaynak 15 Şubat 2019];19(12):1348–50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8941462>



84. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Temmuz 2009 [kaynak 15 Şubat 2019];32(7):1335–43. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc09-9032>
85. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA, American Diabetes Association. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Mayıs 2006 [kaynak 15 Şubat 2019];29(5):1150–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644656>
86. White NH. DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 01 Aralık 2000 [kaynak 15 Şubat 2019];29(4):657–82. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852905701584?via%3Dihub>
87. Philippe J. Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 15 Ağustos 1991 [kaynak 15 Şubat 2019];88(16):7224–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651499>
88. Diamond MP, Hallarman L, Starick-Zych K, Jones TW, Connolly-Howard M, Tamborlane W V, et al. Suppression of counterregulatory hormone response to hypoglycemia by insulin per se. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Haziran 1991 [kaynak 15 Şubat 2019];72(6):1388–90. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-72-6-1388>
89. Unger RH, Orci L. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology (first two parts). *N Engl J Med* [Internet]. 18 Haziran 1981 [kaynak 15 Şubat 2019];304(25):1518–24. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198106183042504>
90. Barnes AJ, Bloom SR, Goerge K, Alberti GM, Smythe P, Alford FP, et al. Ketoacidosis in pancreatectomized man. *N Engl J Med* [Internet]. 02 Haziran 1977 [kaynak 15 Şubat 2019];296(22):1250–3. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197706022962202>
91. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Mart 1972 [kaynak 15 Şubat 2019];51(2):73–94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5013637>
92. Hillman K. Fluid resuscitation in diabetic emergencies--a reappraisal. *Intensive Care Med* [Internet]. 1987 [kaynak 16 Şubat 2019];13(1):4–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3104431>
93. Lorber D. Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* [Internet]. Ocak 1995 [kaynak 16 Şubat 2019];79(1):39–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7808094>
94. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. Aralık 2000 [kaynak 16 Şubat 2019];29(4):683–705, V. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11149157>
95. Chupin M, Charbonnel B, Chupin F. C-peptide blood levels in keto-acidosis and in hyperosmolar non-ketotic diabetic coma. *Acta Diabetol Lat* [Internet]. [kaynak 16 Şubat

- 2019];18(2):123–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6787828>
96. Foster DW. Banting lecture 1984. From glycogen to ketones--and back. *Diabetes* [Internet]. Aralık 1984 [kaynak 16 Şubat 2019];33(12):1188–99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6094292>
97. Miles JM, Haymond MW, Nissen SL, Gerich JE. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess, and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. *J Clin Invest* [Internet]. Haziran 1983 [kaynak 16 Şubat 2019];71(6):1554–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6134753>
98. Owen OE, Trapp VE, Skutches CL, Mozzoli MA, Hoeldtke RD, Boden G, et al. Acetone metabolism during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* [Internet]. Mart 1982 [kaynak 16 Şubat 2019];31(3):242–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6818074>
99. ZIERLER KL, RABINOWITZ D. EFFECT OF VERY SMALL CONCENTRATIONS OF INSULIN ON FOREARM METABOLISM. PERSISTENCE OF ITS ACTION ON POTASSIUM AND FREE FATTY ACIDS WITHOUT ITS EFFECT ON GLUCOSE. *J Clin Invest* [Internet]. 01 Mayıs 1964 [kaynak 16 Şubat 2019];43(5):950–62. Available at: <http://www.jci.org/articles/view/104981>
100. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Ocak 1977;56(1):38—54. Available at: <http://europepmc.org/abstract/MED/401925>
101. Latif KA, Freire AX, Kitabchi AE, Umpierrez GE, Qureshi N. The use of alkali therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* [Internet]. Kasım 2002 [kaynak 16 Şubat 2019];25(11):2113–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401775>
102. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* [Internet]. Aralık 1999 [kaynak 16 Şubat 2019];27(12):2690–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10628611>
103. Adrogué HJ, Wilson H, Boyd AE, Suki WN, Eknayan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 23 Aralık 1982 [kaynak 16 Şubat 2019];307(26):1603–10. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198212233072603>
104. Adrogué HJ, Eknayan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* [Internet]. Nisan 1984 [kaynak 16 Şubat 2019];25(4):591–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6434787>
105. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia--calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* [Internet]. 18 Ekim 1973 [kaynak 16 Şubat 2019];289(16):843–4. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197310182891607>
106. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* [Internet]. 01 Nisan 1999 [kaynak 16 Şubat 2019];106(4):399–403. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934399000558>
107. Emmett M. Case 6: Diabetes and Acidosis. In: *NephSAP: Nephrology Self-Assessment Program: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disturbances*, Sterns RH, Emmett M (Eds), The American Society of Nephrology 2013. Vol 12, No 3, p.191. [Internet]. [kaynak 17 Şubat 2019].

Available at: <https://www.asn-online.org/education/nephsoap/volume.aspx?v=12>

108. Abramson E, Arky R. Diabetic acidosis with initial hypokalemia. Therapeutic implications. *JAMA* [Internet]. 02 Mayıs 1966 [kaynak 17 Şubat 2019];196(5):401–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5952215>
109. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* [Internet]. Mayıs 1978 [kaynak 17 Şubat 2019];88(5):681–95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/417652>
110. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknayan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Mayıs 1986 [kaynak 17 Şubat 2019];65(3):163–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3084904>
111. Atchley DW, Loeb RF, Richards DW, Benedict EM, Driscoll ME. ON DIABETIC ACIDOSIS: A Detailed Study of Electrolyte Balances Following the Withdrawal and Reestablishment of Insulin Therapy. *J Clin Invest* [Internet]. 01 Mart 1933 [kaynak 17 Şubat 2019];12(2):297–326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16694129>
112. Shanmugam N, Reddy MA, Guha M, Natarajan R. High glucose-induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells. *Diabetes* [Internet]. 01 Mayıs 2003 [kaynak 17 Şubat 2019];52(5):1256–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716761>
113. Luo P, Wang M-H. Eicosanoids,  $\beta$ -cell function, and diabetes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* [Internet]. 01 Ağustos 2011 [kaynak 17 Şubat 2019];95(1–4):1–10. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1098882311000414?via%3Dihub>
114. McRae JR, Day RP, Metz SA, Halter JB, Ensink JW, Robertson RP. Prostaglandin E2 metabolite levels during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* [Internet]. 01 Ağustos 1985 [kaynak 17 Şubat 2019];34(8):761–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3926565>
115. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. Longo DL, editör. *N Engl J Med* [Internet]. 25 Temmuz 2013 [kaynak 17 Şubat 2019];369(4):362–72. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1215228>
116. Dunning BE, Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev* [Internet]. Mayıs 2007 [kaynak 17 Şubat 2019];28(3):253–83. Available at: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/er.2006-0026>
117. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* [Internet]. 01 Aralık 2008 [kaynak 17 Şubat 2019];57(12):3169–76. Available at: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db08-1084>
118. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest* [Internet]. 01 Haziran 2006 [kaynak 19 Şubat 2019];116(6):1470–3. Available at: <http://www.jci.org/cgi/doi/10.1172/JCI28735>
119. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Advanced Type 2 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 01 Mart 2002 [kaynak 19 Şubat 2019];51(3):724–33.

Available at: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/51/3/724.long>

120. Gosmanov NR, Szoke E, Israelian Z, Smith T, Cryer PE, Gerich JE, et al. Role of the decrement in intraislet insulin for the glucagon response to hypoglycemia in humans. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Mayıs 2005 [kaynak 19 Şubat 2019];28(5):1124–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855577>
121. Raju B, Cryer PE. Loss of the decrement in intraislet insulin plausibly explains loss of the glucagon response to hypoglycemia in insulin-deficient diabetes: documentation of the intraislet insulin hypothesis in humans. *Diabetes* [Internet]. Mart 2005 [kaynak 19 Şubat 2019];54(3):757–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734853>
122. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* [Internet]. 01 Şubat 1991 [kaynak 19 Şubat 2019];40(2):223–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991573>
123. Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, Perriello G, Ventura MM, Benedetti MM, et al. A reliable and reproducible test for adequate glucose counterregulation in type I diabetes mellitus. *Diabetes* [Internet]. 01 Ağustos 1984 [kaynak 19 Şubat 2019];33(8):732–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378698>
124. White NH, Skor DA, Cryer PE, Levandoski LA, Bier DM, Santiago J V. Identification of Type I Diabetic Patients at Increased Risk for Hypoglycemia during Intensive Therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 03 Mart 1983 [kaynak 19 Şubat 2019];308(9):485–91. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198303033080903>
125. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* [Internet]. Nisan 2008 [kaynak 19 Şubat 2019];25(4):501–4. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2008.02413.x>
126. Raju B, Arbelaez AM, Breckenridge SM, Cryer PE. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes: an assessment of preventive bedtime treatments. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Haziran 2006 [kaynak 19 Şubat 2019];91(6):2087–92. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2005-2798>
127. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Kasım 2014 [kaynak 26 Şubat 2019];37(11):3124–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342831>
128. Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Med Clin North Am* [Internet]. Temmuz 2004 [kaynak 26 Şubat 2019];88(4):1063–84, xii. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712504000604>
129. Randall L, Begovic J, Hudson M, Smiley D, Peng L, Pitre N, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Eylül 2011 [kaynak 27 Şubat 2019];34(9):1891–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775761>

130. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* [Internet]. [kaynak 27 Şubat 2019];6(6):495–502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1765864>
131. Wachtel TJ. The Diabetic Hyperosmolar State. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 01 Kasım 1990 [kaynak 27 Şubat 2019];6(4):797–806. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749069018305810>
132. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Prognostic Factors in the Diabetic Hyperosmolar State. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 01 Ağustos 1987 [kaynak 27 Şubat 2019];35(8):737–41. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1987.tb06351.x>
133. Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. KETOTIC HYPEROSMOLAR COMA. *Lancet* [Internet]. 22 Eylül 1973 [kaynak 27 Şubat 2019];302(7830):635–9. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673673924781>
134. Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar Coma: Cellular Dehydration and the Serum Sodium Concentration. *Ann Intern Med* [Internet]. 01 Haziran 1989 [kaynak 27 Şubat 2019];110(11):855. Available at: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-110-11-855>
135. Nyenwe EA, Razavi LN, Kitabchi AE, Khan AN, Wan JY. Acidosis: the prime determinant of depressed sensorium in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Ağustos 2010 [kaynak 27 Şubat 2019];33(8):1837–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20484127>
136. Maccario M. Neurological Dysfunction Associated With Nonketotic Hyperglycemia. *Arch Neurol* [Internet]. 01 Kasım 1968 [kaynak 27 Şubat 2019];19(5):525–34. Available at: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=568507>
137. Guisado R, Arief AI. Neurologic manifestations of diabetic comas: correlation with biochemical alterations in the brain. *Metabolism* [Internet]. 01 Mayıs 1975 [kaynak 27 Şubat 2019];24(5):665–79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/805337>
138. Lavin PJM. Hyperglycemic hemianopia: a reversible complication of non-ketotic hyperglycemia. *Neurology* [Internet]. 23 Ağustos 2005 [kaynak 27 Şubat 2019];65(4):616–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116129>
139. Harden CL, Rosenbaum DH, Daras M. Hyperglycemia Presenting with Occipital Seizures. *Epilepsia* [Internet]. 01 Nisan 1991 [kaynak 27 Şubat 2019];32(2):215–20. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1991.tb05247.x>
140. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of Diabetic Ketoacidosis in Older versus Younger Adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 01 Kasım 1992 [kaynak 27 Şubat 2019];40(11):1100–4. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01797.x>
141. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care* [Internet]. 01 Mart 2002 [kaynak 27 Şubat 2019];17(1):63–7. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944102700403>

142. Beigelman PM. Potassium in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* [Internet]. Nisan 1973 [kaynak 27 Şubat 2019];54(4):419–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4633105>
143. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Temmuz 2009 [kaynak 27 Şubat 2019];32(7):1164–9. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc09-0169>
144. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* [Internet]. 01 Kasım 1988 [kaynak 27 Şubat 2019];37(11):1470–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3141236>
145. Brown PM, Tompkins C V, Juul S, Sönksen PH. Mechanism of action of insulin in diabetic patients: a dose-related effect on glucose production and utilisation. *Br Med J* [Internet]. 13 Mayıs 1978 [kaynak 27 Şubat 2019];1(6122):1239–42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/647213>
146. Rosenthal NR, Barrett EJ. An assessment of insulin action in hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Mart 1985 [kaynak 27 Şubat 2019];60(3):607–10. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-60-3-607>
147. Page MM, Alberti KG, Greenwood R, Gumaa KA, Hockaday TD, Lowy C, et al. Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *Br Med J* [Internet]. 29 Haziran 1974 [kaynak 27 Şubat 2019];2(5921):687–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4855253>
148. Padilla AJ, Loeb JN. “Low-dose” versus “high-dose” insulin regimens in the management of uncontrolled diabetes. A survey. *Am J Med* [Internet]. Aralık 1977 [kaynak 27 Şubat 2019];63(6):843–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/415606>
149. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* [Internet]. 01 Kasım 2008 [kaynak 27 Şubat 2019];31(11):2081–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18694978>
150. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes* [Internet]. 01 Haziran 1979 [kaynak 27 Şubat 2019];28(6):577–84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/109338>
151. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Ocak 2001 [kaynak 28 Şubat 2019];24(1):131–53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11194218>

152. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* [Internet]. Ağustos 2004 [kaynak 28 Şubat 2019];27(8):1873–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277410>
153. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, Cuervo R, Park L, X. Freire A, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* [Internet]. 01 Eylül 2004 [kaynak 28 Şubat 2019];117(5):291–6. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934304003560>
154. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic Ketoacidosis: Low-Dose Insulin Therapy by Various Routes. *N Engl J Med* [Internet]. 04 Ağustos 1977 [kaynak 28 Şubat 2019];297(5):238–41. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197708042970502>
155. NARINS RG, COHEN JJ. Bicarbonate Therapy for Organic Acidosis: The Case for Its Continued Use. *Ann Intern Med* [Internet]. 01 Nisan 1987 [kaynak 28 Şubat 2019];106(4):615. Available at: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-106-4-615>
156. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 04 Ekim 2012 [kaynak 28 Şubat 2019];8(10):589–601. Available at: <http://www.nature.com/articles/nrneph.2012.186>
157. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* [Internet]. Mayıs 1972 [kaynak 28 Şubat 2019];1(5):375–89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4599247>
158. Fraley DS, Adler S. Correction of hyperkalemia by bicarbonate despite constant blood pH. *Kidney Int* [Internet]. Kasım 1977 [kaynak 28 Şubat 2019];12(5):354–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24132>
159. MORRIS LR, MURPHY MB, KITABCHI AE. Bicarbonate Therapy in Severe Diabetic Ketoacidosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 01 Aralık 1986 [kaynak 28 Şubat 2019];105(6):836. Available at: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-105-6-836>
160. Lever E, Jaspán JB. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* [Internet]. 01 Ağustos 1983 [kaynak 28 Şubat 2019];75(2):263–8. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934383912032>
161. Hale PJ, Crase J, Nattrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 20 Ekim 1984 [kaynak 28 Şubat 2019];289(6451):1035–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6091840>
162. Okuda Y, Adrogué HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Ocak 1996 [kaynak 28 Şubat 2019];81(1):314–20. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.81.1.8550770>
163. Middleton P, Kelly A-M, Brown J, Robertson M. Agreement between arterial and central venous values for pH, bicarbonate, base excess, and lactate. *Emerg Med J* [Internet]. 01 Ağustos 2006 [kaynak 28 Şubat 2019];23(8):622–4. Available at:

<http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emj.2006.035915>

164. Loh TP, Saw S, Sethi SK. Bedside monitoring of blood ketone for management of diabetic ketoacidosis: proceed with care. *Diabet Med* [Internet]. Haziran 2012 [kaynak 28 Şubat 2019];29(6):827–8. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2011.03490.x>
165. Sulway MJ, Malins JM. ACETONE IN DIABETIC KETOACIDOSIS. *Lancet* [Internet]. 10 Ekim 1970 [kaynak 28 Şubat 2019];296(7676):736–40. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673670902187>
166. Reichard GA, Skutches CL, Hoeldtke RD, Owen OE. Acetone metabolism in humans during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* [Internet]. 01 Haziran 1986 [kaynak 28 Şubat 2019];35(6):668–74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3086164>
167. OH MS, CARROLL HJ, GOLDSTEIN DA, FEIN IA. Hyperchloremic Acidosis During the Recovery Phase of Diabetic Ketosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 01 Aralık 1978 [kaynak 28 Şubat 2019];89(6):925. Available at: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-89-6-925>
168. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron* [Internet]. 1990 [kaynak 28 Şubat 2019];54(1):1–6. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/185800>
169. KITABCHI AE, AYYAGARI V, GUERRA SMO. The Efficacy of Low-Dose Versus Conventional Therapy of Insulin for Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 01 Haziran 1976 [kaynak 28 Şubat 2019];84(6):633. Available at: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-84-6-633>
170. Powner D, Snyder J V., Grenvik A. Altered Pulmonary Capillary Permeability Complicating Recovery from Diabetic Ketoacidosis. *Chest* [Internet]. 01 Ağustos 1975 [kaynak 02 Mart 2019];68(2):253–6. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216528785>
171. Sprung CL, Rackow EC, Fein IA. Pulmonary Edema. *Chest* [Internet]. 01 Mayıs 1980 [kaynak 02 Mart 2019];77(5):687–8. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216349182>
172. Brun-Buisson CJ, Bonnet F, Bergeret S, Lemaire F, Rapin M. Recurrent high-permeability pulmonary edema associated with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* [Internet]. Ocak 1985 [kaynak 02 Mart 2019];13(1):55–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3917389>
173. 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* [Internet]. Mayıs 2005 [kaynak 04 Mart 2019];146(5):688–92. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347604012168>
174. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* [Internet]. 18 Eylül 2006 [kaynak 04 Mart 2019];49(9):2002–9. Available at:



<http://link.springer.com/10.1007/s00125-006-0363-8>

175. 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 Pediatr* [Internet]. 01 Aralık 2002 [kaynak 04 Mart 2019];141(6):793–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461495>
176. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* [Internet]. 01 Temmuz 2001 [kaynak 05 Mart 2019];85(1):16–22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420189>
177. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Wolfsdorf JI. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 02 Mayıs 1985 [kaynak 05 Mart 2019];312(18):1147–51. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198505023121803>
178. Hoffman WH, Steinhart CM, el Gammal T, Steele S, Cuadrado AR, Morse PK. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 01 Temmuz 1988 [kaynak 05 Mart 2019];9(4):733–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3135717>
179. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 01 Nisan 2006 [kaynak 05 Mart 2019];7(2):75–80. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-543X.2006.00156.x>
180. Cato MA, Mauras N, Mazaika P, Kollman C, Cheng P, Aye T, et al. Longitudinal Evaluation of Cognitive Functioning in Young Children with Type 1 Diabetes over 18 Months. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 20 Mart 2016 [kaynak 05 Mart 2019];22(3):293–302. Available at: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S1355617715001289](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1355617715001289)
181. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* [Internet]. 22 Haziran 2014 [kaynak 05 Mart 2019];37(6):1554–62. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc13-1904>
182. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, Demaster DM, Glaser NS. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* [Internet]. 01 Ocak 2010 [kaynak 05 Mart 2019];156(1):109–14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833353>
183. Antenor-Dorsey JA V, Meyer E, Rutlin J, Perantie DC, White NH, Arbelaez AM, et al. White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes. *Diabetes* [Internet]. 01 Şubat 2013 [kaynak 05 Mart 2019];62(2):581–9. Available at: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db12-0696>
184. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr* [Internet]. 01 Temmuz 1990 [kaynak 05 Mart 2019];117(1 Pt 1):22–31. Available at:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2115081>
185. Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* [Internet]. 01 Temmuz 1988 [kaynak 05 Mart 2019];113(1 Pt 1):10–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133455>
  186. Durr JA, Hoffman WH, Sklar AH, el Gammal T, Steinhart CM. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes* [Internet]. 01 Mayıs 1992 [kaynak 05 Mart 2019];41(5):627–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568533>
  187. Silver SM, Clark EC, Schroeder BM, Sterns RH. Pathogenesis of cerebral edema after treatment of diabetic ketoacidosis. *Kidney Int* [Internet]. Nisan 1997 [kaynak 05 Mart 2019];51(4):1237–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9083292>
  188. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 14 Haziran 2018 [kaynak 05 Mart 2019];378(24):2275–87. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716816>
  189. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* [Internet]. Ekim 1999 [kaynak 06 Mart 2019];81(4):318–23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10490436>
  190. Glasgow AM. Devastating cerebral edema in diabetic ketoacidosis before therapy. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Ocak 1991 [kaynak 06 Mart 2019];14(1):77–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1899369>
  191. Couch RM, Acott PD, Wong GW. Early onset fatal cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Ocak 1991 [kaynak 06 Mart 2019];14(1):78–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1899370>
  192. Glaser NS, Tancredi DJ, Marcin JP, Caltagirone R, Lee Y, Murphy C, et al. Cerebral hyperemia measured with near infrared spectroscopy during treatment of diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr* [Internet]. Ekim 2013 [kaynak 06 Mart 2019];163(4):1111–6. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347613007063>
  193. Neumann-Haefelin T, Moseley ME, Albers GW. New magnetic resonance imaging methods for cerebrovascular disease: Emerging clinical applications. *Ann Neurol* [Internet]. 01 Mayıs 2000 [kaynak 06 Mart 2019];47(5):559–70. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/1531-8249%28200005%2947%3A5%3C559%3A%3AAID-ANA2%3E3.0.CO%3B2-S>
  194. Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph* [Internet]. 01 Temmuz 2001 [kaynak 06 Mart 2019];25(4):299–326. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895611100000835?via%3Dihub>
  195. Glaser N, Yuen N, Anderson SE, Tancredi DJ, O'Donnell ME. Cerebral metabolic alterations in rats with diabetic ketoacidosis: effects of treatment with insulin and intravenous fluids and effects of bumetanide. *Diabetes* [Internet]. 01 Mart 2010 [kaynak 06 Mart 2019];59(3):702–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677509>

196. Hoffman WH, Stamatovic SM, Andjelkovic A V. Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res* [Internet]. 13 Şubat 2009 [kaynak 06 Mart 2019];1254:138–48. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899308029041?via%3Dihub>
197. Hoffman WH, Artlett CM, Zhang W, Kreipke CW, Passmore GG, Rafols JA, et al. Receptor for advanced glycation end products and neuronal deficit in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res* [Internet]. 31 Ekim 2008 [kaynak 06 Mart 2019];1238:154–62. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899308020362?via%3Dihub>
198. Hoffman WH, Andjelkovic A V., Zhang W, Passmore GG, Sima AAF. Insulin and IGF-1 receptors, nitrotyrosin and cerebral neuronal deficits in two young patients with diabetic ketoacidosis and fatal brain edema. *Brain Res* [Internet]. 09 Temmuz 2010 [kaynak 06 Mart 2019];1343:168–77. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000689931000939X?via%3Dihub>
199. Ma L, Roberts JS, Pihoker C, Richards TL, Shaw DWW, Marro KI, et al. Transcranial Doppler-based assessment of cerebral autoregulation in critically ill children during diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. Ekim 2014 [kaynak 06 Mart 2019];15(8):742–9. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00130478-201410000-00008>
200. Hoffman WH, Pluta RM, Fisher AQ, Wagner MB, Yanovski JA. Transcranial doppler ultrasound assessment of intracranial hemodynamics in children with diabetic ketoacidosis. *J Clin Ultrasound* [Internet]. 01 Kasım 1995 [kaynak 06 Mart 2019];23(9):517–23. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcu.1870230903>
201. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes* [Internet]. Ağustos 2004 [kaynak 06 Mart 2019];53(8):2079–86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277389>
202. Omatsu T, Cepinskas G, Clarson C, Patterson EK, Alharfi IM, Summers K, et al. CXCL1/CXCL8 (GRO $\alpha$ /IL-8) in human diabetic ketoacidosis plasma facilitates leukocyte recruitment to cerebrovascular endothelium in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Mayıs 2014 [kaynak 06 Mart 2019];306(9):E1077-84. Available at: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00659.2013>
203. Hoffman WH, Passmore GG, Hannon DW, Talor M V, Fox P, Brailer C, et al. Increased systemic Th17 cytokines are associated with diastolic dysfunction in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. Unutmaz D, editör. *PLoS One* [Internet]. 27 Ağustos 2013 [kaynak 06 Mart 2019];8(8):e71905. Available at: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0071905>
204. Hoffman WH, Burek CL, Waller JL, Fisher LE, Khichi M, Mellick LB. Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment. *Clin Immunol* [Internet]. 01 Eylül 2003 [kaynak 06 Mart

- 2019];108(3):175–81. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166160300144X?via%3Dihub>
205. Bureau MA, Bégin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr* [Internet]. 01 Haziran 1980 [kaynak 06 Mart 2019];96(6):968–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6768868>
206. Komut E, Kozacı N, Sönmez BM, Yılmaz F, Komut S, Yıldırım ZN, ve ark. Bedside sonographic measurement of optic nerve sheath diameter as a predictor of intracranial pressure in ED. *Am J Emerg Med* [Internet]. 01 Haziran 2016 [kaynak 17 Mart 2019];34(6):963–7. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675716000899?via%3Dihub>
207. Blaivas M, Theodoro D, Sierzenski PR. Elevated Intracranial Pressure Detected by Bedside Emergency Ultrasonography of the Optic Nerve Sheath. *Acad Emerg Med* [Internet]. 01 Nisan 2003 [kaynak 22 Mart 2019];10(4):376–81. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1553-2712.2003.tb01352.x>
208. Tsung JW, Blaivas M, Cooper A, Levick NR. A rapid noninvasive method of detecting elevated intracranial pressure using bedside ocular ultrasound: application to 3 cases of head trauma in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 01 Şubat 2005 [kaynak 22 Mart 2019];21(2):94–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699817>
209. Newman WD, Hollman AS, Dutton GN, Carachi R. Measurement of optic nerve sheath diameter by ultrasound: a means of detecting acute raised intracranial pressure in hydrocephalus. *Br J Ophthalmol* [Internet]. Ekim 2002 [kaynak 22 Mart 2019];86(10):1109–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234888>
210. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL. Optic Nerve Ultrasound for the Detection of Raised Intracranial Pressure. *Neurocrit Care* [Internet]. 19 Aralık 2011 [kaynak 22 Mart 2019];15(3):506–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21769456>
211. Cosby KS KJ. *Practical guide to emergency ultrasound*. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2014.
212. Harries A, Shah S, Teismann N, Price D, Nagdev A. Ultrasound assessment of extraocular movements and pupillary light reflex in ocular trauma. *Am J Emerg Med* [Internet]. Ekim 2010 [kaynak 22 Mart 2019];28(8):956–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20887915>
213. Roth KR, Gafni-Pappas G. Unique Method of Ocular Ultrasound Using Transparent Dressings. *J Emerg Med* [Internet]. Haziran 2011 [kaynak 22 Mart 2019];40(6):658–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097508>
214. Roque PJ, Hatch N, Barr L, Wu TS. Bedside Ocular Ultrasound. *Crit Care Clin* [Internet]. Nisan 2014 [kaynak 22 Mart 2019];30(2):227–41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24606775>
215. Hansen G, Vallance JK, Beer DL, Clark I, Sellers EAC. Serial optic nerve sheath diameter ultrasonography during pediatric diabetic ketoacidosis management: A pilot study. *J Diabetes*

- Complications [Internet]. Kasım 2016 [kaynak 11 Şubat 2019];30(8):1600–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27476639>
216. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral Blood Flow and its Pathophysiology in Hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 01 Haziran 1989 [kaynak 14 Mart 2019];2(6\_Pt\_1):486–92. Available at: <https://academic.oup.com/ajh/article/137932/Cerebral>
217. Mahoney CP, Vlcek BW, DelAguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* [Internet]. 01 Ekim 1999 [kaynak 06 Nisan 2019];21(4):721–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10580884>
218. Siwakoti K, Giri S, Kadaria D. Cerebral edema among adults with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome: Incidence, characteristics, and outcomes. *J Diabetes* [Internet]. 01 Şubat 2017 [kaynak 06 Nisan 2019];9(2):208–9. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/1753-0407.12448>
219. Demir TA, Yılmaz F, Sönmez BM, Karadaş MA, Okudan RN, Keskin O. Association of optic nerve sheath diameter measurement with hyponatremia in emergency department. *Am J Emerg Med* [Internet]. 28 Aralık 2018 [kaynak 07 Nisan 2019]; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30622006>

## 8. EKLER

### 8.1. EK – 1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Acil Serviste Hiperglisemi Saptanan Hastalarda Ölçülen Ultrasonografik Optik Sinir Kılıf Çapı Kan Şekeri Regülasyonu Sonrası Ölçümler Arasındaki Farkın Araştırılması”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili:(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uz.Dr.Özlem DİKME			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Koç Üniversitesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz:Tetik İle Yapılan Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	BY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**  
(2011-KAEK-50)

<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	<b>“Acil Serviste Hiperglisemi Saptanan Hastalarda Ölçülen Ultrasonografik Optik Sinir Kılıf Çapı Kan Şekeri Regülasyonu Sonrası Ölçümler Arasındaki Farkın Araştırılması”</b>		
<b>VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU</b>			
	<b>DiĞER:</b>	<input type="checkbox"/>	
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No: 1102</b>	<b>Tarih: 09/11/2017</b>	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	<b>Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA</b>

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Dr.Verda TUNALIGİL	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Müh.MerveCOŞKUN	Biyomedikal	İstanbul İli Fatih Bölgesi Genel Sekr.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Şinasi TAKAK	Şağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA  
İmza:

*Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.*

## 8.2. EK – 2: Form 1 OLGU RAPOR FORMU

Versiyon: V01  
Tarih: 16.10.2017

Hasta dosya numarası:

Yaş:

Cinsiyet:

Tansiyon:

Nabız:

Ateş:

SatO<sub>2</sub>:

Tedavi öncesi sağ göz optik sinir kılıf çapı ve saati:

Tedavi öncesi sol göz optik sinir kılıf çapı ve saati:

Kan şekeri regülasyonu sonrası sağ göz optik sinir kılıf çapı ve saati:

Kan şekeri regülasyonu sonrası sol göz optik sinir kılıf çapı ve saati:

Sodyum:

Potasyum:

Ozmolarite:

pH:

HCO<sub>3</sub>:

İdrarda ketonu:

HgA1c düzeyi:

Kan şekeri regülasyon sonrası ölçülen kan şekeri düzeyi:



## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

**Adı-Soyadı:** Süleyman ALPAR

**Doğum yeri ve tarihi:** Diyarbakır 28.08.1987

**Uyruğu:** T.C.

**Medeni durumu:** Evli

**Askerlik durumu:** Yapılmadı

**İletişim adresi ve telefonu:** Balkan Mah. Hastane Cad. Rumeli Sitesi A Blok No: 34/A Kat:6/11 Görükle/Nilüfer/BURSA **Telefon:** 0531 600 00 10

**Yabancı dili:** İNGİLİZCE

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 2006-2013

Diyarbakır Rekabet Kurumu Cumhuriyet Fen Lisesi 2002-2006

Özel Amid İlköğretim Okulu 2001-2002

Şehit Polis Mehmet Elçin İlköğretim Okulu 1998-2001

Yahya Kemal Beyadlı İlköğretim Okulu 1995-1996

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

### IV- Mesleki Deneyimi

Silivri Toplum Sağlığı Merkezi

Silivri Çanta Sevgi Turgut Aile Sağlığı Merkezi

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

### VII- Bilimsel Etkinlikleri

### VIII- Diğer Bilgiler

Kurslar:

1. Temel – İleri EKG kursu
2. Temel – İleri Ultrason Kursu,
3. Travma Kursu,
4. Kritik Hasta Bakım Kursu,
5. Temel İstatistik Kursu,

Üyelikler: İstanbul Tabib Odası ve Türkiye Acil Tıp Derneği