

T.C.

KONYA ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Rahmi ÖRS

**DIYABETİK KETOASİDOZDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazife ALPTEKİN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK

KONYA

2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR.....	3
1-GİRİŞ ve AMAÇ	5
2-GENEL BİLGİLER.....	7
2.1.DİYABETES MELLİTUS'UN TANIMI.....	7
2.2.DİYABETES MELLİTUS'UN SINIFLANDIRILMASI.....	7
2.3.DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ.....	12
2.4.TİP 1 DİYABETES MELLİTUS.....	14
2.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Tanımı:.....	14
2.4.2.Epidemiyoloji.....	15
2.4.3.Etiyoloji ve Patogenez.....	15
2.4.4. Fizyopatoloji.....	18
2.4.5.Klinik Bulgular.....	19
2.4.6.Tanı.....	21
2.4.7.Tedavi.....	22
2.4.8.Diyabetli hastanın izlenmesi.....	26
2.4.9.Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	27
2.5. DİYABETİK KETOASİDOZ KOMASI.....	31

2.5.1.Diyabetik ketoasidozda klinik prezentasyon	31
2.5.2.Diyabetik ketoasidozda patofizyoloji.....	32
2.5.3.Diyabetik ketoasidozun tedavisi.....	33
2.5.4.Diyabetik ketoasidozlu hastada izlem.....	36
2.5.5.Diyabetik ketoasidozda komplikasyonlar.....	37
2.6.DİYABET VE KETOASİDOZDA GÖRÜLEN KARDİYAK ETKİLER.....	39
2.6.1.Diyabetik kalpte görülen değişiklikler.....	40
2.6.2. Miyokardın kalsiyum alışverişi ve diyabet.....	42
2.6.3. Diyabetik kalpte görülen biyokimyasal ve metabolik değişiklikler.....	42
2.7. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN.....	44
2.7.1.Albümin Kobalt Bağlanma Testi.....	47
3-MATERYAL ve METOD.....	49
4-BULGULAR.....	51
5-TARTIŞMA.....	57
6- ÖZET.....	65
7- SUMMARY.....	66
8- KAYNAKLAR.....	67
9-TEŞEKKÜR.....	75

KISALTMALAR:

DM: Diyabetes mellitus

DKA: Diyabetik ketoasidoz

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin

IDDM: Insulin dependent diyabetes mellitus

MI: Myokard infarktüsü

IMA: İskemi modifiye albumin

OGTT: Oral glikoz tolerans testi

VKİ: Vücut kitle indeksi

FDA: Food and drug administration

DTT: Dithiothretiol

ACB: Albumin kobalt bağlayıcı test

ICAs: Islet cell antibodies

IAA: Insuline auto antibodies

GAD65A: Glutamik asit dekarboksilaz

ICA512A: Transmembran protein tirozin fosfataz

ADA: American diyabetes association

MODY: Maturity onset diyabetes of the young

POEMS: Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati, deri bulguları

MEN: Multipl endokrin neoplazi

DIDMOAD(WOLFRAM): Diabetes Insipitus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness

EURODIAB: Avrupa diyabet çalışma grubu

ISPAD: International society for pediatric and adolescent diyabetes

ARIC: Atherosclerosis risk in communities

GFR: Glomerular filtration rate

NPH: Neutral protamine Hagedorn

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

r: korelasyon katsayısı

TABLolar LİSTESİ:**Sayfa No**

Tablo 1: Diyabetes Mellitusta Tanı Kriterleri (ADA*2012).....	12
Tablo 2: Yaşa Göre Hedeflenen HbA1c Değerleri.....	14
Tablo 3: İnsülin Tipleri ve Özellikleri.....	24
Tablo 4: MI sonrası kardiyak belirteçlerin zamansal kinetiği.....	46
Tablo 5: Diyabetik ketoasidoz ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik özellikleri	51
Tablo 6: Diyabetik ketoasidoz ve kontrol gruplarında laboratuvar ölçümleri.....	52
Tablo 7: Diyabetik ketoasidoz grubunda cinsiyete göre demografik özellikler ve laboratuvar değerleri.....	54
Tablo 8: Diyabetik ketoasidozda başvuru anındaki İMA(İMA1), tedaviden 24 saat sonraki İMA(İMA2) ve kontrol grubu İMA(İMA3) değerleri ile demografik ve laboratuvar parametrelerin korelasyonu.....	56

ŞEKİLLER:

Şekil 1: Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi.....	47
Şekil 2: Diyabetik ketoasidoz grubunda başvuru anında, tedaviden 24 saat sonra ve kontrol grubunda İMA düzeyleri.....	53

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucunda protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabet, yaşam biçimi değişiklikleri gerektiren, uzun dönemde vücudun çeşitli organ ve sistemlerinde fonksiyon kayıplarına yol açarak yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır. Yüksek tedavi maliyeti ve iş gücü kaybı nedeni ile birey, aile ve toplumu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Çocukluk ve adolesan döneminde en sık görülen endokrin metabolik bozukluktur.

Diyabetik ketoasidoz, tip 1 diyabetli çocuklarda hastaneye yatışın en sık sebebidir. Aynı zamanda çocukluk çağındaki diyabete bağlı ölümlerin de en sık sebebidir. Diyabetik ketoasidoz, dolaşımdaki insülinin mutlak ya da göreceli olarak azalması ya da kontrregülatuar hormonların(katekolamin, glukagon, kortizol, büyüme hormon) artması sonucu meydana gelir. Bu durum katabolik süreci artırır. Karaciğer ve böbrekten glukoneogenez ve glikojenoliz ile kana glikoz salınımı artar. Bu da hiperglisemi ve hiperosmolariteye neden olur. Lipoliz ve ketogenezin artması ketonemi ve metabolik asidoza neden olur. Renal reabsorpsiyon kapasitesinin (180 mg/dl) aşılması ve hiperketonemi, osmotik diürez, dehidratasyon ve elektrolit kaybına yol açar. Bu değişiklikler stres hormonlarının salınımını uyarır ve bir kısır döngü oluşur. Doku perfüzyonunun bozulması ya da sepsis laktik asidoza neden olur ve ketoasidozu artırır. Bu durumda iskemi ve myokardiyal hücre hasarı oluşur. Myokard nekrozunun sebebi ciddi asit-baz ve elektrolit bozukluğu olabilir ya da bu durum koroner spazmı tetikleyerek iskemik myokardiyal nekroz yapabilir.

Son yıllarda iskemi durumlarında serum albümin yapısında değişiklik oluştuğunun belirlenmesi ile IMA güncel hale gelmiştir. Albümin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler bu metallerin albümine bağlanmasını azaltır. Yapısında değişiklik olan bu albümine iskemi modifiye albümin denir. IMA ölçümü albümine bağlanmamış kobaltın spektrofotometrik olarak ölçümüdür. Klinik çalışmalar IMA'nın iskemi başlangıcından itibaren dakikalar

içinde yükseldiğini, 6-12 saat yüksek kaldığını ve 24 saat sonra bazal değere döndüğünü göstermiştir. IMA, literatürde daha önce miyokard enfarktüsü, strok, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, mezenter iskemisinde kullanılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Günümüzde diyabetik ketoasidozda kardiyak iskemi varlığı bilinmektedir. Diyabetli hastalarda IMA düzeyleri çalışılmış ve anlamlı yükseklikler bulunmuştur. Ancak ketoasidoz durumunda IMA değerleri ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda diyabetik ketoasidozda oluşan kardiyak iskeminin varlığını göstermede IMA düzeylerinin hassas bir markır olabileceğini göstermeyi ve IMA düzeyi üzerine etkili risk faktörlerini belirlemeyi hedefledik.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitus'un Tanımı:

Diyabetes mellitus (DM), insülinin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. Hiperglisemi, glikozüri ve buna eşlik eden birçok klinik ve labaratuvar bulguları ile seyreden kronik bir hastalıktır. Klinik bulguları klasik olarak poliüri, polidipsi, polifaji ve zayıflama gibi semptomlardır. Çocukluk ve adolesan döneminin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan DM tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur (1). Diyabet başlıca iki forma ayrılır: pankreatik B hücre hasarına bağlı insülin sekresyon eksikliği ile giden tip (tip 1 DM) ve çeşitli derecelerde B hücre bozukluğu ile birlikte yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kası düzeylerinde oluşan insülin direncinin bir sonucu olarak ortaya çıkan tip (tip 2 DM). Tip 1 diyabeti olan bireyler günlük mutlak eksojen insülin gereksinimi, kendi kan glikoz kontrolünü takip etme gereksinimi ve diyetle aldığı besinlere dikkat etmesi gibi ciddi yaşam tarzı değişiklikleri ile karşı karşıya kalır. Mortalite ve morbidite akut metabolik bozulmadan, retinopati, nefropati, nöropati, iskemik kalp hastalığı ve ekstremitelerde gangrenöz arteriyel obstrüksiyon ile sonuçlanan küçük ve büyük damarları etkileyen uzun dönem komplikasyonlardan kaynaklanır. Akut klinik bulgular hipoinsülinemik hiperglisemik ketoasidoza bağlıdır. Otoimmün mekanizmalar, tip 1 DM'i başlatan faktörlerdir, uzun dönem komplikasyonlar metabolik bozukluklar (hiperglisemi) ile ilişkilidir (2).

2.2Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması:

Diyabetes mellitusun sınıflaması beş klinik tipi içerir: Tip 1 DM, Tip 2 DM, diğer spesifik diyabet tipleri, gestasyonel diyabet ve prediyabet.

Prediyabet olarak sınıflandırılan grupta; açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl ve oral glukoz tolerans testi 2. saat ölçümü 140-199 mg/dl dir. Bu kategorinin önemi gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadır (3).

ADA' nın (Amerikan Diyabet Birliği) diyabet sınıflandırması:

1- Tip 1 DM:

a) İmmünolojik tip

b) İdyopatik tip

2- Tip 2 DM: İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu

3- Gestasyonel Diyabetes Mellitus: Glikoz intoleransının başlangıcı ya da tanımlanması gebeliktedir.

4- Prediyabet: Açlık glikoz seviyesi veya glikoz tolerans testi sonuçları normalin üzerinde ancak diyabet için tanısal değildir.

5- Diğer Spesifik Tipler:

a- Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt:

Kromozom 12, HNF-1 alfa (eskiden MODY 3)

Kromozom 7, glikokinaz (eskiden MODY 2)

Kromozom 20, HNF-4 alfa(eskiden MODY 1)

Mitokondriyal DNA

b- İnsülin etkisinde genetik defektler:

Tip A insülin direnci

Leprechaunizm

Rabson-Mendelhall sendromu

Lipoatrofik diyabet

c- Ekzokrin pankreas hastalıkları:

Pankreatit

Travma, pankreatektomi

Neoplazi

Kistik fibrozis

Hemakromatozis

Fibrokalküloz pankreatektopati

Pankreatik rezeksiyon

d- Endokrinopati:

Akromegali

Cushing hastalığı

Glukagonoma

Feokrasitoma

Hipertroidi

Somatostatinoma

Aldosteronoma

Karsinoid sendrom

Hiperprolaktinemi

Otoimmün poliglandüler sendrom

POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammapati, deri bulguları)

Büyüme hormonu eksikliği

Hiperparatiroidi

Pankreatik kolera sendromu

Multipl endokrin neoplazi sendromları (MEN)

e- İlaç ve kimyasal maddelere bağlı:

Diüretikler (tiyazid)

Antihipertansifler (beta blokör)

Hormonlar (glukokortikoidler)

Psikoaktif ajanlar, antikonvülzanlar

Antineoplastik ajanlar (L asparaginaz)

Antiprotozoal ajanlar

Kasyonlar

f- İmmün aracılı diyabetin nadir formları:

Stiff-man sendromu

Antiinsülin reseptör antikor

g- Enfeksiyonlar:

Konjenital rubella

Sitomegalovirüs

h- Diyabetle bazen ilişkili olabilen diğerk genetik sendromlar:

Tip A- Tip B insülin direnci sendromları

Kistik fibrozis

Glikojen depo hastalıkları

Down sendromu

Klinefelter sendromu

Turner sendromu

DIDMOAD (Wolfram) sendromu

Friedreich ataksisi

Huntington koresi

Laurence –Moon- Biedl sendromu

Miyotonik distrofi

Porfiri

Prader-Willi ve Diğerkleri

2.3.Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri:

ADA'nın 2012'de yayınladığı kriterlere göre normal açlık glikoz değerleri 100 mg/dl'nin altındadır. 8 saatlik açlık sonrası değer 100-125 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glikozu denir. ADA, açlık glikoz seviyesi 2 kez 126 mg/dl üzerinde gelen hastalara oral glikoz tolerans testi(OGTT) yapılmasını önermektedir. OGTT'nin 2. saatinde kan şekeri 140-199 mg/dl arasında çıkarsa glikoz intoleransı olarak tanımlanır. Açlık plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması diyabet kabul edilir (4). OGTT karbonhidratlara karşı tolerans durumunu belirlemek için kullanılan tanı ve tarama testidir.

Tablo 1: Diyabetes Mellitusta Tanı Kriterleri (ADA*2012)

*ADA(American Diabetes Association): Amerikan Diyabet Birliği

Kan şekeri ölçüm zamanı	Sonuç	Plazma glikozu(mg/dl)
Açlık(0. st)	Normal	<100
	Bozulmuş açlık glikozu	100-125
	Diyabet	>126
OGTT(2.st)	Normal	<140
	Bozulmuş açlık glikozu	140-199
	Diyabet	>200
Rastgele değer(Semptom varsa)	Diyabet	>200

ADA; bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı durumlarında, 5-10 yıl içinde diyabet gelişme riski yüksek bulunduğundan her ikisini de prediyabet olarak adlandırmıştır. Bunların 5-10 yıl içinde yaklaşık %33 ünde Tip 2 diyabet gelişmektedir (5).

Klinik bulguların ve hipergliseminin yanı sıra idrarda glikoz ve keton cisimciklerinin saptanması da (glikozüri, ketonüri) tanı kriterleri içinde yer almaktadır. Çocuklarda renal glikoz eşik değeri olan 180 mg/dl' nin aşılması sonucu glikozüri meydana gelmektedir.

Uzun dönem glisemik kontrolün güvenilir bir göstergesi glikolize hemoglobinin (HbA1c) ölçümüdür. HbA1c glikozun enzimatik olmayan bir şekilde hemoglobine bağlanan fraksiyonunu temsil eder. HbA1c oluşumu yüksek kan glikozuna bağlı yavaş bir reaksiyondur, yaklaşık 120 gün olan eritrosit yaşam süresi boyunca irreversibl olarak devam eder. Kan glikoz konsantrasyonu ne kadar artarsa ve eritrositlerin yüksek glikoza maruz kaldığı süre ne kadar uzun ise, total hemoglobinin yüzdesi olarak belirtilen HbA1c fraksiyonu o derece yüksek olur. HbA1c ölçümü 2-3 ay önceki ortalama kan glikoz konsantrasyonunu yansıtır. Uzun dönem glisemik kontrolün bir göstergesi olarak HbA1c ölçümü glikozüri veya tek kan glikoz ölçümünden daha üstündür (2). HbA1c değeri diyabetik olmayanlarda <%6 dır; diyabetiklerde %6 -8,5 değerleri iyi metabolik kontrolü, %9-10 orta derecede metabolik kontrolü ve >%11 değerleri ise kötü metabolik kontrolü gösterir.

HbA1c ölçümlerinde normal değer, diyabetli olmayanlara ait olan %4–6 arasındaki değerdir. ADA, çocuklarda ve adolesanlarda diyabetin takibinde normal değerleri yaş dönemlerine göre ayırmıştır (Tablo 2).

Buna göre süt çocukluğu ve 6 yaş altı okul öncesi dönemindeki çocuklarda, ağır hipoglisemi gelişmesini ve onun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki kalıcı olabilen etkilerini önlemek amacı ile HbA1c değerinin %8,5' in altında fakat %7,5' un üzerinde olmasını önermektedir. 6–12 yaş arasındaki preadolesanlar ve okul dönemindeki çocuklarda HbA1c değerinin %8' in altında olmasını önerirken, adolesanlar ve genç erişkinlerde bu değer %7,5' un altında, hipoglisemi riskinden dolayı %7,0' nin üstünde olmasını önermektedir (6).

Tablo 2: Yaş'a Göre Hedeflenen HbA1c Değerleri (ADA 2007)

Yaş	HbA1c (%)
<6	≤ 8.5
6–12	≤8.0
13–18	<7.5

2.4.TIP 1 DİYABETES MELLİTUS

2.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Tanımı:

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülojeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (7). Duyarlı bireylerde T ve B hücrelerinin aracılık ettiği immün sistemin anormal aktivasyonu sonucu gelişen bir insulitis tablosudur (8,9). Klinik bulgular, immünolojik bozuklukların ortaya çıkışından aylar-yıllar süren bir prodromal dönemi takiben ortaya çıkmaktadır (7,9). Hastaların %95'i 25 yaşın altında ortaya çıkmakla beraber, 5-7 yaş ve adolesan döneminde pik yapmaktadır (10,11). İlk zirve okula başlamakla birlikte enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasıyla olmakta, puberte dönemindeki artış ise cins steroidlere, büyüme hormonu artışı ve ruhsal streslere bağlanmaktadır. Tip 1 diyabetin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar olmaktadır, sonbahar ve kış aylarında daha sık görülmektedir. Erkek ve kızlar eşit olarak etkilenmektedir (12). Otoimmunitenin varlığına göre Tip 1a ve Tip 1b olarak ikiye ayrılmaktadır. İmmün kökenli Tip 1a, diyabetli olguların %90'nını oluşturur iken yine çocukluk yaş grubunda görülen otoimmün belirleyicileri negatif olan Tip 1b ise %10'luk kısmını oluşturmaktadır (7,12).

2.4.2.Epidemiyoloji

Son 20 yıldaki epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 DM görülme insidansında ve prevalansında belirgin değişikliklerin ve dünya ülkeleri arasında belirgin farklılıkların olduğunu göstermiştir. Görülme sıklığındaki artışın yanı sıra görülme yaşının da giderek 5 yaş altına indiği bildirilmektedir (9,13). Amerika’da, tip 1 DM prevalansının 1.7-2.5/1000 ve insidansının 15-17/100000 arasında olduğu rapor edilmiştir (9,14). Avrupa Diyabet Çalışma Grubu’nun (EURODIAB) 1989-94 yılında yaptığı 44 Avrupa ve İsrail ülkesinin katıldığı çok merkezli insidans çalışmasında 15 yaş ve altında görülme insidansı 3.2/100000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada tip 1 diyabet insidansının yıllık artış hızı %3.4 olarak saptanmıştır. Türkiye’de 1996’da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0–15 yaş arası diyabet insidansı 2.52/100000 olarak bulunmuştur (12). Dünyada, tip 1 DM’nin çocukluk yaş grubundaki artış insidansı %2.4 olarak bildirilmektedir (15).

2.4.3.Etiyoloji ve Patogenez

Etiyolojide genetik, çevresel ve otoimmün faktörler önemli rol oynamaktadır.

2.4.3.1.Genetik Faktörler

Birçok ülke tarafından rapor edilen tip 1 DM insidansının giderek artması, diyabete yatkınlık sağlayan genlerin günümüz toplumunda kuşaktan kuşağa aktarılması ile açıklanmaktadır (7,13,15,16). Ancak yapılan bazı çalışmalarda genetik havuz stabil kalmasına rağmen bazı toplumlarda diyabet görülme insidansının arttığına ve görülme yaşının küçüldüğüne de dikkat çekilmiştir (16,17).

Çocukluk çağı diyabetinin açık bir genetik geçişi olmadığı bildirilmesine karşın, tip 1 DM’de görülen bazı genetik belirleyicilerin bazı aile bireylerinde daha sık görüldüğü saptanmıştır (18). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu bildirilmesine rağmen, herhangi bir mendelian kalımsal faktörün tek başına rol oynamadığı ve gelişiminin kompleks ve multifaktöryal olduğu öne sürülmektedir (9,19). Tip 1 DM’li bir bireyin birinci derece akrabalarında

diyabet gelişme riskinin 15–20 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (9,19,20). Tek yumurta ikizlerinde gelişme riskinin %30–50 olduğu bildirilmesine karşın ayrı yumurta ikizlerinde bu riskin %6–10, ikiz olmayan kardeşlerde ise bu riskin %6 olduğu bildirilmiştir (9,21,22). Anne tip 1 diyabetik ise çocuklarında diyabet görülme riskinin %2 olduğu bildirilirken baba diyabet ise çocukta diyabet görülme riskinin %7 olduğu bildirilmektedir (9,22).

2.4.3.2. Otoimmunité

Genetik ve çevresel faktörler, pankreasın adacık hücrelerine karşın otoimmün sürecin başlamasında tetikleyicidirler (2,9). Otoimmün süreç ile birlikte pankreasın adacık hücrelerinde süregelen ve yavaş progresyonlu yıkım ile birlikte insülin sekresyonu azalmaktadır. Ancak, hücrel immun yanıtın tip 1 DM gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır (9). Pankreastaki mevcut adacık hücrelerinin %80-90'nın haraplanması durumunda diyabetin klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (2,9).

Otoimmün kaynaklı tip 1 DM'de insülin sekresyonundaki azalma iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi pankreasın beta hücrelerinin haraplanması iken diğér mekanizma ise ortamdaki sitokinlerin pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmaları ile olmaktadır (2). Tip 1 DM geliştiren hastalardaki otoimmün yıkım sürecinin bireysel farklılıklar göstermesi nedeniyle balayı süreleri de bireysel değışkenlikler gösterebilmektedir (23). Küçük yaşta ve ağır klinik bulgu ile başvuran çocuklarda balayı süresinin daha kısa sürdüğü belirtilmektedir (23).

Tip 1 DM'li hastalarda otoimmün süreç dört fazda gerçekleşmektedir; 1-çevresel faktörlere maruziyet, 2- T hücrelerinin uyarılması, 3- T hücrelerinin farklılaşması, 4- beta hücrelerinin haraplanması (2). Tip 1 DM tanısı alan olguların %70-80'inde beta hücre antijenlerine karşın gelişen antikörlerin pozitif olduğu bildirilmektedir. Bu antikörlerin, ailesinde tip 1 DM öyküsü olanların %3'ünde pozitif olabileceğı bildirilirken, genel popülasyondaki pozitifliğin %0.3-0.4 olduğu saptanmıştır (8,24,25). Diyabet gelişiminde ilk tanımlanan antikör adacık hücre antikoru (ICAs=Islet Cell Antibodies) olup, daha sonra yapılan araştırmalarda insülin (IAA=insuline autoantibodies), glutamik asit dekarboksilaz

(GAD65A) ve transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) antikorları da tanımlanmıştır (9). Radyoimmunoassay yöntemlerle kolaylıkla tanımlanabilen bu antikörlerin immun kaynaklı tip 1 DM tanısında önemli rolü olduğu saptanmıştır. Bu antikörlerden bir veya birkaçının diyabetin klinik bulguları başlamadan yıllar önce pozitifleştiği öne sürülmektedir (9,26). Adacık antikörünün uzun yıllar diyabet tanısında altın standart olduğu bilinmektedir. Ancak, tanı aşamasında ve taramada daha sensitif, spesifik ve ucuz olan GAD65A antikörünün kullanılması önerilmektedir (7).

2.4.3.3.Çevresel Faktörlerin Rolü

Çevresel faktörler tip 1 DM gelişiminde önemli olan otoimmunitenin başlamasında, süpresyonunda veya başlamış olan otoimmunitenin progresyonunun değişiminde önemli rol oynamaktadırlar (9,26). Bilinen en önemli olası çevresel faktörler; diyet, hijyen ve toksinlerdir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tip 1 DM gelişimi çevresel faktörlere maruziyet sıklığına ve süresine de bağlıdır (21). Tip 1 DM, yaz dönemi daha az epidemiler yaparken kış ve sonbahar aylarında viral enfeksiyon sıklığındaki artışla ilişkili olarak epidemik sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (2,12,26). Viral enfeksiyonlar, öncesinde tetiklenmiş olan otoimmun sürecin hızlanmasına veya enfeksiyon döneminde artan insülin ihtiyacını karşılayacak pankreatik rezervin azalması nedeniyle diyabet ile ilgili semptomlarının daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır (7,12). Bugün için diyabet ve viral enfeksiyonlarla ilişkisi en iyi bilinen konjenital rubella enfeksiyonudur. Konjenital rubella enfeksiyonlarında tip 1 DM görülme sıklığının arttığı gözlemlenmiştir (7,9,26). İlk 2 yaşta geçirilen enteroviral enfeksiyonların diyabet gelişim riskini artırdığı rapor edilmiştir (27,28). Rotavirus enfeksiyonlarının ve erken süt çocukluğu döneminde maruz kalınan inek sütü proteinin de adacık hücre antikörlerinin gelişiminde önemli rolü olduğu öne sürülmüş olmasına karşın bununla ilgili bilgiler halen net değildir (2,7,9). Mekanizma olarak, viral etkenlerin yapısında bulunan antijenlerin pankreasın beta hücreleri ile çapraz reaksiyona girerek otoimmunitiyi tetiklediği öne sürülmektedir (7,26). Difteri-boğmaca-tetanoz ve Hemophilus influenza aşılmasının tip 1 DM insidensini artırdığı da rapor edilmiştir (2,26). Süt çocukluğu dönemindeki beslenme alışkanlıklarının da otoimmunitiyi tetiklediği konusunda bilgiler mevcuttur. Popülasyona dayalı

çalışmalarda anne sütünün otoimmuniteye karşı koruyucu olduğu saptanırken erken süt çocukluğu döneminde eklenen suplementasyonların (inek sütü v.s) riski artırdığı öne sürülmüştür (2,7,9,26,29,30).

Tip 1 DM gelişiminin immunmodulatör etkisi olan vitamin D düzeyi ile de ilişkisinin olduğu öne sürülmüştür. Finlandiya, dünyada diyabet insidansının en sık görüldüğü ülke olup, özellikle daha az güneş ışınlarına maruz kalan kuzey kesimindeki insanlarda vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (31).

Kimyasal ajanların ve ilaçların da pankreasın beta hücrelerinde hasarlanma yaparak tip 1 DM gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır. Alloxan, streptozotocin, pentamidin ve vacor gibi ilaçların diyabetojenik ilaçlar olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan en önemlisi, diyabetik hayvan modeli oluşturmak için kullanılan streptozotosindir. Streptozotosin, pankreasın beta hücrelerini direkt olarak ve otoimmuniteye neden olarak hasarlamaktadır (2,32,33).

2.4.4. Fizyopatoloji

İnsülinin en önemli görevi hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak ve enerji kaynaklarını hücrede depolamaktır. Sekresyonu, besinsel gıdaların alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşmektedir. Normal metabolik kontrolün sağlanması için açlık ve tokluk durumlarında insülinin normal bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir. Tip 1 diyabette hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki süregelen kayba bağlı olarak gelişen insülinopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glukozu enerji ihtiyacı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. İnsülinopeni gelişen olgularda karaciğerden glikojenolizis ve glikoneojenezis artarak açlık kan şekerlerinin yükselmesine neden olmaktadır (34). Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı durumda glukozüriye neden olarak, osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır (9). Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden

olmaktadır (34). Bu hormonların artışı insülin salgılanmasını daha da bozarak (epinefrin), etkisini antagonize ederek(epinefrin, kortizol, büyüme hormonu), glikojenoliz, glikoneogenez, lipoliz ve ketogenezi uyararak(glukagon, epinefrin, büyüme hormonu, kortizol), buna karşılık glikoz yararlanımını ve glikoz klirensini azaltarak(epinefrin, büyüme hormonu, kortizol) metabolik bozukluğu ağırlaştırır. Bu hormonal bozukluklar sonucu glikozun aşırı yapımı ve periferde kullanımının azalması hiperglisemiye yol açar (1).

Ağır elektrolit bozukluğu ve dehidratasyon, susama hissi sonucu fazla su içme(polidipsi) ile kısmen kompanse edilebilir. Çocuklarda günlük su kaybı 3-5 litreye, idrarla glikoz atılımı 200-300 grama çıkabilir. Aşırı enerji kaybı açlık hissi ve aşırı yeme(polifaji) ile kompanse edilebilir. Ancak polidipsinin aşırı olduğu durumlarda anoreksi gelişir ve belirgin zayıflama gözlenir (1). İnsülin eksikliği sonucu glikozun hücreye girişi azaldığından ve glikoz enerji için kullanılmadığından, hücreler alterne yakıt olarak protein ve yağları kullanır. Protein katabolizmasının artışı ağırlık kaybı, letarji ve çabuk yorulmaya neden olur. Protein yıkımı sonrası ortaya çıkan aminoasitler hepatic glikoneogenez için kullanılır (1). Artan insülin karşıtı hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, trigliserid ve serbest yağ asitlerinin artmasına neden olmaktadır. Artan gliserol glikoneogenez için bir substrattır. Artan serbest yağ asitleri karaciğerde oksidasyona uğrar ve asetil –koenzim A (acetyl-CoA)'ya dönüşür. Asetil CoA normalde trikarboksilik asit siklusuna girerek CO₂ ve suya parçalanır. Diyabetik kişide asetil CoA yapımı arttığından bu madde tam okside olamaz ve keton cisimlerine (asetoasetat, betahidroksibüturat) dönüşür. Normal kişilerde keton cisimleri başlıca kaslarda olmak üzere enerji kaynağı olarak kullanılır. Tedavisiz diyabetiklerde ise keton cisimlerinin yapım hızı utilizasyon kapasiteini aşar ve ketoasitlerin birikimi ile metabolik asidoz (ketoasidoz) gelişir (34).

2.4.5.Klinik Bulgular

Çocukluk dönemi diyabetinin klinik gidişi prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon (balayı) ve total diyabet evresi olarak 4 evrede sınıflandırılmaktadır (1,9).

Çocukluk yaş grubunda diyabet tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Serum glukoz düzeyinin renal eşiğin üzerine çıkması ile birlikte aralıklı poliüri ve noktüri ortaya çıkmaktadır (2,9). Beta hücre kitlesi daha da azaldığında kronik hiperglisemi nedeniyle poliüri kalıcı hale gelir ve sıklıkla noktürenal enürezis ile birliktedir; polidipsi belirgin hale gelir. Çocuk ve adolesan yaşlarında diyabetin en sık klasik başvuru semptomları poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur. (1,2,26,35). Puberte dönemindeki kız çocuklarında piyojenik deri enfeksiyonları ve moniliazise bağlı vajinit bazen tanı sırasında rastlanan bulgulardır (1,2). İdrar ile kalori kaybedilmesi(glikozüri) kompensatuar hiperfajiye neden olur. Eğer hiperfaji ile kaybedilen kaloriler karşılanamazsa, vücut yağ kitlesinde azalma olur ve kliniğe tartı kaybı ve subkutan yağ depolarının azalması olarak yansır (2). Metabolik bozukluğun ilerlemesi durumunda hastalar kusma, kussmaull solunumu, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma bulguları ile başvurabilmektedirler (18,26,34). Çok düşük insülin düzeylerine ulaşıldığında, ketoasitler birikir. Bu noktada çocuk hızla kötüleşir. Ketoasitler karın ağrısı, bulantı ve kusmalara neden olarak idrarla kaybedilen sıvının oral olarak karşılanmasını engeller. Dehidratasyon ilerleyerek halsizlik veya ortostatik hipotansiyona neden olur, ancak poliüri devam eder. Dehidratasyonun derecesi olduğundan daha az değerlendirilebilir, çünkü intravasküler volüm korunur. Ketoasidoz semptomları ağırlaştırır ve kussmaull solunumu, nefeste çürük elma kokusu(aseton), nörobilişsel fonksiyonlarda azalma ve komaya neden olur (1,2).

Okul öncesi çocuklarda, beta hücrelerinin otoimmün haraplanması daha agresif seyretmektedir. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocuklarda semptom sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmekte ve sıklıkla da ketoasidoz semptomları olan letarji ve kusma semptomları ile başvurumaktadırlar. Adolesan yaş grubunda ise otoimmün haraplanmanın daha yavaş progresyonlu olması nedeniyle semptom sürelerinin daha uzun olabileceği bildirilmektedir (23). Karın ağrısı ile başvuran olguların bazıları akut batın veya akut apendisit ön tanısı ile cerrahi girişimlere de maruz kalabilmektedirler. Diyabet gelişimi tetiklenmiş, insülin rezervi azalmış olan olgularda araya giren enfeksiyonların veya travmaların etkisiyle artan karşıt hormonlar diyabet semptomlarının daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yeni tanı tip 1 DM olgularının %15-40'ı diyabetik

ketoasidoz bulguları ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar. Bu olguların büyük çoğunluğunu, sosyoekonomik durumu iyi olmayan okul öncesi çocuklar oluşturmaktadır (9,26).

Yeni tanıli tip 1 DM olguların %30-60'ı ortalama 1-6 ay içinde insülin ihtiyacının azaldığı kısmi remisyon evresine girmektedir. İnsülin ihtiyacının 0.5 IU/kg/gün'ün altına indiği ve kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzeldiği bu dönem balayı dönemi olarak adlandırılmaktadır. Bu evrede insülin tedavisinin geçici olarak kesilmesine ilişkin görüşler farklılık göstermektedir. Bu dönemde, ailenin ve çocuğun kronik bir hastalık olan tip 1 DM'i kabullenmesi açısından, insülin dozunun hipoglisemi oluşturmayacak minimum doza (0.1 U/kg/gün) inilmesi önerilmektedir. Balayı evresi ortalama 1-2 yıl sürmektedir (1,36).

Endojen insülin yapımının progresif olarak azalması sonucu klinik ve biyokimyasal bulguların daha hakim olduğu total diyabet evresi başlar. Total diyabet evresi insülin tedavisinin zorunlu olarak uygulanması gerektiği ve uygulanmadığı takdirde diyabetik ketoasidozun ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (18).

2.4.6.Tanı

Tip 1 diyabette her ne kadar semptomların çoğu nonspesifik olsa da, dehidratasyon, tartı kaybı ve ya grip benzeri semptomlar görülebilir; poliüri bunlara eşlik edebilir. Klinik bulguların yanı sıra rasgele alınan kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve buna eşlik eden idrarda glukozüri ve/veya ketonürinin varlığı diyabet tanısı koydurur (2,26,34).

Diyabeti stabil hale getirilen olgularda diyabette görülme sıklığı yüksek olan tiroid (anti-tiroid ve anti-peroksidaz) ve çölyak antikorlarının da (doku transglutaminaz Ig A ve total IgA) araştırılması önerilmektedir (2,16,37). HbA1c hipergliseminin süresini belirlemeye ve tedavinin etkinliğini değerlendirmeye yardım eder (2).

Stres faktörlerine bağlı olarak hiperglisemi ve glukozüri de görülebilmektedir. Stres hiperglisemisi olan olguların insülin rezervlerinin yetersiz olabileceği düşüncesi ile bu

olguların uzun dönem olası persistan hiperglisemi veya diyabet açısından da takip edilmeleri önerilmektedir (26). Enfeksiyonlarda, kronik hastalıklarda, travma durumlarında veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak da hiperglisemiler görülebilmektedir. Ayırıcı tanı amacıyla bu olgulara akut hastalık veya stres faktörleri ortadan kaldırıldıktan sonra OGTT'nin yapılması veya tip 1 DM'nin otoimmün belirleyicileri olan otoantikörlerin araştırılması da önerilmektedir (26,34).

2.4.7.Tedavi

Tip 1 diyabet çok yönlü etkileri olan bir hastalıktır. Bu çocukların tedavi ve izlemlerinin diyabet konusunda uzman bir çocuk hekimi, diyabet hemşiresi, diyetisyen ve psikologdan oluşan bir ekip tarafından yapılması uygundur. Diyabetik çocuk, ailesi ve öğretmeni hastalık hakkında bilgilendirilmelidir. Hasta ve ailesinin sürekli eğitimi, yaşam boyu devam eden hastalığın optimal tedavisi için ön koşuldur (1,12). Tedavideki genel amaç, metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları (retinopati, nöropati, nefropati v.s.) en aza indirmek, normal büyüme ve gelişmesini sağlamak, böylece hastanın sağlıklı bir yaşam sürerek yaşam kalitesini artırmak olmalıdır (38).

Tip 1 diyabetli olgulara yaklaşım algoritması: (9,39,40).

1. İnsülin tedavisi
2. Nütrisyonel yaklaşım
3. Egzersiz
4. Glisemik kontrolün monitorizasyonu
5. Hastalık durumlarında yaklaşım
6. Diyabet konusunda ailenin eğitimi
7. Hastalara psikososyal açıdan yaklaşım ve değerlendirme
8. Diyabetle ilişkili komplikasyonların takibi ve taraması
9. Diyabet ile ilişkili hastalıkların takibi (Hashimoto tiroiditi, Gluten enteropatisi vs.)
10. Diyabet ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi

2.4.7.1. İnsülin tedavisi

İnsülin Tip 1 diyabette tedavinin temel ögesidir. Normal kişilerde plazmada insülin konsantrasyonunun günlük seyri kan glikoz değişikliklerini izler. Tip 1 DM tedavisindeki temel amaç, diyabetik olmayan bireylerdeki gibi mümkün olduğunca stabil plazma insülin düzeyi sağlamaktır. Ancak diyabetli kişilerde eksojen insülin ile normal bireylerdekine eş bir düzeyin sağlanması güç olmaktadır. İnsülinin normalde vücutta enerji dengesinin sağlanmasında ve devamında önemli görevleri vardır. Vücudun temel enerjisi glukozdur. Glukozun en önemli kaynağı diyetle alınan karbonhidratlardır. İnsülin, normalde insülin reseptörlerini aktive ederek intravasküler mesafedeki glukozun intraselüler hücrelere girişini sağlamaktadır. Hücre içine giren glukoz enerji kaynağı olarak kullanıldığı gibi özellikle karaciğer, kas dokusu ve böbrekte glikojen olarak depo edilmekte veya lipogenezi aktive ederek lipid sentezini artırmaktadır. İnsülin aynı zamanda karaciğerden glukozun salınımını inhibe ederek hepatik glikojen birikimine katkı sağlamaktadır. İnsülinin protein metabolizması üzerine de direkt ve indirekt etkileri mevcuttur. Hücrelerin büyümesinde ve proliferasyonunda da önemli görevleri vardır (41).

İnsülin tedavisi için hastaya etkin kan glikoz kontrolü sağlayacak ve hastanın uygulayabileceği yöntem önerilmelidir. Her hastaya uygun tedavi rejimi seçilmeli ve bu tedavi sürekli güncellenmelidir.

Koma dışında diyabetin başlangıcında veya ketoasidozdan iyileştikten sonra günlük toplam insülin dozu 0.5-1 Ü/kg dir. Uzun süre diyabeti olan ve insülin rezervleri olmayan çocuklarda, prepubertal dönemde yaklaşık 0.7 Ü/kg/gün, pubertal dönemin ortalarında 1 Ü/kg/gün, puberte sonlarında ise 1.2 Ü/kg/gün insülin gereksinimi vardır. Yeni tanı almış bir çocukta doz pubertal duruma göre tam replasman dozunun %60-70'idir. Optimal doz kan glikozunun sık kontrol edilmesi ve diyabet ekibinin insülin dozlarını ayarlaması ile belirlenir (2). İyi bir glikoz regülasyonu sağlamak için günde en az iki doz (toplam dozun 2/3 ü sabah kahvaltı öncesi ve 1/3 ü akşam yemeği öncesi ve her uygulamada karışımın 1/3 ü kristalize; kalanı NPH olacak şekilde) verilir (12).

Tablo 3: İnsülin Tipleri ve Özellikleri

Tipi	Görünüm	Etki Başlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi
Hızlı Etkili İnsülinler				
Lispro(Humolog)	Berrak	10-15 dk	30-60 dk	4-5 saat
Aspart(Novo Rapid)	Berrak	10-15 dk	45 dk	3-5 saat
Kısa Etkili İnsülinler				
Regüler	Berrak	30-60 dk	2-4 saat	4-8 saat
Orta Etkili İnsülinler				
NPH	Bulanık	2-4 saat	6-10 saat	14-18 saat
Lente	Bulanık	3-4 saat	6-12 saat	16-20 saat
Uzun Etkili İnsülinler				
Glargine(Lantus)	Berrak	4-6 saat	Yok	24 saat
Ultralente	Bulanık	4-6 saat	10-16 saat	20-24 saat
Detemir(Levemir)	Berrak	1-2 saat	4-10 saat	12-20 saat
Karışım İnsülinler				
70/30	Bulanık	30 dk	2-12 saat	24 saat
50/50	Bulanık	30 dk	3-5 saat	24 saat
Humolog 25/75	Bulanık	15 dk	30-90 dk	24 saat

Genellikle insülin enjeksiyonu yemekten 30 dakika önce yapılmakla birlikte açlık kan glikozu 180 mg/dl üzerinde olduğu durumlarda 45-60 dakikalık, 70 mg/dl altında olduğu zamanlarda 15 dakikalık bekleme süreleri daha uygundur (12).

Son yıllarda beslenmeye paralel insülin artışını daha iyi sağlamak için çoğul doz insülin tedavisi kullanılmaktadır. En çok kullanılan modeller; sabah kristalize ve NPH insülin karışımı, akşam kristalize insülin ve yatmadan önce NPH şeklinde 3 doz; veya sabah, öğle, akşam kristalize insülin yatmadan önce NPH insülin şeklinde 4 doz uygulamadır. Diğer alternatifler sabah, öğle, akşam hızlı etkili insülin analogları ve yatmadan önce NPH verilmesi veya yine 3 öğünde hızlı etkili analog ile akşam verilen uzun etkili analog şeklinde olabilir (18,42). Yapılan çalışmalar yoğun insülin tedavisinin balayı süresini uzattığını, mikrovasküler komplikasyonların başlamasını geciktirdiğini veya ilerlemesini önlediğini göstermiştir. Yoğun insülin tedavisinin bir diğer uygulama şekli insülin pompalarıdır. İnsülin pompaları ile 24 saat boyunca bazal insülin dozu sağlanır ve öğünlerde bolus insülin verilir. Çoğul doz insülin tedavisi ile karşılaştırıldığında pompa tedavisi ile daha esnek bir yaşam sağlandığı, HbA1c değerlerinin düştüğü ve hipoglisemi sıklığında azalma olduğu belirtilmektedir (43). İnsülin tedavisine bağlı en sık görülen komplikasyonlar lipoatrofi ve lipohipertrofidir. Aynı bölgeye yapılan enjeksiyonlar lipohipertrofiye neden olmaktadır. İnsüline aşırı duyarlılık çocuklarda nadirdir. Nadiren enjekte edilen insülini yıkan lokal doku enzimleri sonucu insülin direnci oluşabilir. İnsülin ihtiyacı 1.5 Ü/kg/gün üzerinde olan kişilerde insülin direnci düşünülmelidir (34).

2.4.7.2.Nutrisyonel Yaklaşım

Diyabet tedavisinde amaç çocuğun yaşı, cinsi, ağırlığı, beslenme alışkanlıkları ve aktivitesine uygun bir beslenme ile optimal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, ideal vücut ağırlığını korumak, obeziteden kaçınmak, hipo-hiperglisemi ve kronik komplikasyonları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini yükseltmektir (12). Önerilen kalori alımı sağlıklı çocukta olduğu gibi ilk 10 kg için 100kal/kg/gün; ikinci 10 kg için 50kal/kg/gün ve 20 kg üstü için 20kal/kg/gün olarak hesaplanır. Enerjinin %50-60'ı karbonhidrat, %30'u yağ ve %10-20'si proteinden sağlanmalıdır (2,34). Alınan karbonhidratların da %70'inin

kompleks karbonhidratlar olması ve mümkün olduğunca da şeker gibi basit karbonhidratlardan uzak durulması önerilmektedir (2,21,34). Karbonhidrat sayımı tip 1 DM 'li hastada tedavinin ve beslenme eğitiminin temelini oluşturur. Her bir karbonhidrat değişimi 15 gramdır (34).

Diyabetiklerde öğün sayısı 3 ana, 3 ara öğün şeklinde düzenlenir. Toplam kalorisinin %20 si sabah, %20'si öğle, %30'u akşam yemeğinde, geri kalan kısımda arzu edilirse kuşluk, ikindi ve gece ara öğün şeklinde bölüştürülür. Kullanılan insülin tedavisine göre ara öğünlerde değişiklik yapılabilir (2,34).

2.4.7.3. Egzersiz

Tip 1 DM' lü çocuklarda egzersizin HbA1c'yi %1 oranında düşürerek, glisemik kontrolü sağladığı, aşırı kilo alımından koruduğu, plazma kolesterolünde %10–15 oranında düşme yaptığı ve HDL kolesterolde artış sağlayarak, geç kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önleyici bir faktör olarak rol oynadığı gösterilmiştir (12,34).

2.4.8.Diyabetli hastanın izlenmesi

Yeni tanı almış tip 1 diyabet hastası taburcu olduktan sonra ilk ay haftada bir, sonraki 3 ay ayda bir daha sonra 3-6 ayda bir kontrole çağrılmalıdır. 3 ay aralarla büyüme gelişme, beslenme, spor aktivitelerine katılım ve psikolojik olarak değerlendirilir. Kilo, boy ölçümü ve pubertesi değerlendirilir. Glikozun nonenzimatik yolla hemoglobine bağlanması ile oluşan HbA1c ölçümü ile yaklaşık 2–3 aylık bir dönemdeki ortalama glukoz düzeyi değerlendirilebilir. HbA1c düzeyleri ölçüm yöntemlerine göre değişmekle birlikte genellikle normal kişilerde %6,0'nın altındadır (44). Diyabetli çocuğun izleminde öncelik evde düzenli kan glikozu kontrolü yapılmasıdır. İdeali sabah, öğle ve akşam yemeklerden önce, gece yatmadan önce ve 03.00-04.00 dolaylarındaki kan glikoz ölçümüdür. Gerekliğinde idrar ketonunun ölçülmesinin yanında bu sonuçların, diyetteki değişikliklerin, araya giren hastalıkların, olağan olmayan egzersizlerin, hipoglisemik reaksiyonların ve insülin dozlarının kaydedilmesi gereklidir. Gece yarısı kan glikoz ölçümü noktöral hipoglisemiler ve somogy fenomeni açısından önemlidir. Kan glikoz

konsantrasyonu açlıkta 80mg/dl, öğün sonrasında 140mg/dl civarında tutulmalıdır. 60-240 mg/dl arasındaki değerler de pratikte kabul edilen değerlerdir. Küçük yaş grubunda hipoglisemi riski unutulmamalıdır (2,34,45). Kan glikozuna göre insülin dozunda artırma ve azaltmalar %10-15 civarında yapılabilir. Günlük rutin kan glikoz ölçümünün yanı sıra hipoglisemi semptomları varsa da kan şekeri ölçülmelidir. Ayrıca kan glikozunun >300 mg/dl olduğu durumlarda idrar ketonuna bakılmalıdır (12). Glisemik kontrolün uzun dönemde değerlendirilmesi için en kullanışlı ölçüm glukozillenmiş hemoglobindir (46). HbA1c ölçümlerinin sonuçları, diyabet ekibine kan glikozunun uzun süreli değerlendirilmesinde ve tedavi planında değişiklik yapılmasında rehberlik eder (47). Enfeksiyon sırasında hastada insülin gereksinim arttığından günlük doz, toplam günlük dozun %10-20 si kadar arttırılıp kısa etkili insülin şeklinde öğünlerden önce verilmeli ve yeterli sıvı ve kalori alımı sağlanmalıdır (18,34).

Cerahi girişim sırasında amaç anesteziye bağlı hipoglisemiyi, aynı zamanda diyabetik ketoasidoz gelişimini önlemektir. Bu nedenle cerrahi girişimler çocuk diyabet konusunda deneyimli merkezlerde yapılmalıdır (12).

2.4.9.Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

1-Akut metabolik Komplikasyonlar

- A- Ketoasidoz koması
- B- Hipoglisemi koması
- C- Nonketotik hiperosmolar koma
- D- Laktik asidoz koması
- E- Öglisemik hiperosmolar ketotik koma

2-Kronik komplikasyonlar

- A-Makrovasküler Komplikasyonlar

- Serebrovasküler hastalıklar
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalıkları
- Diyabetik ayak

B-Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

2.4.9.1.Hipoglisemi

Diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Saatler içinde gelişen diyabetik ketoasidoza karşılık dakikalar içinde ortaya çıkar. Hipogliseminin başlıca semptom ve bulguları nöroglükopenik (halsizlik, başağrısı, davranış değişikliği, uyuklama, konsantrasyon güçlüğü, konvulziyon ve koma) ve otonom aktivasyon(açlık, solukluk, terleme, tremor, görme bulanıklığı, çarpıntı) sonucu ortaya çıkar. Özellikle sabah anlık kan glikozunun düşük olduğu durumlarda nokturnal hipoglisemi düşünülmeli ve gece yatmadan önce kan şekeri ölçülmelidir. Başlıca hipoglisemi nedenleri insülin enjeksiyon hataları, beslenme yada egzersizle ilgili düzensizliklerdir. Bazı hastalarda gelişen insülin antikoru insüline bağlanır ve insülin rezervuarı gibi hareket ederek geç postprandial saatlerde hipoglisemiye neden olabilir. Hipoglisemi tedavisinde hasta ağızdan alabiliyorsa meyve suyu, limonata veya glikoz tabletleri verilir. Hasta kusuyor veya şuuru bulanıksa glukagon (0.5 mg<12 yaş, 1 mg>12 yaş veya 0.1-0.2 mg/10kg) kas içi veya deri altına yapılabilir. Gerekli durumlarda %10'luk glikozlu serumdan 5-10 mg/kg intravenöz yolla verilebilir (12).

2.4.9.2.Nonketotik hiperosmolar koma

Ağır hiperglisemi(kan glikozu>600mg/dl), nonketotik asidoz, ağır dehidratasyon, hipertermi, hemiparazi veya babinski pozitifliği gibi n6rolojik bulgularla ortaya çıkan, Őuur bulanıklığı veya derin koma ile seyreden bir tablodur. Serom osmolaritesi 350 mOsm/kg ve ya üzerindedir. Çocuklarda nadirdir. Bu hastalarda ketonun az oluşu ya da olmayıŐı hiperosmolaritenin epinefrinin lipolitik etkisini bozması ve rezidüel insülinin antilipolitik etkisiyle açıklanır. Tedavide DKA'da olduğu gibi beyin 6demine yol amamak için osmolalitenin yavaş düŐürülmesine dikkat edilmelidir. Sıvı elektrolit ve insülin tedavisi DKA'da olduğu gibidir (12).

2.4.9.3.Serebrovasküler hastalıklar

Diyabette inme riski 2-6 kat artmıŐtır. Diyabetiklerde inmeler daha 6lml olmakta ve daha fazla sekel bırakmaktadır. Kanama tipi inmeler diyabetik hastalarda %8 oranındadır (48).

2.4.9.4.Periferik damar hastalıkları

Diyabetiklerde bacak ve ayak amputasyonları normal populusyona g6re 5 kat daha fazladır. Bunun nedeni diyabetiklerde gelişen n6ropati, iskemi, immün sistem bozuklukları, yetersiz hijyen, g6rmede azalma ve yaŐlanmadır. Çocuklarda son derece nadirdir (48).

2.4.9.5.Diyabetik ayak

Patogenezinde n6ropati, vasküler fakt6rler ve enfeksiyonların neden olduğu hafif ülserden amputasyonlara neden olabilecek gangrenlere gidebilen 6nemli bir morbidite nedenidir. Wagner sınıflaması ile değerlendirilir. Puanlama 0;yüksek riskli hasta ayakta ülser yok. 1;yüzeyel ülser. 2;tendon yada kemiğe penetre ülser. 3;derin apse ve osteomyelit. 4; lokalize gangren (küçük amputasyon gerektiren). 5;büyük amputasyon gerektiren geniş gangren (48).

2.4.9.6.Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati ve son dönem böbrek yetmezliği tip 1 diyabetli genç erişkinlerde önde gelen ölüm nedenidir. Diyabette renal tutulumun en erken belirtisi glomerül filtrasyon hızı(GFR) ve böbrek büyüklüğünde artıştır. Böbrek hasarına yol açan başlıca risk faktörleri genetik ve ırksal etkiler, hipertansiyon, beslenme ve lipid düzeyleri, kötü glisemik kontrol ve sigaradır. Tanıda idrarla albümin atılımı tayini iyi bir göstergedir ve diyabetli hastalar yılda en az bir kez mikroalbüminüri açısından taranmalıdır. Önlem için aşırı protein alımı azaltılmalıdır. Persistan ve ilerleyici mikroalbüminürüde ACE inhibitörleri yararlıdır (12).

2.4.9.7.Diyabetik retinopati

Tip 1 diyabette en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur (12). ABD’de erişkin yaşlarda körlüğün başlıca nedenidir. Diyabet tanısından 15 yıl sonra diyabetik retinopati riski tip 1 diyabette % 98, tip 2 diyabette % 78’dir. Başlangıçta görme bozulmaz ama diyabetik retinopatide neovaskülarizasyon, fibröz proliferasyon ve preretinal ve vitröz hemorajiler oluşur ve görme bozulur. İleri dönemde körlük olur. Tip 2 diyabetliler tanıdan hemen sonra, tip 1 diyabetler ise tanıdan sonra 3-5 yıl içinde bir göz doktoru tarafından muayene edilmelidir(2).

2.4.9.8. Diyabetik nöropati

Hem periferik hem otonom sinir sistemi tutulabilir ve diyabetli adolesanlarda nöropatinin erken bulguları görülebilir. Nörolojik olarak asemptomatik genç diyabetik hastalarda, üst ve alt ekstremitelerde kantitatif duyuusal test kullanılarak, sık bir bulgu olan anormal kutanöz termal algılama ortaya çıkarılabilir. Genç hastalarda pubertede kötü metabolik kontrolün periferik nöral fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir. Uzun süreli diyabeti olan kötü metabolik kontrollü adolesanlarda kalp hızı değişkenliğinde azalma gibi erken otonom nöropati bulguları görülebilir (2).

2.5. DİYABETİK KETOASİDOZ KOMASI

Diyabetik ketoasidoz (DKA), Tip 1 DM' li çocukların hospitalize edilmesinin en sık sebebidir. 6 yaşın altındaki çocuklarda sık (%64) ve ağır seyreder. Çocukluk çağındaki diyabete bağlı ölümlerin başlıca sebebidir (26,49). Son yapılan araştırmalara göre DKA'ya bağlı mortalite %0.21–0.25 arasındadır (50). Avrupa ve Kuzey Amerikada DKA görülme sıklığı %15-70 arasındadır. Yeni başlangıçlı DM'in DKA ile prezente olma sıklığı ortalama %23.3; 5 yaş altı hastalarda %36; 14 yaş üstü hastalarda görülme sıklığı ise %16 dır (51,52). DKA, dört yaşından küçük çocuklarda, ailesinde tip1 DM olmayanlarda ve düşük sosyoekonomik gruptaki ailelerin çocuklarında daha sık görülmektedir. Eski tanı diyabetlilerde DKA sıklığı yılda hasta başına %1–10 arasında değişmekte, kötü metabolik kontrollü hastalarda, peripubertal ve adolesan döneminde, ruhsal bozuklukları olan diyabetlilerde, aile içi huzursuzluğu olanlarda, düşük sosyoekonomik düzeydeki ailelerin çocuklarında ve sağlık güvencesi olmayanlarda DKA tekrarlama riski artmaktadır (53).

Çocuklarda DKA serum glikoz konsantrasyonunun 300 mg/dl'nin üzerinde olması, kanda keton cisimlerinin varlığı, kan pH'sının 7,3'in altında olması ve serum bikarbonat düzeyinin 15mEq/l'nin altında olması ile tanımlanır (53). Diyabetik ketoasidozun şiddeti asidozun derecesiyle ilişkilidir: venöz PH 7.2 ile 7.35 arasındaysa yada bikarbonat düzeyi 10-15 mmol/l arasında ise hafif; 7.1 ile 7.2 arasındaysa yada bikarbonat düzeyi 5-10 mmol/l arasında ise orta; 7.1'in altındaysa yada bikarbonat 5 mmol/l'nin altındaysa ciddi ketoasidozdur (51,54,55).

2.5.1.Diyabetik ketoasidozda klinik prezantasyon şöyledir:

Dehidratasyon

Hızlı, derin, iç çekme tarzında solunum(Kussmaull solunumu)

Bulantı, kusma ve akut batını taklit eden karın ağrısı

Progresif bilinç kaybı

Nefeste aseton kokusu

Lökosit sayısında artma ve sola kayma

Non spesifik serum amilaz düzeyinde yükselme

Enfeksiyon eşlik ediyorsa ateş (55).

Karın ağrısı akut karın tablosunu telkin edecek kadar şiddetli olabilir ve seyrek olmayarak muayenede hassasiyet, sertlik ve lökosit sayısında artma ile birlikte olduğu için akut karın olarak değerlendirilip hasta bir cerraha gönderilebilir. DKA'ya bağlı karın ağrısının tedavinin başlamasından sonraki ilk altı saat içinde hemen tamamen kaybolması beklenir.

Genç hastalarda özellikle daha önce tanı almamış hastalarda diabetik ketoasidoz tanısı koymak güçtür. İnfantlarda ve küçük çocuklarda diyabet tanısı koymakta gecikildiği için ketoasidoz tablosu sık görülürken, adolosanlarda insülini ihmal etmeye bağlı tekrarlayan DKA tablosu görülmektedir. İnsülini ihmal etme dikkatsizlikten olabildiği gibi kasıtlı da olmaktadır. Bu önemli bir psikolojik sebeptir (56). DKA için önemli bir risk faktörü de insülin pompasıdır. Pompanın çalışmasındaki bir problem pompada sadece kısa etkili insülin kullanıldığı için komple insülin yetmezliğine sebep olur ve kısa sürede DKA tablosu gelişir (51).

2.5.2.Diyabetik ketoasidozda patofizyoloji

Diyabetik ketoasidoz dolaşımdaki insülinin rölatif ya da mutlak yokluğu ile kontrregülatuar hormonların (katekolamin, glukagon, kortizol ve growth hormon) artması sonucu oluşur (55). Mutlak insülin eksikliği önceden tanı almamış tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda veya insülin pompa tedavisi alan hastalarda kasten ya da dikkatsizlik sonucu insülin almaması sonucu görülür. İnsülin pompası kullanan hastalar herhangi bir nedenle insülin seviyeleri düştüğü zaman hızlı bir şekilde ketoasidoza girebilirler (57). Rölatif insülin eksikliği sepsis, travma yada diyare ve kusma ile seyreden gastrointestinal hastalıklar gibi durumlarda strese yanıt olarak kontrregülatuar hormonların artışı sonucu meydana gelir(55). Düşük serum insülini ve yüksek kontrregülatuar hormon konsantrasyonunun kombinasyonu karaciğer ve böbrek tarafından artmış glikoz üretimi(

glikojenoliz, glikoneogenesis)hiperglisemi ve hiperosmolariteye yol açar. Bozulmuş periferik glikoz kullanımı ve artmış lipoliz ve ketogenez, ketonemi ve metabolik asidoza yol açar. Hiperglisemi renal eşik değerini (10 mmol/l 180 mg/dl) aşmışsa ve hiperketonemi varsa ozmotik diürez, dehidratasyon ve elektrolit kaybı olur, kusma da bu durumu artırır. Bu değişiklikler stres hormon üretimini artırır böylece ciddi insülin rezistansı olur, hiperglisemi ve hiperketonemi kötüleşir. Eğer bu döngü dışardan verilen insülin, sıvı elektrolit tedavisiyle kırılmazsa ölümcül dehidratasyon, metabolik asidoz görülebilir. Metabolik asidoz doku perfüzyon bozukluğu ve sepsisle laktik asidozu agreve edebilir. Diyabetik ketoasidoz hem intraselüler hem ekstraselüler alanda ciddi sıvı elektrolit kaybı ile karakterizedir. Dehidratasyonlarına rağmen hastalar normal kan basınç değerlerini ve şok tablosu gelişinceye kadar renal kan akımı ve glömerüler filtrasyonu sürdürürler ve hastalar hastaneye gelinceye kadar ağızdan sıvı elektrolit ve gıda almaya devam ederler. Aldıkları yüksek karbonhidrat içeren yiyecek ve içecekler hiperglisemiyi agreve eder (58).

2.5.3.Diyabetik ketoasidozun tedavisi

Diyabetik ketoasidozlu çoğu hasta hastaneye yatış gerektirir. Sık klinik ve biyokimyasal monitorizasyon yapılmalıdır (59). Tedavide amaç sıvı ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi ve insülin eksikliğinin giderilmesidir. İlk olarak hava yolu açıklığı(airway), solunum(breathing) ve kardiyak(circulation) değerlendirme yapılmalıdır. Glasgow koma skoru 8'in altında olan hastalar aspirasyon pnömonisinden korumak için entübe edilmelidir. Aspirasyon riskini önlemek için nazogastrik tüp takılarak mide boşaltılmalıdır. Asendan enfeksiyon sakıncası nedeniyle ancak hasta komada ve rehidratasyona karşın idrar yapamıyorsa idrar sondası takılır. Kalp hızı, kan basıncı, cilt turgoru, kapiller dolum hızı, periferik nabızlar, böbrek ve beyin perfüzyonu va pulse oksimetri değerlendirilerek sirkülasyon değerlendirilmelidir. Eğer hasta şoktaysa ya da pulse oksimetri düşükse oksijen verilmelidir. Vücut ağırlığı mayi hesabı için tartılmalıdır.

Kan tahlili olarak glikoz, elektrolitler, bikarbonat, laktat, üre, kreatin, osmolarite, pH, parsiyel karbondioksit(pCO₂), arteriel parsiyel oksijen basıncı, hemoglobin ve hematokrit, hemogram, kalsiyum ve iyonize kalsiyum, magnezyum, fosfor, HbA1c ve kan

betahidroksibütirat düzeyi ölçülmelidir. İdrar tahlili ve idrarda keton bakılmalıdır. Eğer enfeksiyon belirtileri varsa kan, idrar, yara ve boğaz kültürleri alınmalıdır. İntraselüler potasyum değerlendirilmesi için EKG çekilmelidir.

2.5.3.1.Sıvı elektrolit tedavisi:

Dehidratasyon şiddeti değerlendirilmelidir:

-%5 kayıpta cilt turgoru azalır, müköz membranlar kurur, taşikardi olur

-%10 kayıpta kapiller dolun zamanı 3 saniyeden uzar, gözküreleri çöker

-%10'un üstünde kayıp varsa periferel nabızlar zayıflar, hipotansiyon, şok ve oligüri olur.

Hipergliseminin derecesi de dehidratasyonun derecesini gösterebilir. Kan şekeri 500 mg/dl üzerinde ise ciddi dehidratasyon vardır ve glömerüler filtrasyon hızı(GFR) %30-40 azalmıştır, 800 mg/dl nin üzerinde GFR %50 azalmıştır. Serum sodyum, üre ve hematokrit düzeylerinin yükselmesi yine dehidratasyonun şiddetini gösterir.

Eğer hastanın orta düzeyde asidozu varsa, dehidratasyon yoksa oral sıvı alabilecek durumdaysa damar yolu takılmaz. Ciddi diyabetik ketoasidoz varlığında, hasta 5 yaşın altındaysa, yeni tanı diyabetse serebral ödem açısından risk altındadır, hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

Periferel dolaşım bozursa, hipotansiyon varsa acil olarak 10-20 ml/kg dozda %0.9 luk normal salin hızlı şekilde bolus verilmelidir. DKA 'da sıvı elektrolit tedavisi ortalama 36 saattir. Serum osmolaritesinin yüksek olduğu durumlarda (>340mosm/l) bu sürenin 48 saate uzatılması yararlı olabilir. Başlangıç serum sodyumu >150mEq/L ise 48 saatten daha yavaş sıvı tedavisi yapılmalıdır. Serum K<3 veya >6 mEq/L ise hasta EKG ile yakından takip edilmelidir. DKA 'da hiperglisemi nedeniyle hiperosmolarite bulunduğundan %0.9'luk NaCL bile hipotonik sayılır. DKA tedavisinde en önemli komplikasyon olan beyin ödemi gelişme riski nedeniyle osmolaritenin hızlı düşürülmesinden kaçınılmalıdır.

Bu nedenle hesaplanan defisitinin yalnızca %50-60'ı ilk 12 saatte ve kalan sıvı sonraki 24 saatte verilir. Kan şekeri 300 mg/dl'nin altına inince intravenöz sıvı ½ normal saline geçilmeli içine 20 mEq/L potasyum klorid ya da potasyum fosfat konulmalıdır. Kan şekeri 250-300 mg/dl arasında tutulmaya çalışılmalıdır. Eğer gerekirse kan şekerini 250-300 mg/dl arasında tutmak için %10 yada %12.5 dextroz da kullanılabilir. İnsülin infüzyonu metabolik asidoz düzelene kadar devam etmelidir. DKA'lı hastada serum glikoz düzeyi düşerken osmolaritede oluşacak hızlı düşüşü, dolayısıyla beyin ödemi riskini önlemek için düzeltilmiş sodyum düzeyi değerlendirilmelidir.

$$\text{Düzeltilmiş sodyum} = (\text{serum glikoz} - 100/100) \times 1.6 + \text{serum sodyum}$$

Düzeltilmiş sodyum < 140 mEq/L olan vakalarda ilk saatten sonra da serum sodyum değeri 140 mEq/L düzeyine çıkıncaya kadar %0.9 NaCl verilmeye devam edilir.

İlk saatten sonraki sıvılara (hasta idrar yapıyorsa) potasyum eklenir. Serum potasyum düzeyi düşük olmasına rağmen asidoz ve insülin yetmezliği ile ilişkili olarak normal ya da yüksek bulunabilir (12,51,59,60).

2.5.3.2. Bikarbonat tedavisi:

Asidoz çok ağır değilse sıvı elektrolit ve insülin tedavisiyle düzelir ve bikarbonat verilmesi gerekmez. Ayrıca verilen bikarbonatla oluşabilecek alkaloz bir yandan dokuların oksijenlenmesini bozar, diğer yandan potasyumun hücre içine girişiyle hipopotasemiye yol açar. Bunların yanı sıra verilen HCO₃, H ile birleşir ve CO₂ ve H₂O ya ayrılır. HCO₃ kan beyin bariyerini yavaş geçerken CO₂ hızla bariyeri aşarak serebral asidoza ve böylece serebral depresyona yol açabilir. Bu nedenle bikarbonat tedavisi ağır asidozda (pH < 7.0-7.1, HCO₃ < 5 mEq/L) verilmelidir. Kan pH sı 7.0-7.1 arasında ise 1 mEq/kg, 7.0 in altında ise 2 mEq/kg dozda sodyum bikarbonat ilk bir saatlik tedaviden sonra (en az iki saatlik sürede) verilir. Kardiyak aritmiye neden olabileceğinden bikarbonat bolus verilmemelidir (12).

2.5.3.3.İnsülin tedavisi

İnsülin tedavisine ilk bir saatlik sıvı tedavisi tamamlandıktan sonra başlanır. Başlangıç olarak 0.1 ünite/kg/h regüler insülin başlanır. Tedavi DKA düzelineye kadar yani kan pH>7,3, bikarbonat>18 olana kadar ve kan şekeri normal konsantrasyona gelene kadar infüzyona devam edilmelidir. Böyle bir tedaviyle genellikle kan glikozu saatte 75-100 mg/dl kadar düşer. Kan glikozu 300 mg/dl altına düşünce insülin dozu 0.05 ünite/kg/h olarak devam edilir, ancak intravenöz sıvının glikoz içeriği artırılarak kan glikozu 200-250 mg/dl düzeyinde tutulmaya çalışılır (12,51).

2.5.4.Diyabetik ketoasidozlu hastada izlem:

Saatlik vital bulgular ve nörolojik durum monitörize edilmelidir.

Saatlik aldığı çıkardığı takip edilmelidir.

Saatlik kan şekeri bakılmalıdır.

2-4 saatte bir serum elektrolit, glikoz, kalsiyum, magnezyum, fosfor ve kan gazı bakılmalıdır.

6-8 saatte bir üre, kreatinin, hemogram normale gelene kadar bakılmalıdır.

Anyon gap hesaplanmalı ve takip edilmelidir.

Anyon gap=(Na+K)-(Cl+HCO₃)

İdrar ketonu hasta her idrar verdiğiğinde veya her 4 saatte bir bakılmalıdır.

Eğer DKA düzelmiyorsa eşlik eden enfeksiyon ya da insülin preparatının bozuk olduğu düşünülmelidir.

36-48 saatlik insülin infüzyonundan sonra kan şekeri 150-200 mg/dl ye düştükten sonra subkutan insüline geçilir ve hastaya oral sıvı verilmeye başlanır. Oral sıvı tolere edilince intravenöz sıvı kesilir.

Yeni tanı almış prepubertal çocuklarda subkutan insülin dozu 0.75- 1 ünite/kg/gün, pubertal hastalarda 1-1.2 ünite/kg/gün olmalıdır (51,59).

2.5.5.Diyabetik ketoasidozda komplikasyonlar

Hipoglisemi

Hipokalemi

Hiperkloremik asidoz

Beyin ödemi

Uygunsuz rehidratasyon

Serebral ven trombozu

Aritmi

Sekonder elektrolit bozukluğu

Uzamış QT intervali

Pankreatit

Böbrek yetmezliği

Derin ven trombozu

İntestinal nekroz

Rabdomiyoliz

Pulmoner ödem

Enfeksiyonlar; mukormikozis (rinoserebral ve pulmoner) (59).

2.5.5.1. Beyin ödemi:

Pediyatrik DKA'lu hastalarda semptomatik beyin ödemi %0.3-1 oranında görülür, yüksek mortaliteye sahiptir(%21-24), yaşayanların %15-26'sında kalıcı nörolojik sekel

kalır. DKA daki ölümlerin %60-90'ından sorumludur (51,59). Beyin ödemi olan hastaların çeyreğinden fazlası ölmektedir, çeyreği ise ciddi nörolojik morbiditeye sahip olmaktadır.

2.5.5.1.1.Beyin ödemi gelişmesi için risk faktörleri:

5 yaşın altında olmak,

Yeni tanı diyabet,

DKA semptomlarının uzun sürmesi,

Ciddi asidoz ya da ciddi hipokapni (61).

2.5.5.1.2.Tedaviyle ilişkili risk faktörleri:

Bikarbonat kullanımı,

Serum osmolaritesinin hızlı düşmesi,

Sodyum tedavisinin yetersiz olması,

İlk 4 saatte yüksek volümlü sıvı infüzyonu,

Tedavinin 1. saatinde kötü yönetim sonucu insülin kullanılması (59,61). Beyin ödemi genellikle tedavi başladıktan 4-12 saat sonra oluşur. Nadiren tedavi başlangıcında ya da 24-48 saat sonra da görülebilir.

2.5.5.1.3.Beyin ödeminin semptomları:

Baş ağrısı

Yeni başlamış kusma

Cushing işaretleri; kalp hızında yavaşlama ve hipertansiyon

Solunum paterninde değişme; hiperpne, apne, bradipne

Nörolojik değişimler;

Huzursuzluk, irritabilite, stupor

Patolojik nörolojik durumların gelişmesi; kranial sinir paralizisi, anormal pupiller refleksi, tavrı değişiklikleri (51). DKA tablosundaki beyin ödemi hastaların %40' ında tomografide fokal ya da diffüz beyin ödemi görülür (62). Bu hastaların görüntülemesinde ödem, hemoraji ya da enfarktüs görülebilir.

2.5.1.4. Beyin ödeminde tedavi:

Yatarken baş eleve edilmeli

Sıvı hızı 1/3 azaltılmalı

Solunum güvenliği sağlanmalı

Beyinde hasar oluşacağından hasta entübe edilmeli ve mekanik ventilatöre bağlanmalı

Ventilasyon sırasında agresif hiperventilasyon sağlanmalı

İntravenöz mannitol 0.5-1 g/kg 20 dakikada verilmeli, alternatif olarak %3 salin 5-10 ml/kg 30 dakikada verilmeli

Eğer cevap yoksa doz tekrarı 2 saat boyunca 30 dakikada bir yapılmalı

İlk basamak tedaviden sonra tromboz ya da hemoraji gibi tedavi edilebilir durumları görmek için hastaya kranial CT çekilmeli (59,63).

2.6.DİYABET VE KETOASİDOZDA GÖRÜLEN KARDİYAK ETKİLER

Tip 1 DM de kontraktıl protein sentezinde yetmezlik vardır ve kardiyak fonksiyonlarda değişiklik olan bu duruma diyabetik kalp denir (64). Kronik diyabette myokardiyal disfonksiyon kontraktıl proteinlerdeki ATP ase aktivitesinin baskılanmasıyla ilişkilidir (65). Diyabetik kardiyomiyopatide ciddi insülin rezistansı, sol ventrikül disfonksiyonu, myokard hipertrofisi, aberan lipid depolanması, kardiyak inflamasyon, fibrozis ve kollajen 1-3'te yükselme olur (66). Diyabetin yol açtığı kardiyak bozukluklar aterosklerozun bir sonucu olarak gelişebileceği gibi mikroanjyopati, makroanjyopati, otonomik nöropati ve kalpte yapısal, fonksiyonel, biyokimyasal değişimlere neden olan

diğer bazı faktörlerin bir kombinasyonu olarak da ortaya çıkabilmektedir (67). Mikrovasküler hastalıklar da diyabetik kardiyomiyopatiye neden olabilir. Deneysel bulgular da diyabetin miyosit düzeyinde çok sayıda bozukluğa neden olduğunu göstermektedir. Diyabetin miyositte neden olduğu değişikliklerden Ca alışverişi ve kalbin enerji elde etmek için kullandığı substratlar düzeyindeki değişikliklerin, diğer değişikliklere kıyasla daha önce ortaya çıktığı düşünülmektedir (68).

2.6.1.Diyabetik kalpte görülen değişiklikler

Streptozotosin veya Alloksanla diyabet oluşturulan hayvan modellerinde B adrenerjik agonistlerin inotropik ve kronotropik yanıtlarında azalma olduğu gözlenmiştir (69). Streptozotosin enjeksiyonundan hemen sonra diyabetik sıçanlarda en sık ortaya çıkan bulgu bradikardidir (70). Vagal aktivite artışı, asetilkolinin kronotropik yanıtlarına artmış olan duyarlılık ve azalan sempatik stimülasyon diyabetik kalpte bradikardi oluşumuna yol açmaktadır. Buna ek olarak kalbin elektriksel özelliğindeki ve kalsiyum kullanımındaki değişiklikler ya da miyokardiyal metabolizmadaki bozukluklar da diyabetik bradikardiye neden olabilir (71). Diyabetik kalpte B adrenerjik reseptör sayısındaki azalmanın inotropik ve kronotropik yanıtların bozulmasına neden olabileceği öne sürülmektedir. Kardiyak B adrenerjik reseptör sayısında azalmaya yol açan faktörler arasında hipotroidi, artmış katekolamin turnoverı ve buna bağlı olarak gelişen reseptör down regülasyonu bulunmaktadır (71,72).

Diyabetik kalbi mikroskopik düzeyde inceleyen literatürler de vardır: Take ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada streptozotosin verilen diyabetik sıçanların kas hücrelerinde belirgin dejeneratif değişiklikler saptanmıştır. Mitokondrionlarda belirgin şişkinlik ve kristolozis, sitoplazmada yaygın lipid birikimi, miyoflamanlarda yaygın silinme dikkati çekmiştir. Z bantlarında düzensiz seyir ile silinme izlenmiştir. Ayrıca interkalat disklerde dilatasyon gözlenmiştir (73). Zhu ve arkadaşları ise diyabetik sıçanlar ile yaptığı çalışmasında kalp ağırlığını kontrol grubu ile karşılaştırmış ve sonuçta diyabetik grubun kalp ağırlığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını bildirmiştir (74). Yine Bahçeci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alloksan

verilerek oluşturulan diyabetik rat grubunda kalp kası hücrelerinde yer yer heterojen görünüm, bazı kalp kası hücrelerinde hidropik değişiklikler, perivasküler ve interstisyel alanda minimal düzeyde fibrozis izlenmiştir. Diyabetik grupta aortun tunika media tabakasında düz kas hücrelerinde belirgin anizostosis, düz kas hücre çekirdeklerinde bir azalma gözlenmiştir. Diyabetes mellitusun erken dönemlerinde kalp kası ve aort kas hücrelerinde minimal düzeyde de olsa dejeneratif değişikliğe ve fibroze neden olduğu sonucuna varılmıştır (75).

Regan ve arkadaşları tarafından 17 erişkin tip 1 diyabetli hasta değerlendirilmiş bu hastalarda end diyastolik volüm ve strok volümünün azaldığı ancak ejeksiyon fraksiyonunun normal olduğu bulunmuştur. Bazal sol ventrikül kontraktıl fonksiyonu diyabetik grup ve kontrol grubunda benzerken sol ventrikül end diyastolik basınç/volüm oranı kontrol grubundan belirgin yüksek ölçülmüştür. Ventriküler dekompanzasyon olmayan iki hastaya yapılan ventrikül biyopsisinde interstisyel alanda kollajen birikimi olduğu görülmüştür. Bu bulgular iskemi olmaksızın da miyopatik değişiklikler olduğunu göstermektedir. Kollajen birikimi perivasküler alanda, miyofibriller arasında olur fibrozis oluşur. Diyabetik hastalarda diffüz extravasküler anormallikler kardiyomyopatik özelliklerin başlangıcı olarak kabul edilebilir (76,77). Rubler ve arkadaşları yaptıkları ekokardiyografik çalışmalar sonrası isovolemik relaksasyon zamanının diyabetik hastalarda uzadığını görmüşlerdir. Yine bazı vakalarda ventrikülde diffüz hipokinezi olduğu görülmüştür (78). En belirgin anormallik relaksasyon fazında görülür: relaksasyonun başlaması gecikir, izometrik ve izotonik relaksasyon gecikir, isometrik relaksasyon zamanı uzar, pik isometrik ve izotonik relaksasyon hızına ulaşmak gecikir. Ne yazık ki diyabetik papiler kas fonksiyonunda oluşan değişiklikler insülin tedavisi başlansa bile yenilenememektedir (64). Kalsiyum metabolizma anormallikleri sinirlerde, kalpte, düz kaslarda ve endotelial hücrelerde membran defektlerine neden olur. Sonuç olarak nöropati, primer kardiyomyopati, mikroanjiopati ve ateroskleroz diyabetik grupta sık görülür. Sempatik sinir sistem aktivasyonu ve katekolamin metabolizma anormallikleri kalp pompa yetmezliği ve küçük damar hastalıklarına neden olur. Membran defektleri diyabetik kardiyomyopatiye plazma membranı ve glikokaliks tabakada kompleks görülür; lipid metabolizması ve primidin nükleotid metabolizması bozulur (79).

2.6.2. Miyokardın kalsiyum alışverişi ve diyabet

Tip 1 diyabet miyofibrillerin Ca-ATPase aktivitesinde ve sarkoplazmik retikulumun Ca alımında azalmaya neden olur (80). İntraselüler Ca artışı diyabetik kardiyomopatiye yol açabilir. Bu da yüksek enerjili fosfatın azalması ve kardiyak disfonksiyonla ilişkilidir (81).

2.6.3. Diyabetik kalpte görülen biyokimyasal ve metabolik değişiklikler

Diyabetik kalpte oluşan biyokimyasal değişiklikler (67,69):

- 1-Kollajen düzeyinde artışa bağlı olarak miyokardın esnekliğinin azalması(stiffness)
- 2-Kontraktıl proteinlerin fonksiyonlarında bozulma
- 3-Sarkolemma ve sarkoplazmik retikulum membran fonksiyonlarında bozulma
- 4-Mitokondrial fonksiyonlarda bozulma
- 5-Hücre içi sinyal iletim mekanizmalarında bozulma
- 6-Fosfolipid membran karakteristiklerinde değişiklik

Diyabetik kalp enerji kaynaklarını diyabetik olmayan kalpten farklı kullanır. Fizyolojik olarak kalbin kontraksiyonu için gerekli enerjinin %60-80'i yağ asitlerinden, geri kalanı ise karbonhidratlardan sağlanır. Kontrolsüz diyabette ise yağ asitlerinin oksidasyonu enerjinin %90-100'ünü oluşturur (82,83). Yağ asidi oksidasyonu çok önemli bir enerji kaynağı olsada aynı miktarda enerji oluşturmak için glikoz oksidasyonuna kıyasla daha fazla oksijen gerektirdiği için zaten çoğunlukla iskemi riski altındaki diyabetik kalpte glikoz kadar efektif değildir. Kalbin glikoz kullanımında görülen azalma dolaşımdaki insülin eksikliği ya da kalbin insülin reseptörlerinin duyarsızlaşması ile kısmen açıklansa da, asıl nedenin dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin diyabette artması olduğu düşünülmektedir. Dolaşımdaki insülin düzeyi eksikliği, insülinin adipositlerde

lipolizi inhibe edici özelliğini ortadan kaldırarak dolaşıma geçen serbest yağ asitlerinin miktarında artmaya neden olmaktadır (84).

Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin düzeyini azaltmak ya da yağ asitlerinin oksidasyonunu farmakolojik olarak azaltmak, kalbin glikoz kullanımını artıracaktır. Deneysel veriler ve klinikte elde edilen bulgular, dolaşımdaki serbest yağ asidi konsantrasyonu ve miyokardın yağ asidi oksidasyonunun artmasının hem normal hem de diyabetik kalpte kontraktıl fonksiyonu olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Sözü edilen bu artış, yine hem normal hem de diyabetik kalpte iskemik atak sırasında ve bu atağın sonrasında aritmi sıklığını da artırmaktadır (85,86).

Kalbin enerji elde ettiği substata glikoz yönünde değiştirmek diyabette iki şekilde yarar sağlar:1-kalp kası gibi çok fazla enerji harcayan bir organın glikozu daha fazla kullanması glisemiye düşürmeye yardım eder. 2-kalbin enerji elde etmek için metabolize ettiği yağ asidi miktarını azaltması kalp fonksiyonuna olumlu etki eder (67).

Ciddi iskemik kalp hastalığı semptomları, hiperglisemi, proteinüri, arterial hipertansiyon, yaş, sigara kullanım öyküsü kardiovasküler mortalite için önemli risk faktörleridir. Aynı zamanda insülin kullanmayanlarda kullananlara göre mortalite riski artmış bulunur (87).

Diyabetik ketoasidoz tablosunun myokard üzerine akut zararlı etkileri vardır. 1978 de henüz kardiyak iskemi markırı olarak LDH kullanılırken DKA da deneysel myokard enfaktüsü oluşturulmuş ve LDH yüksek bulunmuştur (88). 1985 yılında streptozotocin verilerek DKA oluşturulan ratlarda kardiyak output ve kalp hızında belirgin düşüş olduğu görülmüş, ancak kan basıncının etkilenmediği tespit edilmiş, böbreğe giden kan akımı belirgin düşerken diğer organların kanlanması bozulmadığı görülmüştür (89,90). George ve arkadaşlarının 1996 da yaptıkları bir çalışmada diyabetik ketoasidozlu hastalarla ketosis olmayan hiperglisemi hastaları karşılaştırılmış ve DKA grubunda ortalama sistolik oran, preejeksiyon peryot/sol ventrikül ejeksiyon zamanı anlamlı olarak düşük bulunmuş; kalp hızı ya da arterial basınç arasında fark bulunmamıştır (91). DKA' da dehidratasyona rağmen hipertansiyon oranının artması da DKA daki kardiyak etkilenmeye bağlıdır (92).

DKA'ya eşlik eden myokard enfarktüsü mortalite açısından önemli bir klinik durumdur. Bu hastalarda MI'ın acil tanısı ve tedavisi çok önemlidir. Bununla birlikte myokarda hasar olmaksızın EKG bulgusu MI'yı taklit eden duruma pseudoinfarktüs denilir. Hiperkalemi ve koroner vazospazm da pseudoinfarktüs görünümüne zemin hazırlar (93).

DKA olgularında uzun QT ile beta hidroksibütirik asit konsantrasyonu arasında ve uzun QT ile sistemik asidoz arasında pozitif korelasyon vardır. Uzun QT kardiyak aritmilere torsades de pointese neden olup kardiyak repolarizasyon yaparak ani ölüme neden olabilir. Ketozisin direk etki ile myokardı etkileyerek uzun QT'ye sebep olabileceği de düşünülmektedir (94). DKA tablosunda başvuran hasta monitörize olarak takip edilmelidir.

2.7. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN

Albumin, insanlarda en bol bulunan plazma proteindir. Plazmada ölçülen proteinlerin % 55-60'ını teşkil eder. Moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 66500 Dalton olan, 585 amino asitten oluşmuş tek bir polipeptid zincirinden meydana gelir. İnsanlarda albumin sentezi sadece karaciğerde yapılır (95). Karaciğerde depo edilmez ve üretilir üretilmez portal dolaşıma verilir. Sağlıklı genç erişkinlerde sentez hızı yaklaşık 12-14 g/gün'dür. Total vücut albümini 3.5-5.0 g/dl dir. Bu miktarın % 42'si plazmada, geri kalanı ekstravasküler kompartmanlardadır. Sağlıklı kişilerde idrarla minimal düzeyde albumin kaybı vardır. Böbreklere gelen albuminin sadece birkaç gramı glomeruler membranı geçer. Bunun da neredeyse tamamı reabsorbe edilir ve idrarla kayıp 10-20 mg/günden fazla değildir (95, 96). Albumin plazma onkotik basıncının sağlanması, birçok molekülün bağlanmasını ve taşınması, serbest radikallerin temizlenmesi, trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu ile antitrombotik etki oluşturma ve kapiler membran permeabilitesinin düzenlenmesini sağlar (96).

Kritik hastalarda alttaki hastalık ne olursa olsun albumin düzeyinin düşük olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Albumin düzeylerindeki düşme ile kardiyovasküler mortalitede artış arasındaki ilişkinin açıklanmasında birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar arasında, albuminin inflamasyon ve infeksiyon varlığı ile güçlü ilişkisi, (97,98) fibrinoliz

ve hemostaz faktörleriyle ilişkisi (98), trombosit agregasyonu ile olası ilişkisi (98), altta yatan hastalıklara bağlı olarak artmış damar geçirgenliğinin bir belirteci oluşu (97), beslenme durumu ile ilişkisi (99) ve önemli bir antioksidan oluşu sayılabilir (100)

Albumin sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir. Birçok çalışmada primer olarak kobalt, bakır ve nikel gibi ağır metallerin bu amino grup terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (101).

İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı, membran bozulması gibi nedenler, bu metallerinin albuminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albumine “iskemi modifiye albumin”(IMA)denilmektedir. Bu protein düzeyine iskemik kalp hastalıkları, derin ven trombozu, pulmoner emboli, mezenter iskemisi, serebrovasküler olaylar gibi değişik hastalıklarda bakılmış ve normal seviyenin üzerinde bulunmuştur. Günümüzde bu sebeple miyokardiyal iskeminin erken göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır (102). N-terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış IMA’ nın normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok daha düşüktür. Bu durum IMA’ nın serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır.

Hipoksik iskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma, serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksid dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu da kanda IMA düzeyinin artışıyla sonuçlanır.

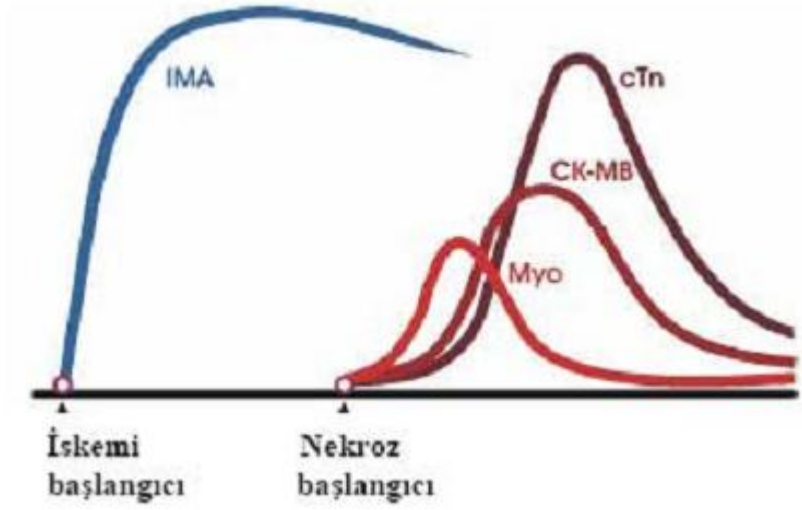
Kardiyak biyokimyasal markerlar olan CK-MB, troponin veya miyoglobin daha çok hücrel nekroz göstergeleridir, fakat miyokardial iskemi göstergesi değillerdir. İskemi modifiye albumin son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan protein yapıda bir moleküldür ve IMA akut koroner sendromlarda miyokardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabilceği konusunda Food and Drug Administration (FDA) lisansı almıştır (103,104). IMA düzeyinin, iskemi sürecinin başlangıcından sadece birkaç dakika sonra arttığı görülmüştür (105,106) IMA, ani gelişen iskemi esnasında üretilir ve kolayca bulunabilir konsantrasyonlarda kanda

bulunur (102,107). Klinik çalışmalar IMA'nın iskemi başladıktan sonra dakikalar içinde yükseldiğini, 6-12 saat yüksek kaldığını ve 24 saat sonra bazal seviyesine döndüğünü göstermiştir (108). IMA'nın pozitif prediktif düzeyi %72.7; negatif prediktif değeri %93 olarak tespit edilmiştir. Serum IMA düzeylerinin miyokard iskemisinden hemen sonra artması, yüksek bir duyarlılığa ve negatif prediktif değere sahip olması bu testi miyokard iskemisi tanı ve tedavisinde yararlı bir biyokimyasal parametre durumuna getirmektedir (109).

Tablo 4: MI sonrası kardiyak belirteçlerin zamansal kinetiği(106)

Belirteç	Tespit	Pik	Normale Dönme
Myoglobin	1-4 saat	6-7 saat	24 saat
CK-MB	3-12 saat	12-18 saat	2-3 gün
Total CK	4-8 saat	12-30 saat	3-4 gün
Troponin T	4-12 saat	12-48 saat	5-15 gün
Troponin I	4-12 saat	12-24 saat	5-10 gün
IMA	dakikalar	2-4 saat	6 saat

Akut miyokard infarktüsü tanısında kreatin kinaz (CK) ve bunun izoenzimi olan MB (CK-MB) geleneksel olarak kullanılmaktaysa da miyokard nekrozuna daha spesifik olan kardiyak Troponin I ve T'nin duyarlılığının daha yüksek olması, günümüzde yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Ancak bu enzimlerden hiçbiri hastaneye ilk başvuru sırasında akut miyokard infarktüsü ya da hasarını ekarte ettirecek düzeyde erken duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle hastaneye kabulden 12 saat sonra ölçümler tekrarlanmalıdır (110,111).



Şekil 1: Kardiak belirteçlerin zamansal değişimi(62)

2.7.1. Albümin Kobalt Bağlanma Testi

Serum numunelerinde IMA'nın dolaylı olarak ortaya çıkarılması ilk olarak, Bar-Or ve arkadaşları tarafından geliştirildi (110,112). David Bar-Or ve arkadaşları 2000 yılında insan serum albumininin ekzojen kobaltı bağlamasını kalorimetrik olarak ölçen bir test geliştirdiler. Bu testin temeli, insan serum albümini N terminal bölgesinin; hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi iskeminin patofizyolojik olayları sonucu bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için metal bağlama kapasitesinin azalması ve iskemi-modifiye albumin (IMA) olarak bilinen varyant protein oluşumu prensibine dayanmaktadır (110). Albumin kobalt bağlanma testi invitro ortamda yapılır. Alınan serum örneğine kobalt eklenir. Eklenen kobalt normal albumine ve daha az olmak üzere IMA'ya N-terminal amino grup bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan IMA spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothreitol (DTT) isimli protein ortama eklenir, DTT albumine bağlanmış kobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest kobalt miktarı IMA değerini yansıtır. DTT, serbest kobaltla tepki gösterir ve 470 nmde spektrofotometre tarafından algılanan kahverengi bir renk meydana getirir. Böylece, rengin şiddeti, serumdaki IMA düzeyi ile doğrudan orantılıdır. Bu test, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

(FDA: Food and Drug Administration) tarafından, albümin kobalt-bağlayıcı test (ACB) olarak bildirilmiştir (107).

Alınan kan örneği en çok iki saat içinde santrifüj edilip -20 ile-80 santigrat derecede saklanmalıdır. Bekletilen serum örnekleri uygun şekilde saklandığı sürece farklı sonuçlara neden olmaz. Ayrıca çok fazla tekrar edilmediği sürece yeniden dondurulmaya uygundur ve herhangi bir bozulma meydana gelmez. Çalışma esnasında numunenin dilüsyonundan kaçınılmalıdır (105,113).

3-MATERYAL ve METOD

Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonununun 27 Ekim 2010 tarih ve 2010/131 numaralı kararı ile tez projesi onaylandı. Çalışma Kasım 2009 ve Kasım 2011 tarihleri arasında Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya 1-15 yaşları arasında DKA tanısı konulan ve tedavi edilen 33 çocuk ve adolesan, kontrol grubu olarak da üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı 33 çocuk ve adolesan alındı. Hasta ve kontrol gruplarının ailelerine bilgi verilerek yazılı onamları ve imzaları alındı. Kardiyovasküler hastalık, hepatik hastalık ve başka kronik hastalık varlığı ile sigara, alkol ve ilaç kullanımını dışlandı.

DKA tanısı klinik değerlendirme ve labaratuvar sonuçları ile konuldu. Kan şekeri >300 mg/dl, plazma pH <7.3, plazma bikarbonat (HCO₃) düzeyi < 15mmol/l, kanda ketonemi ve idrarda ketonüri tespit edilen olgular DKA tanısı aldı (53). Yalnızca kan şekeri yüksek ve/veya ketonemisi olan ancak kan gazında asidozu olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalara sıvı-elektrolit ve insülin tedavisi başlandı. Sodyum bikarbonat ve fosfor replasmanı gerekli olmadı ve hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi.

Tüm vakaların fizik muayeneleri, antropometrik ölçümleri aynı klinisyen tarafından yapıldı. Çalışmaya alınan çocuk ve adolesanların vücut ağırlıkları, NAN marka mekanik tartı cihazında ölçülerek kilogram cinsinden, boyları standart tipte stabil boy ölçüm cihazı (TB/Hyssna/Sweden) ile ölçülerek santimetre cinsinden kaydedildi. Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), (Vücut ağırlığı (kg) / Boy (m²)) formülü kullanılarak hesaplandı.

Serum elektrolitleri sodyum (Na), potasyum (K) , kalsiyum (Ca), fosfor (PO₄), magnezyum (Mg)), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin), albümin düzeyi, tam kan sayımı ve IMA düzeyi hem hasta hem de kontrol grubunda çalışıldı. Kan gazı(pH, HCO₃) ve HbA1c değeri sadece DKA tanısı alan hasta grubunda çalışıldı.

DKA tanısı alan hastalardan başvuruda ve tedaviden 24 saat sonra, kontrol grubundan başvuruda 3 ml kan örneği alındı. Serumlar ayrıldı ve derin dondurucuda -80 °C’de saklandı. IMA düzeyleri spektrofotometrik yöntemle albumin kobalt bağlama testi kullanılarak değerlendirildi. IMA düzeylerinin ölçümünde Merck marka kimyasallar ve Spekol marka spektrofotometre (Jena, Almanya) kullanıldı.

IMA ölçümü için 200 µl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 50 µl eklendi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra sadece numune tüpüne 1,5 g/l DTT (Dithiothreitol) çözeltisinden 50 µl eklendi ve karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi. %0.9 NaCl çözeltisinden 1 ml eklendi. Numune körleri de benzer şekilde DTT eklenmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbansları Spekol 1300 analytic jena spektrometri cihazında 470 nm’ de kolorimetrik yöntemle okundu. Sonuçlar, absorbans ünitelerinde rapor edildi (ABSUs) (107).

Biyokimyasal parametreler (Na, K, Üre, Kreatinin, Ca, Fosfor, Mg, Albumin) rutin metodlarla Beckman Coulter DxC-800 otoanalizörü ile çalışıldı. Kan gazı Rapid-Lab 1265 (Siemens) cihazı ile, HbA1c değeri otomatik yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile çalışıldı.

İstatistiksel analiz için veriler SPSS–13 paket programına kaydedildi. Normal dağılım değerlendirmesi için Kolmogorov-Smirov testi; verilerin karşılaştırılması için Student t testi; cinsiyet karşılaştırması için ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel korelasyon için Pearson testi (r) kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tez projesinde kullanılan kit ve kimyasal malzemelerin bütçesi tarafımızdan karşılandığı için Konya Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Destek Fonu ya da başka bir kurumdan herhangi bir destek alınmadı.

4-BULGULAR

Çalışmaya Kasım 2009- Kasım 2011 tarihleri arasında DKA tanısı alan 33 hasta (13 erkek, 20 kız) ve 33 sağlıklı (10 erkek, 23 kız) çocuk ve adolesan alındı. Hasta grubun yaş ortalaması 8.62 ± 4.7 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 7.92 ± 4.55 yıl idi. VKİ ortalamaları hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $16,4\pm 2.95$ kg/m^2 ; $17,29\pm 3.21$ kg/m^2 idi. Her iki grupta cinsiyet, yaş ve VKİ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Diabetik ketoasidoz ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik özellikleri

Değişkenler	DKA Grubu (n=33)	Kontrol Grubu (n=33)	p
Yaş(yıl)	$8,83\pm 4,62$	$8,14\pm 4,5$	0,538
Kilo(kg)	$31,65\pm 14,89$	$30,32\pm 15,15$	0,718
Boy(cm)	$133,75\pm 28,26$	$127,49\pm 27,45$	0,361
VKİ(kg/m^2)	$16,4\pm 2,95$	$17,29\pm 3,21$	0,247

Hasta ve kontrol grubunda kan glikoz değeri sırasıyla $509,56\pm 143,5$ mg/dl ve $88,4\pm 5.35$ mg/dl olup fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Üre, kreatinin ve sodyum değerleri iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$). Potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, albümin değerleri arasında istatistiksel farklılık bulunmadı. Tam kan sayımında beyaz küre ve trombosit değerleri hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6).

Çocuk ve adolesanlarda akut DKA sırasında bakılan IMA değeri $0,756\pm 0,206$ ABSUs; kontrol grubunda IMA değerleri $0,425\pm 0,075$ ABSUs bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). DKA tedavisinden 24 saat sonra bakılan IMA değeri ($0,493\pm 0,156$ ABSUs) ile kontrol grubunun IMA değeri ($0,425\pm 0,075$ ABSUs) olup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). DKA tanısı

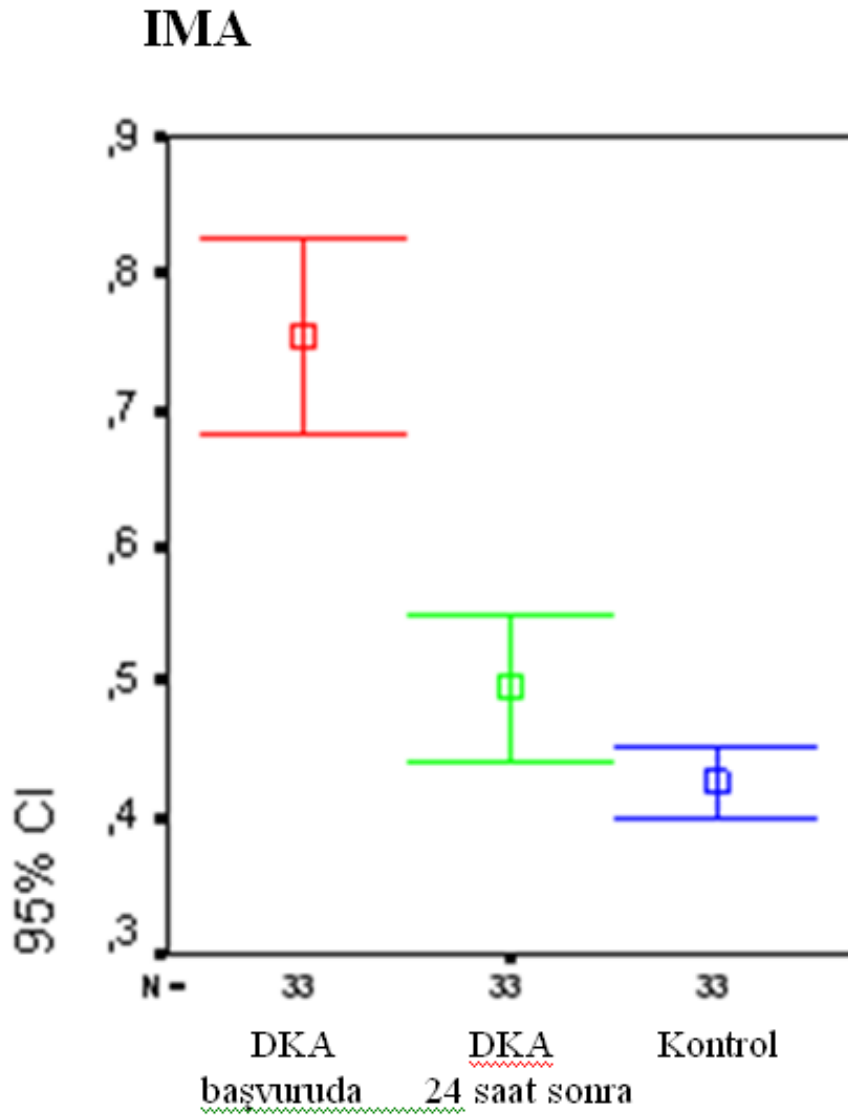
esnasında (IMA1) ve 24 saat sonrasında (IMA2) ölçülen değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.01$) (Tablo 6, Şekil 2).

Tablo 6. Diyabetik ketoasidoz ve kontrol gruplarında laboratuvar ölçümleri

Değişkenler	DKA Grubu (n=33)	Kontrol Grubu (n=33)	p
Glikoz (mg/dl)	509,56±143,5	88,4±5,35	<0,001
Üre(mg/dl)	34,72±19	20,86±6,4	<0,001
Kreatinin(mg/dl)	0,93±0,3	0,43±0,18	<0,001
Na(mEq/l)	132,7±3,38	137,4±2,67	<0,001
K(mEq/l)	4,44±0,85	4,3±0,35	0,38
Ca(mg/dl)	9,48±0,62	9,61±0,46	0,32
Fosfor(mg/dl)	4,18±1,39	4,63±0,67	0,09
Mg(mg/dl)	2,12±0,30	2,22±0,12	0,09
Albumin(g/dl)	4,2±0,5	4,33±0,29	0,21
Hemoglobin(g/dl)	13,5±1,78	12,8±1,32	0,62
Beyaz küre(mm3)	17207±11421	7673±2637	<0,001
Trombosit(mm3)	402818±134796	317685±71543	0,002
IMA1(ABSUs)	0,756±0,206	0,425±0,075	<0,001
IMA2(ABSUs)	0,493±0,156	0,425±0,075	<0,001
HbA1c(%)	11,4±2,5		

IMA1:DKA sırasındaki düzey **IMA2:**DKA tedavisinden 24 saat sonraki düzey

Şekil 2. Diyabetik ketoasidoz grubunda başvuru anında, tedaviden 24 saat sonra ve kontrol grubunda IMA düzeyleri.



Hasta grubun demografik ve laboratuvar verileri cinsiyete göre karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 7).

Tablo7. Diyabetik ketoasidoz grubunda cinsiyete göre demografik özellikler ve laboratuvar değerleri

Değişkenler	Erkek	Kız	p
Yaş(yıl)	11,18±3,68	9,84±3,94	0,462
Kilo(kg)	40,3±12,2	32,9±13,3	0,235
Boy(cm)	146,7±20	139,9±24,3	0,533
VKİ(kg/ m ²)	18,2±1,98	16±3,24	0,129
Glikoz(mg/dl)	602,7±160,5	513,1±117,5	0,161
Kan Keton	2,8±1	2,5±0,7	0,357
İdrar Keton	3±1	2,93±0,26	0,071
pH	7,14±0,21	7,19±0,15	0,553
PCO2(mmHg)	27,7±9,5	23,4±8,8	0,322
HCO3(mmol/l)	11,4±6,4	11,6±5,1	0,948
HbA1c(%)	11±2,9	11,9±3	0,523
Üre(mg/dl)	49±32,8	32,7±12	0,110
Kreatinin(mg/dl)	1,15±0,44	0,9±0,19	0,091
Na(mEq/l)	132,1±2,91	131,4±3,54	0,651
K(mEq/l)	4,7±0,69	4,4±1,04	0,335
Ca(mg/dl)	9,4±0,34	9,4±0,57	0,767
Fosfor(mg/dl)	4,1±1,85	4,5±1,30	0,627
Mg(mg/dl)	2,2±0,3	2,16±0,34	0,749
Albumin(g/dl)	4,1±0,45	4,2±0,47	0,563
Hemoglobin(g/dl)	13,1±1,72	13,9±1,34	0,292
Beyaz küre(mm ³)	22014±16145	16487±10606	0,356
Trombosit(mm ³)	371142±113797	381285±122035	0,856
IMA1(ABSUs)	0,65±0,20	0,76±0,23	0,307
IMA2(ABSUs)	0,50±0,15	0,48±0,16	0,797

Hastaların DKA sırasındaki IMA değerleri(IMA1), tedaviden 24 saat sonraki IMA değerleri(IMA2) ve kontrol grubun IMA değerleri (IMA3) ile demografik ve labaratuvar değerlerinin korelasyonuna bakıldı. Plazma glikoz düzeyi ile IMA1 arasında g¼cl¼ pozitif korelasyon saptandı ($r=0,709$, $p<0.001$) . Üre, kreatinin ile IMA1 değeri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0,395$, $p=0.001$; $r= 0,525$, $p<0.001$). Plazma sodyum değeri ile IMA 1 değeri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0,468$, $p<0.001$). Beyaz küre ile IMA 1 arasında pozitif bir korelasyon bulundu ($r=0,342$, $p=0.004$). Kan pH 'sı ile IMA1 düzeyi arasında negatif bir korelasyon vardı; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r=-0,076$, $p=0,673$).

Hasta grupta bakılan HbA1c değerleri %7,5-17,4 arasında olup ortalama %11,4±2,5 bulundu. Ancak HbA1c ile IMA1 ve IMA2 düzeyi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($r=-0.108$, $p=0,548$; $r=-0.044$, $p=0,807$) (Tablo 8).

Tablo 8. Diyabetik ketoasidozda başvuru anındaki IMA(IMA1), tedaviden 24 saat sonraki IMA(IMA2) ve kontrol grubu IMA(IMA3) değerleri ile demografik ve laboratuvar parametrelerin korelasyonu.

Değişkenler	IMA1		IMA2		IMA3	
	r	p	r	p	r	p
Yaş(yıl)	-0,038	0,761	0,075	0,68	-0,164	0,346
Kilo(kg)	-0,09	0,466	0,152	0,398	-0,259	0,133
Boy (cm)	-0,039	0,75	0,081	0,65	-0,175	0,315
VKI((kg/ m ²)	-0,205	0,093	0,223	0,213	-0,199	0,252
Glikoz(mg/dl)	0,709	<0,001	0,119	0,511	-0,172	0,323
Kan Keton	-0,081	0,655	0,138	0,445		
İdrar Keton	0,125	0,489	0,035	0,848		
pH	-0,076	0,673	0,015	0,932		
PCO2(mmHg)	-0,104	0,565	-0,100	0,579		
HCO3(mmol/l)	-0,079	0,663	-0,039	0,829		
HbA1c(%)	-0,108	0,548	-0,044	0,807		
Üre(mg/dl)	0,395	0,001	-0,293	0,098	0,075	0,669
Kreatinin(mg/dl)	0,525	<0,001	0,141	0,433	-0,189	0,277
Na(mEq/l)	-0,468	<0,001	-0,028	0,879	0,401	0,017
K(mEq/l)	0,226	0,064	0,029	0,871	0,196	0,258
Ca(mg/dl)	0,016	0,894	0,260	0,143	0,017	0,925
Fosfor(mg/dl)	-0,102	0,408	0,167	0,352	0,308	0,072
Mg(mg/dl)	-0,093	0,451	0,014	0,937	0,205	0,238
Beyaz küre(mm3)	0,342	0,004	0,073	0,686	-0,025	0,885
Hemoglobin(g/dl)	-0,044	0,722	0,003	0,988	-0,435	0,009
Trombosit (mm3)	0,235	0,054	0,141	0,433	0,284	0,099
Albumin(g/dl)	-0,011	0,931	0,011	0,949	-0,323	0,059

5-TARTIŞMA

Geçmiş yıllarda insülin eksikliği sonucu gelişen diyabetik ketoasidozis diyabetik hastaların başlıca ölüm nedeni olmasına karşın; 1922 yılından sonra özellikle kardiyovasküler sorunlar diyabetik morbidite ve mortalitenin en başta gelen nedenleri arasında yer almıştır. Prospektif bir çalışmada tip 1 diyabetli hastaların mortalite oranlarının %17'sinin iskemik kalp hastalıklarından kaynaklandığı bulunmuştur (114). Diyabetin yol açtığı kardiyak bozukluklar aterosklerozun bir sonucu olarak gelişebilse de mikroanjiopati, makroanjiopati, otonomik nöropati ve yapısal, fonksiyonel, biyokimyasal değişimlere neden olan diğer bazı faktörlerin bir kombinasyonu olarak da ortaya çıkabilir. Ne var ki, diyabetik hastaların önemli bir bölümünde sözü edilen faktörler bulunmamasına rağmen kardiyak problemlerin gözlenebilmesi spesifik bir kardiyomiyopatinin temel neden olabileceğini düşündürmektedir (67,68,115). Bu çalışmada çocuk ve adolesanlarda diyabetik ketoasidoz sırasında kardiyak iskeminin bir göstergesi olarak kabul edilen IMA düzeylerinin anlamlı yükseldiğini tespit ettik. Bu sonuç kardiyak iskeminin diyabetik ketoasidozlu çocuklarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin patogenezi açısından önemli olduğunu ve IMA düzeylerinin prognostik belirteçlerden biri olabileceğini önermektedir.

Tip 1 DM'de kontraktıl protein sentezinde yetersizlik vardır ve kardiyak fonksiyonlarda değişikliğe yol açan bu duruma diyabetik kalp denir (64). Kronik diyabette miyokardiyal disfonksiyon kontraktıl proteinlerdeki ATP ase aktivitesinin baskılanmasıyla ilişkilidir (65). Pierce ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada kardiyak miyofibriler ATPase aktivitesinin baskılanması, kontraktıl disfonksiyon değişiklikleri ile korele bulunmuştur (116). Yapılan diğer bir çalışmada genel popülasyona göre diyabetik erkeklerde üç, kadınlarda ise beş kat daha fazla kalp kası hücrelerinde kontraktılite patolojilerinin olduğu bildirilmiştir (117). Bunlara rağmen DM'de miyokardiyal hastalık patogenezi henüz tam bilinmemektedir. Yetersiz metabolik kontrolün kardiyovasküler komplikasyonlarda artışa neden olduğu düşünülmektedir (87). Çalışmamızda DKA'lu çocuklarda artmış IMA düzeyleri ile miyokardiyal iskeminin varlığı gösterildi. Hastalarımızın kötü metabolik kontrollü olması dikkat çekici idi. Bu sonuç DKA'da

miyokardial iskemi patogenezinde metabolik kontrolün önemli olduğunu düşündürmektedir.

Hiperglisemi diyabetik kardiyomyopatinin ortaya çıkmasında en önemli etiyolojik faktördür. Hiperglisemi serbest yağ asitlerinin ve büyüme faktörlerinin seviyelerini artırır; bu da kalsiyum hemostazı ve lipid metabolizmasında anormalliklere neden olur. Ayrıca reaktif oksijen moleküllerinin salınımı artar, oksidatif strese bağlı anormal gen ekspresyonu olur; yanlış sinyal iletimi ve kardiyomyosit apoptozu gerçekleşir. Konnektif doku büyüme faktörü sitümüle olunca fibrozis olur ve glikolizasyon son ürünlerinin artması ile diyabetik kalpte sertlik oluşur (118). Böylece diyabetik kardiyomyopati olarak isimlendirilen tablo oluşur. Çalışmamızda IMA düzeyi ile kan glikoz düzeyleri arasında anlamlı ilişkili olduğu tespit edildi. Bu bulgu DKA'da kardiyak iskeminin ortaya çıkmasında hipergliseminin rolü olduğunu önermektedir.

Diyabette subklinik dönemde hücrel, yapısal anormallikler öncelikle diyastolik disfonksiyona, daha sonra sistolik disfonksiyona ve sonuçta kalp yetmezliğine neden olur. Sol ventrikül hipertrofisi, metabolik anormallikler, ekstraselüler matriks değişiklikleri, küçük damar hastalıkları, kardiyak otonomik nöropati, insülin rezistansı, oksidatif stres ve apoptozis diyabetik kardiyomyopatinin başlangıcında ve progresyonunda önemli faktörlerdir (118). Diyabetteki komplikasyonların mekanizması komplekstir ve henüz tam anlaşılammıştır. Son çalışmalar göstermiştir ki endotelial ve ekstraselüler hipoksi ve asidoz albüminin yapısında değişikliklere neden olmaktadır (119,120).

İskemi sırasında artan reaktif oksijen molekülleri albüminin metal bağlama kapasitesini etkilemektedir. Bu durumda yüksek olarak ölçülen IMA, iskemi durumunda hızla yükselen ve myokard iskemisini göstermede kullanılabilir sensitif bir markıdır (121). Yapılan bir çalışmada IMA değeri Tip 2 diyabette kontrol gruba göre %75 daha yüksek bulunmuştur (119). Bu sonuç da diyabetteki kronik iskemi varlığını desteklemektedir. Bizim çalışmamızda tip1 diyabetli hastalarda DKA sırasında IMA düzeyleri yüksek bulundu ve DKA'lu çocuklarda akut kardiyak iskeminin varlığı

gösterildi. Bu literatürdeki ilk çalışma olup DKA'da kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin patogenezini açıklamada önemli bir bulgudur.

Tip 2 diyabette insülin resistansı, vasküler enflamasyon ve yüksek kan basıncı endotelial disfonksiyon ve hasara neden olur. Bu ateroskleroz gelişiminin ilk adımıdır. Bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler bir hastalık ve akut iskemik bir olay yokken de IMA düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada IMA düzeyi endotelial disfonksiyonu gösteren kan basıncı ile subendotelial enflamasyonu gösteren CRP ve aşırı endotelial hasarı gösteren mikroalbuminüri değerleri ile pozitif korele bulunmuştur. Diyabetik hastalarda hipergliseminin endotelial stres ve disfonksiyonun başlamasında majör risk faktörü olduğu tekrar vurgulanmıştır (122). Bizim çalışmamızda da plazma glikoz düzeyi ile IMA arasında iskemiye destekler şekilde güçlü pozitif korelasyon saptandı. ($r=0.709$)($p<0,001$). DKA'lu hastalarda kan glukoz düzeyi 509 ± 143 mg/dl; kontrol grubunda 88 ± 5 mg/dl bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Özellikle tip 2 diyabette sıkça görülen koroner arter hastalıkları iskemi sonucu myokardiyal hasar ve doku kaybına neden olur ve bu da kalp yetmezliği yapan majör sebeplerdendir. Uzun süreli iskemi nekroza yol açar kardiyak myositlerde ve damar hücrelerinde apoptozis yapar. İskemiye bağlı hücre ölümünün mekanizması henüz anlaşılamamıştır. İskemi hipoksi, glikolizis ve laktik asit üretiminin artması ile oluşan asidozis ile ilişkilidir. Asidozun derecesi direk ya da indirek yolla miyokard hasarı ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada asidozis yokluğunda hipoksinin tek başına myosit apoptozisine sebep olmayacağı bildirilmiştir. Asidozis kardiyak hücre ölümüne neden olur, vakuolar ATPase inhibe olur, pH regülasyonu bozulur ve kardiyak myositler apoptozise gider (123).

Diyabetik ketoasidoz tablosunun miyokard üzerine akut zararlı etkileri vardır. DKA'da miyokard enfarktüsü yaygın değildir ve vakaların sadece %1'inde görülür. Ancak miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği DKA daki ölümlerin %28'ini oluşturur (124).

DKA ve MI nadiren birlikte görülen önemli medikal acillerdir. Bu kompleks tablo nöropatiye bağlı olarak bazen sessiz, göğüs ağrısı olmadan da görülebilir. DKA'da hiperkalemiye bağlı anormal EKG görülebilir ve DKA düzelince EKG düzelir; bu duruma psödoMI denir. Bu hastalarda troponin yükselebilir. Ancak bakılan EKO ve yapılan anjiyografi normaldir (125). DKA'daki asidozis ve insülin azlığı hücrelerden K iyonunun salınmasına neden olur ve K yüksekliği böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ciddi DKA mevcut aterotrombotik sürecin de katkısı ile myokard nekrozunu arttırabilir, yine koroner arter spazmı da myokard nekrozuna sebep olabilir. Hiperkalemi koroner spazmı tetikleyerek EKG değişikliklerine katkıda bulunur (126).

Çalışmamızda diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastalarda miyokard iskemisini göstermeyi hedefledik. Bunun için kardiyak iskemide sensitif bir markır olarak kullanılan FDA tarafından onaylanmış IMA düzeylerini çalıştık. Çalışmamıza çocuk endokrinoloji bölümüne yatırılarak tedavi edilen 33 DKA tanısı alan hasta ile 33 sağlıklı çocuk ve adolesan alındı. Sonuç olarak DKA'lu hastalarda hem başvuru sırasında hem de tedaviden 24 saat sonra IMA düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Bu bulgu DKA'lu çocuklarda kardiyak iskeminin morbidite ve mortalite açısından önemli olduğunu ve takiplerde kalp monitorizasyonu yapılması gerekliliğini göstermiştir. Ayrıca DKA'lu çocuklarda IMA düzeylerine bakılarak kardiyovasküler prognozun belirlenebileceğini önermektedir.

2004 yılında kliniğimizde yapılan bir çalışma ile diyabetik ketoasidozlu hastalarda troponin I düzeylerine bakılmış ve kardiyak nekrozda spesifik bir markır olan troponin I ile birlikte CK-MB ve myoglobin düzeyleri de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak DKA tablosunda miyokard nekrozu gösterilmiştir (127). Yine 2007 ve 2008 de yayınlanan 2 ayrı çalışmada DKA da troponin değerlerine bakılmış ve yüksek bulunmuş; bu yüksekliğin mortalite açısından yüksek risk oluşturduğu ifade edilmiştir (90,128). 2006 yılında yayınlanan bir olgu sunumunda DKA sırasında miyokard nekrozu tespit edilmiş; hastada troponin I, CKMB, EKG'de ST yükselmesi ve ventriküler taşiaritmi tespit edilmiştir. Anjiyografisi normal olan hastanın EKO da sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, ejeksiyon fraksiyonu %45 olarak saptanmıştır. Hastanın 3 ay sonraki kontrol EKO'su

normal bulunmuştur (129). Bu ve benzeri birçok yayında DKA'da akut dönemde myokardial iskemi ve nekrozu destekleyen bulgular vardır. DKA tablosunun düzelmesi ile tüm bulguların gerilediği görülmüştür. Yapılan çalışmalara göre myokard nekrozunun sebebi ciddi asit-baz ve elektrolit bozukluğu olabilir ya da bu durum koroner spazmı tetikleyerek iskemik myokardiyal nekroz yapabilir (130). Bir olgu sunumunda önceden aterosklerotik hastalık öyküsü ve ailesinde tromboemboli öyküsü olmayan bir hastada DKA sırasında koroner arter trombüsü tespit edilmiş ve DKA ile ilişkilendirilmiştir (131). Çalışmamızda hiçbir olgumuzda MI tablosu saptamadık. Ancak kardiyak iskemi gösteren IMA değerlerinde anlamlı yükseklik bulduk. Önceki çalışmamızda DKA'lu çocuklarda miyonekrozu gösteren bulgular ve asidozla anlamlı ilişkisi gösterilmiş olup bu çalışmamızda da DKA'lu çocuklarda kardiyak iskemi gösterilmiştir. Sonuçlarımız özellikle kötü metabolik kontrollü ve ağır asidozu olan DKA'lu çocuklarda kardiyak enzimlere ve IMA düzeylerine bakılarak doğru tedavinin saptanmasına ve prognozun tahmin edilebilmesine olanak sağlayacağını düşündürmektedir.

Asidozis hipoksi varlığında kardiyak myosit ölümüne neden olur, serbest yağ asitlerinin artması da bu durumda rol oynar. Serbest yağ asitleri keton cisimlerinin öncülüdür. Keton cisimlerinin miktarı asidozun şiddeti ile koreledir. Ketoasidozda serbest yağ asitleri ve miçel formasyonu artması myokardiyal plazma membranında destabilizasyon ve bozukluk yapar. Doymuş yağ asitleri membran instabilitesini artırır ve kardiyomiyositlerde apoptotik hücre ölümünü artırır. İnsanlarda plazma serbest yağ asitleri ile infarkt arasında ciddi bir ilişki vardır (125). Yağ asitleri ya da yağ asidi metabolizması sırasında açığa çıkan toksik ara ürünler:

- 1- Kalpte mekanik fonksiyonların bozulmasına
- 2- İskemik atağa maruz kalan diyabetik kalpte hücresel hasara
- 3- Sarkoplazmik retikulum Ca pompasında fonksiyon bozukluğuna
- 4- Miyofibrillerin ATPase ve miyozin izoenzimlerinin aktivitelerinin azalmasına yol açmaktadır (132,133)

Çalışmamızda DKA'lu hasta grubunda serbest yağ asitlerinin artışı gösteren ortalama +3 keton mevcuttu. DKA'lu çocuklarda IMA düzeylerinin yüksek olması kardiyak iskeminin varlığını ve iskemik atağa maruz kalan kalpde yağ asidi metabolizması sırasında açığa çıkan toksik ara ürünlerin hücre hasarına yol açabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda DKA sırasında IMA değerlerini manuel kolorimetrik yöntemle değerlendirdik. DKA sırasında IMA değerleri ortalama $0,756 \pm 0,206$ ABSUs; kontrol grubu IMA değerleri ortalama $0,425 \pm 0,075$ ABSUs bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($p < 0.001$). DKA tedavi edildikten 24 saat sonra bakılan IMA değerleri hasta grubunda ortalama $0,493 \pm 0,156$ ABSUs idi. Kontrol grubu ($0,425 \pm 0,075$ ABSUs) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Bunun nedeninin diyabette görülen kronik iskemi olduğu düşünüldü. Başlangıç IMA değeri 24 saat sonraki IMA değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.001$). Yani bu çalışma ile ketoasidozun akut fazında olan ciddi iskeminin miyokardı etkilediğini ve bunun da IMA ölçümü ile tespit edilebildiğini bulduk. Ayrıca DKA tedavisi sonrası IMA değerlerindeki anlamlı düşüşün, bu hastalarda myokardial iskeminin geçici olduğunu gösterdiğini düşünüyoruz. Bu sonuçlar daha önceki literatür çalışmalarını desteklemektedir (125,129). Ancak daha önce DKA tablosunda myokardial nekroza daha spesifik olan ve IMA'ya göre daha geç yükselen troponin I, ya da CK-MB bakılmıştır. IMA'nın üstünlüğü iskeminin en değerli göstergesi olması ve iskemiden sadece dakikalar sonra yükselerek tedaviye yön verecek özelliğinin olmasıdır.

DKA tanısı alan hastalar birçok merkezde çocuk yoğun bakım ünitelerinde takip edilmektedir. Birçok hasta uygun sıvı tedavisi, elektrolit replasmanı ve insülin infüzyonu ile yeterli tedavi olabilir. Septik şok, miyokard disfonksiyonu ve pulmoner ödem DKA' da nadiren bildirilmiştir. Miyokard disfonksiyonu kardiyak, pulmoner, metabolik ve hemodinamik anormalliklere bağlı ortaya çıkabilir. Ciddi asidoz, hipofosfatemi, hipokalemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi kötü miyokard performansı ve aritmiye neden olabilir. Beta blokör ve NaHCO_3 ventrikül fonksiyonunu kötüleştirir, ventriküler dolum zamanını uzatır, serum iyonize kalsiyum düzeyini düşürür, özellikle miyokardial

hücrelerde intraselüler asidifikasyon yapar ve sodyum bikarbonat sol ventrikül fonksiyonunu bozar. Elektrolit anormallikleri ve dehidratasyon sık olmasına rağmen DKA da myokard disfonksiyonu sık değildir (134). Biz de DKA tablosu ile başvuran hastalarımızın asidoz ve dehidratasyon durumlarına uygun sıvı-elektrolit tedavisi ve insülin tedavisini acil olarak başladık. Hastaların hiçbirinin fosfat ya da NaHCO₃ replasman ihtiyacı olmadı. Hastalarda herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Monitörize olarak takip ettiğimiz hastaların hiçbirinde aritmiye rastlamadık.

Daha önce yapılan çalışmalarda troponin I ile pH arasında negatif korelasyon bildirilmiştir (127). Bizim çalışmamızda IMA değeri ile pH arasında negatif korelasyon bulundu ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmedi. Çalışma grubu sayımız az olduğu için zayıf korelasyon bulunduğunu düşünüyoruz.

Kardiak iskemi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aparci ve arkadaşlarının çalışmasında da kardiyak iskemide yükselen IMA değerlerinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (135). Bu nedenle bu çalışma ketoasidozda miyokardial iskemi olduğu hakkında bize anlamlı bilgiler vermiştir.

Fein ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada, diyabetin süresinin kalpteki mekanik değişikliklerde majör etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir (64). Biz de hastalarımızda diyabet süresi ile IMA değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı olmadığını tespit ettik. Sonuçlarımız literatürü desteklemektedir.

Çalışmamızda üre, kreatinin, tam kan sayımında beyaz küre ve trombosit değerlerinin yüksek olması hastalarımızdaki ciddi dehidratasyon ve hemokonsantrasyonu göstermektedir. Tüm bu değerler ile IMA1 değeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç DKA'lu çocuklarda metabolik bozuklukların kardiyak iskemiye artırabileceğini önermektedir.

Bu çalışma kliniğimizde daha önce yaptığımız ve DKA'lu çocuklarda miyonekroz olabileceğini gösteren çalışmamızın devamı niteliğindedir. Çalışmamızda çocuklarda DKA kliniğinin myokard iskemisine yol açabileceğini tespit ettik. Ayrıca metabolik

bozukluklarla miyokard iskemisi göstergesi olan IMA düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösterdik. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da asidozla IMA düzeyleri arasında pozitif ilişkinin olmasını önemli kabul ediyoruz. Bu bulgumuz uzun süreli ve ağır metabolik asidozun myokard üzerine ciddi zararlı etkiler yapabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamız DKA'da IMA düzeylerinin yüksekliğini gösteren ilk çalışmadır ve daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Sonuç olarak çocuk ve adolosanlarda IMA düzeylerinin DKA'da hem miyokardiyal iskemi markırı olarak hem de kardiyak morbidite ve mortalite için prognostik bir belirteç olarak kullanılabilceğini öneriyoruz.

6- ÖZET

Amaç: Diyabetik ketoasidoz (DKA), Tip 1 diyabetli çocuklarda en sık hastaneye yatış nedenidir. DKA'un miyokard üzerinde akut zararlı etkileri vardır. DKA'da iskemi ve miyokardiyal hücre hasarı oluşur. Hipoksi, asidoz ve serbest radikal hasarı gibi etkenler iskemi durumunda albuminin yapısında değişikliklere yol açarlar. Yapısı değişmiş albümine "iskemi modifiye albumin" (IMA) denir. Literatürde DKA olan çocuklarda serum IMA konsantrasyonlarının araştırıldığı herhangi bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı, DKA tanısı alan çocuklarda IMA serum konsantrasyonlarını ölçmek ve uygun yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Materyal Metod: Çalışma, Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Kasım 2009 ve Kasım 2011 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 33 DKA tanısı alan çocuk ve adolesan (1-15 yaşları arasındaki 13 erkek ve 20 kız) ile kontrol grubu olarak 33 sağlıklı çocuk ve adolesan (1-15 yaşları arasındaki 10 erkek ve 23 kız) alındı. IMA düzeyleri diyabetik hastalarda başvuru anında ve tedaviden 24 saat sonra ölçüldü ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hasta grubun yaş ortalaması $8,62 \pm 4,7$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $7,92 \pm 4,55$ yıl idi. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, kilo, boy ve VKİ istatistiksel olarak farklı değildi. IMA diyabetli çocuklarda başvuru anında ve tedaviden 24 saat sonra kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (0.780 ± 0.198 ABSUs; 0.425 ± 0.076 ABSUs; $p < 0.001$) ve (0.485 ± 0.159 ABSUs; 0.425 ± 0.076 ABSUs; $p = 0.01$). Aynı zamanda diyabetik çocuklarda başvuru anında ve tedaviden 24 saat sonra ölçülen IMA değerleri de anlamlı farklı bulundu (0.780 ± 0.198 ABSUs; 0.485 ± 0.159 ABSUs; $p = 0.04$). IMA düzeyleri ile kan pH'sı arasında negatif korelasyon olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırmasında glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). IMA ile plazma glikoz düzeyi arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptandı. Üre, kreatinin ve IMA arasında orta derecede pozitif korelasyon vardı.

Sonuç: DKA miyokard iskemisini provake etmektedir. Çalışmamızda, IMA düzeyleri DKA tanısı alan çocuklarda yüksek bulundu. Sonuç olarak IMA'nın DKA'da miyokard iskemisini göstermede bir belirteç olabileceğini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: İskemi modifiye albumin(IMA), diyabetik ketoasidoz, çocuk, adolesan

7-SUMMARY

Objective: Diabetic ketoacidosis (DKA), is the most common cause of hospitalization in children with type 1 DM. DKA has got acute harmful effects on myocard. İschaemia and myocardial cell damages occur in DKA. Effects, such as hypoxia, acidosis and free radical injury witnessed in the case of ischemia, lead to changes in the nature of albumin. The altered albumin is called “ischemia modified albumin” (IMA). There is no study in the literature investigating serum IMA concentrations in children with DKA. The aim of the present study is to measure the serum concentrations of IMA in children with DKA and to compare them with those of control group at an appropriate age.

Material and Method: This study was performed between November 2009 and November 2011 at the Division of Pediatric Endocrinology, Meram Faculty of Medicine, Konya University. The study included 33 diabetic children and adolescents with DKA (13 males and 20 females; aged between 1-15) and as control group 33 healthy children (10 males and 23 females; aged between 1-15). IMA levels of diabetic patients were measured on admission and 24 hours after treatment and then compared with those of control group.

Results: In this study the average age of the patients group was $8,62\pm 4,7$ years and the average age of the control group was $7,92\pm 4,55$ years. The patient and control groups did not differ on age, weight, height and BMI statistically. The diabetic children had significantly higher values than those of the control group on admission and 24 hours later (0.780 ± 0.198 ABSUs vs 0.425 ± 0.076 ABSUs; $p<0.001$) and (0.485 ± 0.159 ABSUs vs 0.425 ± 0.076 ABSUs; $p=0.01$). Also the difference of IMA values on admission and 24 hours later was significant in diabetic children (0.780 ± 0.198 ABSUs vs 0.485 ± 0.159 ABSUs; $p=0.04$). Although IMA levels were inversely correlated with blood pH, it wasn't statistically significant. When laboratory values of the patient and control group were compared, statistically a significant difference was found in the glucose values ($p<0,001$). A strong positive correlation was found between IMA and plasma glucose level. There was a moderate positive correlation among urea, creatinine and IMA.

Conclusion: DKA provokes the myocardial ischemia. According to our findings, IMA levels were high in children with DKA. In conclusion, we suggest that IMA may be the marker of myocardial ischaemia in DKA

Key Words: Ischemia modified albumin (IMA), diabetic ketoacidosis , children , adolescent

8- KAYNAKLAR

1. Pediatri Ed: Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul. Nobel kitabevi 2002; 2: 1306
2. Nelson Pediatri. Nobel kitabevi 2008; 2: 1947.
3. Erdoğan G: Diyabetes Melitusun Tedavisi 1. Baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 1997.
4. Diagnosis and Classification of Diyabetes Mellitus. American Diyabetes Association. Diyabetes Care 2012 Jan; 35: 64-71
5. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Finnish Diyabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diyabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. New England Journal of Medicine 2001; 344: 1343–1350
6. Tzaneva V, Lotova V, Yotov Y; Significant urban/rural differences in the incidence of type 1 (insulin dependent) diyabetes mellitus among Bulgarian children (1982–1998). Ped. Diab. 2001 Sep; 2(3): 103–108.
7. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth GS. Patophysiology of İnsulin-Dependent Diyabetes. In: Pescovitz OH, Eugster E.A (eds). PediatricEndocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004; 411-426.
8. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diyabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001; 358: 221-229
9. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diyabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 1553-1578.
10. Drenth JPH, Engels LGIB. Diabetic gastroparesis. Drugs 1992; 44(4): 537- 553
11. Perdichizzi G, Bottari M, Pallio S, Ferra MT, Carbone M, Barresi G. Gastric infection by Helicobacter pylori and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. New Microbial 1996; 19(2): 149-154.
12. Saka H.N. Diyabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). Pediatrik Endokrinoloji. 1. Baskı. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara: Kalkan Matbaacılık 2003; 415-457.
13. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diyabetes in Europe. Lancet 2000; 11: 873-876.
14. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diyabetes worldwide. Diyabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diyabetes Care 2000; 23: 1516-1526.
15. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diyabetes--the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia 1999; 42: 1395-1403.
16. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, et al. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diyabetes. Diyabetes Metab Res Rev 2004; 20: 429-437.

17. Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001; 44: B3-B8.
18. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-dependent Diabetes in Childhood and Adolescence. 2000.
19. Morales AE, She J.X, Schatz DA, Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins 2004; 403-410.
20. Douek IF, Gillespie KM, Bingley PJ, Gale EA. Diabetes in the parents of children with Type I diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 495-501.
21. Norris AW, Wolfsdorf JI. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton PE, Brown RS, Savage MO (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5 edition. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd 2005; 436-491.
22. Hamalainen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 347-353.
23. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 101-107.
24. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 69-89.
25. Schatz D, Krischer J, Horne G, et al. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *J Clin Invest* 1994; 93: 2403-2407.
26. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4 edition. New York (USA): Marcel Decker 2003; 611-651.
27. Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, Lonrot M, Koskela P, Virtanen SM, et al. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 271-277.
28. Sadeharju K, Lonrot M, Kimpimäki T, Savola K, Erkkilä S, Kalliokoski T, et al. Enterovirus antibody levels during the first two years of life in prediabetic autoantibody-positive children. *Diabetologia* 2001; 44: 818-823.
29. Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Savitz DA, Klingensmith GJ. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes* 1988; 37: 1625-1632.
30. Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, et al. Infant feeding in Finnish children less than 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care* 1991; 14: 415-417.
31. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
32. Collins J, Pien FD, Houk JH. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. *Am J Med Sci* 1989; 297: 174-175.
33. Rees DA, Alcolado JC. AnIMAL models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22: 359-370.

34. Sperling M.A. Diyabetes Mellitus. In: Sperling M.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 2nd edition. Pennsylvania (USA): Saunders Elseiver Science 2002; 323-366.
35. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Finnish Diyabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diyabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1343–1350.
36. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diyabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diyabetes Nutr Metab* 2002; 15: 246-251.
37. Prazny M, Skrha J, LIMAnova Z, et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diyabetes mellitus with respect to diyabetes control. *Physiol Res* 2005; 54: 41-48.
38. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatric Diyabetes* 2006; 7: 341-342.
39. Cooke D.W, Plotnick L.P. Manangmt of Type 1 Diyabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. *Pediatric Endocrinology*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004; 427-449.
40. Wolfsdorf JI. Improving diyabetes control in adolescents. *Diyabetes Care* 1999; 22: 1767-1768.
41. Escobar O, Becker DJ, Drash AL. Manangmt of the Child with Diyabetes. In: Lifshitz F, (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4 edition. New York (USA): Marcel Dekker 2003; 653-667.
42. Bolli GB. Rationale for using combination of short acting insülin analogue and NPH insülin at mealtime in the threatement of type 1 diyabetes mllitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 737-744.
43. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH. Continuous subcutaneous insülin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diyabetes care. *Pediatrics* 2001; 107: 351-356.
44. Court J: The Management of Diyabetes Mellitus. In: Brook CGD (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 3'rd edition. London: Blackwell Science Ltd, 1995; 654–677.
45. Polak M and Czerrichow P. Diyabetes in childhood and adolescence in. *Textbook of diyabetes* 1.3rd ed. Blackwell publishing. 2003; 66.1-66.25.
46. American Diyabetes Association: Insulin Administration. *Diyabetes Care*, 27 (Suppl.1) 2004; 106–107.
47. Olgun N. Gedik S. Diyabet Tedavisinde Evde Glisemi ve Glikozüri Takibi. *Aktüel Tıp Diyabet Forumu* 2003; 8 (2): 25–29.
48. Altun B. Poliklinikte diyabet hasta takibi. *Trakya üniv. Tıpfak. Derg.* 2010; 27. suply 1: 19-25
49. American Diyabetes Asociation: The expert committee on the diagnosis and classification of diyabetes mellitus. Report of the expert committie on the diagnosis and classification of diyabetes mellitus. *Diyabetes Care* 2002; 25: 5-20
50. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB: Tests of Glycemia in Diyabetes. *Diyabetes Care* 2004; 27 (7): 1761–1773.

51. James P, Cheryl L, Mariano R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric ICU. *pediatr Clin N Am* 2008; 55: 577-587
52. Rewers A, Klingensmith G, Davis C. Diabetic ketoacidosis at onset of diabetes: the search for diabetes in youth study. *Diabetes* 2005; 54: A63
53. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL et al; European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 113: e133-140
54. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1150-1159
55. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. Compendium. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes 2009
56. Ede JA, Hawkins MM, Winter DL. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 16-22
57. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 33-37
58. McDonnell CM, Pedreira C, Vadamalyan B, Cameron FJ, Werther GA. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hyponatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 90-94
59. Sindhu S, Aditu S, Vandana J, Rakesh L; Management of diabetic ketoacidosis. *Indian J Pediatr* 2011; 78: 576-584
60. Christine L, Barbara J, Sankey W. In the clinic diabetic ketoacidosis. *American college of physicians* 2010
61. Glaser N, Barnett P; McCaslin I. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 264-269
62. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1985; 312: 1147-1151
63. Nicole A, Sherry and Lynne L, Levitsky. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2008; 10: 209-215
64. Fein FS, Kornstein LB, Strobeck JE, Capasso JM, Sonnenblick EH. Altered myocardial mechanism in diabetic rats. *Circ Res* 1980; 47: 922-933.
65. Malhotra A, Mordes JP, McDermott L, Schaible TF. Abnormal cardiac biochemistry in spontaneously diabetic Bio-Breeding/Worcester rat. *Am J Physiol*. 1985; 249: 1051-1055.
66. Ti Y, Xie GL, Wang ZH, Ding WY, Whang J, Jiang GH, Bu PL, Zhang Y, Zhong M, Zhang W. TRB3 gene silencing alleviates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetic rat model. *Diabetes* 2011 Sep. 20.
67. Beşikci AO, Güner Ş. Diabetic kalpte görülen mekanik ve metabolik değişimler ve bunların tedavisinde metabolik yaklaşım. *J. Fac. pharm.* 2006; 35(4): 297-317.
68. Chatham JC, Forder JR and McNeill JH. *The heart in diabetes*. Kluwer academic publishers, Norwell, MA. 1996.
69. Yu Z and McNeill JH. Altered inotropic responses in diabetic cardiomyopathy and hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1991; 257: 64-71.

70. Yamamoto J and Nakai M. Coronary hemodynamics in diabetic spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertension* 1990; 12: 325-342.
71. Tomlinson KC, Gardiner SM, Hebden RA and Bennett T. Functional consequences of streptozotocin induced diabetes mellitus, with particular reference to the cardiovascular system. *Pharmacol.* 1992; Rev44: 103-150.
72. Sundaresan PR, Sharma VK, Gingold SI and Banerjee SP. Decreased B adrenergic receptors in rat heart in STZ induced diabetes: role of thyroid hormones. *Endocrinology* 1984; 114: 1358-1363.
73. Take G, Karabay G, Yazıcı CA, Erdoğan D. Dişi sıçanlarda streptozotocin ile oluşturulmuş diyabetin kalp kası üzerine etkisinin ultrastrüktürel düzeyde gösterilmesi. *Uludağ üniversitesi tıp fakültesi dergisi* 2004; 30(3): 199-204.
74. Zhu XX, Zhou XP, Zhong XL, Zhong CS, Yu YF. Streptozotocin induced cardiomyopathy in diabetic rats. *Chin Med J.* 1993; 106: 463-466.
75. Bahçeci S, Canoruç N, Nergiz Y, Söker S, Gökalp D, Akbalık ME, Tutuş Y. Alloksan ile oluşturulan deneysel diyabetin kardiyovasküler sistem üzerindeki akut etkilerinin ışık mikroskopik düzeyde incelenmesi. *Dicle tıp dergisi* 2007; 34(2): 111-115.
76. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR and Haider B. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin. Invest* 1977; 60(4): 885-899.
77. Regan TJ, Wu CF, Oldewurtel HA, Haider B. Myocardial composition and function in diabetes. The effect chronic insulin use. *Circ Res.* 1981; 49(6): 1268-1277.
78. Rubler S, Sajadi MRM, Araoye MA, Holford FD. Noninvasive estimation of myocardial performance in patients with diabetes. Effect of alcohol administration. *Diyabetes* 1978; 27: 127-134.
79. Dhalla NS, Pierce GN, Innes IR, Beamish RE. Pathogenesis of cardiac dysfunction in diabetes mellitus. *Can J Cardiol.* 1985; 1(4): 263-281.
80. Dhalla N.S, Golfman L.S, Elimban V and Takeda N. Remodelling of subcellular organelles during the development of diabetic cardiomyopathy in the heart in diabetes. *Kluwer academic publishers, Norwell MA* 1996.
81. Afzal N, Ganguly PK, Dhalla KS, Pierce GN, Singal PK, Dhalla NS. Beneficial effects of veramil in diabetic cardiomyopathy. *Diyabetes.* 1988; 37(7): 936-942.
82. Nelly JR and Morgan HE. Relationship between carbohydrate metabolism and energy balance of heart muscle. *Annu. Rev. Physiol.* 1974; 36: 413-459.
83. Wall SR, and Lopaschuk GD. Glucose oxidation rates in fatty acid perfused isolated working hearts from diabetic rat. *Biochim. Biophys.* 1989; 1006: 97-103.
84. Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diyabetes* 1989; 37: 1595-1607.
85. Lopaschuk GD. Abnormal mechanical function in diabetes: relationship to altered myocardial carbohydrate/lipid metabolism. *Coron. Artery Dis.* 1996; 7: 116-123.
86. Oliver MF, Kurien VA and Greenwood TW. Relation between serum-free-fatty-acids and death after acute myocardial infarction. *The Lancet* 1968; 1: 710-715.

87. Janeczko D, Czyzyk A, Kopczynski J, Krzyzanowski M. Risk factors of cardiovascular death in diabetic patients. *Diabet Med.* 1991; 8: 100-103.
88. Sinclair BC, Opie LH. Effect of diabetic ketoacidosis on enzyme release from isolated perfused rat hearts with experimental myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1978; 10: 221-234.
89. Charocopos F, Gavras H. Cardiovascular effects of dobutamine and converting enzyme inhibition in rats with diabetic ketoacidosis. *Pharmacology* 1985; 30(2): 65-70.
90. Al-Mallah M, Zuberi O, Arida M, Kim HE. Positive troponin in diabetic ketoacidosis without evident acute coronary syndrome predicts adverse cardiac events. *Clin Cardiol.* 2008; 31(2): 67-71.
91. George AK, Shih A, Regan TJ. Effect of acute ketoacidosis on the myocardium in diabetes. *Am J Med* 1996; 311(2): 61-64.
92. Deeter KH, Roberts JS, Bradford H, Richards T, Shaw D, Marro K, Chiu H, Pihoker C, Lynn A, Vavilala MS. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes.* 2011 Jun; 12(4 Pt 1): 293-294.
93. Aksakal E, Ulus T, Bayram E, Duman H. Acute inferior pseudoinfarction pattern in a patient with normokalemia and diabetic ketoacidosis. *The American Journal of Emergency Medicine* 2009; 27(2): 251.
94. Kuppermann N, Park J, Glatter K, Marcin J, Glaser N. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162(6): 554-549.
95. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000; 85: 599-610.
96. Koşan C. Nefrotik Sendromda Albümin Metabolizması. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, Erzurum* 2002; 34: 51-53.
97. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, et al. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1266-1277.
98. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 468-477.
99. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. Relation between serum albumin concentration and stroke incidence and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 876-888.
100. Işı S, Delibaşı T, Berker D, et al. Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 238-247.
101. Gallisteo ML, Mateo PL, Sanchez-Ruiz J.M. Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerate kinase. *Biochemistry.* 1991; 30: 2061– 2066.
102. Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H et al. Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and myocardial Infarction. *Clin Chem.* 2003; 49(4): 581–585.

103. Pollack CV, Peacock WF, Summers RW, Fesmire FM, Holroyd BR, Kirk JD. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med*. 2003; 10: 555– 556.
104. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Joseph S., Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann. Clin. Biochem*. 2003; 40: 156–160.
105. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001; 141: 985-991.
106. Kalay N, Çetinkaya Y, Basar E, et al. Use of ischemia-modified albumin in diagnosis of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2007 Dec; 18(8): 633-637.
107. Kösem ve Arzu, Haklıgör A, Yücel D. Effect of Calcium (II), Magnesium (II), Copper (II) and Iron (II) Ions on Ischemia Modified Albumin. *Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem* 2008; 33(1): 31-34.
108. Giuseppe L, Martina M, Gian LS, Gian CG. Potential value for new diagnostic markers in the early recognition of coronary syndromes. *Can J Emerg Med* 2006; 8: 27-31.
109. Özdem S, Çete Y, Dönmez L, Başarıcı İ, Bakır A, Akbaş H, Gültekin M. Sağlıklı yetişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda iskemi modifiye albümin düzeyleri: Türkiye acil tıp dergisi 2005; 5: 169-174.
110. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobaltalbumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000; 19: 311-315
111. Çamur N. Koroner Ateroskleroz ve Miyokard İnfarktüsünde Ortalama Trombosit Hacminin Öngörüsül Değeri. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği*. 2004 İstanbul.
112. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino acid residues of the N-terminus of human albumin. *Eur J Biochem*. 2001; 268: 42-47.
113. Christenson RL, Duh SH, Sanhai WR, Wu AHB, Holtman V, Painter P. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter stClin Chem 2001; 47: 464–470.
114. Janeczko D, Kopczynski J, Sosnowska E, Tuszyńska A, Lewandowski Z. Mortality of diabetic patients in warsaw 22 year prospective observation(1973-1995). Mortality of patients with type 1 diabetes. *Pol Arch Med Wewn*. 1998; 100(2): 165-171.
115. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diyabetes: part 2: potential mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 1861-1870.
116. Pierce GN, Dhalla NS. Cardiac myofibrillar ATP ase activity in diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol*. 1981 Dec; 13(12): 1063-1069.
117. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diyabetes in the Framingham population sixteen year follow up study. *Diyabetes* 1974; 23: 105-111.

118. Falcao- Pires I, Leite- Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev.* 2011 May 28.
119. Piwowar A, Knapik –Kordecka M, Warwas M. Ischemia- modified albumin level in type 2 diabetes mellitus- Preliminary report. *Dis Markers.* 2008; 24: 311-317.
120. Abdie JM, Blassingame CL, Bankson DD. Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35: 66-72.
121. Kaefler M, Piva SJ, De Carvalho JAM, Da Silva DB, Becker AM, Coelho AC, Duarte MMMF, Moresco RN. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry* 2010; 43: 450-454.
122. Ukinc K, Eminagaoglu S, Ersoz HÖ, Erem C, Karahan C, Hacıhasanoglu AB, Kocak M. A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: ischemia- modified albumin. *Endocr* 2006; 36: 425-432.
123. Kubasiak L, Hernandez O, Bishopric N, Webster K. Hypoxia and acidosis activate cardiac myocyte death through the Bcl2 family protein BNIP3. *PNAS* 2002; 99(20): 12825-12830.
124. Moulik PK, Nethaji C, Khaleeli AA. Misleading electrocardiographic results in patient with hyperkalemia and diabetic ketoacidosis. *Journal list.* 2002; 325(7376): 1346-1347.
125. Moller N, Foss AC, Gravholt CH, Mortensen UM, Poulsen SH, Mogensen CE. Myocardial injury with biomarker elevation in diabetic ketoacidosis. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2005; 19(6): 361-363.
126. Ziakas A, Basagiannis C, Stiliadis I. Pseudoinfarction pattern in a patient with hyperkalemia, diabetic ketoacidosis and normal coronary vessels: a case report. *J Med Case Reports* 2010; 4: 115.
127. Atabek ME, Pirgon Ö, Oran B, Erkul İ, Kurtoğlu S. Increased cardiac troponin I concentration in diabetic ketoacidosis. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism.* 2004; 17: 1077-1082.
128. Gedes J, Deans KA, Cormack A, Motherwell D, Paterson K, O'Reilly DS, Fisher BM. Cardiac troponin I concentrations in people presenting with diabetic ketoacidosis. *Ann Clin Biochem.* 2007; 44: 391-393.
129. Paulsen SK, Poulsen Sh, Thuesen L, Bak JF. Myocardial necrosis with late occurrence of ventricular tachyarrhythmia secondary to diabetic ketoacidosis. *Ugerskr Laeger.* 2006; 168(33)2680-2681.
130. Tretjak M, Verovnik F, Vujkovic B. Severe diabetic ketoacidosis associated with acute myocardial nekrosis. *Diabetes Care.* 2003; 26(10)2959-2960.
131. Sharma AM, Wilks J, Aronow Hd. Recurrent coronary artery thrombus formation in the setting of diabetic ketoacidosis. *J Invasive Cardiol* 2011; 23(2)1-4.
132. Feuvray D, Idell Wenger JA and Neely JR. Effects of ischemia on rat myocardial function and metabolism in diabetes. *Circ. Res.* 1979; 44: 322-329.
133. Dhalla NS, Elimban V and Rupp H. Paradoxical role of lipid metabolism in heart function and dysfunction. *Mol. Cell. Biochem.* 1992; 116: 3-9.
134. Roberts K, Levin D. Diabetic ketoacidosis, respiratory distress and myocardial dysfunction. *BMJ Case Rep* 2009; 1530.

135. Aparci M, Kardeşoğlu E, Ozmen N. Prognostic significance of ischemia modified albümin in patients with acute coronary syndrome. Coron Artery Dis 2007; 18: 367-373.

9-TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında titizlikle ilgilenen, bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam sayın Prof. Dr. M. Emre Atabek'e çok teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Bu çalışmanın hazırlanmasında büyük emekleri olan Dr. Sevil Kurban, Dr. Beray Selver'e; uzmanlık eğitimim sırasında tecrübelerinden ve bilgilerinden istifade ettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Rahmi Örs'e ve diğer değerli hocalarıma, çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarım yan dal uzmanları, asistan arkadaşlarım, hemşire, personel ve sekreterlere teşekkür ederim.

Doğduğum günden beri hep yanımda olup bana güç veren annem, babam ve kardeşlerime; varlıkları ile dünyamı aydınlatan çocuklarım Ahmet ve Zeynep Nida'ya ve gerek asistanlık gerek ev hayatımda desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Dr. Hüsnü Alptekin'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

