



**T.C.**

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI**

**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**Prof. Dr. Bülent Oran**

**DİYABETİK KETOASİDOZDA h-FABP (Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein)  
DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI ve KETOASİDOZUN ERKEN KARDİYAK  
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatma Hilal Yılmaz**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Sevil Arı Yuca**

**KONYA**

**2016**

**T.C.**

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK KETOASİDOZDA h-FABP (Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein)  
DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI ve KETOASİDOZUN ERKEN KARDİYAK  
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatma Hilal Yılmaz**

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI**

**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**Prof. Dr. Bülent Oran**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Sevil Arı Yuca**

**KONYA-2016**

## UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Fatma Hilal YILMAZ  
Uzmanlık Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Tez Danışmanı : Doç.Dr. Sevil Arı Yuca  
Tezin Adı : Diyabetik Ketoasidozda H-Fabp (Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein) Düzeylerinin Saptanması Ve Ketoasidozun Erken Kardiyak Etkilerinin Belirlenmesi

Araştırma Görevlisi Fatma Hilal YILMAZ hazırlamış olduğu tezini 17.11.2015 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: TEZ BAŞARILI (✓) TEZ BAŞARISIZ ( )

Jüri

Prof.Dr.Hanifi Soylu

Jüri

Prof.Dr. Mehmet Emre Atabek

Jüri

Doç.Dr. Sevil Arı Yuca

## İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>1-GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2-GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1.Diyabetes mellitusun tanımı .....	3
2.2.Diyabetes mellitusun sınıflandırılması .....	4
2.3.diyabetes mellitusun tanı kriterleri .....	6
2.4.Tip 1 diyabetes mellitus .....	9
2.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Tanımı .....	<b>9</b>
2.4.2.Epidemiyoloji .....	9
2.4.3.Etiyoloji ve Patogenez .....	10
2.4.4. Fiziopatoloji .....	13
2.4.5.Klinik Bulgular .....	14
2.4.6.Tanı .....	15
2.4.7.Tedavi .....	<b>15</b>
2.4.8.Diyabetli hastanın izlenmesi .....	19
2.4.9.Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları .....	20
<b>2.5. DİYABETİK KETOASİDOZ KOMASI</b> .....	<b>26</b>
2.5.1.Diyabetik ketoasidozun tanımı .....	26
2.5.2.Diyabetik ketoasidozun klinik bulguları .....	27
2.5.3.Diyabetik ketoasidozda laboratuvar .....	28
2.5.4.Diyabetik ketoasidozda patofizyoloji .....	28
2.5.5.Diyabetik ketoasidozda tedavi .....	29
2.5.6 Diyabetik ketoasidozda izlem .....	33
2.5.7 Diyabetik ketoasidozda komplikasyonlar .....	34
<b>2.6.DİYABET VE KETOASİDOZDA GÖRÜLEN KARDİYAK ETKİLER</b> ....	<b>34</b>
2.6.1.Diyabetik kalpte görülen değişiklikler .....	35
2.6.2 Diyabetik ketoasidozun myokard üzerine etkileri .....	39
<b>2.7 h-FABP (Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein)</b> .....	<b>39</b>
<b>3-MATERYAL ve METOD</b> .....	<b>41</b>

<b>4-BULGULAR</b> .....	44
<b>5-TARTIŞMA</b> .....	48
<b>6-ÖZET</b> .....	54
<b>7-SUMMARY</b> .....	56
<b>8-KAYNAKLAR</b> .....	58
<b>9-TEŞEKKÜR</b> .....	69

**KISALTMALAR:**

**DM:** Diyabetes mellitus

**DKA:** Diyabetik ketoasidoz

**DK:** Diyabetik ketoz

**HbA1c:** Glikozillenmiş hemoglobin

**IDDM:** Insulin dependent diyabetes mellitus

**MI:** Myokard infarktüsü

**h-FABP :**Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

**OGTT:** Oral glikoz tolerans testi

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**MEN:** Multipl endokrin neoplazi

**FDA:** Food and drug administration

**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

**NPH:** Neutral protamine Hagedorn

**ISPAD:** International society for pediatric and adolescent diyabet

**IGFBP:** İnsülin benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein

**ARIC:** Atherosclerosis risk in communities

**SYA:** Serbest yağ asitleri

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**r:** korelasyon katsayısı

## **TABLULAR LİSTESİ:**

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

Tablo 1-2: Yaşa Göre Hedeflenen HbA1c Değerleri

Tablo 1-3: İnsülin Tipleri ve Özellikleri

Tablo 1-4: Diyabetin Komplikasyonları

Tablo 1-5: Diyabetik ketoasidozun kan gazına göre derecelendirilmesi

Tablo 1-6: Rehidratasyonun mutlaka 48 saate yayılması gereken durumlar

Tablo 1-7: Diyabetik ketoasidoz tedavisinde potasyum uygulaması

Tablo 2-1: Diabetik ketoasidoz ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik özellikleri

Tablo 2-2: Diyabetik ketoasidoz ve kontrol gruplarında laboratuvar ölçümleri

Tablo 2-3: Diyabetik ketoasidozda başvuru anındaki h-fabp (h-fabp-0), tedaviden 36 saat sonraki h-fabp (h-fabp-1)'n korelasyonu

Tablo 2-4: Diyabetik ketoasidozlu hastaların asidoz derecelerine göre grupları ile H-fabp 0'in korelasyonu

Tablo 2-5: Derecelerine göre ph değerlerinin maximum-minimum değerleri ve hasta sayıları

Tablo 2-6: DKA sırasında h-fabp 0. ile demografik ve laboratuvar değerlerinin korelasyonu

## **GİRİŞ ve AMAÇ**

Tip 1 diabetes mellitus çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görevli pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu hiperglisemi ile karakterize protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik metabolik bir hastalıktır. Klinik belirtiler, immünolojik bozuklukların meydana gelmesinden aylar ya da yıllar süren bir prodromal dönemi takiben ortaya çıkmaktadır. Tip 1 DM hastaları çok su içme, sık idrara çıkma, enürezis, karın ağrısı, görme bozukluğundan diyabetik ketoasidoz komasına varan çeşitlilikte klinik bulgularla başvurabilirler. Diyabetik ketoasidoz koması ile başvuru ülkeler arasında farklılık göstermekte ve bu oran %15 ila %67 arasında değişmektedir. Tedavi yaklaşımlarındaki gelişmelere rağmen, diyabetik ketoasidoz tip 1 diyabetlilerde en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Tip 1 diyabetin akut komplikasyonları arasında en sık hastaneye yatış sebebi diyabetik ketoasidoz komasıdır. Diyabetik ketoasidozdaki metabolik bozuklukların temelinde mutlak veya kısmi insülin eksikliği yatmakla birlikte, buna yanıt olarak karşı düzenleyici hormonlar (insülin karşıtı hormonlar) olan katekolaminler, glukagon, kortizol ve büyüme hormonunun güçlü etkileriyle insülin eksikliğinin sonuçları daha belirginleşir. Sonuçta karaciğer ve böbrek tarafından glukoz üretimi artar, glukozun periferik kullanımı azalır ve nihayetinde hiperglisemi ve hiperozmolarite oluşur. Artmış lipoliz ve keton cismi üretimi ketoz ve asidoza neden olur. Hiperglisemi ve asidoz ozmotik diürece, dehidratasyona ve zorunlu elektrolit kaybı görülür. Böylece doku perfüzyonunun bozulması ile birlikte iskemi ve myokardiyal hücre hasarı meydana gelir. Myokard nekrozunun sebebi ciddi asit-baz ve elektrolit bozukluğu olabilir ya da bu durum koroner spazmı tetikleyerek iskemik myokardiyal nekroz yapabilir. Asidozda vakuolar ATPase inhibe olur, pH regülasyonu bozulur ve kardiyak myositler apoptoza gider.

Kardiyak iskemi ve nekroz riskini belirlemek ve progresi durdurmak açısından kardiyak biyolojik belirteçler oldukça önemlidir. Özellikle kardiyak iskemi ve nekrozun seyri boyunca kanda düzeyi artış gösteren tanımlanmış biyolojik belirteçler, myokard hasarı sonrası hızlıca kana salınma özelliğine sahiptirler. Bu alanda halen altın standart olarak kullanılan myokarda özel troponin kardiyak hadiseden 6 saat sonra yükselmesinden dolayı kreatin kinaz ve myoglobinle korele olarak kullanılır. CK-



MB 6-8 saat, myoglobin 3 saat sonra belirgin yükselmesine rağmen myokarda özel belirteçler değildir ve tek başlarına kullanımları iskelet kası ve myokard hasarını ayırt ettirmez. Myokard spesifik biyolojik belirteçler çalışmalarında h-fabp (kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein) isimli molekül kanda olayın başlangıcından sonra dakikalar içinde yükselmesi, 36 saat sonra bazal seviyesine dönmesi ve sadece myokard hücrelerinin stoplazmasında yüksek oranda bulunması nedeni ile literatürde yerini almış yeni ve güvenilir bir belirleyicidir.

Diyabetik ketoasidoz komasındaki hastalarda kardiyak iskemi ve ya nekrozun varlığı daha önce farklı biyokimyasal belirteçler ile yapılmış hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı önceki çalışmalardan farklı olarak h-fabp belirtecinin diyabetik ketoasidozlu hasta grubunda iskemi ve nekrozun hassas bir belirleyicisi olabileceğini göstermek, ketoasidozun erken safhada kardiyak etkilerini ortaya koyarak olası komplikasyonların önüne geçmektir.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1.Diyabetes Mellitus'un Tanımı:

Diyabetes mellitus (DM), insülinin salınımında, etkisinde ya da hem salınımında hem etkisindeki bozukluk sonucu meydana gelen hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğu ile giden bir grup hastalıktır (American Diabetes Association 2004). Diyabet, çocukluk ve adolesan dönemde en sık görülen endokrin-metabolik hastalık olmakla beraber etiyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren heterojen bir grup kronik hastalığı ihtiva etmektedir (Neyzi ve Ertuğrul 2010). Diyabet etyolojiye göre fizyolojik olarak insülinin pankreasın  $\beta$  hücrelerinden salınımının bozulması ile tip 1 diyabetes mellitus (tip 1 DM) ve kas, karaciğer, yağ dokusunda pankreasın sınırlı kapasitesinin telafi edemeyeceği şekilde insülin etkisindeki direnç sonucu tip 2 diyabetes mellitus (tip 2 DM) olmak üzere iki ana gruba ayrılır (American Diabetes Association 2005). Tip 1 diyabet ani gelişen bir klinik tablo ve ketoasidoza eğilim ile karşımıza çıkarken, Tip 2 diyabette genellikle klinik bulguların görülmesinden uzun süre önce başlayan bir hiperglisemi süreci bulunmaktadır. Çocukluk çağında ortaya çıkan diyabet olgularının %80-95'i Tip 1 diyabetlidir. İnsidansı ülkeler arası ve aynı ülke içinde bölgesel farklılıklar gösterir, yüz binde 2 ile yüz binde 50 arasında değişmektedir. Poliüri, polidipsi, halsizlik, polifaji gibi klinik bulgularla karşımıza gelen tip 1 DM hastalarında tedavi hedefleri arasında hiperglisemi, ketoasidoz ve hipoglisemi ataklarını engellemek, normal büyüme-gelişmeyi sağlamak, ruh sağlığını korumak, birlikte bulunan otoimmün hastalıkları (Hashimoto tiroiditi, çölyak gibi) erken belirlemek, kronik komplikasyonları engellenmektir. İyi bir metabolik kontrol sağlamak adına diyet, egzersiz, sıkı glisemik takip ve insülin tedavisini içeren total yaşam tarzı değişikliği gerekmektedir. Ergenlik evresinde normal ya da normale yakın kan şekerinin sağlanmasının, erişkin dönemde mikro ve makro vasküler komplikasyonları azalttığını ve yaşam kalitesini artırdığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (Bundak 2011).

Önceki yılların aksine bir erişkin hastalığı gibi görünen tip 2 DM'un obezitenin ve fiziksel hareketsizliğin bir sonucu olarak çocukluk yaş grubunda prevalansının arttığı görülmektedir. Klinik bulgular tip 1 DM'tan farklı olarak kısa sürede ortaya çıkmadığından bazen tanı anında makro ve mikro komplikasyonlara rastlanabilmektedir. Tedavide öncelikle kalori kısıtlamasını öngören diyet, egzersiz

ve insülin direnci ile başa çıkılamadığı durumda medikal tedaviden faydalanılır (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

## **2.2. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması:**

Diyabetes mellitus etyolojik olarak tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel diyabet, diğer diyabet tipleri ve prediyabet olmak üzere beş klinik sınıfta toplanmıştır.

### **ADA' nın ( Amerikan Diyabet Birliği) diyabet sınıflandırması:**

1-Tip 1 DM: Mutlak insülin eksikliğine yol açan  $\beta$  hücre destrüksiyonu 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 20, HNF-4 alfa (eskiden MODY 1), Kromozom 7, glikokinaz (eskiden MODY 2), Kromozom 12, HNF-1 alfa (eskiden MODY 3), 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),  $\alpha$ -interferon, Antihipertansifler (beta blokör), Hormonlar (glukokortikoidler), Psikoaktif ajanlar, antikonvülzanlar, Vacor, Nikotirik asit,  $\beta$ -adrenajik agonistler, Antineoplastik ajanlar (L asparaginaz), Antiprotozoal ajanlar, Katyonlar, Dilantin

f- İmmün aracılı diyabetin nadir formları: Stiff-man sendromu, Antiinsülin reseptör antikor

g- Enfeksiyonlar: Konjenital rubella, Sitomegalovirüs

h- Diyabetle bazen ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar: Down Sendromu, Tip A- Tip B insülin direnci sendromları, Kistik fibrozis, Glikojen depo hastalıkları, Down sendromu, Turner sendromu, DIDMOAD (Wolfram) sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Laurence –Moon- Biedl sendromu, Miyotonik distrofi, Porfiri, Prader-Willi ve Diğerler

### **2.3.Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri:**

Son on yıldır diyabet tanısı için en az sekiz saatlik açlık sonrası kan şekeri ve ya 75 gr glukoz yüklenerek yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat kan şekeri seviyesi baz alınmaktadır (American Diyabetes Association 2013). Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) en son 2012'de yayınladığı kriterlere göre en az sekiz saat açlık sonrası ideal açlık kan şekeri 100 mg/dl'nin altında olmalıdır, bu değer 100-125 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glikozu denir. Açlık glukoz seviyesi 2 kez 126 mg/dl'nin üstünde gelen hastalara ADA tarafından karbonhidratlara karşı tolerans durumunu tespit eden bir tanı ve tarama testi olan OGTT yapılması önerilir. OGTT ile 2.saatte kan şekeri 140-199 mg/dl arasında ise glukoz intoleransı, 200 mg/dl'nin üzerinde ise diyabet kabul edilir. Ayrıca semptomu olan hastalarda rastgele bakılan kan şekeri değerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve hemoglobin A1c (HbA1c) değerinin %6,5'un üzerinde olan hastalar da diyabet kabul edilir. Yalnız HbA1c'nin referans kabul edilebilmesi için Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifika almış bir metotla çalışılması ve Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)'ye göre kalibre edilmesi gerekmektedir (American Diyabetes Association 2013).

Bozulmuş glukoz intoleransı ve bozulmuş açlık glukozu durumlarının her ikisi de 5 ila 10 içerisinde %33 oranında tip 2 diyabet ile sonuçlandığından ADA tarafından prediyabet olarak isimlendirilmiştir (Tuomilehto 2001).

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

Kan Şekeri Ölçüm Zamanı	Sonuç	Plazma Glukozu (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	
HbA1C >%6,5 Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifikalı bir metodla çalışılmış ve Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 'ye göre kalibre edilmiş..		

Hemoglobin non-enzimatik glikozillenmeye uğrayan pek çok proteinden biridir. Erişkin hemoglobininin %97'si Hb A, %2.5'i Hb A2, %0.5'i Hb F'dir. Hb A, 2 $\alpha$ , 2 $\beta$  zincirinden oluşur. Hemoglobin A molekülündeki potansiyel glikozillenme bölgeleri, 4 polipeptid zincirindeki N-terminal valin kalıntısının amino grupları ve lizin kalıntısının tüm serbest C-amino gruplarıdır. Hb A0 non glikozile Hb A fraksiyonudur. Hb A1 Hb A'ya göre daha negatif yüklüdür ve katyon değişim kromatografisinde kolondan daha erken ayrılır. Hb A1 de, kolondan ayrılma sırasına göre HbA1a1, HbA1a2, HbA1b ve HbA1c olarak adlandırılır (Nuttall 1998). Eritrositler glukoz serbest geçirgen olduğundan HbA1c oluşma hızı, eritrositlerin dolaşımında bulunduğu sürece ortamda var olan glukoz konsantrasyonuna ve maruz kalma süresine bağlıdır (Krishnamurti ve Steeffes 2001). Eritrositlerin yaşam süresi yaklaşık 3 ay olduğundan HbA1c 3 ay boyunca maruz kalınan ortalama glukoz düzeyini gösterir (Saudek ve ark

2005). Ancak bilinmelidir ki HbA1c son haftalardaki glukoz düzeyleri ile daha yakın ilişkilidir. Son 1 aydaki glukoz düzeyi HbA1c'nin %50'sini oluştururken 60-120. günler %25'ini, 30-60. günler de diğer %25'ini oluşturur (Beach 1979). Kan glukozunda hızlı bir değişim olduğunda HbA1c ilk 2 ayda hızla değişir. 3. ayda ise daha kademeli bir değişim gösterir. Uzun dönem glisemik kontrolün bir göstergesi olarak HbA1c ölçümü glikozüri veya tek kan glikoz ölçümünden daha üstündür (Nelson Pediatri, 2008). American Diabetes Association (ADA) stabil glisemik kontrolü olanlarda yılda en az 2, tedavisi değişen yada glisemi hedefi sağlanamayanlarda yılda 4 kez HbA1c ölçülmesini önermiştir. 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. ADA, çocuklarda ve adolesanlarda diyabetin takibinde normal değerleri yaş dönemlerine göre ayırmıştır (Tablo 1-2). Buna göre süt çocukluğu ve 6 yaş altı okul öncesi dönemindeki çocuklarda, ağır hipoglisemi gelişmesini ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki kalıcı olabilen etkilerini önlemek amacı ile HbA1c değerinin %8,5'in altında %7,5'in 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 (Tzaneva ve ark 2001).

**Tablo 1-2:** Yaşa Göre Hedeflenen HbA1c Değerleri (ADA 2007)

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

## **2.4.TİP 1 DİYABETES MELLİTUS**

### **2.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Tanımı:**

Tip 1 DM daha çok çocukluk yaş grubunda genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde bir veya daha fazla çevresel faktöre maruziyete bağlı olarak ortaya çıkan oto-reaktif T hücreleri tarafından pankreasın  $\beta$  hücrelerinin otoimmün destrüksiyonu sonucu insülojeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (Atkinson 2005). Anormal otoimmün süreç sonucu meydana gelen bir insülinitis tablodur (Haller ve ark 2005). Olguların çoğu neredeyse %90'ını immün kökenli olup Tip 1a olarak ayrılırken, %10 gibi az bir kısmında immün belirtiler negatiftir ve Tip 1b olarak sınıflanır (Fiallo-Scharer ve Eisenbarth 2004, Haller ve ark 2005). Aylar bazen yıllar süren bir prodromal dönemi takiben klinik bulgular ortaya çıkar (Fiallo-Scharer ve Eisenbarth 2004). Başlangıç yaşı en sık olarak 5-7 yaşlar ve puberte yaşlarıdır. Küçük yaşlarda başlangıç daha hızlı ve immün göstergeler daha az belirgindir. Ortaya çıkışı sıklığı mevsimsel değişiklik gösteren Tip 1 DM en sık sonbahar ve kış aylarında görülmekle beraber kız erkek arasında görülme sıklığında fark yoktur (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

### **2.4.2.Epidemiyoloji**

Tip 1 DM 'in 1950'lerden sonra Avrupa ülkelerinde ve dünya genelinde gelişmişliği artan ülkelerde çevresel faktörlerin etkisi ile sıklığında artış ve ortaya çıkma yaşının



giderek 5 yaşın altına indiği görülmüştür (EURODIAB ACE Study Group 2000, Gale 2002). Tüm ülkeler göz önüne alınırsa en düşük insidans < 1/100 000/ yıl ile Güney Amerika ve Çin'de karşımıza çıkarken, en sık >20 / 100 000/ yıl ile Finlandiya, Sardunya, İsveç, Norveç, İngiltere, Kanada, Yeni Zelanda'da görülmektedir. İnsidansın bölgeler arasında bu kadar farklılık göstermesinin en önemli nedeni koruyucu HLA-DQ allellerinin toplum içindeki prevalansının farklılık göstermesine ve çevresel faktörlerin etkisine bağlı olduğunu düşündürmüştür (Alemzadeh ve Wyatt 2004). Görülme insidansının 10–14 yaş arası daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de 1996'da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0–15 yaş arası diyabet insidansı 2.52/100000 olarak bulunmuştur (Saka ve ark 2003). Göçmen popülasyonlar, tip 1 DM gelişiminde çevresel faktörlerin ne kadar önemli olduğunu gösteren iyi bir örnektir. Hawaii'de yaşayan Japon ırkında tip 1 DM görülme sıklığı Japonya'da yaşayanlara göre 5 kat daha yüksek saptanmıştır. Etnik kökenleri Fransa ve İtalya olan Montreal halkında Tip 1 DM görülme sıklığının 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kanada'da yaşayan İsrail kökenli çocuklarda tip 1DM insidansının İsrail'de yaşayan çocuklara göre 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tip 1 DM insidansının 20. yüzyılda, genetik şifte bağlı olarak kuzey Amerika ve batı Avrupa ülkelerinde artma eğiliminde olduğu saptanırken, birçok doğu Avrupa ülkelerinde artmış olan insidanda yavaşlama gözlemlenmiştir

Artan tip 1 DM insidansının ülkeler arasında ve ülke içinde bölgesel farklılıklar göstermesinin sadece sosyoekonomik faktörlerle açıklanamayacağı, genetik ve çevresel faktörlerin de tip 1 DM gelişiminde önemli rolü olduğu bildirilmektedir (Fiallo-Scharer ve Eisenbarth 2004, Haller ve ark 2005).

### **2.4.3.Etiyoloji ve Patogenez**

Tip 1 DM'in etiyojisinde genetik, çevresel ve otoimmün nedenler rol oynamaktadır. Beta hücrelerinde harabiyet genetik olarak yatkın kişilerde çevresel tetikleyicilerin etkisi ile başlamaktadır.

### 2.4.3.1 Genetik Faktörler

Ailede diyabet varlığında diyabet riskinin artması hastalığın meydana gelişinde kalıtımın etkisini göstermektedir. Çocukluk çağı diyabetinin şu ana kadar tanımlanmış otozomal resesif ya da dominant mendeliyan bir kalıtım şekli olmamasına rağmen tip 1 DM’de görülen bazı genetik belirleyicilerin bazı aile bireylerinde daha sık görüldüğü saptanmıştır (ISPAD 2000). Diyabet gelişiminde kalıtımın tek başına yeterli olmadığı sürecin multifaktöriyel ve kompleks olarak ilerlediği ileri sürülmüştür. Tip 1 DM riski kardeşlerde %6, biri diyabetli tek yumurta ikizlerinin ikiz eşinde %30-50, çift yumurta ikizlerinde %10, babanın diyabetli olması durumunda çocuktaki risk %7, annenin diyabetli olması durumunda ise görülme riski %2 olarak tespit edilmiştir (Hamalainen ve Knip 2002). Tip 1 DM’in kalıtımla ilişkisini açıklayan diğer bir veri ise 6. Kromozom üzerindeki histokompatibilite (HLA) antijen ilişkisidir. HLA-DR3 veya DR4 antijen varlığında Tip 1 DM gelişim riski 2-3 kat, her ikisinin varlığında 7-10 kat artarken, DR3/4,DQ0201, DQ0302 genotipi yüksek risk oluşturmaktadır. Yine DR0403 veya DQ0602 genotipleri Tip 1 DM için koruyucudur (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

### 2.4.3.2. Otoimmünite

Tip 1 DM’li hastaların pankreaslarındaki insülitis tablosu ve ailelerinde klinik bulgular olmaksızın saptanan immünolojik parametreler etyolojide otoimmünitenin rolüne dikkat çekmektedir (Neyzi ve Ertuğrul 2010). Pankreasın  $\beta$  hücrelerindeki yavaş ilerleyen uzun süreli otoimmün aracılı yıkımla beraber insülin sekresyonu azalmakta hücrelerin %80-90’nın haraplanması durumunda diyabetin klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (Alemzadeh ve Wyatt 2004, Haller ve ark 2005). Küçük yaş grubundaki diyabetik hastalarda hiperglisemi semptomları ortaya çıktıktan sonraki ilk 3 yılda pankreatik  $\beta$  hücre yıkımı tamamlanırken, daha büyük yaş grubundaki bu sürecin 10 yılda tamamlandığı öne sürülmektedir (Alemzadeh ve Wyatt 2004). Bu otoimmün süreçte T lenfosit aracılı hasar ile ortamasalınan çeşitli antijenlere karşı bir takım antikolar gelişmektedir. Bunlardan en çok bilinenleri adacık hücre antikoları (ICA), insülin otoantikoları (IAA), glutamikasid dekarboksilaz (GAD65A) ve protein tirozinfosfataz (IA2, ICA512) antikolarıdır (Kaufman 2003). Tip 1 diyabetli hastaların %90’ında  $\beta$  hücre antijenlerinden birine karşı otoantikor gelişimi sözkonusudur.

Tip 1 diyabet riskini belirlemek üzere tekli ve ya çoklu antikor ölçümlerine dayanan yapılmış bazı araştırmalarda ICA'nın standart bir kriter olduğu gösterilmiştir. Bonifacio ve ark. Tip 1DM'li hastaların yakınlarında herhangi bir zamanda ICA pozitifliği gözlenirse bu bireyde %40 oranında hastalık gelişeceğini ve 10 yıllık süre zarfında hastalık gelişimi için prediktif değerinin %100 ve duyarlılığının %88 oranında arttığını ifade etmişlerdir (Bonifacio ve ark 1990). Achenbach ve ark. ise T1 DM'li hastaların yakınlarında riski belirlemede iki ve ya da daha fazla antikor varlığının tek antikora göre anlamlı derecede daha değerli olduğunu göstermişlerdir (Achenbach ve ark 2004). Antikor yokluğunda ya da bir antikor varlığında klinik bulgulu hastalık riski <%5 iken, multipl antikor varlığında ve HLA-DQB1\*02/0302 genotipinde bu oran %90'a ulaşmaktadır.

Adacık antikorunun uzun yıllar diyabet tanısında altın standart olduğu bilinmekle beraber tanı aşamasında ve taramada daha sensitif, spesifik ve ucuz olan GAD65A antikorunun kullanılması önerilmektedir (Fiallo-Scharer ve Eisenbarth 2004).

#### **2.4.3.3.Çevresel Faktörler**

Tip 1 DM'in gelişiminde çevresel faktörlerin rolünün olduğu, özdeş monozygotik ikizlerin %30-50'nin aynı hastalığa sahip olması ve hastalığın ortalama başlama yaşının daha küçük yaşlara kayması ile desteklenmektedir (Feltbower ve ark 2003, Karvonen ve ark 2000, Kibirige ve ark 2003, Hyttinen 2003). Konjenital rubella, enteroviral enfeksiyonlar, erken yaşta enfeksiyona maruziyet ve vitamin D eksikliği gibi çeşitli çevresel faktörler hastalığın gelişiminde etkindir (Ginsberg-Fellner ve ark 1985, McKinney ve ark 2000, Salminen ve ark 2003a, 2004b, Zipitis ve Akobeng 2007). Bir immünmodulator olan D vitamininin eksik olduğu güneşe az maruz kalan Finlandiya'lılarda Tip 1 DM görülme sıklığının fazla olduğu saptanmıştır ve infantlara yeterli vitamin D verilmesi ile riskin azalabileceği öngörülmüştür (Hypponen E ve ark 2001). Rutin aşılanmanın Tip 1 DM riskin artırdığına dair herhangi bir kanıt yoktur (Hviid ve ark 2004). Rotavirus enfeksiyonlarının adacık hücre antikorlarının gelişiminde önemli rolü olduğu öne sürülmüş olmasına karşın bununla ilgili bilgiler halen net değildir (Haller ve ark 2005). Mekanizma olarak, viral etkenlerin yapısında bulunan antijenlerin pankreasın beta hücreleri ile çapraz reaksiyona girerek otoimmunitiyi tetiklediği öne sürülmektedir (Rosenbloom ve Silverstein 2003).

Tip 1 DM gelişiminde inek sütü proteinin etkisi inek sütü serum albümininin (bovin) 17 amino-asitlik parçasının (ABBOS) ICA'ya yapısal olarak benzerlik göstermesi esasına dayanır (Karjalainen ve ark 1992). Erken yaşta özellikle ilk 6 ayda inek sütü maruziyetinin otoantikör oluşumunu tetikleyerek Tip 1 DM gelişme riskini artırdığı ileri sürülmüştür.

Alloksan, streptozosin, fare zehiri VACOR, etleri saklamada kullanılan nitrozamin bileşikleri ve pentamidin gibi bazı kimyasalların pankreasın  $\beta$  hücrelerine toksik etki ile diyabet gelişimine sebep olduğu bildirilmiştir (Rees ve Alcolado 2005).

Ayrıca aşırı korunaklı büyütülerek doğal bağışıklanamayan çocuklarda Tip 1 DM riskinin arttığı öne sürülmüş ve hijyen hipotezi olarak isimlendirilmiştir (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

#### **2.4.4. Fizyopatoloji**

Başlıca anabolik hormon olan insülinin görevi, enerji kaynaklarını hücrede depolamak ve hücrenin enerji ihtiyacını karşılamaktır. Toklukta salınımı artan açlıkta azalan ve böylece dalgalı bir salınım gösteren insülinin hedef dokuları karaciğer, kas ve yağ dokusudur. Besin alımını takiben hormonal, nöronal ve substrat düzeyinde mekanizmalarla salınımı gerçekleşir (Abacı ve ark 2007). Yetersiz insülin düzeyinin sonucu olarak glikojenoliz, lipoliz, proteoliz artar, kas ve yağ dokuları hiperglisemiye rağmen glukozu enerji ihtiyacında kullanamaz hale gelir, kan glukoz düzeyi yükselerek böbrek glukoz eşiğini ( $>180$  mg/dl) aşar. Böbrek glukoz eşiğinin aşılması ile birlikte glukozüri, osmotik diürez sonucu poliüri, dehidratasyon ve elektrolit kayıpları olur (Neyzi ve Ertuğrul 2010). Gelişen elektrolit bozukluğu ve dehidratasyonun ortaya çıkardığı fizyolik strese yanıt olarak salınan insülin karşıtı mekanizma ile çalışan glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin gibi hormonlar metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olur (Sperling 2002). Yiyecek alınması durumu düzeltmez hipergliseminin daha da belirginleşmesine sebep olur. Katabolik hormonların etkisindeki sürekli yıkılan kas ve yağ dokusu tartı kaybının önemli bir nedenidir. Yine katabolik hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, trigliserit ve serbest yağ asitlerinin (SYA) artmasına neden olmaktadır (Sperling 2002). Artan glukagon SYA'nın karaciğerden  $\beta$  oksidasyon ile krebs siklusuna girmesini ve enerjio oluşumunu sağlar. Fazla miktardaki SYA'nın çoğu keton cisimciklerine

dönüşür.  $\beta$  hidroksibütirat ve asetoasetat kanda artar, asetoasetat non-enzimatik yol ile asetona dönüşür. Aseton solunum yolu ile atılırken solunum derinliği ve hızı artar (Kusmaul solunumu). Tedavisiz diyabetiklerde ise keton cisimlerinin yapım hızı utilizasyon kapasitesini aşar ve ketoasitlerin birikimi ile metabolik asidoz (ketoasidoz) gelişir (Hasanoğlu ve ark 2010).

#### **2.4.5.Klinik Bulgular**

Tip 1 DM'in başlıca 4 klinik evresi tanımlanmıştır. Otoimmünitenin başladığı, klinik belirtiler olmaksızın ilerleyici  $\beta$  hücre harabiyetinin meydana geldiği 1. Evre (preklinik evre), aşikar diyabetin ortaya çıktığı 2. Evre, geçici iyileşme döneminin görüldüğü 3. Evre (Balayı) ve tam insülin eksikliği ile belirgin total diyabet evresi 4. Evre olarak isimlendirilir (Haller 2005).

Kan şekerinin yükselişi ile hastalarda ilk belirti genelde su içme isteğinde artmadır. Böbrek glukoz eşliğinin aşılması ile birlikte poliüri ve noktüri diğer dikkat çeken belirtilerdir (Nelson Pediatri 2008). Daha önce tuvalet eğitimi almış bir çocukta enürezis görülmesi, kız çocuklarında genital kaşıntı ve vulvovajinal moniliazis, bebeklerde candida dermatiti, pyojenik deri enfeksiyonları gibi klinik bulgular diyabette karşımıza çıkabilecek tablolardır (Rudolph Pediatri 2013). Kalori eksikliği başlangıçta iştah artışı yapsa da ketozla birlikte yeme isteği azalır. Glukozüri nedenli ortaya çıkan yoğun enerji kaybı hiperfaji ile kompanze edilemez hale gelince subkutan yağ dokusunda azalma ve hızlı bir zayıflama olur (Haller 2005). İnsülin eksikliği ile birlikte katabolizmayı önleyici fonksiyonu kaybolur ve katabolik bir süreç başlar. Ketoasitler birikir, karın ağrısı, huzursuzluk, bulantı, kusma, halsizlik ve kusmaul solunumu tabloya eklenerek hasta ketoasidoz komasında başvurabilir (Rudolph Pediatri 2013). Hastaların %20-40'ı ilk başvuru da ketoasidoz koması ile tanı alırlar ve bunlar yaygın olarak sosyoekonomik durumu kötü okul öncesi çocuklardır (Rosenbloom ve Silverstein 2003).

Genetik yatkınlığı olan hastalarda çevresel tetikleyiciler ve otoimmünite ile beraber  $\beta$  hücre harabiyetinin ne zaman başladığını tahmin etmek güçtür. Fakat erken yaşta tanı alanlarda intrauterin etkilenmenin başladığı düşünülmekte, adolesan yaş grubunda tanı alanlarda ise otoimmün sürecin yavaş ilerlediği bildirilmektedir (Abdul-Rasoul ve ark 2006).

İnsülin rezervi azalmış hastalarda araya giren stres, enfeksiyon ve travma insülin salınımını hızla bozularak klinik bulguların ortaya çıkmasına yardımcı olmaktadır.

Tip 1 DM tanılı hastaların %30-60 gibi önemli bir kısmı insülin ihtiyacının 0.5 IU/kg/gün'ün altına indiği geçici bir düzelme dönemi geçirmekte bu dönem Balayı Dönemi olarak adlandırılmaktadır. Ortalama 1-2 yıl süren balayı dönemi sonlandıktan sonra evre 4 denilen total diyabet kliniği yerleşir.

#### **2.4.6.Tanı**

Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk gibi klasik semptomlarla başvuran hastalarda rasgele bakılan kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve buna eşlik eden idrarda glukozüri ve/veya ketonürinin varlığı diyabet tanısı koydurur (Rosenbloom ve Silverstein 2003, Sperling 2002). Hastalar karın ağrısı, dehidratasyon, kusmaul solunumu, asidoz bazen bilinç kaybının eşlik ettiği ketoasidoz tablosunda da başvurup tanı alabilirler.

Bazı hastalarda travma, enfeksiyon ya da ilaç kullanımına bağlı hiperglisemiye rastlanabilir bu duruma 'stres hiperglisemisi' denilmektedir. Bu hastalarda insülin rezervlerinin yetersiz olabileceği göz önünde bulundurularak stres faktörü ortadan kalktıktan sonra OGTT yapıp otoantikörlere bakılmalı ve bir süre diyabet riski açısından yakın takip edilmelidirler (Rosenbloom ve Silverstein 2003).

#### **2.4.7.Tedavi**

Tip 1 DM'de mutlak insülin eksikliği olup insülin tedavisine tanı konulur konulmaz başlanır. Etkili bir tedavide insülin tedavisinin yanı sıra dengeli, düzenli ve insülin dozları ile uyumlu bir beslenme, düzenli fizik aktivite ve eğitim tedavinin diğer ayaklarını oluşturmaktadır (Hasanoğlu ve ark 2010). Tedavideki esas 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 gelişme hızını yakalayarak hastanın yaşam kalitesini artırmaktır (Hanas ve ark 2006).

İnsülin tedavisinin tipi ve uygulama saatlerinin seçimi hastanın psikososyal gelişimini bozmayacak ve optimal metabolik kontrol sağlayacak şekilde bireyselleştirilmelidir. Bunun için diyabet ekibi tarafından aileye diyabet eğitimi verilmeli, eğer çocuğun yaşı

uygun ise çocuk da eğitilmelidir (Escobar ve ark 2003). Tip 1 DM'li bireylerin eğitimi ve tedavisi pediatrik endokrinolog olan veya diyabet ile uğraşan ve bu konudaki bilgisi ve becerisi iyi olan pediyatristlerin olduğu diyabet merkezleri tarafından multidisipliner bir şekilde yapılmalıdır. Multidisipliner yönetim için diyabet ekibi, pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşmalıdır.

#### **2.4.7.1. İnsülin tedavisi**

Tip 1 DM'li hastalarda insülin tedavide temel ögedir. İnsülinin hücrelerde glukozdan enerji üretilmesi, fazla glukozun kas, karaciğer ve böbrekte glikojen olarak depolanması ve lipogenezin aktivasyonu ile lipid sentezinin artırılması, hücrelerin proliferasyonun sağlanması gibi fonksiyonları bulunmaktadır. Normal bireylerde plazma insülin düzeyleri kan glukoz değişikliklerine göre bazal insülin salınımı ve besin alımına bağlı salgılanma şeklindedir. Tip 1 DM'li hastalarda ekzojen insülin ile fizyolojik salınımın taklit edilmesi ve normogliseminin sağlanması zordur. Tedavide amaç mümkün olduğunca normoglisemiye sağlayacak şekilde insülin düzeyinin belli bir seviyede tutulmasıdır (Neyzi ve Ertuğrul 2010). Dünyada, şu an için tip 1 DM tedavisinde kabul edilmiş evrensel bir insülin tedavi rejimi yoktur. Her bir Tip 1 DM'linin insülin tedavisi olguya ve aile düzenine göre ayarlanmalıdır. Günümüzde immüjenitesi daha düşük ve daha az antikor oluşumuna neden olan human insülinler ve insülin analogları kullanılmaktadır (Cooke ve Plotnick 2004). Bakınız tablo 1-3.

**Tablo 1-3: İnsülin Tipleri ve Özellikleri**

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	Actrapid HM	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
		Humulin R			
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	Apidra	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Lispro insülin	Humalog			
	Aspart insülin	NovoRapid			
Orta etkili (Human NPH)	NPH insan insülin	Humulin N	1-3 st	8 st	12-16 st
		İnsulatard HM			
Uzun etkili (Bazal analog)	Glargin insülin	Lantus	1 st	Piksiz	20-26 st
	Detemir insülin	Levemir			
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	Humulin M 70/30	30-60 dk	Değişken	10-16 st
		Mixtard HM 30			
Hazır karışım analog (Lispro + Nötral Protamin Lispro (NPL))	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	Humalog Mix25	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin	Humalog Mix50			
Hazır karışım analog (Aspart + Nötral Protamin Aspart (NPA))	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	NovoMix 30	10-15 dk	Değişken	10-16 st



İnsülin ihtiyacı günde kilo başına 0.7-0.8 Ü/kg/gün olup ergen döneminde ortaya çıkan fizyolojik insülin direnci nedeni ile bu yaş grubunda 2 Ü/kg/güne kadar çıkabilir. Enfeksiyonlar ve stres ihtiyacı artırırken, aktivite ve araya giren hastalıklar (çölyak, hipotroidi) ihtiyacı azaltabilir (Hasanoğlu ve ark 2010). 1980'li yıllarda Amerika'da başlatılan DCCT çalışmasının sonuçları 1993 yılında yayınlandığında yoğun insülin tedavisinin daha iyi metabolik kontrol aldığı ve uzun süreli komplikasyonları önlediği hatta erken yakalanan komplikasyonları geriletmediği gösterildi (Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993). Böylece normogliseminin tedavide kesin ana hedef olması gerektiği vurgulandı. Bu çalışmalar hedeflenen normoglisemiye sağlamak için insülinin fizyolojik salınımını en iyi hangi yolla sağlarız fikrinden hareketle yapılmaktadır. Sağlıklı bireylerde açlık durumunda genellikle bazal salgılanan insuline ek olarak, yemek sonrası gastrointestinal sistemden emilen glukoz artışını dengelemek için artmış insülin salgısı olur. Bu nedenle fizyolojik insülin salınımını taklit etmekte çoklu doz ya da sürekli subkutan insülin infüzyonu (insülin Pompası) kullanılmaktadır. Açlık durumunda salgılanan insülin uzun etkili insülin analogları (basal insülin) ile yemek sonrası hızlı artışı ise yemek öncesi uygulanan kısa ya da hızlı etkili insülin analogları (bolus insülin) ile taklit edilmeye çalışılmaktadır (Bundak 2011).

#### **2.4.7.2. Beslenme**

Beslenme eğitimi diyabetin yönetimin önemli bir parçasıdır. Uygun bir beslenme eğitimi HbA1c'de %1 oranında azaltma sağlayabilir. Normal büyüme ve gelişmeyi yakalayacak, obeziteye yol açmayacak, normoglisemik sınırları göz önünde bulunduracak enerji alımını sağlamak hedef olmalıdır. Günlük enerjinin %50-55'i karbonhidrat, %30-35'i yağ ve %10-15'i proteinlerden oluşmalıdır (Bundak 2011). Diyabetiklerde öğün sayısı 3 ana, 3 ara öğün şeklinde düzenlenir. Toplam kalorinin %20'si sabah, %20'si öğle, %30'u akşam yemeğinde, ara öğünler sabah-öğle arası, akşamüstü ve gece yatmadan önce kalorinin %10'u şeklinde ayarlanır. Kullanılan insülin tedavisine göre ara öğünlerde değişiklik yapılabilir. Hastaların karbonhidrat seçimlerinde kompleks karbonhidratları (nişasta gibi) ve lifli besinleri tercih etmeleri, rafine şekerlerden uzak durmaları, hayvansal yağları azaltarak bitkisel kaynaklı çoklu doymamış yağlara ağırlık vermeleri önerilir. Diyabetik nefropatili hastaların diyetindeki protein oranı %8'e kadar düşürülebilir (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

Karbonhidrat sayımı günlük çoklu injeksiyon ve sürekli subkutan insülin kullanan hastalar için önemlidir (Rudolph Pediatri 2013).

#### **2.4.7.3. Egzersiz**

Diyabette fizik aktivite ve egzersiz önemlidir. 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(Sperling 2002). Okul çağında düzenli spor yapan diyabetli kişilerde 10-30 yıl sonra morbidite ve mortalitede anlamlı azalma gösterilmiştir (Bundak 2011). İlk aşamada aktivite öncesi kan şekeri kontrolü egzersiz ortası ve sonrasında yapılmalı kan şekeri yanıtı bireysel olarak kontrol edilmelidir. Programlı aktivitelerde uzun etkili insülin %10-20 azaltılır bazı hastalarda hızlı etkili insülini de azaltmak gerekebilir. Pompa kullananlarda ise bazal doz %20-30 azaltılır (Hasanoğlu ve ark 2010).

#### **2.4.8.Diyabetli hastanın izlenmesi**

Diyabetli hastada kendi kendine yönetim becerisi izlemin en önemli hedefidir. Sık değişen kan şekere uygun insülin dozunu bulabilmek, araya giren hastalıklar, stres, enfeksiyonlar, beklenmeyen egzersiz ve beslenme değişikliklerinde insülin miktarında ve beslenme programında düzenleme yapabilmek, gün içinde kan şekeri ölçümleri yaparak kayıt tutmak uzun süreli takipte en önemli noktalardır (Hasanoğlu ve ark 2010). Günlük kan şekeri ölçümü sabah, öğle, akşam ve gece yatarken günde 4 kez olmalı, gece hipoglisemileri ve Somogy fenomeni açısından haftada bir kez gece 2-3 arası kan şekeri bakılmalıdır. Hipo ve hiperglisemiden şüphelenilen her durumda ek ölçüm yapılmalı, kan şekerinin 300 mg/dl'nin üzerinde gelmesi durumunda idrar ketonuna da bakılmalıdır. Kan glikoz konsantrasyonu açlıkta 80 mg/dl, öğün sonrasında 140 mg/dl civarında tutulmalıdır. 60-220 mg/dl arasındaki değerler de pratikte kabul edilen değerlerdir. Ayrıca nokturnal hipoglisemilere karşı yatmadan önce kan glukoz düzeyinin 120-160 mg/dl arasında tutulması önerilir (Neyzi ve Ertuğrul 2010, Hasanoğlu ve ark 2010).

Hastalar olağanüstü durumlar haricinde 3 aylık periyotlarla takibe çağrılır. Poliklinik kontrolünde büyüme gelişme, beslenme, spor aktivitelerine katılım ve psikolojik olarak değerlendirilir. Ayrıca 3 ayda bir ortalama 120 günlük kan glukozu hakkında

bilgi veren HbA1c'lerine bakılır. Hastaların yılda bir nöropati açısından elektromyografileri, nefropati açısından 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyleri değerlendirilir. Retinopati açısından yılda 1 göz hastalıkları ile, kardiyomyopati açısından 3 yılda bir çocuk kardioloji ile konsülte edilmeleri gerekmektedir (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

Enfeksiyon geçirme dönemlerinde insülin ihtiyacı artış gösterdiğinden toplam insülin doz %10-20'si kadar artırılır. Ek insülin kısa etkili insülin şeklinde öğünler öncesinde verilmeli, yeterli sıvı ve kalori alımı sağlanmalıdır. Cerrahi girişimler sırasında ise hipoglisemi ve ketoasidozdan korunmak istenen hastalar bir gün öncesinden hastaneye yatırılarak kan şekeri izlemleri yapılır. Bu nedenle deneyimli merkezlerde opere edilmeleri önemlidir (Neyzi ve Ertuğrul 2010, ISPAD 2000).

#### 2.4.9. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

**Tablo 1-4: Diyabetin Komplikasyonları**

AKUT KOMPLİKASYONLAR	SUBAKUT KOMPLİKASYONLAR	KRONİK KOMPLİKASYONLAR
Diyabetik ketoasidoz	Lipodistrofi	1. Mikrovasküler komp.
Hipoglisemi	Büyüme geriliği	- Retinopati
Laktik asidoz koması	Hiperlipidemi	- Nefropati
Non-ketotik hiperosmolar koma	Pubertal ve menstrüel bozukluk	- Nöropati
İnsülin allerjisi	Osteopeni, kısıtlı eklem hareketi	2. Makrovasküler komp.
Serebral tromboz	Katarakt ve emosyonel bozukluk	Kardiyopati, periferik damar hastalıkları

##### 2.4.9.1. Tip 1 DM'un Akut Komplikasyonları

###### 2.4.9.1.1 Hipoglisemi

Diyabetik hastalarda en sık görülen akut komplikasyon olan hipogliseminin başlıca semptom ve bulguları titreme, davranış değişikliği, iritabilite, soğuk terleme, görmede bozulma, halsizlik, baş ağrısı, sıkıntı hissi, konsantrasyon bozukluğu, konvülsiyon ve çarpıntıdır. Kan glukozunun 55-70mg/dl arasında olmasına hafif, 55 mg/dl'nin altında klinik bulgu olmamasına orta, şuur kaybı ya da konvülsiyonla giden ve kan glukozunun 70 mg/dl'nin altında olduğu hipoglisemilere ağır hipoglisemi denir. Başlıca hipoglisemi nedenleri insülin enjeksiyon hataları, beslenme ya da 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 şuru bulanıksa glukagon (0.5 mg<12 yaş, 1 mg>12 yaş veya 0.1-0.2 mg/10 kg) kas içi veya deri altına yapılabilir. Gerekli durumlarda %10'luk glikozlu serumdan 5-10 mg/kg intravenöz yolla verilebilir (Hasanoğlu ve ark 2010, Neyzi ve Ertuğrul 2010).

#### **2.4.9.1.2 Nonketotik hiperosmolar koma**

Ağır hiperglisemi (>600 mg/dl), idrarda ve kanda keton olmayışı, ağır dehidratasyon, şuur bulanıklığı, koma ve konvülsiyon, hipertermi, pozitif babinski bulgusu gibi çeşitli nörolojik bulgularla karakterize çocukluk çağı diyabetinde nadir görülen bir komplikasyondur. Ağır vakalarda laktik asidemiye bağlı metabolik asidoz görülebilir. Özellikle serebral hasarlı çocuklarda yeterli sıvı alınamaması ile meydana gelir. Serum osmolalitesi yüksek olan (>350 mOsm/kg) bu hasta grubunda sıvı replasmanın daha uzun zamanda yapılması önemlidir. Non ketotik durum hiperosmolalitenin, epinefrinin lipolitik etkisini engellemesi ile açıklanır. Tedavi sıvı ve insülin tedavisi şeklinde DKA'ya benzerlik gösterir (Bülbül ve ark 2001).

#### **2.4.9.1.3 Serebral tromboz**

Ağır dehidratasyon ve asidoz sonucu perfüzyon bozulması, hemokonsantrasyon ve koagülasyon bozuklukları beyinde tromboz ve hemorajik infarktlara yol açabilir (Genuth 1994).

#### **2.4.9.1.4 İnsülin allerjisi**

Bu immünolojik reaksiyonun nedeni insülin preparatlarındaki protamin, çinko gibi maddeler ve amino asit yapıların farklı olmasından kaynaklanmaktadır (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

### **2.4.9.2. Tip 1 DM'un Subakut Komplikasyonları**

#### **2.4.9.2.1 Büyüme Geriliği**

İnsülinin keşfi ile beraber yaşam süresi uzayan diyabetli çocuk hasta grubunda büyüme ile ilgili sorunlar dikkat çekmeye başlamıştır. Diyabetik çocuklarda büyüme geriliğinin en önde gelen nedeni kötü metabolik kontrol iken iyi metabolik kontrollü çocuklarda bile pubertede gecikme ve büyüme geriliği bildirilmektedir. Büyüme geriliğinin diyabetin puberteden önceki süresi ile ilgili olduğu puberte hızlanmasında gecikme ve genliğinde azalmaya yol açtığı ileri sürülmektedir. İnsülinin normal büyüme ve gelişme üzerine etkileri anabolik yol ve insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) aracılığı ile olmaktadır. Büyüme geriliğinin patogenezinde büyüme hormonu (BH) ve IGF-1 ekseninde bozukluk olduğu düşünölmektedir. Bu çocuklarda büyüme hormonu bağlayıcı proteinin azaldığı böylece BH direnci geliştiği ve IGF-1'in üretiminin azaldığı gösterilmiştir. Bunun da IGGBP-3'ün aksine dokulara IGF-1 bırakmayan IGFBP-1 ve IGFBP-2'nin artışına bağlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle kötü kontrollü diyabetiklerde IGF-1 bağlayıcı proteinin (IGFBP-1) yüksek IGF-1 düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiş, böylece BH/IGF-1 biyoaktivitesinde bozulma ile büyüme geriliği açıklanmaktadır (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

#### **2.4.9.2.2 Lipodistrofi**

Lipohipertrofi sık görölen bir komplikasyondur. İnsülin enjeksiyon bölgelerinde önce lipohipertrofi daha sonra, lipoatrofi şeklinde kendini gösteren, lokal immünolojik bir reaksiyondur. Bunun en sık sebebi insülin enjeksiyonlarının aynı alana yapılmasıdır. Lipodistrofiyi önlemenin yolu allerjen özellikli insülin kullanımından kaçınmanın yanında insülini dönüşümlü bölgelere yapmaktır. Böylelikle estetik görünüm

bozukluğu, insülin absorpsiyon farklılıkları ve bununla ilgili metabolik bozukluklar da önlenmiş olacaktır (Farshchian 2010, Neyzi ve Ertuğrul 2010).

#### **2.4.9.2.3 Pubertal Gelişim ve Menstruasyon Bozukluğu**

İyi metabolik kontrollü hastalar puberteye giriş ve pubertal gelişme açısından minimal etkilenirler. Kötü metabolik kontrollü çocuklarda gonadotropin relasing hormon (GnRH) salınımındaki bozuklukla alakalı olarak cinsel matürasyonun nispeten geri kaldığı ileri sürülmüştür. Puberte sonrası Tip 1 DM gelişen kötü kontrollü kız hastalarda sekonder amanonereye rastlanılabilmektedir.

#### **2.4.9.2.4 Hiperlipidemi**

Kötü metabolik kontrollü Tip 1 DM hastalarında hiperlipidemi gelişmekte ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Kan basıncında tedrici artış bu durumun en belirgin klinik göstergelerindendir. Çocuklarda LDL >160 mg/dl ise farmakolojik tedavi gerektirir. On yaş ve üzeri grupta statinler ilk tercih ilaçlardır. İyi metabolik kontrol, egzersiz, dislipidemi ve kan basıncı kontrolü ile kardiyovasküler hastalık oluşma riski azaltılabilir (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

#### **2.4.9.2.5 Eklem hareketlerinde kısıtlılık**

Kısıtlı eklem hareketi Tip 1 DM'in erken görülen subakut komplikasyonudur. Genç diyabetlilerin %30'unu etkileyen bu hastalık 2 parmaktan fazlasında ya da 1 parmak 1 büyük eklemden bilateral tutulumla kendini gösterir. Klinikte periartriküler alanda deri kollejeninde sertleşme ve azalmış hareket kabiliyeti ile prezente olan kısıtlı eklem hareketi, genellikle 10 yaşından sonra görülür. Proteinlerin glikozillenerek ileri son ürünlerinin periartriküler alanda birikmesi ile meydana gelir. Bu komplikasyonun HbA1C ile takip edilmiş hasta grubunda, ortaya çıkışının metabolik kontrolle yakından alakalı olduğu gösterilmiştir (Silverstein ve ark 1998).

#### **2.4.9.2.6 Katarkt**

Nadiren de olsa yeni tanı almış hastada ketoasidozun iyileşme safhasında oluşur ve genellikle hızla ortadan kaybolabildiği gibi zaman zaman kalıcı olup cerrahi müdahale gerektirebilir. 'Şeker' kataraktının aksine kronik hiperglisemiye ve sorbitol birikimine bağlı subkapsüler juvenil kataraktlar gerilemez ve her zaman cerrahi gerektirir.

#### **2.4.9.2.7 Emosyonel bozukluk**

Emosyonel bozukluklar gibi, genelde kötü metabolik kontrollü adolesan hastalarda görülen ve çözümü mültidisipliner çalışmaları gerektiren problemler de olabilmektedir.

#### **2.4.9.3 Tip 1 DM'un Kronik Komplikasyonları**

##### **2.4.9.3.1 Mikrovasküler komplikasyonlar**

###### **2.4.9.3.1.1 Diyabetik nefropati**

Son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni diyabettir. 20 yıl sonra hastaların %20-30'unda görülür (Hasanoğlu ve ark 2010). Artmış üriner albümin ekskresyonu (mikroalbüminüri) 20-200 µg/dk ya da 30-300 mg/24 saat şeklinde tanımlanır, renal hastalığın belirteci olarak kullanılır. Çoğunlukla hiperfiltrasyon ve hipertansiyonla beraber gider. Diyabette renal tutulumun erken belirtisi glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek büyüklüğünde artıştır. EURODIAB prospektif komplikasyonlar çalışmasında 15-60 yaş arası 1134 Tip 1 DM'li hastayı dahil ederek 7 yıllık takip sonucu mikroalbüminüri risk faktörlerini; HbA1C düzeyi, LDL kolesterol konsantrasyonu ve vücut kitle indeksi olarak belirtmişlerdir (Rudolph Pediatri 2013). ADA Tip 1 DM'li hastalarda prepubertal 5. yıl, pubertal 2. yıldan itibaren yılda bir mikroalbümin bakılmasını önermektedir. Pozitif bulunursa 3-6 ay içinde 3 kez tekrarlanır. Ateşli enfeksiyonlar, egzersiz, üriner enfeksiyon, hipertansiyon, hiperglisemi geçici albüminüriye neden olabilir. Mikroalbüminüri saptanan bireylerde sıkı glisemik kontrol, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACE) başlanabilir, protein kısıtlamasına gidilir (Neyzi ve Ertuğrul 2010, Hasanoğlu ve ark 2010). Nikotinin nefropatinin ilerlemesine sebep olan belirgin vazokonstrüktif etkisinden dolayı adolesanların sigara içmemesi önemlidir.

###### **2.4.9.3.1.2 Diyabetik retinopati**

En sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. Sadece mikroanevrizmaların ve nokta hemorajilerin bulunduğu zemin retinopati ve yeni damar, glia ve fibröz doku gelişimi olan proliferatif retinopati olmak üzere ikiye ayrılır (Rudolph Pediatri 2013). Genellikle 5-10 yıllık bir diyabet süreci sonrasında gelişmeye başlar, 15 yıl sonrasında hastaların %98'inde retinopati riski vardır (Lovestam-Adrian ve ark 2001). Tedavide

proliferatif retinopatisi olanlara retinal fotokoagülasyon, vitra içine kanaması olanlara vitrektomi ameliyatı gerekir (Hasanoğlu ve ark 2010). ACE inhibitörleri retinopati gelişimini yavaşlatır bu nedenle retinopati bir kullanım endikasyonudur (Chaturvedi ve ark 1998). Diyabet tanısını takip eden 3-5 yıl içinde ilk göz muayeneleri yapılmalı ve 10 yıldan sonra yıllık takip edilmelidir (Silverstein ve ark 2005).

#### **2.4.9.3.1.3 Diyabetik nöropati**

Periferik ve otonom sinirler tutulabilir. Çocuk ve adölesan yaş grubu hastalarda klinik bulgulara nadiren rastlanır. Ancak kantitatif duyuusal testler ve motor sinir hızında azalmanın gösterilmesi ile subklinik nöropati saptanabilir (Neyzi ve Ertuğrul 2010). Polyol yolu non-enzimatik glikasyon, myoinozitol metabolizmasında bozukluk etyolojide rol oynar. Otonom nöropati kan basıncında postüre bağlı değişiklikler ve nabız sayısı değişkenliği ile kendini gösterirken, alt ekstremitede ağrı, yanma hissi, parestezi periferik nöropatiye işaret eder (Nelson Pediatri 2008, Neyzi ve Ertuğrul 2010). Metabolik kontrolün iyileştirilmesi, aldoz redüktaz inhibitörleri ve  $\alpha$  lipolik asit tedavide kullanılabilir. Ayrıca bazı antikonvülzanlar nöropatik ağrılarda etkilidir (Hasanoğlu ve ark 2010).

#### **2.4.9.3.2 Makrovasküler komplikasyonlar**

##### **2.4.9.3.2.1 Kardiyomyopati**

Diyabet kardiyovasküler hastalık riskini 2-4 kat artırmaktadır. Bu riski artıran diğer bağımsız risk faktörleri arasında hiperlipidemi, sigara, hiperglisemi, hipertansiyon ve renal disfonksiyon sayılabilir (Charfen MA ve Fernández-Frackelton 2005). Tip 1 DM'de risk artışı endotelial disfonksiyon, artmış arteriyal sertlik ve endotelial bütünlüğün bozulması gibi çok sayıda sebebe bağlıdır. Vasküler tonusu kontrol eden nitrik oksitin hiperglisemi ile doğrudan etkinliği azalmakta ve endotelial disfonksiyona sebep olan reaktif oksijen radikallerine karşı etkinliği kaybolmaktadır. Endotelial disfonksiyon bir ateroskleroz öncüsüdür (Ceriello 2007). Sıkı glisemik kontrol ve egzersiz ile riski azaltmak mümkündür.



## 2.5 DİYABETİK KETOASİDOZ KOMASI

Diyabetik ketoasidozis (DKA), ilk kez 1886 yılında Dreschfeld tarafından, Roger ve Unger tarafından ise 1971 yılında insülin eksikliği ve glukagon artışı sonrası gelişen bir hormonal bozukluk olarak tanımlanmıştır. İnsülinin keşfinden önce DKA'ya bağlı mortalite oranı %100 iken, 1932 yılında %29, günümüzde ise başarılı ve bilinçli tedavi uygulamaları ile %2-10 olarak bildirilmektedir (Charfen ve Fernández-Frackelton 2005, Eledrisi ve ark 2006, Koul 2009, Piva ve ark 2007). Ketoasidoz koması, sosyokültürel düzeyi düşük olan toplumlarda daha fazla görülürken, hastaların eğitim düzeyinin yüksekliğinden dolayı gelişmiş toplumlarda daha az görülür (Dunger ve ark 2004, Koul 2009). Diyabetli hastalarda DKA insidansı 6-8 epizod/1000 hasta/yıl olarak bildirilmektedir (Charfen ve Fernández-Frackelton 2005). Yeni tanı alan tip 1 DM'li olgularda tanı anında DKA epizodu %25-30 olarak bildirilirken, eski tanı olgularda bu oranın yıllık %0.2-10 olduğu bilinmektedir (Agus ve Wolfsdorf 2005, Collett-Solberg 2001). Üç yaş altı olgularda görülme sıklığı 2 kat daha fazla ve klinik bulgular daha gürültülüken, hastaların tedaviye uyumsuzluğu ile DKA sıklığının arttığı bir diğer dönem ise 10-20 yaş arası gruptur. Beş yaş altında diyabet tanısı alan hastaların %26'sı DKA kliniği ile başvururken, 14 yaş altında bu oran %16 olarak bildirilmektedir (Orlowski 2008).

### 2.5.1 Diyabetik ketoasidozun tanımı

Glukozüri, ketonüri ve ketonemi varlığında kan glukozu >200 mg/dL (11 mmol/L) ve venöz kan gazında pH<7.30, HCO<sub>3</sub><15 mmol/L olmalıdır (Glaser 2005, Wolfsdorf ve ark 2007).

DKA şiddeti venöz kangazına göre üç kategoride sınıflandırılabilir.

**Tablo 1-5: Diyabetik ketoasidozun kan gazına göre derecelendirilmesi**

	pH	HCO <sub>3</sub> (mmol/L)
Hafif	<7.3	<15
Orta	<7.2	<10
Ağır	<7.1	<5

## 2.5.2 Diyabetik ketoasidozda patofizyoloji

DKA, insülin karşıtı düzenleyici hormonların aşırı üretiminin eşlik ettiği (glukagon, epinefrin, norepinefrin, kortizol, büyüme hormonu) mutlak veya göreceli insülin eksikliği sonucu gelişir (Agus ve Wolfsdorf 2005, Charfen ve Fernández-Frackelton 2005, Eleđrisi ve ark 2006, Glaser 2005). Hızlanmış glikoneojeonezis/ glikojenolizis, periferik glukoz kullanımının azalması, artmış lipolizis, artmış hepatik ketogenezis DKA'da gözlemlenen temel biyokimyasal değişikliklerdir. DKA'da hipergliseminin temelini periferik glukoz kullanımının azalması ve artmış hepatik glukoz üretimi oluşturmaktadır (Wolfsdorf ve ark 2007). Renal glukoz eğiğinin aşılması (>180 mg/dL) (glikozüri) ve buna eşlik eden ozmotik diürez sonucu dehidratasyon ve elektrolit kayıpları gelişir (Agus 2005, Chiasson ve ark 2003).

DKA'da düşük insülin düzeyi ile hormona bağlı lipaz aktive olarak dolaşımda SYA'nin artmasına sebep olur. SYA'lar karaciğer mitekondrisine taşınır ve ketogenenez süreci başlamış olur (Eleğrisi ve ark 2006, Glaser 2005). Keton üretim hızı lipoliz ve lösin, izolösin gibi ketojenik aminoasitlerin proteoliz ile yıkım hızına bağlıdır (Escobar ve ark 2003). Oluşan temel keton ürünleri olan asetoasetat ve 13-hidroksibütiratın atılım yolu idrar iledir. Asetoasetattan non-enzimatik yolla meydana gelen aseton ise solunum ve böbrek yolu ile atılır (Chiasson ve ark 2003). Periferik dokuların özellikle kas dokusunun keton cisimlerini kullanma kapasitesi sınırlıdır bu nedenle karaciğerin keton cisimlerini yapım hızı böbrek (dehidratasyona sekonder azalmış glomerüler filtrasyon hızı ile) ve akciğerlerin keton cisimlerini uzaklaştırma kapasitesini aştığı durumda ketoasidoz oluşur (Escobar ve ark 2003).

Tip 1 DM'li hastalarda DKA'nın en sık nedeni insülin dozunun atlanması (%35-75) ve araya giren enfeksiyonlardır (%30) (Dunger ve ark 2004, Cooke ve Plotnick 2008). Enfeksiyonlar içinde pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları (%30-50) en sık karşılaşılan gruptur (Charfen ve Fernández-Frackelton 2005, Koul 2009). Emosyonel stresin de katekolamin deşarjı ile ketogenez gelişimini hızlandırdığı bilinmektedir (Escobar ve ark 2003). Kullanımı yaygınlaşan insülin pompalarında rezerv insülin yokluğu nedeni ile hasta ya da pompa nedenli sorunlarla ketoasidoz gelişimi diğer tedavi yöntemlerine göre daha hızlıdır (Cooke ve Plotnick 2008). Serebrovasküler olaylar, myokard infarktüsü, alkol, travma ve kortikosteroid gibi karbonhidrat

metabolizmasını etkileyen ilaçlar da DKA'a girmeyi kolaylaştırıcı nedenler arasında sayılabilir (Charfen ve Fernández-Frackelton 2005).

### **2.5.3 Diyabetik ketoasidozda klinik bulgular**

Hastalar genellikle halsizlik, yorgunluk gibi özgün olmayan klinikle başvururlar (Charfen ve Fernández-Frackelton 2005). Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, asidoz ve dehidratasyona bağlı mezenterik perfüzyonun bozulması ile %50-80 bulantı, kusma, karın ağrısı, nefeste asetonun etkisine bağlı ekşi elma kokusu ve metabolik asidozu vücudun kompanse etmeye çalışmasından dolayı hiperventilasyon (Kusmaul solunumu) DKA'da karakteristik bulgulardır (Glaser 2005, Orłowski ve ark 2008). Hastaların %20'sinden azında konfüzyon ile koma durumu arası bir klinik tablo da görülebilmektedir (Cooke ve Plotnick 2008). Periferik vazodilatasyona bağlı vücut ısısı genellikle normal veya düşüktür (Eledrisi ve ark 2006). Dehidratasyonun derecesine göre klinik bulgular değişebilmektedir. Ağır dehidratasyon bulguları aşağıda özetlenmiştir;

Kuru mukozal membranlar

Çökük göz küreleri ve göz yaşı yokluğu

Uzamış kapiller dolun zamanı (>3 sn)

Oligüri

Hipotansiyon

Nabızlarda zayıflık ya da yokluk

Soğuk ekstremiteler

### **2.5.4 Diyabetik ketoasidozda laboratuvar**

Diyabetik ketoasidozla başvuran çoğu hastada kan glukoz seviyesi >250 mg/dL'nin üzerindedir ve hipergliseminin indüklediği osmotik diürezin bir sonucu olarak ağır elektrolit kaybı gözlenir (Chiasson ve ark 2003, Charfen ve Fernández-Frackelton 2005). Artmış ekstraselüler ozmolarite nedeni ile hücre dışına kayan sıvı dilüsyonel hiponatremiye neden olur bu nedenle bu hastalarda düzeltilmiş sodyum değeri

hesaplanmalıdır. Her 100 mg/dL glukoz artışı için ölçülen serum sodyum değerine 1.6 mEq/L sodyum eklenerek gerçek sodyum değeri hesaplanır (Glaser 2005, Chiassonve ark 2003). Yine ketoasidoz komasında lipid düzeylerinin artışı da yalancı hiponatremiye neden olmakta, bunun için önerilen formül ise düzeltilmiş sodyum= [ölçülen sodyum] x [(0.021 x trigliserid (g/dL) ) +0.994]'tür (Casteels ve Mathieu 2003, Orłowski ve ark 2008).

Osmotik diürez ile 3-15 mmol/kg potasyum kaybı olmasına rağmen, potasyumun hücre dışı alana çıkışından dolayı hastalar hiperpotasemi tablosundadır. Bu hücre dışı alana geçişi asidoz, hipertonsite, hücre içi proteolizis ve insülin eksikliği daha da hızlandırır (Casteels ve Mathieu 2003). Asidoz ile potasyum düzeyi arasında yakın bir ilişki olup, pH'daki 0.1 birimlik düşme, serum potasyum düzeyini 0.6 mEq/L yükseltir (Charfen ve Fernández-Frackelton 2005). Ayrıca dehidratasyona sekonder gelişen hiperaldosteronizm potasyum kaybını daha da artırmaktadır (Glaser 2005).

Serum osmolalitesi hiperglisemi nedeni ile artmaktadır ve (2 x Serum sodyum) + serum glukoz/18 formülü ile hesaplanır. Normal serum ozmolaritesi 290± 5 mmol/kg dır (Chiassonve ark 2003). Diyabetik ketoasidozun ağırlığına bağlı olarak serum bikarbonat düzeyi düşmüştür, periferik dolaşımın bozulması ve keton cisimlerinin artması ile birlikte metabolik asidoz meydana gelir (Glaser 2005).

Hipoinsülineminin etkisi nedeniyle artan serbest yağ asitlerinin keton cisimciklerine dönüşmesi sonucu ketonemi ve ketonüri gelişir. DKA süresince fosfat, magnezyum ve kalsiyum ve diğer elementler de idrar ile kaybedilir. Bu elementlerin ortalama idrar ile kaybı 1-2 mmol/kg dır. DKA'da dehidratasyona bağlı hemokonsantrasyon, ketozis ve enfeksiyona sekonder olarak, ayrıca strese bağlı salınan kortizol ve adrenalinin de etkisi ile lökositöz görülür. Toplam beyaz küre sayısı enfeksiyon eşlik etmediği sürece 25.000 /mm<sup>3</sup> altındadır ve DKA'a özgü bir bulgu değildir (Casteels ve Mathieu 2003, Chiasson ve ark 2003).

### **2.5.5 Diyabetik ketoasidozda tedavi**

Diyabetik ketoasidozun tedavisi, dehidratasyonun düzeltilmesi, glukozun normal seviyeye indirilmesi, elektrolit bozukluklarının, asidozun ve ketozisin düzeltilmesi, tetikleyici nedenin tespiti ve tedavisi, komplikasyonların önüne geçilmesi gibi başlıkları kapsar (Agus ve Wolfsdorf 2005, Felner ve White 2001). Hastanın acile

başvurusu ile hemen, hava yolu açıklığı, solunumu, dolaşımı gözden geçirilmeli ve koma skorlaması yapılmalıdır. Glaskow koma skoru 8'in altında olanlarda entübasyon düşünülmeli, olası aspirasyona karşı nazogastrik sonda ve idrar çıkışı takibi için idrar sondası takılmalıdır (Nelson Pediatri 2008).

Kan tahlili olarak glikoz, elektrolitler, bikarbonat, laktat, üre, kreatin, osmolarite, pH, parsiyel karbondioksit (pCO<sub>2</sub>), arteriel parsiyel oksijen basıncı, hemoglobin ve hematokrit, hemogram, kalsiyum ve iyonize kalsiyum, magnezyum, fosfor, HbA<sub>1c</sub> 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.

### **2.5.5.1 Sıvı tedavisi**

Hipergliseminin ozmotik diürez etkisi ile dehidrate halde başvuran ketosidozlu hastaya ilk yapılması gereken tedavi, intravenöz sıvının en kısa süre içinde başlanmasıdır (Fagan ve ark 2008, Glaser 2005). Başlangıç sıvısı bir saatte 500 cc'yi geçmeyecek şekilde dehidratasyon durumuna göre 10-20cc/kg'dan %0.9 NaCl veya ringer laktat verilmelidir (Cooke ve Plotnick 2008). Yeterli perfüzyonun sağlanılamadığı durumda hasta değerlendirilerek yükleme sıvısı tekrar edilebilir. Yükleme sıvısının ardından mayi yönetimi merkezden merkeze farklılık göstrebilmektedir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2004 yılında yayımladığı raporda, düzeltilmiş sodyum değeri normal sınırlarda veya yüksek ise yükleme sıvısından sonra %0.45 NaCl ile hidrasyon önerirken, düzeltilmiş sodyum değeri düşük olanlarda %0.9 NaCl ile hidrasyona devam edilmesini önermiştir (Kitabchi ve ark 2004). Yükleme sıvısını takiben hidrasyona %0.9 NaCl ile devam edilmesinin en önemli sakıncası hiperkloremik asidozdur ve bu durum özellikle yükleme sıvısının 30 mL/kg/saat ve üzeri hızda verilmesi durumunda görülmektedir. Hiperkloremik asidozun böbrek perfüzyonunda azalma, idrar çıkışında azalma, bulantı, kusma, karın ağrısı, koagülopati üzerinde yan etkilerinin olduğu bilinmektedir.

Rehidratasyon süresi de diğer önemli bir konudur. Güncel tedavi yaklaşımlarına göre dehidratasyon ve idame sıvısının saat aralıklarına bölünmeksizin 36-48 saatte sabit hızda verilmesi önerilmektedir (Cooke ve Plotnick 2008, Wolfsdorf ve ark 2007). Serum sodyum veya düzeltilmiş sodyum değeri yüksek (>150 mEq/L) ise veya hiperozmolar durum (serum osmolaritesi >340 mOsm/L) söz konusu ise rehidratasyon

sıvısının 48 saat ve daha uzun süreye yayılarak verilmesi önerilmektedir ve kan şekeri 250-300 mg/dL'ye düşüncedek potasyum ilave edilmiş %0.9 NaCl verilmesi önerilir (Alemzadeh ve Wyatt 2007). Rehidratasyon süresinin mutlaka 48 saate yayılması gereken durumlar tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 1-6: Rehidratasyonun mutlaka 48 saate yayılması gereken durumlar**

Dehidratasyon derecesi >%10
Düzeltilmiş sodyum değeri >150 mEq/L
Ölçülen kan şekeri tanı anında >800 mg/dL
Ağır asidoz tablosu (pH<7.1, HCO <sub>3</sub> <5 mEq/L)
Efektif serum ozmolaritesi >340 mOsm/L
Beyin ödemi şüphesi varsa

Kan şekeri 250-300 mg/dL seviyesine geldikten sonra geçilmesi gereken sıvı 20 mE/L KCl ilave edilmiş %5 Dekstroz + %0.45 serum fizyolojiktir (Casteels ve Mathieu 2003, Cooke ve Plotnick 2008). Kan şekerinde 150 mg/dL 'nin altına düşünce dekstroz konsantrasyonu %10 hatta %12,5'a çıkılır (Agus ve Wolfsdorf 2005, Wolfsdorf ve ark 2007).

### 2.5.5.2 İnsülin tedavisi

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde hidrasyon öncelikli olmasına rağmen kan glukozunun normal seviyeye gelmesi, lipoliz ve ketogenezin baskılanması için temel tedavi insülinidir (Wolfsdorf 2006). İntravenöz tedavide kristalize insülin 0.1 IU/kg/saat dozunda kullanılır. İnsülin duyarlılığı yüksek olan küçük çocuklar ve hiperglisemik hiperozmolar durumlarda insülin dozu 0.05 IU/kg/saat dozunda başlanır. İnsülin infüzyon tedavisine 1-2 saatlik yükleme sıvı tedavisinden sonra başlanır (Cooke ve Plotnick 2008). Serum fizyolojik içinde kristalize insülin konsantrasyonu en az 1 mL içersinde 1 IU kristalize insülin oranı olacak şekilde hazırlanmalıdır (Wolfsdorf ve ark 2007a,2006b).

Kan şekerinin kademeli düşüşü saatte 100 mg/Dl'den fazla olmamalıdır, ideal düşüş saatte 50-75 mg/dL'dir (Casteels ve Mathieu 2003, Charfen ve Fernández-Frackelton 2005). Hızlı kan şekeri düşüşü gözlemesi durumunda hipoglisemiden korunmak için öncelikle insülin dozunu azaltmak yerine mayinin dekstroz oranını artırmak gerekir

aksi halde metabolik asidozdan çıkış süresi uzamaktadır. Dektroz oranı yükseltilmesine rağmen inatçı hipoglisemi saptanması halinde insülin dozu 0.05 IU/kg/saate düşülür (Wolfsdorf ve ark 2006). Kan şekeri seviyesi insülin infüzyonu süresince asidoz düzelenedek 150-200 mg/dL aralığında tutulmalıdır (Glaser 2005).

### 2.5.5.3 Potasyum tedavisi

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde insülin başlanması ve asidozun kademeli olarak düzelmesi ile birlikte potasyum hücre dışı alandan hücre içine geçer. Potasyum düzeyindeki hızlı düşüş kardiyak aritmilere neden olabilir (Cooke ve Plotnick 2008, Wolfsdorf ve ark 2006). Potasyum ilavesi yükleme sıvısının bitiminden itibaren (çoğu kez 2.saatten itibaren) ve en önemlisi hastanın idrar yaptığını gördükten sonra yapılır (Wolfsdorf ve ark 2007, Cooke ve Plotnick 2008). Saatlik potasyum verilme hızı 0.5mmol/kg'ı geçmemelidir (Glaser 2005). Potasyum düzeylerine hidrasyon sıvısına konulması gereken potasyum miktarları tablo 1-7'de verilmiştir.

**Tablo 1-7: Diyabetik ketoasidoz tedavisinde potasyum uygulaması**

Başlangıç Potasyumu Değeri	Uygulama Tedavisi
K<2.5 mEq/L (Serum potasyumu 3.3 mEq/L çıkıncaya kadar insülin tedavisine başlama)	İlk 1 saatte 10 mEq/L potasyum ver ve 1 saat sonra potasyum kontrolü
K 2.5-3.5 mEq/L	40-60 mEq/L IV sıvıya eklenir. Serum potasyumu >3.5 çıkıncaya kadar bu dozda verilir
K 3.5-5.5 mEq/L	KCI 30-40 mEq/L IV sıvıya eklenir. Amaç potasyumu 3.5-5 mEq/L arasında tutmaktır.
K>5.5 mEq/L	Potasyum verilmez, potasyum <5.5 mEq/L'ye ininceye kadar saatlik kontrol edilir.

#### **2.5.5.4 Bikarbonat tedavisi**

Diyabetik ketoasidozda insülin tedavinin başlanması ile keton cisimciklerinden bikarbonat sentezi başlamakta dolayısı ile ek bikarbonat tedavisi çoğu kez gerekmemektedir (Cooke ve Plotnick 2008). Bikarbonat tedavisinin hipokalemi, hipoksi (laktik asidoz), beyinde paradoksik asidoz, hepatik keton üretimi ile ketonemi artışı ve iyileşme sürecinin uzması gibi potansiyel yan etkileri bulunmaktadır (Orlowski ve ark 2008, Wolfsdorf ve ark 2006). Bu nedenle pH 6.9'un üzerindeyse bikarbonat tedavisi önerilmez (Kitabchi ve ark 2004, Trachtenbarg 2005). Verilmesi gereken durumda kardiyopulmoner resüsitasyon dışında kardiyak aritmi nedeni ile bolus verilmez, serum fizyolojik içinde 1-2 mEq/kg 1-2 saatlik infüzyonla verilir (Sperling 2002).

#### **2.5.5.5 Fosfat tedavisi**

Ağır hipofosfatemi (<1 mg/dL), dokulara oksijen sunumunu azaltarak solunumsal ve iskelet kaslarında güçsüzlüğe, rabdomiyolizise, hemolize ve insülin direncine neden olabilir ve tedavi gerektirir (Orlowski ve ark 2008, Cooke ve Plotnick 2008). Tedavide toplam mayiye eklenen KCl miktarının 1/3-1/2'sinin potasyum fosfat olarak eklenmesi ve hipoklasemi açısından hastanın takibi önerilir (Kitabchi 2004).

#### **2.5.6 Diyabetik ketoasidozda izlem**

Hasta moniterize edilmeli, saatlik nörolojik bulgu ve vital bulgular izlenmeli. Saatlik kan şekeri, 2-4 saatte bir elektrolit, glikoz, kalsiyum, magnezyum, fosfor, üre, kreatinin, kan ketonu ve kan gazı bakılmalı. Anyon gap hesaplanarak takip edilmeli. İdrar ketonu hasta her idrar verdiğiğinde bakılmalı. Hastanın asidozu düzelmüyorsa insülinin dozu ve hidrasyonun yeterli olup olmadığı veya eşlik eden enfeksiyon varlığı göz önünde bulundurulmalıdır (Sivanandan ve ark 2011). Cilt altı insülin tedavisine biyokimyasal parametreler normale gelip (Na:135-145 mEq/L, PH>7.30, HCO<sub>3</sub>>15, kan şekeri (<200 mg/dL))ağızdan beslenme tolere edilmeye başlandığı zaman geçilir (Alemzadeh ve Wyatt 2007, Wolfsdorf ve ark 2006). Ciltaltı insülin uygulamasına geçişle hipoglisemi ve hiperglisemilerden kaçınmak için sık kan şekeri ölçümü gerekmektedir. Cilt altı insüline geçişte önerilen insülin dozu prepubertal 0.75-1.0 IU/kg/gün iken, pubertal 1-1.2 IU/kg/gün'dür (Wolfsdorf ve ark 2006).



### **2.5.7 Diyabetik ketoasidozda komplikasyonlar**

Diyabetik ketoasidozda görülebilecek komplikasyonlar hipokalemi, hiperkalemi, hipoglisemi, ağır hipofosfatemi, santral sinir sisteminin diğer komplikasyonları (disse mine intravasküler koagülasyon, dural sinüs trombozu, basiler arter trombozu), periferik venöz tromboz, sepsis, rinoserebral veya pulmoner mukormikozis, aspirasyon pnömonisi, pulmoner, erişkin solunum sıkıntı sendromu, pnömotoraks, pnömomediastinum, ciltaltı amfizem, rabdomiyolizis, akut böbrek yetersizliği ve pankreatit olarak sıralanabilir (Wolfsdorf ve ark 2007).

DKA'ya bağlı mortalite çocukluk yaş grubunda %1-3'tür. Mortalitenin en sık nedeni ise beyin ödemidir (Collett-Solberg 2001). DKA' da beyin ödemeine bağlı mortalite oranı %20-90 ve nörolojik sekel gelişme oranı da %10-25 olarak bildirilmektedir (Shastri ve Bhatia 2006). DKA beyin ödemi gelişim fizyopatolojisinde, ozmotik değişikliklerin yanısıra sitotoksik ve/veya vazojenik faktörlerin rolünün olduğu ileri sürülmektedir (Hoorn ve ark 2007, Roberts ve ark 2006). Deneysel çalışmalarda gösterilememiş olmasına karşın, hızlı hidrasyon tedavisinin hücre dışı alandaki ozmolaritede hızlı düşüşe neden olarak, beyin ödeminin gelişimine katkı bulunduğu önesürülmektedir (Lawrence ve ark 2005). Başağrısı, 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, tavır değişiklikleri beyin ödemi düşündüren semptomlardır (James 2008).

Beyin ödeminden şüphelenilen olgularda sıvı hızı azaltılmalı, baş eleve edilmeli, mannitol 0.25-1 g/kg 20-30 dakikada verilir, klinik duruma göre tekrar edilebilir. Mannitolden yanıt alınamayan vakalara %3 NaCl 5-10 cc/kg dozunda 30 dakikada gidecek şekilde verilebilir. Entübe edilen vakalar agresif olmayacak şekilde hiperventile edilir (Orlowski ve ark 2008, Wolfsdorf ve ark 2007).

### **2.6.DİYABET VE KETOASİDOZDA GÖRÜLEN KARDİYAK ETKİLER**

Koroner arter hastalığı, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği için bağımsız birer risk faktörü olan obezite, dislipidemi ve hipertansiyon diyabette de görülmektedir. Ancak yapılan çalışmalar diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 'diyabetik kardiyomyopati' kavramını ortaya koymaktadır. Tip 1 DM'li hastalarda görülen

kontraktıl protein sentez yetersizliği ve kardiyak fonksiyon bozukluğu ile giden bu klinik tabloya diyabetik kalp denilmektedir (Young ve ark 2002). Diyabetik kardiyomyopati sol ventrikül basıncının azalması şeklinde sonuçlanan fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır ve bu fonksiyon bozukluklarının kalp kası hücrelerinde olaylanan yapısal değişiklikler sonucunda gerçekleştiği düşünölmektedir. Kardiyomyopatide miyokartta hipertrofi, fibrozis ve kalp kası hücrelerinde lipid birikimi gözlenmektedir (Chatham ve Forder 1993).

Diyabette görölen kardiyovasköler mortalite artışının nedeninin makrovasköler hastalıklar olduğu düşünölse de, çok sayıda çalışma hiç vasköler hastalığı olmayan diyabetik hastalarda da sistolik ve diyastolik fonksiyonun bozulduğunu göstermektedir (Onay-Beşikci ve Güner 2006). Diyabet, koroner kan akımında endotel-bağımlı bozukluklara, hücre dışı matriks değişiklikleri ile sol ventriköde sertliğine (stiffness) sebep olmaktadır (Koltai ve ark 1997). Diyabetin yol açtığı kardiyak bozukluklar aterosklerozun bir sonucu olarak gelişebileceği gibi mikroanjiopati, makroanjiopati, otonomik nöropati ve kalpte yapısal, fonksiyonel, biyokimyasal değişimlere neden olandiğer bazı faktörlerin bir kombinasyonu olarak da ortaya çıkabilmektedir (Onay-Beşikci ve Güner 2006).

Yapılan çalışmalarda diyabetin myozit üzerine etkilerini açıklayan bir çok mekanizma içinde kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) alış-verişi ve kalbin enerji elde etmek için kullandığı substratlar düzeyindeki değişiklikler ön plana çıkmaktadır (Chatham ve ark 1996). Tip 1 diyabetin myofibrillerde  $Ca^{+2}$ -ATPase aktivitesinde ve sarkoplazmik retikuluma  $Ca^{+2}$  alımında azalmaya neden olduğu bu durumun myozitin kasılma ve gevşeme sürelerinde uzama ile sonuçlandığı bilinmektedir.

### **2.6.1 Diyabetik kalpte görölen değişiklikler**

Hayvan deneylerinde diyabetik ratların kalplerinde bir dizi biyokimyasal değişiklik kaydedilmiştir. Bu değişiklikler; kollajen düzeyindeki artışa bağlı olarak miyokardın esnekliğinin azalması (miyokardial stiffness), kontraktıl proteinlerin fonksiyonlarında bozulma, sarkolemma ve sarkoplazmik retikulum membran fonksiyonlarında bozulma, mitokondrial fonksiyonlarda bozulma, hücre-ici sinyal ileti mekanizmalarında bozulma, fosfolipid membran karakteristiklerinde değişiklik şeklinde özetlenebilir (Onay-Beşikci ve Güner 2006). Söz konusu bu değişiklerden bir ya da birkaçının düzeltilmesinin diyabetik kalbin fonksiyonlarında kısmen iyileşmeye

neden olduğu bilinmektedir. Streptozosinle (STZ) ile Tip 1 DM oluşturulan hayvan modellerinde enjeksiyon sonrası ortaya çıkan en sık bulgunun vagal aktivite artışı, asetilkolinin kronotropik yanıtına artmış duyarlılık ve azalan sempatik stimülasyon sonucu bradikardi olduğu gözlenmiştir. Öte yandan, STZ-diyabetik sıçan kalbinde yapılan in vitro ve in vivo araştırmalarda kalbin kasılma ve gevşeme işlevlerinin göstergesi olan  $\pm dp/dt$  değerlerinin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (Litwin ve ark 1990). Alloksan ve Streptozosin ile oluşturulmuş Tip 1 DM'li hayvanlarda  $\beta$  adrenerjik agonistlere inotropik ve kronotropik yanıtlarında azalma gözlemlenmiştir (Onay-Beşikci ve Güner 2006). Diyabetik kalpte artmış katekolamin turnoverı ve buna bağlı olarak gelişen reseptör down-regülasyonu ile  $\beta$ -adrenerjik reseptör ( $\beta$ -AR) sayısındaki azalmanın inotropik ve kronotropik yanıtların bozulmasına neden olabileceği öne sürülmektedir (Onay-Beşikci ve Güner 2006, Tomlinson ve ark 1992). Savarase ve Berkowitz STZ-diyabetik sıçanlarda  $\beta$ -AR sayısında görülen %28' lik bir azalmanın kalp atım hızında % 24' lük bir azalmaya eşlik ettiğini belirlemiş olup bu çalışmada  $\beta$ -AR alt tip değişiklikler incelenmemiştir (Savarase ve Berkowitz 1979). Dinçer ve ark.'nın yapmış olduğu bir araştırmada 14 haftalık STZ- diyabetik sıçanların sağ atriyasında  $\beta$ 1-AR aracılı kronotropik yanıtların %29 oranında azaldığı buna karşın  $\beta$ 2-AR yanıtların değişmediği saptanmıştır (Dinçer ve ark 1998). Yine Dinçer ve ark.'nın yapmış olduğu bir başka araştırmada 14 haftalık diyabetik sıçan kalbinde  $\beta$ 1-AR mRNA ekspresyonlarının ve protein düzeylerinin sırasıyla %35 ve %44 azaldığını buna karşın  $\beta$ 3-AR mRNA ekspresyonlarının ve protein düzeylerinin sırasıyla %97 ve %100 oranlarında artmış olduğunu belirlenmiş, öte yandan  $\beta$ 2-AR mRNA ekspresyonları %73 artma ancak ilginç bir şekilde  $\beta$ 2-AR protein düzeyinde %83 azalma saptanmıştır. Böylece deneysel sonuçlarına göre  $\beta$ 1-AR mRNA düzeyindeki azalmayla birlikte  $\beta$ 3-AR mRNA artışın da diyabetin oluşturduğu kardiyak disfonksiyon gelişiminde rolü olabileceğini göstermiştir (Dinçer ve ark 2001).

Bu konuda mikroskobik düzeyde çalışmalar 1980'li yılların başında Alloksan kullanılarak oluşturulmuş diyabetli tavşanlar üzerinde başlamış olup, 10 haftadan itibaren mitokondriyonlarda şişkinlik ve fragmentasyon, mitokondriyal matriks içerisinde elektron yoğun amorf maddeler, kristoliz, sitoplazmada lipid ve glikojen birikimi, sarkoplazmik retikulum dilatasyonu ve dilate sarkoplazmik retikulum içerisinde değişik yoğunluktaki madde birikimi gözlenmiştir. Aynı araştırmacılar myofibrillerde de dejeneratif değişikliklerin olaylandığını belirtmişlerdir (Bhimji ve

ark 1986). Thompson, sıçanlarla yaptığı araştırmasında, 12 haftalık diyabette mitokondriyal dejenerasyonun çok belirgin olmadığını vurgulamış, fokal miyofibril kaybı, transfer tübül ve sarkoplazmik retikulumlarda kayıp, interkalat disklerde ayrılmalar gözlemlenmiştir (Thompson 1988). 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 (Take ve ark 2004). 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 (Zhu ve ark 1993).

Tip 1 Diyabetik hastaların kardiyak fonksiyonlarını araştıran ekokardiyografik yöntemle çalışılmış bir araştırmada end diyastolik volüm ve strok volümün 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 bulunmuştur (Regan ve ark 1977). Yine Rubler ve arkadaşları yaptıkları ekokardiyografik çalışmalar sonrası isovolemik relaksasyon zamanının diyabetik hastalarda uzadığını, bazı vakalarda ventrikülde diffüz hipokinezi olduğu görmüşlerdir (Rubler ve ark 1978).

Kalbin kontraksiyonu için gerekli olan kimyasal enerji fizyolojik koşullarda %60-80'i yağ asitlerinden, geri kalanı ise karbohidratlardan elde edilmekteyken kontrolsüz diyabette ise yağ asitlerinin oksidasyonu enerjinin %90-100'ünü oluşturmaktadır (Onay-Beşikci ve Güner 2006). Yağ asidi yüksek potansiyelli bir enerji kaynağı olsa da aynı miktarda enerji oluşturmak için glukoz oksidasyonuna kıyasla daha fazla oksijen gerektirdiğinden çoğunlukla iskemi riski altındaki diyabetik kalp için glukoz kadar uygun bir yakıt değildir. Diyabetik kalbin glukoz kullanımında görülen bozukluğun miyokardın GLUT 1 ve GLUT 4 protein ve mRNA düzeylerindeki azalma ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Garvey ve ark 1993). STZ-diyabetik sıçanlarda glikoliz hızının da azaldığı gösterilmiştir. Kalbin glukozu enerji kaynağı olarak daha az tercih etmesindeki neden dolaşımdaki insülin eksikliği ya da kalbin insülin reseptörlerinin duyarsızlaşması ile kısmen açıklanabilse de asıl nedenin dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin diyabette artması olduğudüşünülmektedir. İnsülin düzeyinin

eksikliğiile, insülinin adiposit dokuda lipolizi inhibe edici özelliğini ortadan kalkmakta ve dolaşıma geçen serbest yağ asitlerinin miktarında artmaya neden olmaktadır (Onay-Beşikci ve Güner 2006). Glikoliz enzimlerinden biri olan fosfofruktokinaz enzimi fruktoz-6-fosfatı fruktoz-1,6-bisfosfata dönüştüren enzimdir. Hücre-içi sitrat konsantrasyonunun artması, ATP/ADP ve NADH/NAD<sup>+</sup> oranlarının artması fosfofruktokinaz enzimini inhibe ederek glikolizi ve buna bağlı olarak glukoz oksidasyonunu azaltır. Diyabetik kalpte sitrat konsantrasyonu yağ asidi oksidasyonundaki artışla bağlantılı olarak artmaktadır, bu da diyabetik kalbin glukoz kullanımını azaltıp daha az etkin olan yağ asidi kullanımını artırma yönünde bir metabolikdeğişikliklerdir. Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin düzeyinin ya da yağ asitlerinin oksidasyonunun azaltılması, kalbin glukoz kullanımını artıracaktır (Onay-Beşikci ve Güner 2006). Klinik veriler ve araştırma sonuçlarına göre dolaşımdaki serbest yağ asidi konsantrasyonu ve miyokardın yağ asidi oksidasyonunun artması hem normal hem de diyabetik kalpte miyokardın kontraktıl fonksiyonunu olumsuz yönde etkilemekte ve aritmi sıklığını artırdığını göstermektedir. Yağ asitleri ya da yağ asidi metabolizması sırasında açığa çıkan toksik ara ürünler; 1) kalpte mekanik fonksiyonların bozulmasına, 2) iskemik atağa maruz kalan diyabetik kalpte hücresel hasara, 3) sarkoplazmik retikulum Ca<sup>+2</sup> pompasında fonksiyon bozukluğuna, 4) miyofibrillerin ATPase ve miyozin izoenzimlerinin aktivitelerinin azalmasına yol açmaktadır (Dhall ve ark 1992). Yağ asidi oksidasyonunun azaltılması ya da glukoz oksidasyonunun artırılması için periferde lipoliz hızı ya da dolaşımdaki serbest yağ asidi konsantrasyonu insülin kullanılarak azaltılabileceği gibi yağ asitlerinin mitokondri içine taşınmalarını ya da mitokondri içindeki β-oksidasyonu doğrudan inhibe edilebilir. Mitokondri içindeki asetil CoA konsantrasyonu karnitin tedavisi ile azaltılarak da glikoliz ve glukoz oksidasyonu stimüle edilebilir. Bu durumda kalbin enerji tercihinin glukoz yönüne kaymasının hiperglisemiyi azaltıcı ve okside olmuş yağ asitlerinin yan etkisinden korunmak gibi olumlu etkileri bulunmaktadır (Onay-Beşikci ve Güner 2006).

## **2.6.2 Diyabetik ketoasidozun myokard üzerine etkileri**

Diyabetik ketoasidozun myokard üzerine akut ve ciddi etkileri olduğu bilinmektedir. Bununla beraber myokard infaktüsü ve ketoasidoz tablosu nadiren birlikte görülse de yaşamı tehdit eden bu durumun acilen aydınlatılması önemlidir (Basuve ark 1993). Diyabetik ketoasidozda hiperkalemiye bağlı elektrokardiyografik (EKG) değişikliklere rastlanabilmekte fakat asidozun düzelmesi ve normokaleminin sağlanması ile değişiklikler düzelmektedir bu tabloya psödo myokard infaktüsü denilmektedir (Moulik ve ark 2002). Bu hastalarda kardiyak hasarı belirten enzimlerin (troponin, CK-MB) yükselmesine rağmen koroner arteriyografinin ve EKG'nin normal olduğu görülür (Tretjak ve ark 2003). George ve ark.'nın bir araştırmalarında diyabetik ketoasidozlu hastalarla ketozis olmayan hiperglisemi hastaları karşılaştırılmış ve DKA grubunda ortalama sistolik oran, preeksiyon peryot/sol ventrikül ejeksiyon zamanı anlamlı olarak düşük bulunmuş; kalp hızı ya da arterial basınç arasında fark bulunmamıştır (George ve ark 1996). Ketozisin ve asidozisin ani kardiyak ölümle sonuçlanabilen uzun QT'ye sebep olabileceği dolayısıyla DKA'lı hastaların başvuru anında EKG çekilmek suretiyle kardiyak açıdan monüterize edilmelerinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (Kuppermann ve ark 2008). Ayrıca asidozisin vakuolar ATPase inhibe ederek, pH regülasyonu bozduğu bunun sonucu olarak kardiyak myositlerin apoptozise gittiğini belirleyen çalışmalar bulunmaktadır (Kubasiak ve ark 2002).

## **2.7 h-FABP (Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein)**

Kardiyak iskemi ve nekrozu belirlemek ve klinik progresin önüne geçmek açısından yaygın olarak kullanılan biyobelirteçtir, kreatinin kinaz-MB izoenzim (CK-MB), myoglobin, kardiyak troponin I ve troponin T'dir (Apple ve ark 2001). Myoglobin 18 kDa ağırlığı ile küçük bir proteindir. Kardiyak nekroz sonrası hızla dolaşıma salınıp 6-7 saat içinde pik yaparak kardiyak nekrozu erken safhada belirleyen değerli bir markırdır fakat iskelet kaslarından da salınıyor olması spesifikliğini ve güvenilirliğini azaltmaktadır (Van ve ark 1995). Nekrozun myoglobine göre daha spesifik belirleyicileri olan CK-MB troponinin I ve T'nin sırası ile dolaşımda tespit edilme ve pik yapma süreleri; 3-12 saat, 4-12 saat ve 12-18 saat ile 12-48 saattir. Kardiyak iskemi ve nekroz tespitinde daha kısa sürede spesifitesi daha yüksek bir belirteç arayışıyla

ortaya çıkan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (h-FABP) yeni ve güvenilir bir belirteç özelliği taşımaktadır.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (h-FABP) 15 kDa ağırlığında kardiyak myozitlerin stoplazmalarında tüm proteinlerin %10'nunu ihtiva eden stozolik bir proteindir. Molekülün değişmeden böbreklerden itrah edildiği bilinmektedir (Aartsen ve ark, 1999). İntraselüler yağ asidi transportunda görev alan bu küçük molekül ağırlıklı protein son zamanlarda myokard hasarını belirleyen yeni bir markır olarak kullanılmaktadır. Myokard hücrelerinin hasarı ile birlikte 1 saat içinde dolaşım salınan bu molekül 3-8 saat ortalama 4 saatte pik yapmakta, 12-36 saat içinde normal seviyesine dönmektedir (Pelsers ve ark 2005, Azzazy ve ark 2006). Paşaoğlu H. ve arkadaşları 2007'de akut miyokard enfarktüsünün (AMI) erken fazındaki hastalarda serum h-FABP ile birlikte miyogloblin, kardiyak troponin I (cTn I),CK-MB seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında h-FABP ve miyogloblinin, akut miyokard infarktüsünün (AMI) superakut fazı için güvenilir biyokimyasal belirteç olduğunu ve serum konsantrasyonlarındaki değişimlerin AMI'nin tanısında klinik olarak önemli olduğunu ortaya koymuşlardır (Paşaoğlu ve ark 2007). Madeleine H E ve arkadaşları 16 çalışmanın metaanalizi şeklinde sundukları derlemelerinde h-FABP'ı diğer kardiyak markırlarla kombine etmek suretiyle kardiyak iskeminin erken fazında anlamlı bulmuşlardır (Madeleine ve ark 2010). Açıkalin ve arkadaşları 2010 yılında acil servise karbonmonoksit zehirlenmesi ile başvuran yirmidört kişilik erişkin hasta grubunda h-FABP, CK-MB, troponin-I çalışmışlar ve h-FABP'in kardiyak iskemiye erken dönemde gösteren anlamlı bir biyobelirteç olduğu sonucuna varmışlardır (Açıkalin ve ark 2010). Daly ve arkadaşları acil servise iskemik göğüs ağrısı ile başvurup troponin T değerleri negatif olan 407 erişkin hastada çalıştıkları h-FABP'in AMI'nin erken tanısında değerli bir belirteç olduğu sonucunu vurgulamışlardır (Daly ve ark 2011).

Bu konuda yapılmış birçok çalışmanın ışığında h-FABP'in kardiyak iskemi ve nekrozun tespitinde yeni ve güvenilir bir belirteç olduğunu söylemek mümkündür.

### 3-MATERYAL ve METOD

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında prospektif olarak yapıldı. Mart 2013-Haziran 2014 tarihleri arasında çocuk acil ve çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran 35 (18 kız, 17 erkek) ketoasidozlu diyabetik çocuk ve adolesan hasta ve 20 (13 kız, 7 erkek) tane sağlıklı kontrol çocuk ve adolesan hasta çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve gruplarının ailelerine bilgi verilerek yazılı onamları ve imzaları alındı. Kontrol grubunun kanları, rutin tetkik için alınmış olan kanlarından laboratuvarda artan serumlardan çalışıldı. Kardiyovasküler hastalık, hepatik hastalık ve başka kronik hastalık varlığı ile sigara, alkol ve ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara DKA ve diyabetik ketoz (DK) tanısı fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi ile konuldu. Kan şekeri >200 mg/dl, plazma pH <7.3, plazma bikarbonat (HCO<sub>3</sub>) düzeyi < 15mmol/l, kanda ketonemi ve idrarda ketonüri tespit edilen olgular DKA tanısı aldı (Wolfsdorf ve ark 2007). Hastalara sıvı-elektrolit ve insülin tedavisi başlandı. Hastalar yoğun bakım şartları gerektirmedi ve hiç birisinde komplikasyon gelişmedi.

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri sodyum (Na), potasyum (K) , kalsiyum (Ca), fosfor (PO<sub>4</sub>), magnezyum (Mg), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin), ve h-FABP düzeyi hem hasta hem de kontrol grubunda çalışıldı. Kan gazı (pH, HCO<sub>3</sub>) ve HbA<sub>1c</sub> değeri sadece DKA hasta grubunda çalışıldı.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Kliniğine müracaat eden diyabetik ketoasidozlu hastalardan rutin amaçlı olarak brakial veninden jelli biyokimya tüplerine alınan 30 dakika oda ısısında bekledikten sonra 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum örneklerinden rutin tetkikler yapıldı. Rutin tetkikler sonrası artan serum örnekleri eppendorf tüplere porsiyonlanarak h-FABP çalışma gününe kadar numuneler -80°C saklandı. Çalışma günü numuneler odasında çözdürüldükten sonra vortekslenerek çalışmaya başlandı.

H-FABP: Hycult Biotech (USA) marka ticari kitler kullanılarak, kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan Rayto-2100C Microplate Reader (India) cihazında, Enzyme-



Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Birimi ng/mL olarak kabul edildi.

Üre, kreatinin, ALT, AST: Hastalardan rutin amaçlı alınan kan örnekleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Abbott Architect C16000 (Japan) cihazında, Abbott marka ticari kitlere kalibrasyon-kontrol işlemlerinden sonra kolorometrik yöntemle analiz edildi. Sonuçlar mg/dl birimi cinsinden verildi.

CK-MB, Troponin: Hastalardan rutin amaçlı alınan kan örnekleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Hitachi Cobas 601 (Japan) cihazında, Roche marka ticari kitlere kalibrasyon-kontrol işlemlerinden sonra elektrokemiluminesans yöntemle analiz edildi. Sonuçlar mg/dl birimi cinsinden verildi.

Elektrolitler: Hastalardan rutin amaçlı alınan kan örnekleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Abbott Architect C16000 (Japan) cihazında, Abbott marka ticari kitlere kalibrasyon-kontrol işlemlerinden sonra iyon selektif elektrod (İSE) metodu kullanılarak kolorometrik yöntemle analiz edildi. Sonuçlar mg/dl birimi cinsinden verildi.

TİT: Hastalardan rutin amaçlı alınan idrar örnekleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan DIRUI H-800 URİNE Analizyer (Chine) cihazında orijinal kitler kullanılarak kimyasal analizler kolorometrik olarak yapıldı. DIRUI FUS 200 (Chine) cihazında mikroskobik analiz yapıldı.

Kan Gazları: Hastalardan heparinli tüplere alınan kan örneklerinden Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Techno Media Gastat 604 ox (Japan) cihazında analiz edildi.

HbA1c: Hastalardan rutin amaçlı alınan EDTA kan örneklerinden Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan TOSOH Glycohemoglobin analyser HLC-72G7 (USA) cihazında kromatografik yöntemle analiz edildi. Birimi% olarak kabul edildi.

Hemogram: Hastalardan rutin amaçlı alınan EDTA kan örneklerinden Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Abbott CELL-DYN 3700 System (Germany) cihazında analiz edildi.

Hastaların EKG'leri Nihon-Kohden marka cihazda çekildi. İskemi için sol prekordiyal derivasyonlarda ST depresyonuyla birlikte normal T aksı, T dalga inversiyonu ST elevasyonu; infarktüs için 0.03 saniyeyi geçen Q dalgası, ST elevasyonu, T dalga inversiyonu kriterleri ile peiatrik kardiyolog tarafından okundu.

İstatistiksel analiz için veriler SPSS–16 paket programına kaydedildi. Normal dağılım değerlendirmesi için Kolmogorov-Smirnov testi; verilerin karşılaştırılması için Student t testi; İstatistiksel korelasyon için Pearson testi (r) kullanıldı. Gruplar arasında One-Way ANOVA varyans analizi, bu analizin doğrulanması için Dunnett t testi yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tez projesinde kullanılan kit ve kimyasal malzemelerin bütçesi Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Koordinatörlüğü desteği ile karşılanmıştır.

#### 4-BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından normal dağıldığı, cinsiyetin gruplar arasında anlamlı farka sebep olmadığı görüldü. Yaş ortalaması diyabetik ketoasidozlu grupta;  $120.3 \pm 60$  ay, kontrol grubunda ise  $108.4 \pm 71$  ay bulundu. VKİ ortalamaları hasta ve kontrol grubunda sırasıyla  $16.95 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>;  $17.90 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup> idi. Her iki grupta cinsiyet, yaş, kilo, boy ve VKİ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2-1).

**Tablo 2-1:** Diyabetik ketoasidoz ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik özellikleri

Değişkenler	DKA Grubu (n=35)	Kontrol Grubu (n=20)	p
Yaş(ay)	$120.3 \pm 60$	$108.4 \pm 71$	0.535
Kilo(kg)	$34 \pm 17$	$30 \pm 22.9$	0.530
Boy(cm)	$135.6 \pm 26.7$	$118.8 \pm 36.9$	0.84
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	$16.95 \pm 3.7$	$17.9 \pm 5.7$	0.508

Hasta grubun kan şekeri ortalaması  $511 \pm 145$  mg/dl, kontrol grubunun  $87 \pm 8$  bulundu aradaki fark istatistiki olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ). Kreatinin, fosfor değerleri iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulundu ( $p < 0.05$ ). Üre, kalsiyum, magnezyum, sodyum değerleri arasında istatistiksel farklılık bulunmadı. AST değeri iki grup arasında kontrol grubunda istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunurken ( $p < 0,001$ ), ALT değerleri arasında fark yoktu. Tam kan sayımında beyaz küre, trombosit ve hemoglobin değerleri hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 2-2).

Troponin-I ve CK-MB değerleri arasında hasta ve kontrol grubunda arasında istatistiksel farklılık bulunmadı.

H-fabp'n 0. saatteki değeri hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı ( $p = 0.04$ ) yüksek çıkarken, hasta grubun 0. Saatteki h-fabp düzeyi tedaviden sonra 36. saatte alınan h-fabp düzeyine göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p = 0.0001$ ) (Tablo 2-3).

**Tablo 2-2:** Diyabetik ketoasidoz ve kontrol gruplarında laboratuvar ölçümleri

<b>Değişkenler</b>	<b>DKA Grubu (n=35)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=20)</b>	<b>P</b>
<b>Glikoz (mg/dl)</b>	<b>511±145</b>	<b>87±8</b>	<b>0.0001</b>
<b>Kreatinin(mg/dl)</b>	<b>0.9±0.3</b>	<b>0.6±0.1</b>	<b>0.0001</b>
Na(mEq/l)	138.3±3.3	138.5±2.9	0.713
<b>Fosfor(mg/dl)</b>	<b>3.8±1.3</b>	<b>4.4±0.6</b>	<b>0.015</b>
Üre(mg/dl)	26.5±9	24±8	0.36
Ca(mg/dl)	9.4±1.3	9.5±0.5	0.719
Mg(mg/dl)	1.9±0.3	2±0.1	0.412
<b>AST(mg/dl)</b>	<b>17±8</b>	<b>27±8</b>	<b>0.000</b>
ALT (mg/dl)	17±10	21±16	0.262
<b>Beyaz küre(mm3)</b>	<b>14588±7768</b>	<b>10475±4794</b>	<b>0.02</b>
<b>Trombosit(mm3)</b>	<b>388800±103712</b>	<b>310800±103649</b>	<b>0.01</b>
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	<b>14±1</b>	<b>13±1</b>	<b>0.0001</b>
HbA1C %	13±2		
Troponin -I (mg/dl)	0.06±0.08	0.04±0.04	0.228
CK-MB(mg/dl)	1.48±0.91	2.09±1.37	0.089
<b>H-fabp 0(ng/mL)</b>	<b>1.17±0.79</b>	<b>0.69±0.36</b>	<b>0.004</b>
<b>H-fabp 1 (ng/mL)</b>	<b>0.55±0.28</b>		

**Tablo 2-3:** Diyabetik ketoasidozda başvuru anındaki h-fabp (h-fabp-0), tedaviden 36 saat sonraki h-fabp (h-fabp-1)'n korelasyonu

	<b>Ortalama</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>p</b>
<b>h-fabp-0</b>	1.17±0.79	35	0.0001
<b>h-fabp-1</b>	0.55±0.28	35	

**h-fabp-0:** DKA sırasındaki düzey **h-fabp-1:** DKA tedavisinden 36 saat sonraki düzey

Hasta grup Ph değerlerine göre ağır, orta ve hafif olmak üzere 3 gruba ayrıldı. H-fabp'in 0. saatteki değeriyle 3 grup korele edildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,186) (Tablo 2-4).

**Tablo 2-4:** Diyabetik ketoasidozlu hastaların asidoz derecelerine göre grupları ile H-fabp 0'in korelasyonu

	<b>Ağır asidoz</b>	<b>Orta asidoz</b>	<b>Hafif asidoz</b>	<b>p</b>
<b>h-fabp-0</b>	1.65±1.20	0.935±0.318	1.09±0.70	0.186

**Tablo 2-5:** Derecelerine göre ph değerlerinin maximum-minimum değerleri ve hasta sayıları

	<b>Ağır asidoz</b>	<b>Orta asidoz</b>	<b>Hafif asidoz</b>
<b>Max-min ph aralığı</b>	7.1-6.8	7.19-7.13	7.42-7.2
<b>Hasta sayısı</b>	11	15	9

Hastaların DKA sırasında 0. saat h-fabp değerleri ile demografik ve labaratuvar değerlerinin korelasyonuna bakıldı. Plazma glikoz düzeyi, düzeltilmiş plazma sodyum

düzeyi, beyaz küre, üre, kreatinin, magnezyum, ALT ve troponin-I arasında ileh-fabp 0 arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0,335$ ,  $p=0.013$ ,  $r=0,386$ ,  $p=0.004$ ,  $r=0,374$ ,  $p=0.005$ ,  $r=0.34$ ,  $p=0,010$ ,  $r=0.444$ ,  $p=0.001$ ,  $r=0.427$ ,  $p=0.001$ ,  $r=0.288$ ,  $p=0.33$ ,  $r=0.287$ ,  $p=0.034$ ). kan ketonu ve ph'ı ile h-fabp0 arasında negatif bir korelasyon vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla  $r=-0.052$ ,  $p=0.768$ ,  $r=-0.236$ ,  $p=0.172$ ) (Tablo 2-5)

**Tablo 2-6:** DKA sırasında h-fabp 0. ile demografik ve labaratuvar değerlerinin korelasyonu

Değişkenler	H-fabp 0	
	r	p
Yaş(ay)	0.014	0.918
Kilo(kg)	0.197	0.153
Boy (cm)	0.114	0.408
VKI((kg/ m <sup>2</sup> )	0.183	0.182
<b>Glikoz(mg/dl)</b>	<b>0.335</b>	<b>0.013</b>
Kan Keton	-0.052	0.768
pH	-0.236	0.172
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	0.016	0.925
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	-0.128	0.464
HbA <sub>1c</sub> (%)	0.030	0.863
<b>Üre(mg/dl)</b>	<b>0.343</b>	<b>0.010</b>
<b>Kreatinin(mg/dl)</b>	<b>0.444</b>	<b>0.001</b>
<b>Na(mEq/l)</b>	<b>0.386</b>	<b>0.004</b>
K(mEq/l)	0.254	0.061
Ca(mg/dl)	0.181	0.186
Fosfor(mg/dl)	-0.185	0.176
<b>Mg(mg/dl)</b>	<b>0.427</b>	<b>0.001</b>
<b>Beyaz küre(mm<sup>3</sup>)</b>	<b>0.374</b>	<b>0.005</b>
Trombosit(mm <sup>3</sup> )	0.176	0.2
<b>ALT</b>	<b>0.288</b>	<b>0.033</b>
<b>Troponin-I</b>	<b>0.287</b>	<b>0.034</b>

## 5-TARTIŞMA

Diyabetin uzun dönem komplikasyonları arasında yer alan kardiyak bozuklukların önemli morbidite nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Kronik hastalık sürecinde, hiperglisemi ile doğrudan fonksiyonu azalan nitrik oksit vasküler tonus ve reaktif oksijen radikallerine karşı etkinliğinin kaybetmektedir. Bunun sonucu olarak ortaya çıkan endotelial disfonksiyon zemininde hızlanmış ateroskleroz kardiyak bozukluklarda en önemli mekanizmayı oluşturmaktadır (Ceriello 2007). Yanısıra otonom nöropati, makro ve mikroanjyopati ayrıca hastalığın kalp üzerinde ortaya çıkardığı yapısal ve fonksiyonel bozukluklar multifaktöriyel olarak etkin mekanizmalardır (Onay-Beşikci ve Güner 2006). Tüm bu mekanizmaların sonucunda kalpte ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel bozukluk klinikte ‘diyabetik kalp’ olarak ifade edilmektedir.

Diyabetik kalpte myokardiyal disfonksiyon ve aritmi ortaya çıkmaktadır. Kontrolsüz diyabette yağ asidi oksidasyonunun gerekli enerjinin %90-100’ünü oluşturduğu bilinmektedir. Yağ asidi yüksek potansiyelli bir enerji kaynağı olsa da aynı miktarda enerji oluşturmak için glukoz oksidasyonuna kıyasla daha fazla oksijen gerektirdiğinden çoğunlukla iskemi riski altındaki diyabetik kalp için glukoz kadar uygun bir yakıt olmamaktadır. Klinik veriler ve araştırma sonuçlarına göre dolaşımdaki serbest yağ asidi konsantrasyonu ve miyokardın yağ asidi oksidasyonunun artması hem normal hem de diyabetik kalpte miyokardın kontraktıl fonksiyonunu olumsuz yönde etkilemekte ve aritmi sıklığını artırdığını göstermektedir (Onay-Beşikci ve Güner 2006). Hiperglisemi ve aynı zamanda insülin yetersizliğinin birlikte bulunduğu tip 1 DM’li hastalarda miyokardın yakıt olarak tercihi karbonhidrattan yağ asitlerine kaymaktadır. Özellikle belirgin hiperglisemi ve asidoz tablosu olan ketoasidoz komasında ise asidoz sayesinde de ortamda artmış olan serbest yağ asitleri bu tercihi daha da zorunlu kılmaktadır. Böyle bir klinik tabloda artmış oksijen ihtiyacının beraberinde hipoksi ve iskemiye getirebileceği fikrinden yola çıkarak planladığımız çalışmamızda çocuk ve adölesan yaş grubu hastalarda ketoasidoz sırasında ortaya çıkan hiperglisemi ve asidoz zemininde tetiklenmiş iskemi tespit edildi. Kullanılan serbest yağ asidi bağlayıcısı olan h-fabp molekülünün nekroz olmaksızın iskemiye erken dönemde tespit etmesi yönüyle üstünlüğü ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızda kronik diyabetli veya yeni tanı diyabet hastalarında ketoasidoz ile başvuru anında ortaya çıkan iskeminin myokardiyal doku üzerinde önemli bir disfonksiyon sebebi olduğu saptanmıştır. Oysaki önceki çalışmalarda kronik diyabet hastalarında myokardiyal disfonksiyon, kontraktil proteinlerdeki ATPase aktivitesinin baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (Rosen p ve ark. 1992). Perpangul ve arkadaşları streptozosinle indüklenmiş diyabetik ratlarda anormal myokardiyal fonksiyondan bahsetmişler ve kalsiyum kanal blokörü olan verapamilin verildiği ratlarda kardiyak kontraktil ATPase seviyesinin arttığını tespit etmişlerdir. Yine ratlar üzerinde yapılmış başka bir çalışmada kardiyak miyofibriler ATPase aktivitesinin baskılanması, kontraktil disfonksiyon değişiklikleri ile korele bulunmuştur (Pierce ve Dhalla 1981). Bu durumda ketoasidoz koması ile sonuçlanan kötü kontrollü diyabet hastalarında zaten kronik süreçte var olan myokard hasarının ketoasidoz ile birlikte daha da hızlandığını sonucuna varmaktayız. Yeni tanı diyabetlilerin, ilk prezentasyonunun ketoasidoz kliniği ile olması dahastalığın kardiyak komplikasyonlarını hızlandırması açısından riskli olmaktadır.

Çalışmamızda ketoasidoz ile başvuran çocuk ve adölesan hasta grubunda kardiyak iskemiye erken safhada belirleyip olası akut ve kronik safhada kardiyak komplikasyonların önüne geçmeyi hedefledik. Bu amaçla kliniğimize başvuran 35 diyabetik ketoasidozlu çocuk ve adölesan ile 20 sağlıklı çocuk ve adölesan alındı. Ketoasidozlu hastaların ilk başvuru anında bakılan h-fabp düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunurken

( $p < 0.004$ ), hasta grupta tedavi verilmeden önce 0. Saatteki h-fabp düzeyi tedaviden sonra 36. saatte alınan h-fabp düzeyine göre arasında da istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p = 0.0001$ ). Buna rağmen eş zamanlı bakılan troponin I ve CK-MB değerleri hasta ve kontrol grubunda düşük saptanmış olup istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.228$ ,  $p = 0.89$ ). Bu sonuç bize h-fabp düzeyinin troponin I ve CK-MB'den daha değerli bir biyobelirteç olabileceğini ima etti.

Buna ek olarak hastaların başvuru anında ve kontrol grubunda çekilen EKG'lerde iskemi veya infarkt bulgularına rastlanmadı. Bu veriler doğrultusunda ketoasidozun erken safhasında asemptomatik kardiyak iskemi olduğunu göstermiş bulunuyoruz. Hastaların iskemi zemininde olası kardiyak komplikasyonlarının akut dönem takibinde monitorizasyon ile takipleri önemlidir. Fakat EKG'ye iskemi bulgularının



yansımamış olması eş zamanlı biyokimyasal belirteçlerden yararlanılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. H-fbp bu noktada myokard dokudaki hasarın nekroz safhasına ilerlemesini gerektirmeksizin iskemiye belirlemesi açısından değerli ve kullanılabilir bir biyobelirteçtir.

Myokard üzerine belirgin zarar verici etkileri bulunan asidoz, vakuolar ATPase inhibe ederek pH regülasyonu bozulmaya ve kardiyak myositlerde apoptozise neden olmaktadır. Ayrıca asidozla tetiklene iskeminin uzun sürmesi halinde yine kardiyak myositlerde ve damar hücrelerinde apoptozis meydana gelmektedir (Kubasiak L ve ark. 2002). Çalışmamızda ketoasidozlu hastalarda h-fabp'nin 0. Saatte istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunması asidozun iskemiye sebep olduğu görüşünü desteklemektedir. Kan pH'ı ile 0. saat h-fabp arasında negatif korelasyon görülmüş fakat istatistiki anlam bulunmamıştır. Öte yandan ketoasidozlu hastalar kan gazındaki pH değerlerine göre ağır, orta, hafif olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve grupların h-fabp ile ilişkileri analiz edildiğinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre asidozun ağırlık derecesinden bağımsız olarak iskemiye sebep olduğunu düşünüldü.

Hiperglisemi serbest yağ asitlerinin ve büyüme faktörlerinin düzeylerini artırmakla kalsiyum hemostazı ve lipid metabolizmasında anormalliklere neden olmaktadır. Ayrıca reaktif oksijen moleküllerinin salınımı artırarak oksidatif strese bağlı anormal gen ekspresyonu, yanlış sinyal iletimi ve sonuçta kardiyomiyosit apoptozuna sebep olduğu bilinmektedir. (Kubasiak L ve ark. 2002). Nitekim çalışmamızda hfabp ile kan glukozu arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Bu durum ketoasidoz tablosunda hipergliseminin myokard iskemisine sebep olan faktörlerden biri olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda kreatinin, tam kan sayımında beyaz küre, hemoglobin ve trombosit değerlerinin yüksek olması hastalarımızdaki ciddi dehidratasyon ve hemokonsantrasyonu göstermektedir. Üre, kreatinin değerleri ile h-fabp arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmesi böbrek fonksiyonlarının dehidratasyondan etkilendiğini göstermektedir. Nitekim ketoasidozdan çıkan hastaların kontrol üre, kreatinin değerleri normal bulunmuştur. Tüm bu değerler ile h-fabp arası pozitif korelasyonlar DKA'lu çocuklarda metabolik bozuklukların kardiyak iskemiye artırabileceğini fikrini ortaya koymaktadır.

Kontrol grubunda AST değerinin anlamlı yüksek bulunması ketoasidozlu grupta h-fabp'ın olası hepatik iskemiden dolayı yüksek bulunması fikrini; hastalarımızın hiçbirinin yoğun bakım ihtiyacı göstermemiş olması, bilinçlerinin açık olarak takip edilmeleri de diğer yandan olası serebral iskemiyeye bağlı h-fabp yükselmesini ekarte ettirerek sonuçlarımızı kardiyak iskemi yönünde desteklemektedir.

Ketoasidozun kardiyak etkilerini belirlemek amacı ile çocuklarda 2004 yılında Atabek ve arkadaşları 19 ketoasidozlu hasta ve 19 kontrol grubu üzerinde çalışmışlar. Bu çalışmada, myokard dokusunda nekrozun önemli bir belirteci olan troponin I ile birlikte CK-MB ve myoglobin düzeylerini ve değerleri ketoasidozlu grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Atabek ve ark, 2004). Araştırmacılar bu çalışma ile ketoasidoz sırasında myokardiyal nekrozun varlığını ortaya koymaktadırlar fakat troponin I değerleri bizim çalışmamızda yüksek bulunmadı bu da vakalarımızın asidoz dereceleri ve tedaviye ulaşabilme sürelerinin kısalığı ile doğru orantılı olarak iskemi safhasında nekroza gitmeksizin tespit edildiklerini göstermektedir. Çalışmamızın bu çalışmaya göre üstünlüğü; hastaları henüz iskemi safhasında yakalayabilme ve tedavi yönetimine erken safhada başlayabilme imkanı sağlayabilecek olmasıdır.

2004 yılında hiperpotasemisi olan bir ketoasidozlu erişkin vakanın başvuru anındaki EKG'sinde anteroseptal MI düşündürücek şekilde ST elevasyonu saptanmış ve potasyum değeri normale düştüğü zaman yenilenen EKG'de bulguların kaybolduğu gözlenmiştir. Bu durumu hiperpotasemi zemininde psödoMI olarak belirten yazar böyle durumlarda EKG'de QT ile birlikte geniş tabanlı sivri uçlu T dalgalarının iskemi yönünde daha belirleyici olduğunu öne sürmüştür (Wang K, 2004). Kardiyak belirteçlerle birlikte EKG'si değerlendirilen hastalarda anormal bir bulgu saptanmadı.

Mollera ve arkadaşları 2005 yılında kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan ciddi ketoasidoz ile başvurmuş 2 erişkin hastada Troponin I ve CK-MB değerlerini yüksek tespit etmişler ve EKG'de myokard infaktüsü lehine değişiklik saptamışlardır. Fakat hastaların bakılan koroner arteriyografileri normal olması üzerine bu durumun asidoz ve seviyesi artmış serbest yağ asitlerinin sebep olduğu membran instabilitesine bağlı enzimlerin salınmasıyla ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir (Moller ve ark, 2005). Bizim vakamızda ciddi ketoasidozla başvuru oranı düşük olduğundan ve EKG'ye yansıyan bir iskemi bulgusu olamamasından kaynaklı MI olarak değerlendirdiğimiz hastamız olmadı.

Al-Mallah ve arkadaşları 2008 yılında erişkin yaş grubunda yaptıkları bir çalışmada ketoasidoz ile başvuran 96 hastanın 26'sında başvuru anında troponin I'yı yüksek bulmuşlar ve 2 yıl boyunca takip ettikleri hastalardaki troponin I yüksekliği olan grubun kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite açısından yüksek risk taşıdıklarını belirlemiştir (Al-Mallah M ve ark, 2008). Yazarlar özellikle bu hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından uzun dönem takiplerinin önemine vurgu yapmaktadırlar. Uzun dönem takip gerekliliği ömür beklentisi daha uzun olan, hasta kitlesini çocuk ve adolesan yaş grubunun oluşturduğu bizim çalışmamızın da mesajlarından birini oluşturmaktadır.

2012 yılında yapılmış bir tez çalışmasında çocukluk yaş grubunda ketoasidozla başvuran 33 hasta ile 33 kontrol grubu arasında başvuru anı ve 24. saatin sonunda iskemi modifiye albümin değerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuştur. Araştırmacı bu çalışma ile ketoasidoz süresince myokardiyal iskeminin varlığını ortaya koyduğunu öne sürmektedir (Alptekin N, 2012). Çalışmamızda ketoasidozda myokardiyal iskeminin varlığı bu çalışmanın sonuçları ile paraleldir. Çalışmamızda, myokardiyal hasarın güçlü belirteçlerinden olan troponin I ve CK-MB ile serum h-fabp düzeyi karşılaştırılarak bakıldı. H-fabp düzeyinin, diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması; bu biyobelirtecin kardiyak iskemi tayininde öncelikli tercih edilebilir olduğunu gösterdi.

Sonuç olarak çalışmamızda h-fabp'nin DKA'da çocuk ve adolesanlarda hem miyokardiyal iskemi belirteci olarak hem de kardiyak morbidite ve mortalite için prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

H-fabp'in kardiyak etkilenmeyi iskemi fazında gösteriyor olması ise hasta yönetimi açısından üstünlük sağlamak ve diğer biyolojik belirteçlerden değerli kılmaktadır. H-fabp'in myokard başta olmak üzere muhtelif organlarda iskemi belirteci olarak gösterildiği pek çok çalışma mevcuttur fakat özellikle çocuk ve adolesan hasta grubunda ketoasidoz tablosunda çalışılmış başka bir çalışma bulunmamaktadır. Tekrarlayan DKA tablolarının erken dönemde kardiyak nekroz riskini arttırabileceği bu nedenle diyabet takiplerinin önemini doktor ve hasta yakınlarının dikkatini çekmeyi amaçladık ancak bu konuda daha geniş vaka grubunun katıldığı çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaç vardır.

## 6- ÖZET

**Amaç:** DKA'un miyokard üzerinde akut zararlı etkileri bulunmaktadır. DKA'da iskemi ve miyokardiyal hücre hasarı oluşur. Myokarda özel yeni bir belirteç olan h-fabp (kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein) isimli molekül kanda iskemi başlangıcı ile birlikte 3. saatte yükselmekte ve 36. saate kadar yüksek kalmaktadır. Bu çalışmanın amacı, DKA tanısı alan çocuklarda h-fabp serum konsantrasyonlarını ölçmek ve uygun yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırarak erken dönemde kardiyak iskemiye göstermedeki yerini saptamaktır.

**Materyal-Metod:** Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya 1-18 yaşları arasında diyabetik ketoasidoz tanısı konulan ve tedavi edilen 35 çocuk ve adolesan, kontrol grubu olarak da sağlıklı 20 gönüllü çocuk ve adolesan alındı. H-fabp, CK-MB, troponin-I düzeyleri diyabetik hastalarda ve kontrol grubunda başvuru anında ve diyabetik hastalarda h-fabp tedaviden 36 saat sonra ölçülerek karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $120\pm 60$  ay, kontrol grubunun yaş ortalaması  $108\pm 71$  ay idi. Her iki grupta cinsiyet, yaş, kilo, boy ve VKİ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Troponin-I ve CK-MB değerleri arasında hasta ve kontrol grubunda arasında istatistiksel farklılık bulunmadı ( $0.06\pm 0.08$  vs  $0.04\pm 0.04$ ;  $p=0.228$ ,  $1.48\pm 0.91$  vs  $2.09\pm 1.37$ ;  $p=0.089$ ). H-fabp'n 0. saatteki değeri hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı ( $1.17\pm 0.79$ ;  $0.69\pm 0.36$ ;  $p=0.004$ ) yüksek bulundu. Hasta grubun 0. saatteki değeri ve 36. saatteki değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $1.17\pm 0.79$ ;  $0.55\pm 0.28$ ;  $p=0.0001$ ). Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırmasında glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). H-fabp ile plazma glikoz, üre, kreatinin, beyaz küre, ALT, sodyum, magnezyum, troponin-I düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, H-fabp düzeyleri DKA tanısı alan çocuklarda yüksek bulundu. Bu durumda DKA'lı hastalarda miyokard iskemisi tetiklenmektedir. Diyabetik hastaların izleminde maruz kalınan her ketoasidoz kardiyak iskemiye yol açarak, nekroza gidişi hızlandıracağından yakın takip önemlidir. Sonuç olarak H-fabp'in DKA'da miyokard iskemisini göstermede bir belirteç olabileceği önerilebilir.

**Anahtar kelimeler:** H-fabp (kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein), diyabetik ketoasidoz, çocuk, adolesan

## 7-SUMMARY

**Objective:** DKA has got acute harmful effects on myocard. Ischaemia and myocardial cell damages occur in DKA. A new myocardial specific marker called h-FABP (heart-type fatty acid binding protein) molecules in the blood is elevated at 3rd hour on the onset of the ischemia and remains high as 36 hours. The aim of the present study is to measure the serum concentrations of heart-type fatty acid binding protein (h-fabp) in children with DKA and to compare them with those of control group at an appropriate age.

**Material and Method:** This study was performed at the Division of Pediatric Endocrinology, Selcuk Faculty of Medicine, Selcuk University. Thirty five diabetic patients with acute ketoacidosis and 20 healthy children were enrolled in this study. H-fabp, cardiac troponin I, CK-MB levels were analysed soon after admission of diabetic patients and control group. H-fabp were measured 36 hours after treatment of diabetic patients.

**Results:** In this study the average age of the patients group was  $120 \pm 60$  months and the average age of the control group was  $108 \pm 71$  months. The patient and control groups did not differ on age, weight, height and BMI statistically. There was no statistical difference in Troponin-I and CK-MB values between patients and the control group ( $0.06 \pm 0.08$  vs  $0.04 \pm 0.04$ ;  $p=0.228$ ,  $1.48 \pm 0.91$  vs  $2.09 \pm 1.37$ ;  $p=0.089$ ). At the time of admission the diabetic patients had significantly higher values than the control for h-fabp ( $1.17 \pm 0.79$  vs  $0.69 \pm 0.36$ ;  $p=0.004$ ). H-fabp 0. hour value of Patient groups was significantly higher than the 36. hour value ( $1.17 \pm 0.79$ ;  $0.55 \pm 0.28$ ;  $p=0.0001$ ). 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 positive correlation was found between h-fabp and plasma glucose, urea, creatinine, white blood cell, ALT, sodium, magnesium, troponin-I level.

**Conclusion:** According to our findings, H-fabp levels were high in children with DKA. DKA provokes the myocardial ischemia. In the care of diabetic patients close follow up is important because every ketoacidosis can accelerate process of ongoing necrosis by causing cardiac ischemia. In conclusion, we suggest that H-fabp may be the marker of myocardial ischaemia in DKA.

**Key Words:** H-fabp (heart-type fatty acid binding protein), diabetic ketoacidosis , children , adolescent

## 8-KAYNAKLAR

1. Abacı A, Böber E, Büyükbiz A. Tip 1 Diyabet. Güncel Pediatri 2007; 5: 1-10
2. 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.
3. Achenbach P, Warncke K, Reiter J, Naserke HE, Williams AJ, Bingley PJ, et al. Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes* 2004;53(2):384-92.
4. Açıklan A, Satar S, Sebe A et al. H-FABP in cases of carbon monoxide intoxication admitted to the emergency room. *Human and Experimental Toxicology* 2011;30(6): 443–447
5. Agus MS, Wolfsdorf JJ. Diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52(4):1147-63.
6. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004;1947-72.
7. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders); 2007;2404-31.
8. 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.
9. Alptekin N. Diyabetik ketoasidozda iskemi modifiye albümin düzeylerinin saptanması (Uzmanlık Tezi). Konya: N.E.Ü. Tıp Fakültesi, 2012
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:5-10.



11. American Diabetes Association. Position Statement: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28:37-42.
12. Apple FS, Murakami M, Panteghini M et al. International Survey on the Use of Cardiac Markers. *Clinical Chemistry* 2001;47:3
13. Aartsen WM, Pelsers MMAL, Hermens WT, Glatz JFC, Daemen MJAP, Smits JFM. Heart fatty acid binding protein and cardiac troponin T plasma concentrations as markers for myocardial infarction after coronary artery ligation in mice. *Eur J Physiol* 2000;439:416–422
14. 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.
15. Atkinson MA. Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes: why can't we prevent or reverse this disease? *Diabetes*. 2005;54:1253-1263.
16. Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein; diagnostic assays and clinical applications. *Clin Chem* 2006;52:19-29
17. Basu A, Close CF, Jenkins D, Krentz AJ, Natrass M and Wright A D. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. *Diabetic Med*, 1993;10:282–284.
18. Beach KW. A theoretical model to predict the behavior of glycosylated hemoglobin levels. *J Theor Biol* 1979; 81:547-561.
19. Bhimji S, Godin DV, McNeill JH. Myocardial ultrastructural changes in alloxan-induced diabetes in rabbits. *Acta Anat (Basel)* 1986;125:195-200.
20. Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, Dean BM, Dunger D, Gale EA, et al. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1990;335(8682):147-9.
21. Bundak R. Ergenlik çağında diyabet yönetimi. *Türk Ped Arşivi* 2011;46:79-81

22. Bülbul A, Baş F, Darendeliler F et al. Çocukluk Çağında Hiperglisemik Hiperosmolar Non Ketotik Koma ve Tromboza Eğilim: Vaka Sunusu. İst. Tıp. Fak. Mecmuası 2001;64;1-2
23. Casteels K, Mathieu C. Diabetic ketoacidosis. Rev Endocr Metab Disord 2003;4(2):159-66.
24. Ceriello A, Kumar S, Piconi L Simultaneous Control of Hyperglycemia and Oxidative Stress Normalizes Endothelial Function in Type 1 Diabetes Diabetes Care 2007;30:3
25. Charfen MA, Fernández-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. Emerg Med Clin North Am 2005;23(3):609-28
26. Chatham JC, Forder JR. A 13-C NMR study of glucose oxidation in the intact functioning rat heart following diabetes-induced cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 1993;10:1203-13.
27. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet. 1998;351:28-31.
28. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. CMAJ 2003;168(7):859-66.
29. Cooke D.W, Plotnick L.P. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. Pediatric Endocrinology. 1ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004;427-49.
30. Cooke DW, Plotnick L. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Pediatr Rev 2008;29(12):431-5.
31. Daly MJ, McCann CJ, Owens CG et al. Heart fatty acid-binding protein in combination with the 80-lead body surface potential map improves early detection of acute myocardial infarction in patients who are cardiac troponin T-negative at presentation. Journal of Electrocardiology 2011;44: 432-438

32. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86
33. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2013;36:67-74
34. Dinçer ÜD, Bidasee KR, Güner Ş, Tay A, Özçelikay AT, and Altan VM “The effect of diabetes on expression of  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- and  $\beta$ 3-Adrenoreceptors in rat hearts” *Diabetes* 2001;50:455-461
35. Dinçer ÜD, Onay A, Arı N, Özçelikay AT, and Altan VM “The effects of diabetes on  $\beta$ -AR mediated responsiveness of human and rat atria” *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998;40:113–122
36. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004;89(2):188-94.
37. Eledrisi MS, Alshanti MS, Shah MF, Brolosy B, Jaha N. Overview of the diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 2006;331(5):243-51.
38. Escobar O, Becker DJ, Drash AL. Management of the Child with Diabetes. In: Lifshitz F, (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4 edition. New York (USA): Marcel Dekker; 2003;653-67.
39. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 11:873-6.
40. Fagan MJ, Avner J, Khine H. Initial fluid resuscitation for patients with diabetic ketoacidosis: how dry are they? *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47(9):851-5.
41. Farshchian M, Farshchian M, Fereydoonnejad M et al Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Case Series. *Cutis*. 2010;86:31-35
42. Felner EI, White PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001;108(3):735-40.

43. Feltbower RG, McKinney PA, Parslow RC, Stephenson CR, Bodansky HJ. Type 1 diabetes in Yorkshire, UK: time trends in 0-14 and 15-29-year-olds, age at onset and age-period-cohort modelling. *Diabet Med.* 2003;20:437-441.
44. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth GS. Pathophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster E.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004; 411-426
45. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes.* 2002;51:3353-3361.
46. Garvey WT, Hardin D, Juhaszova M, and Dominguez JH "Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy" *Am. J. Physiol.* 1993;264:837-844
47. Gedes J, Deans KA, Cormack A, Motherwell D, Paterson K, O'Reilly DS et al. Cardiac troponin I concentrations in people presenting with diabetic ketoacidosis. *Ann Clin Biochem.* 2007; 44: 391-393.
48. Genuth SM: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. *Current Therapy Endocrinol Metab*, 1994; 5:400.
49. George AK, Shih A, Regan TJ. Effect of acute ketoacidosis on the myocardium in diabetes. *Am J Med* 1996; 311(2): 61-64.
50. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis.* 1985;7:170-176.
51. Glaser N. Pediatric diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Clin North Am* 2005;52(6):1611-35.
52. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-1578.
53. Hamalainen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 347-353.
54. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 341-342.

55. Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth* 2008;101(2):141-50.
56. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. *Temel Pediatri*. 2010;1: 1175
57. Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA, MacMahon B, Bohn G, Zietse R, et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2007;150(5):467-73.
58. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350:1398-1404.
59. Hypponen 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.
60. Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes*. 2003;52:1052-1055.
61. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-dependent Diabetes in Childhood and Adolescence. 2000. <http://www.ispad.org/>
62. James P, Cheryl L, Mariano R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric ICU. *pediatr Clin N Am* 2008; 55: 577-587
63. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004;109:1750-1755.
64. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, et al. Bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;327:302-307.
65. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care*. 2000;23:1516-1526.
66. Kaufman FR. Type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Rev* 2003;24(9):291-300.

67. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin T. Testing the accelerator hypothesis (1): the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2865-2870
68. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:94-102.
69. Koltai MZ, Hadhazy P, Posa I, Kocsis E, Winkler G, Rosen P et al "Characteristics of coronary endothelial dysfunction in experimental diabetes" *Cardiovasc. Res.*, 1997;34:157-163
70. Koul PB. Diabetic ketoacidosis: a current appraisal of pathophysiology and management. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(2):135-44.
71. Krishnamurti U, Steffes MW. Glycohemoglobin: A primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2001;47:1157-1165
72. 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.
73. 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.
74. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005;146(5):688-92.
75. Litwin SE, Raya TE, Anderson PG, Daugherty S, and Goldman S. "Abnormal cardiac function in the streptozotocin-diabetic rat" *J. Clin. Invest.*, 1990;86:481-488
76. Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Diabetic retinopathy, visual acuity, and medical risk indicators: a continuous 10-year follow-up study in type 1 diabetic patients under routine care. *J Diabetes Complicat*. 2001;15:287-294.

77. Madeleine H E Bruins Slot, J B Reitsma et al. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2010;96:1957-63
78. McKinney PA, Okasha M, Parslow RC, et al. Early social mixing and childhood type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. *Diabet Med.* 2000;17:236-242.
79. Møller N, Fossa AC, Gravholt CH, Mortensen UM, Poulsen SH and Mogensen CE. Myocardial injury with biomarker elevation in diabetic ketoacidosis. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2005;19:361– 363
80. Morales AE, She JX, Schatz DA. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004;403-10.
81. Moulik PK, Nethaji C and Khaleeli AA. Misleading electrocardiographic results in patient with hyperkalemia and diabetic ketoacidosis. *BMJ*, 2002;325:1346– 1347.
82. Nelson Pediat. Nobel kitabevi 2008; 2: 1947
83. Onay-Beşikçi A, Güner Ş. Diyabetik kalpte görülen mekanik ve metabolik değişimler ve bunların tedavisinde metabolik yaklaşım. *Ankara Ecz. Fak. Derg* 2006;35:297-317
84. Orłowski JP, Cramer CL, Fiallos MR. Diabetic ketoacidosis in the pediatric ICU. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(3):577-87
85. Paşaoğlu H, Ofluoğlu E, İlhan MN et al. The Role of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) in Acute Myocardial Infarction (AMI) Compared to Conventional Cardiac Biochemical Markers. *Turk J Med Sci* 2007; 37 (2): 61-67
86. Pediat. Ed: Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul. Nobel kitabevi 2010; 4: 1625
87. Pelters MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta.* 2005; 352:15–35.
88. Pierce GN, Dhalla NS. Cardiac myofibrillar ATPase activity in diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol.* 1981;13(12): 1063-1069.

89. Piva JP, Czepielewski M, Garcia PC, Machado D. Current perspectives for treating children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2007;83:119-27.
90. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22: 359-370.
91. 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: 885-899
92. Roberts JS, Vavilala MS, Schenkman KA, Shaw D, Martin LD, Lam AM. Cerebral hyperemia and impaired cerebral autoregulation associated with diabetic ketoacidosis in critically ill children. *Crit Care Med* 2006;34(8):2217-23.
93. Rosen P, Pogatsa G, Tschöpe D, Addicks K, Reinauer H. Diabetic cardiomyopathy. Pathophysiologic concepts and therapeutic approaches. *Klin Wochenschr* 1992;69:3-15.
94. Rosenbloom AI, Silverstein JH. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4 edition. New York (USA): Marcel Decker 2003; 611-651
95. Rubler S, Sajadi MRM, Araoye MA, Holford FD. Noninvasive estimation of myocardial performance in patients with diabetes. Effect of alcohol administration. *Diabetes* 1978; 27: 127-134
96. Rudolph Pediatrics: Colin D. Rudolph, Abraham M. Rudolph, George E. Lister, Lewis R. First, Anne A. Gershon. *Güneş Kitabevi* 2013;22;2107-2119
97. Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1. Baskı. *Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p.415-55.
98. Salminen K, Sadeharju K, Lonrot M, et al. Enterovirus infections are associated with the induction of beta-cell autoimmunity in a prospective birth cohort study. *J Med Virol*. 2003;69:91-98.
99. Salminen KK, Vuorinen T, Oikarinen S, et al. Isolation of enterovirus strains from children with preclinical type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:156-164.



- 100.Saudek CD, Rastogi R, Derr RL. Assesment of glycemia in diabetes mellitus: Hemoglobin A1c. J Assoc Physicians India 2005;53:299-304.
- 101.Savarese JJ, and Berkowitz BA “ $\beta$ -adrenergic receptor decrease in diabetic rat hearts” Life Sci., 1979;25:2075–2078
- 102.Shastry RM, Bhatia V. Cerebral edema in diabeticketoacidosis. Indian Pediatr 2006;43(8):701-8.
- 103.Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, etal. Care of children and adolescents with type 1diabetes: a statement of the American DiabetesAssociation. Diabetes Care. 2005;28:186-212.
- 104.Silverstein JH, Gordon G, Pollock BH. RosenbloomAL. Long term glycemc control influencethe development of limited joint mobility in type 1 diabetes. J Pediat. 1998;132:944-947.
- 105.Sivanandan S, Sinha A, Jain V, Lodha R; Management of diabetic ketoacidosis. Indian J Pediatr 2011;78:576–584
- 106.Sperling MA. Diabetes mellitus. Pediatric Endocrinology.2nd ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2002.p.323-66.
- 107.Take G, Karabay G, Yazıcı CA, Erdoğan D. Dişi sıçanlarda streptozotosin ile oluşturulmuş diyabetin kalp kası üzerine etkisinin ultrastrüktürel düzeyde gösterilmesi. Uludağ üniversitesi tıp fakültesi dergisi 2004; 30(3): 199-204.
- 108.Thompson EW. Structural manifestations of diyabeticcardiomyopathy in the rat and its reversal by insülin treatment. Am J Anat 1988;182:270-82.
- 109.Tomlinson KC, Gardiner SM, Hebden RA, and Bennett T.”Functional consequencesof streptozotocin-induced diabetes mellitus, with particular reference to the cardiovascularsystem” Pharmacol. Rev.,1992;44:103-150
- 110.Tretjak M, Verovnik F, Vujkovic B, Slemenik-Pusnik C and Noc M. Severe diabetic ketoacidosis associated with acute myocardialnecrosis. Diabetes Care, 2003;26:2959– 2960.

111. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1343–1350
112. Tzaneva V, Lotova V, Yotov Y; Significant urban/rural differences in the incidence of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus among Bulgarian children (1982–1998). *Ped. Diab.* 2001; 2(3): 103–108.
113. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzing KWH. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 1995; 92: 2848-54.
114. Whang K. “Pseudoinfarction” Pattern Due to Hyperkalemia. *N engl j med* 2004;351:6
115. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WR, et al.; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007;8(1):28-43
116. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA; American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29(5):1150-9.
117. Young HL, Russell RR and Chyun D. Heart Failure and Cardiac Dysfunction in Diabetes. *Contemporary Cardiology: Diabetes and Cardiovascular Disease, Second Edition*
118. Young ME, McNulty P and Taegtmeier H. “Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms” *Circulation*, 2002;105:1861-1870
119. Zhu XX, Zhou XP, Zhong XL, Zhong CS, Yu YF. Streptozotocin induced cardiomyopathy in diabetic rats. *Chin Med J.* 1993; 106: 463-466.
120. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008; 2008;93(6):512-7

## **9-TEŞEKKÜR**

Tezimin her aşamasıyla ayrıntılı ilgilenen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren hocam sayın Doç. Dr. Sevil Arı Yuca'ya teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Bu çalışmanın hazırlamasında büyük katkısı olan sayın hocam Doç. Dr.Hüsametdin Vatansev ve uzmanlık eğitimim sırasında tecrübelerinden ve bilgilerinden istifade ettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Bülent Oran'a ve diğer değerli hocalarıma, mesai arkadaşlarım yan dal uzmanları, asistan arkadaşlarım, hemşire, personel ve sekreterlere teşekkür ederim.

Hayatımın her anında koşulsuz desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşime, son olarak bu çalışmada büyük emeği olan, her konuda varlığını yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. İsa Yılmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.