

Çocukluk Yaş Grubu Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi ve Güncel Yaklaşımlar

Treatment of Diabetic Ketoacidosis in Childhood and Current Approaches: Review

Dr. Ayhan ABACI,^a
Dr. Ece BÖBER,^b
Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ^c

^aÇocuk Endokrinoloji Bölümü,
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

^bÇocuk Endokrinoloji BD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

^cÇocuk Endokrinoloji Bölümü,
Acıbadem Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 17.04.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 10.10.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Ayhan ABACI

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
ayhanabaci@gmail.com

ÖZET Diyabetik ketoasidoz, dolaşımdaki insülinin tam veya göreceli azalması ve karşıt düzenleyici hormonların artışı ile karakterize yaşamı tehdit eden akut metabolik bir bozukluktur. Tip 1 diyabetin başvuru bulgusu olabileceği gibi tanıdan sonra herhangi bir dönemde de gözlemlenebilir. Tanıdan sonraki en sık nedenlerini, insülin dozunun atlanması veya araya giren enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Tanı, klinik şüphe ve takiben biyokimyasal doğrulamaya (hiperglisemi, metabolik asidoz, ketonüri/ketonemi) dayanmaktadır. Tedavi, sıvı ve elektrolit bozuklukların düzeltilmesini, insülin tedavisini, klinik ve laboratuvar değişkenlerin dikkatli izlenimini kapsar. Diyabetik ketoasidoz tedavisindeki başarı dehidratasyonun, hipergliseminin, ketoasidozun ve elektrolit bozukluğunun uygun düzeltilmesine bağlıdır. Çocuklarda, mortalite sıklıkla beyin ödeminde bağlı olup, tüm diyabetik ketoasidoz epizodlarının %0.5-3 oluşturmaktadır. Sıklıkla, yeni diyabet tanısı alan küçük çocuklarda rapor edilmekte ve mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Baş ağrısı, bilinç durumunda ani bozulma, bradikardi, hipertansiyon, kafa çifti sinir paralizisi ve inkontinans beyin ödeminin en önemli bulgu ve belirtileridir. Tedavi ile serum sodyum değerinde artış gözlemlenmemesi, intravenöz bikarbonat uygulaması hipokapni ve dehidratasyonun derecesi en önemli risk faktörleridir. Herhangi bir klinik şüphe ve bulgu durumunda mannitol (0.25-1.0 g/kg, 20-30 dakika) veya %3 sodyum klorür (5-10 mL/kg, 30 dakika) tedavisi acilen verilmeli ve takibinde sıvı hızı azaltılmalıdır. Diyabetik ketoasidozlu birçok olgu, hastaların ve sağlık hizmeti veren personelin iyi eğitimi ve tıbbi bakım hizmeti verenlere kolay ulaşım ile önlenir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, tip 1; diyabetik ketoasidoz

ABSTRACT Diabetic ketoacidosis is a life-threatening acute metabolic disorder that is characterized by absolute or relative deficiency of circulating insulin and increased counter regulatory hormone levels in the circulation. The entity may be the presenting clinical picture or may occur at any time after diagnosis in type 1 diabetes. After diagnosis, major causative factors are forgetting insulin dose or intercurrent infections. The diagnosis depends on clinical suspicion and subsequent confirmation via biochemical tests (namely, hyperglycemia, metabolic acidosis, and ketonuria/ketonemia). Therapy consists of correction of fluid and electrolyte disorders, insulin administration, and careful ongoing monitoring of clinical and laboratory factors. The success of diabetic ketoacidosis treatment depends on the appropriate correction of dehydration, hyperglycemia, ketoacidosis, and electrolyte imbalance. In children, mortality is frequently associated with cerebral edema and encountered in 0.5-3% of all diabetic ketoacidosis episodes. It mostly reported in children with newly diagnosed diabetes and the exact mechanisms are unknown. The most important signs and symptoms of cerebral edema include severe headache, sudden deterioration in mental status, bradycardia, hypertension, cranial nerve dysfunction, and incontinence. Failure of the serum sodium to increase with treatment, intravenous administration of sodium bicarbonate, degree of hypocapnia and dehydration are the most important risk factors. Mannitol (0.25-1 g/kg, 20-30 minute) or 3% NaCl (5-10 mL/kg, 30 minute) treatment should be given immediately in any clinical suspicion or finding, and following the rate of fluid must be reducing. Many cases of diabetic ketoacidosis can be prevented by a better education of patients and health care providers and an easier access to medical care.

Key Words: Diabetes mellitus, type 1; diabetic ketoacidosis

Diyabetik ketoasidozis (DKA), ilk kez 1886 yılında Dreschfeld tarafından tanımlanırken, Roger ve Unger tarafından ise 1971 yılında insülin eksikliği ve glukagon artışı sonrası gelişen bihormonal 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.¹⁻⁴

DKA'nın en önemli bileşenleri, hiperglisemi (>200 mg/dL), dehidratasyon, metabolik asidoz (pH<7.30, NaHCO₃<15 mEq/L), ketonemi (>3 mmol/L), ketonüri ve glikozürüdür.²⁻¹¹

İNSİDANS

Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) insidansı günümüzde giderek artış göstermektedir. Avrupa Diyabet Çalışma Grubu (EURODIAB)'nun 1999-2003 yılları arasındaki verileri dikkate alındığında, tip 1 diyabet insidansı 1989-1993 yılları arasındaki verilere göre artış göstermektedir. Bu çalışmada, yıllık genel artış oranı %3.9 olarak saptanırken, yaş gruplarına göre de artış oranının farklılık gösterdiği gözlenmiştir (0-4 yaş arasında %5.4, 5-9 yaş arasında %4.3, 10-14 yaş arasında %2.9). EURODIAB çalışmasının 1999-2003 verilerine göre tip 1 diyabet insidansının en yüksek olduğu ülke Finlandiya (52.6/100.000) iken, bunu takip eden ülkeler İsveç (Stockholm) (34.6/100.000), İngiltere (Kuzey İrlanda) (29.8/100.000) ve Norveç (24.6/100.000)'tir.¹²

DKA sıklığı, sosyo ekonomik düzeyi düşük (gelişmekte) olan ülkelerde daha sık gözlemlenirken, eğitim düzeyi yüksek olan (gelişmiş) ülkelerde halkın bilinçli olması nedeniyle daha az görülmektedir.^{4,7} Diyabetli hastalarda DKA insidansı 4.6-8 epizod/1000 hasta/yıl olarak bildirilmektedir.¹ Yeni tanı alan tip 1 DM'li olgularda tanı anında DKA epizodu %25-30 olarak bildirilirken, eski tanı olgularda bu oran yıllık %0.2-10 olarak bildirilmektedir.^{1,5,7,10,13}

Üç yaş altı olgularda, görülme oranı 2 kat daha yüksektir ve klinik bulgular [dehidratasyon derecesi (>%10) ve nörolojik bulguları olanlarda] daha ağırdır.⁵ Diyabet yönetiminde hasta uyumsuzluğunun sık yaşandığı ve DKA riskinin arttığı di-

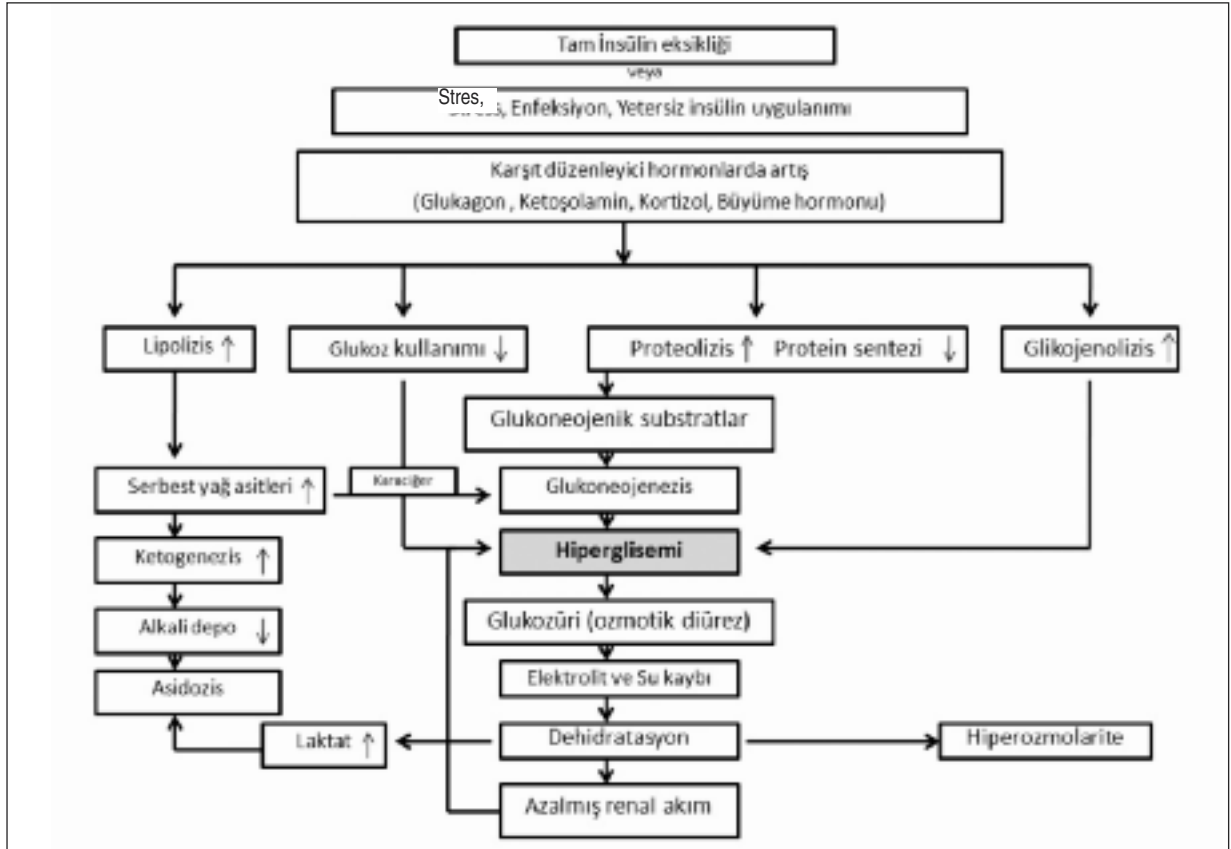
ğer dönem ise 10-20 yaşlarıdır.⁵ Beş yaş altında diyabet tanısı alan hastaların %26'sı DKA kliniği ile başvururken, 14 yaş altında bu oran %16 olarak bildirilmektedir.¹⁴ Son 20 yılda Kanada ve Avrupa'da diyabet olduğu bilinen ve yeni tanı alan olgularda DKA bağlı yatış sıklığının 10/100 000 olduğu, başvuran olguların da ağır klinik bulgularla başvurmadıkları bildirilmektedir.⁷ Amerika'da yıllık DKA'ya bağlı yatan hasta sayısının 100 000 olduğu ve maliyetinin de 1 milyon doları aştığı rapor edilmiştir.¹⁵

PATOFİZYOLOJİ

DKA, insülin karşıtı düzenleyici hormonların aşırı üretiminin eşlik ettiği (glukagon, epinefrin, norepinefrin, kortizol, büyüme hormonu) tam veya göreceli insülin eksikliği sonucu gelişir.^{1,3-5,10,16,17} Hızlanmış glikoneojenezis/ glikojenolizis, periferik glukoz kullanımının azalması, artmış lipolizis, artmış hepatik ketogenezis DKA'da gözlemlenen temel biyokimyasal değişikliklerdir.^{5,13,16} DKA'da hipergliseminin temelini periferik glukoz kullanımının azalması ve artmış hepatik glukoz üretimi oluşturmaktadır.^{5,6,13} Renal glukoz eşliğinin aşılması (>180 mg/dL) (glikozüri) ve buna eşlik eden ozmotik diürez sonucu dehidratasyon ve elektrolit kayıpları gelişir.^{5,10,16-18} DKA'da gözlemlenen patofizyolojik değişimler Şekil 1'de özetlenmiştir.^{5,16,19}

KETOGENEZİS MEKANİZMASI

DKA'da düşük insülin düzeyleri, hormon duyarlı lipaz aktive ederek, yağ dokusunda depolanmış olan trigliseridlerin parçalanmasına ve esterifiye olmayan serbest yağ asitlerinin dolaşımında artmasına neden olmaktadır.¹⁶ Vücutta keton üretiminin temel yeri karaciğer mitokondrisidir ve dolaşımında artan serbest yağ asitleri karaciğer hücreleri tarafından alınarak keton cisimciklerine dönüşmektedir.^{3,5,17,20} Artan glukagon düzeyide serbest yağ asitlerinin karaciğer mitokondrisine taşınmasını sağlayan karnitin palmitoyiltransferaz I enzimini aktive ederek ketogenez sürecini hızlandırmaktadır.^{16,20} Vücutta keton üretim hızı lipoliz hızına, lösin ve izolösin gibi ketojenik aminoasitlerin proteoliz ile yıkım hızına bağlıdır.²⁰



ŞEKİL 1: Diyabetik ketoasidoz gelişim patofizyolojisi.

Oluşan temel keton ürünleri asetoasetat ve 13-hidroksibutiratır. Asetoasetat spontan enzimatik olmayan dekarboksilasyonu ile asetona dönüşür. Oluşan aseton düzeyi asetoasetat düzeyi ile doğrusal bir ilişki gösterir ve solunum ve böbrek yolu ile atılır.^{16,20} Asetoasetatın ve 13-hidroksibutiratın temel atılımı idrar yoluyladır. DKA'da ozmotik diürez etkisi ile gelişen intravasküler volüm azlığı glomerüler filtrasyon hızını azaltarak keton cisimciklerinin idrar yolu ile atılımını azaltır ve ketoasidoz kliniğın daha da ağırlaşmasına katkı sağlar.¹⁶ İdrarla kimyasal reaksiyona (Nitropurid reaksiyonu) giren keton cisimciği asetoasetattır.^{20,21} Laktik asidozda ve hipoksi ile ilişkili asidozda artan temel keton cisimciği ise 13-hidroksibutirat olup nitropurid ile reaksiyona girmez ve renk değişikliği gözlemlenmez.²⁰ Klinik bulgular düzelmesine rağmen 13-hidroksibutiratın asetoasetat dönüşümü devam ettiği için idrarda keton çıkışı devam edebilir. Periferik dokularda özellikle kas dokusunda keton cisimciklerinin kullanımı sınırlıdır.²⁰ Bu nedenle karaciğerde keton üretim kapasitesi bö-

reğın (dehidratasyona ikincil azalmış glomerüler filtrasyon hızı) ve akciğerin keton cisimciklerini uzaklaştırma kapasitesini aştığı durumda ketoasidoz tablosu gelişir.²⁰

Açlık durumunda keton üretiminin artması vücudun alternatif enerji kaynağı için bir savunma mekânizmasıdır. Çünkü beyin serbest yağ asitlerini enerji kaynağı olarak kullanamazken, keton cisimciklerini kullanabilmektedir. Aşırı üretilmesi ve dehidratasyona ikincil böbrek perfüzyonunun bozulması keton cisimciklerin birikimini artırarak metabolik asidoza neden olmaktadır.⁵

■ NEDENLER VE KOLAYLAŞTIRICI FAKTÖRLER

İnsülin ile tedavi olan diyabetik hastalarda DKA'nın en sık nedenleri, insülin dozunun yapılmaması (%35-75) veya araya giren enfeksiyonlar (%30) nedeniyle artmış olan insülin ihtiyacıdır.^{4,7,11,16,20,22-26} Pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu (%30-50) en sık sorumlu tutulan nedenlerdir.^{1,3,4}

Bazı olgularda, emosyonel strese bağlı olarak, artan ketoşolamin deşarjın lipoliz sürecini hızlandırarak, serbest yağ asit düzeylerin artmasına ve sater içerisinde ketogenezisin gelişiminin kolaylaşmasına neden olmaktadır.^{1,20} Günümüzde kullanımı yaygınlaşan insülin infüzyon pompa uygulamasında vücutta depolanmış insülin olmadığından hasta veya pompa kaynaklı nedenlerle infüzyon kesildiğinde ketoasidoz sürecinin gelişmesi diğer tedavi yöntemlerine göre daha hızlıdır.^{20,22} Bunun dışında, insülin eksikliği durumlarında egzersiz yapılması insülin karşıtı hormonların artmasına neden olarak ketoasidoz gelişim sürecini hızlandırmaktadır.²⁰ Hastaların %2-10'nunda DKA'yı kolaylaştırıcı herhangi bir faktör saptanmayabilir.^{1,16,27} Serebrovasküler olaylar, alkol kullanımı, miyokard infarktüsü, travma ve ilaçlar diğer kolaylaştırıcı nedenlerdir. Karbonhidrat metabolizmasını etkileyen (tiazyd grubu diüretikler, kortikosteroidler vs.) ve semptomimetik etkisi olan bazı ilaçlar da DKA gelişim sürecini kolaylaştırabilmektedir.¹

KLİNİK BULGULAR

DKA'da, hastalar genellikle halsizlik ve yorgunluk gibi özgün olmayan klinik bulgular ile başvururlar.¹ Yeni tanı alan hastaların klinik bulguları daha önce tanı alanlara göre daha belirgindir.²⁸ Poliüri, polidipsi, ve kilo kaybı DKA'nın karakteristik bulgularıdır.^{1,3,13,14,17,21,22} Polifaji, DKA da keton cisimciklerin anoreksojenik etkisi nedeni ile sık gözlenen klinik bir bulgu değildir.⁴ Hastalarda, asidoz ve dehidratasyonun etkisine bağlı olarak, başvuru anında bozulan mezenterik perfüzyonun etkisi sonucu %50-80'inde bulantı ve kusma, %30'unda karın ağrısı gözlemlenebilir.^{1,6,22,29} Karın ağrısı akut batın şeklinde olabilir.^{10,17} DKA kliniği tedavi ile düzelmesine rağmen karın ağrısı gerilemiyorsa başka nedenler araştırılmalıdır.²¹ Hastaların %25'inde, hemorajik gastrit bulgusuna bağlı olarak, kahve peltesi şeklinde kusma gözlemlenebilir. Hastaların nefesinde asetonun etkisine bağlı olarak ekşi elma kokusu vardır.^{1,4,14,29,30}

Hastaların %20'sinden azında konfüzyon ile koma durumu arası bir klinik tablo da görülebilir.^{1,10,22}

Vücut ısısı periferik vazodilatasyona bağlı olarak genellikle normal veya düşüktür.³ Dehidratasyonun derecesine bağlı olarak klinik bulgular değişkenlik gösterebilir. Ağır dehidratasyon klinik bulguları aşağıda özetlenmiştir.^{6,17,29}

- Kuru mukozal membranlar.
- Göz kürelerin çökük olması ve gözyaşının yokluğu.
- Kapiller dolunun uzamış olması (>3 sn).
- Oligüri.
- Hipotansiyon.
- Zayıf nabız veya yokluğu.
- Soğuk ekstremiteler.

Diyabetik ketoasidozda derinleşen metabolik asidoz tablosu periferik kemoreseptörleri ve beyindeki solunum merkezini uyararak parsiyel karbondioksit basıncını düşürmeye çalışarak metabolik durumu kompanse etmeye çalışır. Bu metabolik tablodaki değişim kliniğe hiperventilasyon (Kussmaul solunum= derin ve hızlı solunum) olarak yansır.^{1,6,13,16,21}

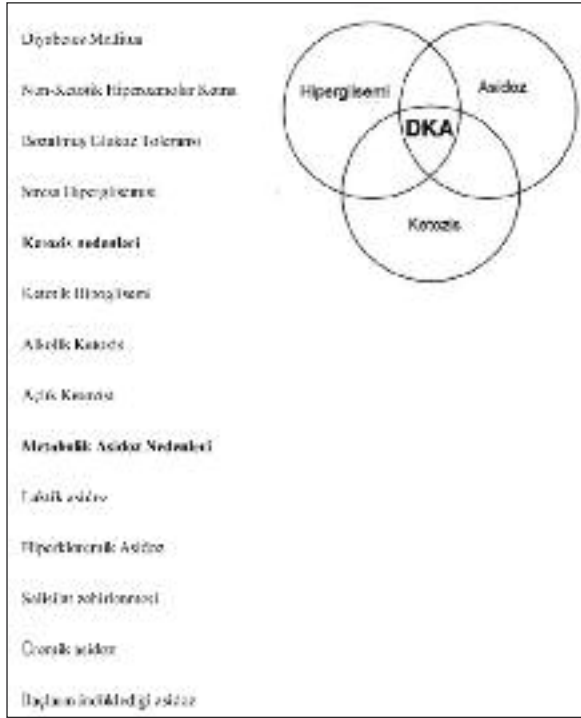
AYIRICI TANI

Ketoz ve asidoz tablosunda gelen hastalarda açlık ketozisi ve alkolik ketoasidoz ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Her iki durumda kan şekeri orta derecede yükseklik gösterir sıklıkla 250 mg/dL altındadır. Açlık ketozisinde serum bikarbonat düzeyi 18 mEq/L üzerinde iken, alkolik ketoasidozda asidoz tablosu daha belirgin olabilir. Anyonik gap artışına neden olan laktik asidoz, kronik böbrek yetersizliği, kullanılan bazı ilaçlar (salisilatlar, metformin, metanol, etilen glikol, paraldehit) DKA ayırıcı tanısında düşünülmelidir (Şekil 2).^{1,3,21,30,31}

TANIM

Glukozüri, ketonüri ve ketonemi varlığında kan glukozu >200 mg/dL (11 mmol/L) ve venöz kan gazında pH<7.30, HCO₃<15 mmol/L olmalıdır.^{6,7,17}

DKA şiddeti venöz kan gazına göre üç kategoride sınıflandırılabilir (Tablo 1).^{7,10}



ŞEKİL 2: Diyabetik ketoasidozda ayırıcı tanı algoritması.

TABLO 1: Diyabetik ketoasidozun kan gazına göre derecelendirilmesi.

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

HİPERGLİSEMİK HİPEROZMOLAR DURUM

Diyabet nedeniyle yatırılan hastaların %1'inde görülür. Spesifik bir hastalık tablosu olmayıp metabolik dekompanzasyonun bir sonucudur. İnsülin eksikliğinden ziyade uzun bir süreçte gelişen dehidratasyon ve hiperglisemi ile ozmolarite artışı ön plandadır. Olguların büyük kısmını önceden tanı almamış tip 2 DM'li hastalardır. Plazma glukozu genelde ≥ 600 mg/dL ve ozmolarite ≥ 320 mOsm/kg'dır. Ketonüri, ketonemi ve asidoz genellikle yok veya nadirdir. Su ve elektrolit kayıpları DKA'ya göre çok daha ön plandadır. Ağır sıvı ve elektrolit kaybı genellikle altta yatan hastalığa bağlı olarak değişkenlik gösterir ve mortalitesi yüksektir.^{17,30}

DİYABETİK KETOASİDOZDA LABORATUVAR

DKA kliniği ile gelen birçok hastada plazma glukoz düzeyi 14 mmol/L (>250 mg/dL) veya üzerindedir (**Hiperglisemi**).¹

Hipergliseminin indüklediği ozmotik diürez etkisi ile ağır su kaybı gelişir. Ağır DKA'da özellikle sıvı kaybına bağlı olarak yaklaşık %10-15 kilo kaybı gözlemlenir. Bu kayıp esnasında ağır elektrolit kaybı da gözlemlenir.¹⁶ Hiperglisemi nedeniyle artmış ekstraselüler ozmolarite sıvının hücre içi alandan hücre dışı alana geçişine neden olarak dilüsyonel hiponatremiye neden olur (**psödohiponatremi**). Bu sebeple hastalarda düzeltilmiş sodyum değerlerine bakılmalıdır.¹ Bu nedenle her 5.6 mmol/L (100 mg/dL) glukoz artışı için ölçülen serum sodyum değerine 1.6 mEq/L sodyum eklenecek gerçek sodyum değeri hesaplanmalıdır.^{16,17,21} DKA'da artan lipid düzeyleri de benzer tabloya neden olarak psödohiponatremiye neden olmaktadır.^{1,21} Bunun için önerilen formül: düzeltilmiş sodyum = [ölçülen sodyum] x [(0.021 x trigliserid (g/dL)) + 0.994].¹⁴ Ancak ilerleyen süreçte ozmotik diürez etkisi idrar ile sodyum kaybı artar ve hiponatremi belirginleşir.¹⁶

DKA osmotik diürez etkisine bağlı olarak potasyum kaybı 3-15 mmol/kg arasında olmasına rağmen plazma potasyum düzeyi normal veya yüksektir.^{1,16} Hiperglisemi varlığında plazma potasyum düzeyi sodyum ile birlikte hücre içi alandan hücre dışı alana geçiş gösterir. Bu geçiş asidoz, hipertonsite, hücre içi proteolizis ve insülopeni varlığında daha da artar.^{1,16,21} Ayrıca, asidozun etkisi sonucu oral potasyum alımının azalması ve dehidratasyona ikincil gelişen hiperaldosteronizm de potasyum kaybını artırır.^{16,17} Asidoz ile potasyum düzeyi arasında yakın bir ilişki olup, pH'daki 0.1 birimlik düşüş serum potasyum düzeyini 0.6 mEq/L yükseltir.¹

Serum ozmolaritesi hiperglisemi nedeniyle artmıştır (**hiperozmolarite**). Artmış serum ozmolaritesi; (2 x Serum sodyum) + serum glukoz/18 formülü ile hesaplanmaktadır. Kan üre nitrojen (BUN) düzeyi hücre içi kompartmanlar arasında serbest geçirgenlik gösterdiği için formüle ilave edilmeyecek efektif ozmolaritenin hesaplanmasında kulla-

nılmamaktadır.^{1,16} Normal serum ozmolaritesi 290 ± 5 mmol/kg dir.¹⁶

DKA ağırlığına bağlı olarak serum bikarbonat düzeyleri azalmıştır.¹⁷ Dehidratasyon etkisine bağlı olarak periferik dolaşımın bozulması ve keton cisimciklerin artması **metabolik asidoza** neden olur.¹⁶

DKA'da artan beta-hidroksibutirat ve aseton düzeylerine ikincil olarak gelişen metabolik asidoz anyonik gap düzeyini artırır.¹ Diüretik kullanımı ve kusma sonucu gelişen metabolik alkoloz durumunun DKA'nın ağırlık derecesini gizleyebileceği de bildirilmektedir.¹ Nadiren iyi hidrate edilmiş hastalarda saf hiperkloromik asidoza bağlı olarak anyonik gap artışı gözlenmeyebilir.^{1,17} Hipoinsülineminin etkisi nedeniyle artan serbest yağ asitlerinin keton cisimciklerine dönüşmesi sonucu **ketonemi** ve **ketonüri** gelişir.¹⁶

DKA'da enfeksiyon, ketozis ve hemokonsantrasyona ikincil olarak sıklıkla lökositoz görülür.^{1,16,17} Strese yanıt olarak artan kortizol ve adrenalinin de beyaz küre sayısını artırıcı etkisi vardır.²² Lökositoz, DKA'da özgün olmayan bir bulgu olup, eşlik eden enfeksiyon, miyokard infarktüsü ve pankreatit gibi DKA'yı kolaylaştırıcı faktörlere bağlı olarak da gözlemlenebilir.^{1,16,22} Toplam beyaz küre sayısı enfeksiyon eşlik etmedikçe sıklıkla $25.000 /\text{mm}^3$ altındadır. Band nötrofil sayısının artmış olması enfeksiyonun %100 duyarlılıkla ve %80 özgünlükle eşlik ettiğini gösterir.¹ Sepsis izleminde veya altta yatan enfeksiyon kaynağının araştırılması açısından C-reaktif protein ve interlökin-6 düzeyine bakılmasının yararlı olabileceği bildirilmektedir.²¹

Amilaz düzeyi birçok hastada sıklıkla artmış olarak bulunur.^{1,16,17,21} Bir çalışmada DKA'lı hastaların %79'unda amilaz düzeyinin artışı ve bunun %48'inin pankreatik kaynaklı olduğu saptanmıştır.³² Bu bulgunun DKA'da hipertonsite ve hipoperfüzyona bağlı geliştiği öne sürülmüştür.¹ DKA düzelmesine rağmen karın ağrısı devam eden olgularda ileri tetkik yapılması önerilmektedir.²¹ Ancak birçok laboratuvar pankreatik ve tükürük bezlerinden kaynaklanan amilaz düzeylerinin ayırt edilmesine olanak sağlamamaktadır. DKA'da lipaz düzeylerinde genellikle artış gözlenmediği için, bu

konuda lipaz düzeylerine bakılmasının ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği öne sürülmektedir.^{1,16,21}

DKA süresince fosfat, magnezyum ve kalsiyum ve diğer elementler de idrar ile kaybedilir. Bu elementlerin ortalama idrar ile kaybı 1-2 mmol/kg dir.¹⁶

■ DİYABETİK KETOASİDOZDA TEDAVİ

DKA tedavisinde, ciddi yan etkilere neden olmadan metabolik bozuklukların düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Tedavi, dehidratasyonun düzeltilmesi, glukoz düzeyinin normal sınırlara getirilmesi, elektrolit bozukluklarının, asidozun ve ketozisin düzeltilmesi, tedavi komplikasyonlarının önlenmesi, tetikleyen nedenin saptanması ve tedavisi olmak üzere birkaç başlık altında toplanabilir.^{10,22,33} DKA tedavisi mutlaka bu konuda deneyimli bir ekip, yoğun bakım ünite desteği ve laboratuvar olanakları olan bir merkezde yapılmalıdır.⁶ Hasta acile gelir gelmez hava yolu açıklığı, solunumu ve dolaşımı (tansiyon, nabız, kapiller dolum, cilt turgoru) gözden geçirilmeli ve koma skorlaması yapılmalıdır. Glaskow koma skoru 8'in altında olanlarda entübasyon düşünülmeli ve solunum yolunun açıklığını korumak ve olası aspirasyona karşı nazogastrik ve idrar çıkışının takibi için idrar sondası takılmalıdır. Oksijen saturasyonu düşük ve şok tablosu söz konusu ise oksijenizasyon sağlanmalıdır.¹⁴

SIVI TEDAVİSİ

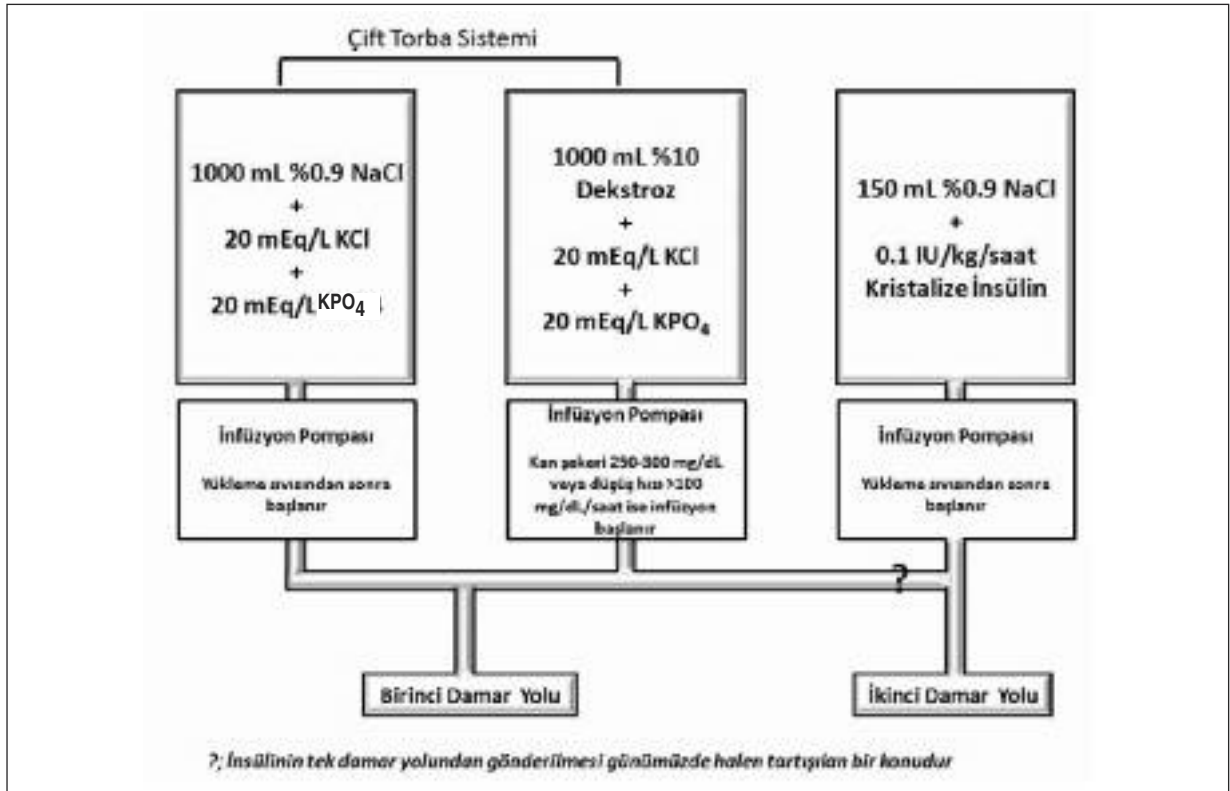
Hipergliseminin ozmatik diüresiz yapıcı etkisi, bulantı ve kusma sonucu hastalarda aşırı miktarda sıvı ve elektrolit kabı vardır. Bu nedenle intravenöz (iv) sıvı tedavisine mümkün olduğunca en kısa sürede başlanmalıdır.^{17,28} Başlangıç sıvısı 10-20 mL/kg'dan %0.9 NaCl veya ringer laktat 1-2 saate gidecek şekilde verilmelidir.^{4,6,14,17,22,34} Bir saate verilecek en yüksek miktarın 500 mL'yi geçmemesine dikkat edilmelidir.⁸ Kardiyovasküler yetmezlik bulgusu varsa ve yeterli periferik perfüzyon sağlanamamış ise (kapiller dolum süresi >3 sn, zayıf periferik nabızlar vs.) yükleme sıvısı tekrarlanmalıdır.^{22,33} İnsülin tedavisi başlanmaksızın bile yükleme sıvısını takiben kan glukozunda 100 mg/dL ve/veya fazla düşüş gözlenir.¹⁸

Yükleme sıvısından sonra verilecek sıvı konsantrasyonu konusunda genel bir uzlaşma raporu bu-

lanmamaktadır. Bir grup yükleme sıvısından sonra kan şekeri 250-300 mg/dL düzeyine düşene kadar %0.9 NaCl ile hidrasyon önerirken, bir grup bu şekilde yaklaşımın hiperkloremik asidozu artırması nedeniyle yükleme sıvısından sonra %0.45-0.9 arası konsantrasyona sahip NaCl ile hidrasyona devam edilmesini önermektedirler.^{4,6,7,9,10,14,17,18,21,33-38} 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 edilmesi önermiştir.^{21,30} Ülkemizde, %0.45 NaCl sıvılar olmadığı için, %0.45 NaCl konsantrasyonu %0.9 NaCl sıvılarının içersine %5 dekstroz ilavesi yapılarak hazırlanmaktadır. Sıvıların birbiri içersinde karıştırılması zor ve maliyeti artırmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda DKA maliyetini azaltmak ve pratik olması açısından istenilen dekstroz konsantrasyonuna ulaşmak için çift torba sisteminin veya insülinli sıvı ile birlikte üçlü torba sisteminin

kullanılması önerilmektedir.^{13,17,33,39} DKA'da önerilen çift torba sisteminin hazırlanma şeması Şekil 3'te özetlenmiştir. Böylece verilen sıvının dekstroz ve sodyum içeriğindeki değişiklikler en kısa sürede uygulanır. Kliniğimizde daha paratik ve daha ekonomik olması nedeniyle yaklaşık 5 yıldır üçlü torba sistemi uygulamaktayız.

DKA gerçekte hiperozmolar durum olduğu için beyin ödemi riski nedeniyle %0.45 NaCl gibi hipotonik sıvılardan kaçınılması, dekstroz ihtiyacı oluncaya kadar hidrasyona potasyum ilave edilmiş %0.9 NaCl ile ve özellikle beyin ödemi riski yüksek olan hastalarda ilk 12 saat konsantrasyonu yüksek serum fizyolojik ile devam edilmesi önerilmektedir.^{22,35} "Lawson Wilkins Pediatric Endocrin Society (LWPES)", "European Society of Pediatric Endocrinology ve International Society for Pediatric Adolescent Diabetes (ISPAD)" grubunun 2007 yılındaki uzlaşma raporunda yükleme sıvısını takiben en az 4-6 saat süre ile %0.9 NaCl veya ringer asetat verilmesini, takiben toplam sıvı içersine KCl potasyum klorür (KCl) (veya K asetat) ve KPO_4 ilave-



ŞEKİL 3: Diyabetik ketoasidozda çift torba sistemi ile tedavi şeması.

si yapılmış ve sıvı tonisitesi en az %0.45 olan serum fizyolojik ile devam edilmesi önerilmektedir.⁶ Hipotonik sıvı (%0.45 NaCl) verilecek hastalarda serum ozmolaritesinin saatte 3 mOsm/kgH₂O'dan fazla değişim göstermemesine de dikkat edilmesi önerilmektedir.²¹ Beyin ödemi riski nedeniyle ilk 4 saatte verilecek sıvının miktarının 40-50 mL/kg aşmamasına dikkat edilmelidir.^{21,34}

Yükleme sıvısını takiben hidrasyona %0.9 NaCl ile devam edilmesinin en önemli sakıncası hiperkloremik asidozdur.¹⁰ Bu durum özellikle yüklemeye sıvısının 30 mL/kg/saat ve üzeri hızda verilmesi durumunda görülmektedir.⁴⁰ Hiperkloreminin gastrointestinal (bulantı, kusma, karın ağrısı), böbrek (perfüzyonda azalma ve idrar çıkışında azalma) ve hematolojik sistem (koagülopati) üzerine yan etkilerinin olduğu bildirilmektedir.⁴⁰

Literatürde diğer tartışılan bir konu dehidratasyon sıvısının verilme süresidir. Alemzedah ve ark. orta derecede (%8.5) dehidratasyon ile gelen hastaların dehidratasyona bağlı sıvı açığının yüklemeye sıvısından (10-20 cc/kg/saat) sonra 23 saate [(85 mL/kg+idame-bolus)/23 saat] tamamlanmasını önerirlerken, ağır dehidratasyonda sıvı açığının 30-36 saatte yayılmasını önermektedirler.³⁷ Charfen ve ark. ise yüklemeye sıvısını takiben hemodinamiğin hızla sağlanması için dehidratasyon sıvısının yarısının ilk 8 saat içerisinde ve geri kalanının 16 saate tamamlanmasını önermişlerdir.¹ Güncel tedavi yaklaşımları olarak son yıllarda, dehidratasyon ve idame sıvısının belirli bir saat aralığına bölünmeden 36-48 saate sabit hızda verilmesi önerilmektedir.^{6,14,18,22} Serum sodyum veya düzeltilmiş sodyum düzeyi yüksek (>150 mEq/L) veya hiperozmolar durum (serum ozmolaritesi >340 mOsm/L) söz konusu ise rehidratasyon sıvısının 48 saat ve daha uzun süreye yayılarak verilmesi önerilmektedir (Tablo 2).^{9,37,38}

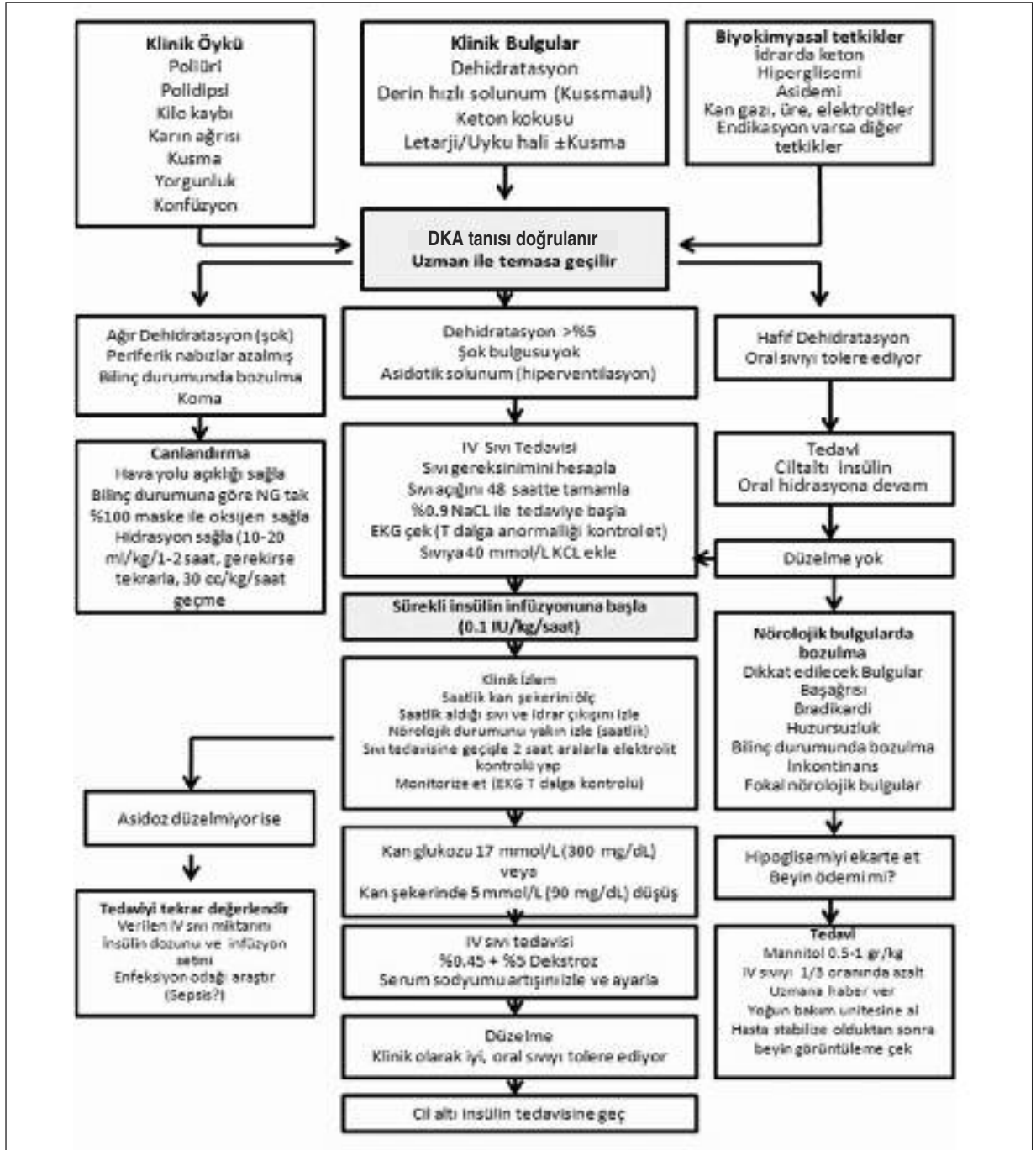
Son yıllarda, sıvı tedavisinin 36-48 saatte yayılarak verilmesi ve kan şekeri 250-300 mg/dL'ye düşünceye kadar potasyum ilave edilmiş %0.9 NaCl ile devam edilmesi önerilmektedir (Şekil 4).^{4,6,10,18,21,22} Kan şekeri 250-300 mg/dL seviyesine geldiğinde geçilmesi önerilen sıvı potasyum (20 mEq/L KCl (K asetat) +20 mEq/L K fosfat) ilaveli %5 Dekstroz + %0.45 serum fizyolojiktir.^{14,17,21,22} Kan

TABLO 2: Sıvı açığının mutlaka 48 saatte yerine konması 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 ₃ <5 mEq/L)
Efektif serum ozmolaritesi >340 mOsm/L
Beyin ödemi şüphesi varsa

glukozunda 150 mg/dL altına düşme gözlenirse dekstroz konsantrasyonun kademeli olarak metabolik asidoz düzelineye kadar %10'a hatta %12.5 çıkılması önerilmektedir.^{6,10,22} Dekstroz konsantrasyonun artırılması esnasında düzeltilmiş sodyum düzeyi tekrar hesaplanarak verilmesi gereken sodyum konsantrasyonunda tekrar gözden geçirilmelidir.

DKA ile gelen hastalar genel olarak %10 dehidrate kabul edilerek sıvı tedavisine başlanılmakta ve bu yaklaşımın da beyin ödem riskini artırdığı belirtilmektedir.^{28,41} Beyin ödemi riskine karşı, özellikle %10 dehidrate kabul edilen hastaların sıvı açıklarının 48 saatte kapatılması önerilmektedir. Bu bulgular nedeni ile birçok hasta başvuru anında orta derecede dehidrate %5-7 (<2 yaş %10 dehidrate) kabul edilerek sıvı açığı hesaplanırken, ağır DKA ile başvuran (kan glukozu>600-800 mg/dL, pH<7.1) hastalarda dehidratasyon derecesi %7-10 (<2 yaş %15 dehidratasyon) kabul edilerek sıvı açığı hesaplanır ve sıvı tedavisi 48 saate tamamlanır.^{6,22} Fagan ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada, DKA ile gelen hastaların genelde orta derecede DKA klinik bulguları ile geldiklerini ve bu nedenle hastaların %4-8 dehidrate kabul edilerek sıvı açığının hesaplanmasını, klinik yanıtı göre rehidratasyon sıvısının hızının tekrar gözden geçirilmesini önermişlerdir.²⁸ Günlük toplam sıvı miktarı idame sıvısının 1.5-2 katını geçmemelidir.^{6,33} Sıvı ve elektolit tedavisinde, efektif ozmololitenin hesaplanması da dehidratasyonun klinik ağırlığını saptamada yol gösterici olabilir.⁶ İzlemede hastanın klinik durumu yakın takip edilerek ilave sıvı gereksinimi olup olmadığı kontrol edilmelidir.



ŞEKİL 4: Diyabetik ketoasidoz tedavi algoritması.

İNSÜLİN TEDAVİSİ

DKA'da, sıvı tedavisi kan glukozunun düşmesinde kısmen etkili bir faktör olmasına karşın, kan glukozunun normal seviyeye gelmesi, lipoliz ve ketogenezin baskılanması için temel tedavi insülinidir.¹⁹ iv insülin infüzyon tedavisi ile cilt altı ve intramusküler insülin tedavi yöntemleri etki yönünden

karşılaştırıldığında, IV tedavinin daha etkin olduğu saptanmıştır. Ancak başlangıçta IV yol açılmamışsa, ilk insülin dozunun daha iyi ve hızlı emilmesi nedeniyle insülinin cilt altı yerine intramusküler yapılması önerilmektedir.⁴² İnsülin infüzyon tedavisi öncesinde beyin ödemi ve hipoglisemi riski nedeniyle ve klinik iyileşme süresinde

bir fark saptanmaması nedeniyle IV insülin bolusunun verilmesi önerilmemektedir.^{10,18,19,43}

IV tedavide kristalize insülin kullanılması önerilmektedir.^{18,21,29} IV önerilen kristalize insülin dozu 0.1 IU/kg/saattir (Şekil 4).^{14,19,22,29,34,38} Bu insülin dozu ile 60 dakika içinde 50-200 mU/mL serum insülin düzeyine ulaşılır.^{4,10} Ulaşılan bu düzey hepatik glukoz üretiminin baskılaması, periferik glukoz kullanımını artırması, lipolizis ve ketogenezinin baskılanması için istenilen düzeydir.^{10,21}

İnsülin duyarlılığı yüksek olan küçük çocuklarda, hiperglisemik hiperozmolar durumlarda IV insülin infüzyon hızı 0.05 IU/kg/saat olarak başlanabilir.⁶ İnsülin infüzyon tedavisine yüklem sıvısından sonra 1-2 saat sonra başlanmalıdır.^{6,19,22}

IV insülin infüzyon sıvılarının ve setlerinin 4-6 saatte bir hazırlanması ve değiştirilmesi gerekir. İnsülin infüzyon setlerinin insülin infüzyon sıvısı hazırlandıktan sonra, set yüzeylerinin doyunluğunun sağlanması için 30-50 mL ile yıkanması önerilen diğer bir yaklaşımdır.^{2,18,22} Serum fizyolojik içine konan kristalize insülin konsantrasyonunun en az 1 mL içerisinde 1 IU kristalize insülin oranı olacak şekilde hazırlanmalıdır.^{6,19}

İnsülin infüzyon ve hidrasyon tedavisi ile amaç kan glukozunu renal eşik olan 180 mg/dL altındaki değere çekerek ozmotik diürez ile sıvı kaybını minimuma indirmek ve sıvı kaybını azaltmaktır.³⁷ Kademeli düşüş saate 100 mg/dL'den fazla olmamalıdır ve ideal düşüş hızı 50-75 mg/dL/saat olmalıdır.^{1,8,18,21} Plazma glukoz değerindeki hızlı düşüş (>5 mmol/L/saat ~100 mg/dL/saat), hipoglisemi gözlenmesi veya kan şekerinin 250-300 mg/dL düzeyine inmesi ile toplam sıvıya %5 dekstrozu eklenmesini gerektirir.^{10,19,34} Kan glukozu 120 mg/dL (6.6 mmol/L) seviyesine ulaştığında toplam sıvıya %10 dekstrozu ilavesi yapılmalıdır.³⁴ Hipoglisemiyi önlemek amacıyla dekstrozu konsantrasyonu %10-12.5 düzeylerine kadar çıkılabilir.^{18,19} Hipoglisemi saptanması durumunda öncelikli olarak insülin infüzyon hızını azaltmak yerine dekstrozu konsantrasyonunu artırmak gerekir. Aksi halde metabolik asidozun düzelme süresi uzamaktadır.¹⁹ En yüksek dekstrozu konsantrasyonuna ulaşılması durumunda ve inatla devam eden

hipoglisemi saptanması durumunda insülin infüzyon hızı 0.05 IU/kg/saat (özellikle insülin duyarlılığı yüksek olan küçük çocuklarda) hızına düşülmelidir.^{18,19,34} Kan glukoz değeri, IV insülin infüzyonu süresince asidoz düzeleneye kadar 150-200 mg/dL arasında tutulmalıdır.^{1,2,14,17,18}

DKA süresince insülin infüzyonunun infüzyon pompası ile gönderilmesi önerilmektedir.¹⁰ İnsülin infüzyon tedavisi ile hidrasyon sıvısının farklı damar yolundan gönderilmesi önerilmekle birlikte son yıllarda insülin infüzyon pompa cihazlarının tedavide kullanımının yaygınlaşması ile aynı damar yolundan saplama veya Y konnektörü ile gönderilebileceği de bildirilmektedir. Bu konuda literatürde halen net bir uzlaşma yoktur. Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği'nin web sitesinde 2008 yılında yapılan anket sonucunda katılımcıların %46 (38/84)'sı hidrasyon ve insülin infüzyonu için farklı damar yolu kullanılmasını önerirken, %47 (39/84)'si infüzyon pompası ile farklı setlerle aynı damar yolunun kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Kliniğimizde DKA tedavisi infüzyon pompa sistemleri ile uygulandığından ve daha emniyetli olduğunu düşündüğümüzden sıvı ve insülin infüzyonu aynı damar yolundan gönderilmektedir (üçlü torba sistemi, Şekil 3).

Lispro ve aspart insülin tedavisinin DKA tedavisinde kristalize insülin tedavisine göre pahalı olması ve kristalize insüline göre IV etkilerinin daha yavaş olması nedeniyle önerilmemektedir.²⁹ Ancak son yıllarda IV insülinin verilmesinin mümkün olmadığı, hafif ve orta derece DKA tedavisinde cilt altı lispro ve aspart tedavileri kullanan çalışmalar da yayınlanmıştır.^{22,42,44-46} DKA tedavisinde cilt altı lispro ve IV kristalize insülin tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada her iki grupta hipergliseminin ve DKA'nın düzelme ve hastanede kalma süreleri ve kullanılan toplam insülin düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.⁴⁶ Birkaç çalışmada lispro ve aspart insülinin 1-2 saat aralıklarla cilt altı kullanımının IV tedaviye alternatif güvenli bir tedavi yöntemi olduğu öne sürülmüştür.^{19,42,45,46} Çalışmalarda, hafif ve orta derece DKA tedavisinde 1-2 saat ara ile önerilen cilt altı lispro ve aspart insülin doz aralığı 0.05-0.3 IU/kg'dır.^{42,44,45} Bir çalışmada, lispro insülinin DKA tedavisinin başında 0.3

IU/kg cilt altı yapılmasını takiben hiperglisemi ve ketoasidoz düzelene kadar 0.05-0.1 IU/kg dozunda saatlik cilt altı devam edilmesini önermişlerdir.⁴² Aynı çalışmada her iki tedavi rejiminde klinik sonuçlar benzer olmasına karşın, IV insülin tedavi maliyetinin cilt altı insülin tedavisine göre %39 oranında daha yüksek olduğu saptanmıştır.⁴² İnsülin infüzyonuna başladıktan sonra asidozun düzelme süresi hipergliseminin düzelme süresinden daha uzundur.²² Bu nedenle asidoz ($\text{pH} > 7.30$, $\text{HCO}_3^- > 15$ mEq/L) düzeline kadar 0.1 IU/kg/saat IV insülin infüzyonuna devam edilmesi önerilmektedir.^{14,19,22} İnsülin infüzyon dozu ancak en yüksek dekstrozs konsantrasyonuna (%12.5) ulaşılmasına rağmen hipoglisemi gözlemleniyorsa azaltılmalıdır.^{6,22} İnsülin infüzyon hızı en yüksek dekstrozs konsantrasyonuna ulaşılmasına rağmen hipoglisemi devam ederse insülin hızı kademeli olarak 0.02 IU/kg/saat hızına kadar düşülebilir.¹⁰ Ayrıca asidoz düzelme süresi uzarsa ideal glukoz konsantrasyonu sağlanmak koşulu ile insülin infüzyon hızınının 0.15-0.20 IU/kg/saat hızına kadar kademeli çıkılabilir.^{18,22,38}

POTASYUM TEDAVİSİ

DKA tedavisi öncesi hastaların serum potasyum düzeyleri hipertonsiteminin etkisi nedeniyle normal, yüksek veya düşük olabilir.^{19,22,29} Ancak DKA kliniği ile gelen hastaların toplam serum potasyum düzeyleri düşüktür ve en büyük kayıp hücre içi potasyum düzeyindedir. Potasyum kaybı 3-6 mmol/kg'dır.^{19,22} Asidozun etkisi nedeniyle hücre içi potasyum hücre dışı hidrojen iyonu ile yer değiştirir, bunun sonucu hücre dışına çıkan potasyum dehidratasyona ikincil olarak aldosteron etkisi ile idrar ile atılır ve sonuçta vücutta toplam potasyum miktarı azalır.¹⁸ İnsülin eksikliğine ikincil gelişen glikojenolizis ve proteolizis de potasyumun hücre içinden hücre dışına çıkışına katkı sağlar.¹⁹ Kusma, idrar ile keton atılımı (keton atılımı sırasında sodyum ve potasyum atılımı da gözlenir) ve ozmotik diürez de potasyum kaybının artmasını sağlayan diğer faktörlerdir.¹⁹

DKA tedavisinde, insülin infüzyonuna başlanması ile asidozun kademeli olarak düzelmesine bağlı olarak serum potasyum düzeyi hücre dışından hücre içine geçiş gösterir ve serum potasyum dü-

zeyinde düşüş gözlenir.^{10,18,19,22,29} Potasyum düzeyindeki ani düşüş kardiyak aritmi gibi ölümcül yan etkilere neden olabilir.^{19,22} EKG'de T dalgasında düzleşme, QT intervalinde uzama, U dalgalarının belirmesi hipokalemiye işaret ederken, T dalgasında sivrileşme, QT intervalinde daralma hiperpotasemiye işaretlerdir.^{6,10,19} Potasyum ilavesi genelde yükleme sıvısı bitimini takiben (2. saatten sonra) ve insülin infüzyonu başladıktan sonra yapılmalıdır.^{10,18,19,22} Diğer önemli bir nokta da potasyum düzeyi yüksek olan hastada idrar çıkışı gözlenmeden potasyum ilavesi yapılmamasıdır.^{6,10,19} Serum potasyum düzeyine göre toplam sıvıya eklenecek potasyum düzeyi değişkenlik gösterebilir.²² Serum potasyum düzeyi 5 mEq/L altında olan ve yeterli idrar çıkışı gözlenen hastaların sıvısına KCI ilave edilmesi önerilmektedir.^{1,29} Serum potasyum düzeyinin 3.3 mEq/L altında olması durumunda sıvıya KCI'nın hemen eklenmesi ve serum potasyum düzeyinin 3.3 mEq/L üzerine çıkmasını takiben insülin infüzyon tedavisine başlanması önerilmektedir.¹ Tedavi süresince de potasyum uygulama hızınının en yüksek 0.5 mmol/kg/saati geçmemesine dikkat edilmelidir.^{6,19} Hidrasyon sıvısına konması önerilen potasyum miktarları Tablo 3'te özetlenmiştir.¹

BİKARBONAT TEDAVİSİ

DKA'da bikarbonat kaybı fazladır. Ancak, DKA'da bikarbonat tedavisi literatürde çok destek gören bir tedavi yaklaşımı değildir.^{1,3,47-49} İnsülin tedavisine başlanması ile keton cisimciklerinden bikarbonat üretiminin başladığı ve bu nedenle ek bikarbonat tedavisine gereksinim olmadığı bildirilmektedir.^{19,22} Birçok çalışmada, bikarbonat tedavisinin yararlı etkisinin olmadığı, aksine ciddi yan etkilere neden olduğu saptanmıştır.⁴⁷⁻⁵⁰ Bikarbonat tedavisinin, hipokalemi, hipoksi (laktik asidoz), beyinde paroksizmal asidoz, hepatik keton üretimini artırarak ketoneminin artmasına ve iyileşme sürecinin uzamasına neden olacak potansiyel yan etkileri vardır.^{1,8,10,14,18,19,22,28,50} Bu nedenle pH düzeyi 6.9 üzerinde (bazı kaynaklarda $\text{pH} > 7.0$) sodyum bikarbonat verilmesi önerilmemektedir.^{3,7,10,21,22,29,30} Ağır asidoz tablosunun ($\text{pH} \leq 6.9$) ketoşolaminlerin pozitif inotropik etkilerini azalttığı, insülin direncine, periferik vazodilatasyona, yaşamı tehdit edici hi-

TABLO 3: 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	KCl 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

perpotasemiye ve SSS depresyonuna neden olduğu bildirilmektedir.^{1,8,19} Ağır asidoz (pH≤6.9) durumunda bikarbonat verilme durumu söz konusu ise bikarbonat tedavisinin kardiyak aritmi yapıcı etkisi neden ile kardiyopulmoner resüsitasyon dışında bolus olarak verilmesi önerilmemektedir.^{8,9} Sodyum bikarbonat serum fizyolojik (%0.45) içersine 1-2 mmol/kg (1-2 mEq/kg) konarak 1-2 saatlik infüzyon şeklinde verilmelidir.^{1,9,10,18,19,22} Sodyum bikarbonat eklenen sıvıda sodyum konsantrasyonunun 155 mEq/L aşmamasına dikkat edilmelidir.³

FOSFAT TEDAVİSİ

DKA sürecinde ozmotik diürez etkisine bağlı olarak hücre içi fosfat kaybı sıklıkla gözlenmektedir.¹⁹ Aynı zamanda insülin tedavisi ile fosforun hücre içine yer değiştirmesi ile serum fosfor düzeyinde düşme gözlenir.^{6,19,29,34} Toplam fosfor kaybı metabolik bozukluğun derecesine bağlıdır. Tedavi süresi, oral alım olmaksızın 24 saatten daha uzun süren olgularda hipofosfatemi daha belirgindir.¹⁹ Prospektif çalışmalarda DKA tedavisinde, rutin fosfor tedavisinin bir faydası olmadığı öne sürülmektedir.^{6,19,22,29} Ağır hipofosfatemi (<1 mg/dL), dokulara oksijen sunumunu azaltarak solunumsal ve iskelet kaslarında güçsüzlüğe, rabdomiyolize, hemolize ve insülin direncine neden olabilir ve tedavi gerektirir.^{10,14,18,22,29} Fosfat tedavisi için, toplam sıvıya eklenen KCl miktarının 1/3-1/2'sinin potasyum fosfat olarak eklenmesi önerilirken, kalsiyum düzeyinin yakın izlemi ve hipokalsemi saptanması durumunda potasyum fosfat tedavisinin durdurulması önerilmektedir.^{10,18,19,22,30} Bu şekilde yaklaşımın [1/2 KCl (veya K asetat) + 1/2 KPO₄] hiperkloremik metabolik asidozu önlemede de faydasının olduğu bildirilmektedir.^{9,18,21,22,34}

KLİNİK İZLEM

DKA'lı bir hastanın ilk değerlendirmesinde fizik muayenesi ayrıntılı yapılmalı ve vital fonksiyonlar kaydedilmelidir. Özellikle nörolojik muayenesi dikkatlice yapılarak bilinç durumu değerlendirilmelidir. Bu ilk değerlendirmeden sonra hastalarda hemen tanısal amaçlı bazal laboratuvar değerlendirmelerin yapılması için rutin tetkikleri alınarak, damar yolu açılmalıdır. Bilinci kapanmakta olan hastaya olası aspirasyonu önlemek amacıyla nazogastrik sonda takılmalıdır. Takip eden sürede saatlik mental durum, vital bulgular, aldığı ve çıkardığı sıvı miktarı yakından izlenmelidir.^{6,10,22}

Başvuru anında laboratuvar olarak, tam kan sayımı, serum glukoz, BUN, kreatinin, elektrolit düzeyleri (Na, K, Cl, Ca, Mg, P), kan gazı ve idrar keton ve glukozuna bakılmalıdır. DKA izleminde dikkat edilecek noktalar Tablo 4'te özetlenmiştir.^{37,38} Tedaviye fosfat eklenmiş ise kalsiyum düzeyi yakından izlenmelidir. Hidrasyon ve insülin tedavisine rağmen kan glukozunda düşme gözlenmemesi durumunda enfeksiyon kaynağı, insülin dozu ve hidrasyon sıvısı tekrar gözden geçirilmeli ve infüzyon setleri kontrol edilmelidir.^{19,22} Herhangi bir sebep saptanmaması durumunda kan şekeri ni <300 mg/dL altına düşmesini sağlayacak müdahale (insülin infüzyon hızı artırılmalı veya dekstrozs konsantrasyonu azaltılmalıdır) yapılmalıdır.¹⁹ Kan glukozunda hızlı düşüş hızlı hidrasyon bulgusunun bir göstergesi de olabilir. Hidrasyon ve insülin infüzyonuna başlanması ile birlikte kan pH'sında saatlik en az 0.03 birimlik artış beklenir.^{18,22} Kan pH'sında yeterli artış gözlenmemesi insülin dozu ve hidrasyonun yetersiz olduğunun göstergesidir.²²

TABLO 4: Diyabetik ketoasidoz tedavisinde izlem şeması.

Takip edilecek özellikler	İzlem aralığı
Klinik Bulgular	
1. Kilo	Tedaviye başlamadan önce
2. Vital Bulgular	Tedavi başında ve takiben 1-2 saat aralarla
3. Bilinç Durumu	Tedavi başında ve takiben 1-2 saat aralarla
Laboratuvar	
1. Elektrolit (Na, K, Cl), kan gazı (pH, HCO ₃)	İlk 4-8 saat 1-2 saat aralarla, sonra DKA düzelineceye kadar 2-4 saat aralarla
2. Glukoz	Saatlik
3. BUN, kreatinin, fosfor, kalsiyum	4-8 saat aralarla ve kullanılan sıvının özelliğine göre değişebilir
4. İdrar keton	Her idrar yapısında
Sıvı	Tipi ve hızı: saatlik verilmiş hızı kayıt edilir
1. İdrar çıkışı	Her idrara çıktığı miktar kayıt edilir
2. Potasyum, fosfat ve bikarbonat	Sıvıya eklendiği saat kayıt edilir
3. İnsülin	Dozu, hızı, verilmiş yolu

AĞIZDAN BESLENME VE CİLT ALTI İNSÜLİN TEDAVİSİNE GEÇİŞ

Cilt altı insülin tedavisine, biyokimyasal parametreler normale [elektrolitler (Na:135-145 mEq/L), kan gazı (PH>7.30, HCO₃>15) ve kan şekeri (<200 mg/dL)] ve ağızdan beslenme tolere edilebilecek duruma geldiğinde geçilmelidir.^{19,37} İnsülin infüzyon tedavisi kesilmeden önce, cilt altı yapılacak insülinin (kristalize insülin) etkisinin etkin şekilde başlaması için enjeksiyon ana öğünden 30-60 dakika önce yapılmalıdır.¹⁰ Cilt altı 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.¹⁹

KOMPLİKASYONLAR

DKA'ya bağlı mortalitenin erişkin hastalarda diğer organ komplikasyonları nedeniyle çocuklara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Çocuklarda DKA'ya bağlı mortalite %1-3 iken erişkin hastalarda bu oran %2-5'tir. Mortalitenin en sık nedeni ise beyin ödemi.¹³

BEYİN ÖDEMI

DKA epizodu esnasında görülme insidansı %0.5-3 olarak bildirilmektedir.^{2,6,13,28,33,35} DKA'da beyin ödemeine bağlı mortalite oranı %20-90 ve nörojik sekel gelişme oranı da %10-25 olarak bildirilmektedir.^{2,8,51} Popülasyon temelli başka bir çalışmada DKA'da beyin ödemeine bağlı mortalite oranı %21-24, morbidite oranı ise %10-26 olarak bildirilmiştir.^{7,52-54} DKA'ya bağlı ölümlerin yaklaşık yarısından (%30-90) beyin ödemi sorumlu tutulmuştur.^{6,8,33} Beyin ödemi genellikle tedavi komplikasyonu olarak tedaviye başlandıktan 4-12 saat sonra gelişmesine karşın, tedavi öncesi de olabilir.^{10,14} Tedaviden 22-30 saat sonrada gelişebileceği rapor edilmektedir.⁴ DKA'ya bağlı gelişen beyin ödeminin nedeni tam bilinmemekle birlikte birçok mekanizma öne sürülmüştür.^{19,22,23,55-57} Hoorn ve ark., 0.1 U/kg/gün'den fazla uygulanan insülin bolusunun, ilk 6 saate hızlı hidrasyona bağlı efektif serum ozmolaritesindeki hızlı düşüşün ve solüt yükü fazla sıvı verilmesinin beyin ödemi için önemli risk faktörü olduğunu saptamışlardır.⁵⁸

DKA beyin ödemi gelişim fizyopatolojisinde, ozmotik değişikliklerin yanı sıra sitotoksik ve/veya vazojenik faktörlerin rolünün olduğunu ileri süren farklı çalışmalar da vardır. Ancak son yıllarda sitotoksik kökenli olmadığı vazojenik kaynaklı olduğu öne sürülmektedir.^{14,56-59} Bu çalışmalara göre, hipoperfüzyon, inflamatuvar sitokinler ve ketozise bağlı endotel hücrelerinde iyon kanallarının aktivasyonu beyin ödemeine neden olmaktadır.⁶⁰ Ratlarda yapılan çalışmada en önemli neden olarak hipergliseminin ve ozmolaritenin hızla düzeltilmesi sorumlu tutulmuştur. Aynı çalışmada izotonik sıvı verilen ratlarda beyin ödemi riskinin hipotonik sıvı verilene göre daha az oranda görüldüğü saptanmıştır.⁶¹ Bikarbonat tedavisinin de beyin ödemi için önemli risk faktörü olduğu öne sürülmektedir.¹⁴

Kontrollü çalışmalarda, rehidratasyon sıvısının beyin ödemi için risk faktörü olmadığı bildirilmesine karşın, günümüzdeki öneri beyin ödemi riskini artırabileceği yönündeki bilgiler nedeniyle rehidratasyon sıvısının yüksek hızlarda (>40-50 mL/kg/4 saat) ve günlük 4000 mL/m²/gün miktarını geçmemesi önerilmektedir.^{8,14,18,22,33,34,62} Ancak,

hızlı ve fazla hidrasyona bağlı geliştiği düşünülen beyin ödemi mekanizması hâlen tartışmalı bir konudur. Nöral hücrelerin, taurin, sorbitol, fruktoz ve glutamin gibi hücre içi ozmoprotektif moleküllerin birikimine neden olarak ozmotik gradiente karşı otoregülasyon sağlayabilmektedir. Deneysel çalışmalarda gösterilememiş olmasına karşın, hızlı hidrasyon tedavisinin hücre dışı alandaki ozmolartide hızlı düşüşe neden olarak, beyin ödeminin gelişimine katkı sağladığı öne sürülmektedir.^{63,64} Serbest yağ asitlerinin ve keton ürünlerinin beyin hücrelerine pasif diffüzyon ile geçişi bilinmektedir. Bu pasif diffüzyon sürecinde artan hücre içi H⁺ iyonunun H⁺/Na pompası ile hücre dışına pompalandığı ve bu süreç esnasında hücre içinde Na birikiminin geliştiği bildirilmektedir. Hücre içi artan sodyumun hidrasyon esnasında ozmotik etkiye neden olarak beyin ödeminin gelişmesine katkı sağladığı öne sürülmektedir.⁶³

Beyin ödeminin en önemli belirti ve bulguları Tablo 5'te özetlenmiştir.¹⁰ Küçük yaş grubu (< 5 yaş), yeni tanı, bulguların başlama süresinin uzun olması, ağır DKA kliniği ile başvuru (pH<7.1), başvuru esnasında nörolojik bulguların varlığı, düşük serum bikarbonat düzeyi, yüksek serum glukoz konsantrasyonu (>1000 mg/dL), yüksek BUN düzeyi, hipokapni (PCO₂<20), düzeltilmiş serum sodyum düzeyinin hipernatremik sınırdan olması, bikarbonat tedavisi, ilk 4 saate fazla sıvı verilmesi (>40-50 mL/kg/4 saat veya >4000 mL/m²/gün) ve rehidrasyona rağmen serum sodyum düzeyinin yükselmemesi beyin ödemi için önemli risk faktörleridir.^{6,8,13,14,19,22,23,33,34,52,57,64}

Şüphelenilen olgularda sıvı hızı azaltılmalı, baş kısmı kaldırılmalı ve acilen mannitol 0.25-1 g/kg 20-30 dakikada verilmelidir. Yanıt alınmadığı takdirde doz 30 dakika veya 2 saat sonra tekrar edilebilir.^{4,6,14,22,34,62,64} Mannitol tedavisine alternatif olarak veya mannitol tedavisine yanıt alınmayan hastalara %3 NaCl 5-10 cc/kg dozunda 30 dakikada gidecek şekilde verilebilir.^{4,6,10,14,64} Entübasyon durumu söz konusu ise agresif olmayacak şekilde hastaların hiperventile edilmesinin yaşam kurtarıcı olabileceği bildirilmesine karşın son yayınlarda sonuçlarının kötü olması nedeniyle önerilmemektedir.^{8,22,65,66} Entübasyon esnasında uygulanan hi-

TABLO 5: Beyin ödeminin bulgu ve belirtileri.

Tanısal Kriterler
Ağrıya anormal motor ve duyuşsal yanıt
Dekortike veya deserebre postür
Kraniyal sinir paralizi (özellikle, III,IV ve VI)
Anormal nörojenik solunum paterni (gürültülü solunum, taşipne, Cheyne-Stokes solunum, apne)
Majör Kriterler
Mental durumda değişiklik/bilinç durumunda dalgalanma
Bradikardi (>20 atım/dakika azalma) (uyku ve intravasküler hacimdeki düzelme ile açıklanamayan)
Yaş grubu ile uyumlu olmayan inkontinans
Minör Kriter
Kusma
Baş ağrısı
Letarji
Diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerine çıkması
Hasta yaşının 5 yaş altı olması

iki majör veya bir majör ve iki minör kriterin varlığı beyin ödemi saptamadaki duyarlılığı %92, yanlış pozitiflik oranı %4 olarak saptanmıştır.

perventilasyona bağlı gelişen hipokapninin (PCO₂<22 mmHg) de beyin ödemi ile ilişkisi olduğu saptanmıştır.⁶⁷ Bu nedenle, entübe edilen hastalarda PCO₂'nin 22 mmHg altına düşülmemesi ve PCO₂ basıncının 25-30 arasında tutulması önerilmektedir.¹⁴ Bir çalışmada, entübe olmuş hastalarda normal ventilasyondan (PCO₂= 35 +/- 2 mmHg) ve aşırı hiperventilasyondan (PaCO₂ <22) kaçınılması önerilmiştir.⁶⁸

Beyin görüntülemeye (tomografi) lokal ve yaygın ödem bulgusu gözlenebileceğinin bildirilmesine karşın, başlangıçta hastaların %40'ında görüntüleme normal saptanabilir.^{10,14,69} Sıklıkla, takip eden görüntülemelerde ödem, hemoraji ve infarkt alanların saptanabileceği bildirilmektedir.^{14,19} DKA da alta yatan nörolojik anormalliği göstermek için görüntülemenin yapılması gerekliliği bildirilirken, sonuçlar çıkıncaya kadar şüphelenilen olgularda beyin ödemi tedavisine başlanmalıdır.^{6,64}

Morbidite ve mortalitenin diğer nadir sebepleri; hipokalemi, hiperkalemi, hipoglisemi, ağır hipofotatemi, santral sinir sisteminin diğer komplikasyonları (dissemine intravasküler koagülasyon, dural sinüs trombozu, basiler arter trombo-

zu), periferik venöz tromboz, sepsis, rinoserebral veya pulmoner mukormikozis, aspirasyon pnömönisi, pulmoner, erişkin solunum sıkıntı sendromu, pnömotoraks, pnömomediastinum, cilt altı amfizem, rbdomyolizis, akut böbrek yetersizliği ve pankreatit olarak sıralanabilir.⁶

■ DİYABETİK KETOASİDOZU ÖNLENME STRATEJİLERİ

Uzun dönemde, akut ve kronik yan etkilerin önlenmesi, hastaların ve ebeveynlerinin bu konuda bilinçlendirilmesi ve eğitilmesi diyabet tedavisinde temel amaç olmalıdır.^{6,64} Özellikle, tekrarlayan DKA atakları olan hastaların psikiyatristler tarafından değerlendirilmeleri gerekir.⁶ Ebeveynlere ve hastalara diyabet yönetimi, hiperglisemi ve kanda veya idrarda keton saptanması durumunda çok kı-

TABLO 6: Diyabetik ketoasidozu önlenme stratejileri.

Diyabet eğitimi
Kan glukozunun düzenli ölçümü ve kaydı
Hastalık durumunda diyabet yönetimi
Evde, idrarda keton ölçüm yöntemi
Ek doz insülin eğitimi
Öğün atlandığında insülin dozunun nasıl düzenleneceğinin eğitimi
Yüksek risk grubundaki hastaların yakın izlemi
İnsülin pompası kullanan hastaların özel eğitimi

sa veya kısa etkili insülinler ile nasıl müdahale yapılması gerektiğinin eğitimi verilmelidir. Böyle bir durum söz konusu olduğunda, hastalara 24 saat süreyle diyabet ekibi ile temasa geçebileceği telefon numaraları verilmelidir.^{6,64} Tekrarlayan DKA önleme stratejileri Tablo 6'da özetlenmiştir.^{6,7,11,19}

■ KAYNAKLAR

- Charfen MA, Fernández-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23(3):609-28, vii.
- Piva JP, Czepielewski M, Garcia PC, Machado D. Current perspectives for treating children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(5 Suppl):S119-27.
- 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.
- Koul PB. Diabetic ketoacidosis: a current appraisal of pathophysiology and management. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(2):135-44.
- Cardella F. Insulin therapy during diabetic ketoacidosis in children. *Acta Biomed* 2005;76 (Suppl 3):49-54.
- 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.
- 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.
- Sperling MA. Diabetes mellitus. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2002.p.323-66.
- Rosenbloom AL, Hanas R. Diabetic ketoacidosis (DKA): treatment guidelines. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35(5):261-6.
- Agus MS, Wolfsdorf JI. Diabetic ketoacidosis in children. *ediatr Clin North Am* 2005;52(4):1147-63, ix.
- Kitabchi AE, Wall BM. Management of diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician* 1999;60(2):455-64.
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373(9680):2027-33.
- Collett-Solberg PF. [Diabetic ketoacidosis in children: review of pathophysiology and treatment with the use of the "two bags system"] *J Pediatr (Rio J)* 2001;77(1):9-16.
- Orlowski JP, Cramer CL, Fiallos MR. Diabetic ketoacidosis in the pediatric ICU. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(3):577-87, x.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JL, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(1):131-53.
- Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beaugard H, Ekoé JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003;168(7):859-66.
- Glaser N. Pediatric diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Clin North Am* 2005;52(6):1611-35.
- Cooke DW, Plotnick LP. Management of type 1 diabetes mellitus. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology*. 1st ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2004. p.427-49.
- 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.
- Escobar O, Becker DJ, Drash AL. Management of the child with diabetes. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 2003. p.653-82.
- Casteels K, Mathieu C. Diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4(2):159-66.
- Cooke DW, Plotnick L. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2008;29(12):431-5.
- Bradley P, Tobias JD. An evaluation of the outside therapy of diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Am J Ther* 2008;15(6): 516-9.

24. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2001;19(4):270-3.
25. Golden MP, Herrold AJ, Orr DP. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. *J Pediatr* 1985;107(2):195-200.
26. Musey VC, Lee JK, Crawford R, Klatka MA, McAdams D, Phillips LS. Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995;18(4):483-9.
27. Magee MF, Bhatt BA. Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin* 2001;17(1):75-106.
28. 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.
29. Trachtenberg DE. Diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician* 2005;71(9):1705-14.
30. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JL, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S94-102.
31. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoacidosis. *Med Clin North Am* 1995;79(1):9-37.
32. Vinicor F, Lehmer LM, Karn RC, Merritt AD. Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: sources and significance. *Ann Intern Med* 1979;91(2):200-4.
33. Felner EI, White PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001;108(3):735-40.
34. Chase HP. Diabetes mellitus. In: William WH, Myron JL, Judith MS, Robin RD, eds. *Current Diagnosis & Treatment Pediatrics*. 18th ed. Longwood, FL: The McGraw-Hill Companies; 2006. p.978-86.
35. Kaufman FR. Diabetes in children and adolescents. Areas of controversy. *Med Clin North Am* 1998;82(4):721-38.
36. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr* 1990;117(1 Pt 1):22-31.
37. 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. p.2404-31.
38. Plotnick LP. Type 1 (insuline-dependent) diabetes mellitus. In: McMillan J, Feigin R, DeAngelis C, Jones M, eds. *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2008. p.2105-14.
39. Poirier MP, Greer D, Satin-Smith M. A prospective study of the "two-bag system" in diabetic ketoacidosis management. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43(9):809-13.
40. Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth* 2008;101(2):141-50.
41. Finberg L. Fluid management of diabetic ketoacidosis. *Pediatr Rev* 1996;17(2):46,52.
42. Umpierrez GE, Latif K, Stoever J, Cuervo R, Park L, Freire AX, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117(5):291-6.
43. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 1989;5(2):77-9.
44. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SC, Schwartsman C, Kuperman H, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005;28(8):1856-61.
45. Ersöz HO, Ukinc K, Köse M, Erem C, Gunduz A, Hacıhasanoğlu AB, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2006;60(4):429-33.
46. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004;27(8):1873-8.
47. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, Gallant RD, Borger R, Thomas TL, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998;31(1):41-8.
48. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986;105(6):836-40.
49. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27(12):2690-3.
50. Rose KL, Pin CL, Wang R, Fraser DD. Combined insulin and bicarbonate therapy elicits cerebral edema in a juvenile mouse model of diabetic ketoacidosis. *Pediatr Res* 2007;61(3):301-6.
51. Shastry RM, Bhatia V. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatr* 2006;43(8):701-8.
52. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344(4):264-9.
53. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;85(1):16-22.
54. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999;81(4):318-23.
55. Glaser N. New perspectives on the pathogenesis of cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3(4):379-86.
56. Cameron FJ, Kean MJ, Wellard RM, Werther GA, Neil JJ, Inder TE. Insights into the acute cerebral metabolic changes associated with childhood diabetes. *Diabet Med* 2005;22(5):648-53.
57. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarlo J, Neely EK, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004;145(2):164-71.
58. Hoon 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.
59. 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.
60. Lam TI, Anderson SE, Glaser N, O'Donnell ME. Bumetanide reduces cerebral edema formation in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 2005;54(2):510-6.
61. Silver SM, Clark EC, Schroeder BM, Sterns RH. Pathogenesis of cerebral edema after treatment of diabetic ketoacidosis. *Kidney Int* 1997;51(4):1237-44.
62. Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia PA. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(2):239-42.
63. Trachtman H, Barbour R, Sturman JA, Finberg L. Taurine and osmoregulation: taurine is a cerebral osmoprotective molecule in chronic hypernatremic dehydration. *Pediatr Res* 1988;23(1):35-9.

64. 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.
65. Edge JA. Management of diabetic ketoacidosis in childhood. *Br J Hosp Med* 1996;55(8):508-12.
66. Tasker RC, Lutman D, Peters MJ. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(4):405-11.
67. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, et al.; American Academy of Pediatrics. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. *J Pediatr* 2002;141(6):793-7.
68. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991;75(5):731-9.
69. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Wolfsdorf JI. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1985;312(18):1147-51.