



TIP 1 DİABETES MELLİTUS

Diyabetik Ketoasidoz

Olcay Evliyaoğlu

İstanbul Üniversitesi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

Tip 1 DM

- **Epidemiyoloji**
- **Etiyoloji ve önleme**
- **Patofizyoloji**
- **Klinik**
- **Tedavisi**
- **Komplikasyonlar**

Tip 1 DM

- **Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı**
- **Mutlak insülin eksikliği**
- **Ciddi insülinopeni**
- **Ketozisten korumak ve hayati devam ettirebilmek dışardan insülin ile olabilmekte**
- **Çoğunlukla çocukluk ve adölesan dönemlerinde tanı konulur**
- **Juvenil diyabet – insülin bağımlı diyabet**

Epidemiyoloji

- Dünyada 14 yaş ve altında sıklık %4,5
- Prevelans yaşla birlikte artmakta
- İnsidans etnik ve ırksal faktörlere bağlı
- Finlandiya ve Sardinya'da yıllık 100.000'de 35 yeni olgu
- Çin ve Güney Amerika bazı bölgelerinde yıllık 100.000'de 1 yeni olgu
- Her yıl %2-3 oranında insidansı artmakta

Epidemiyoloji



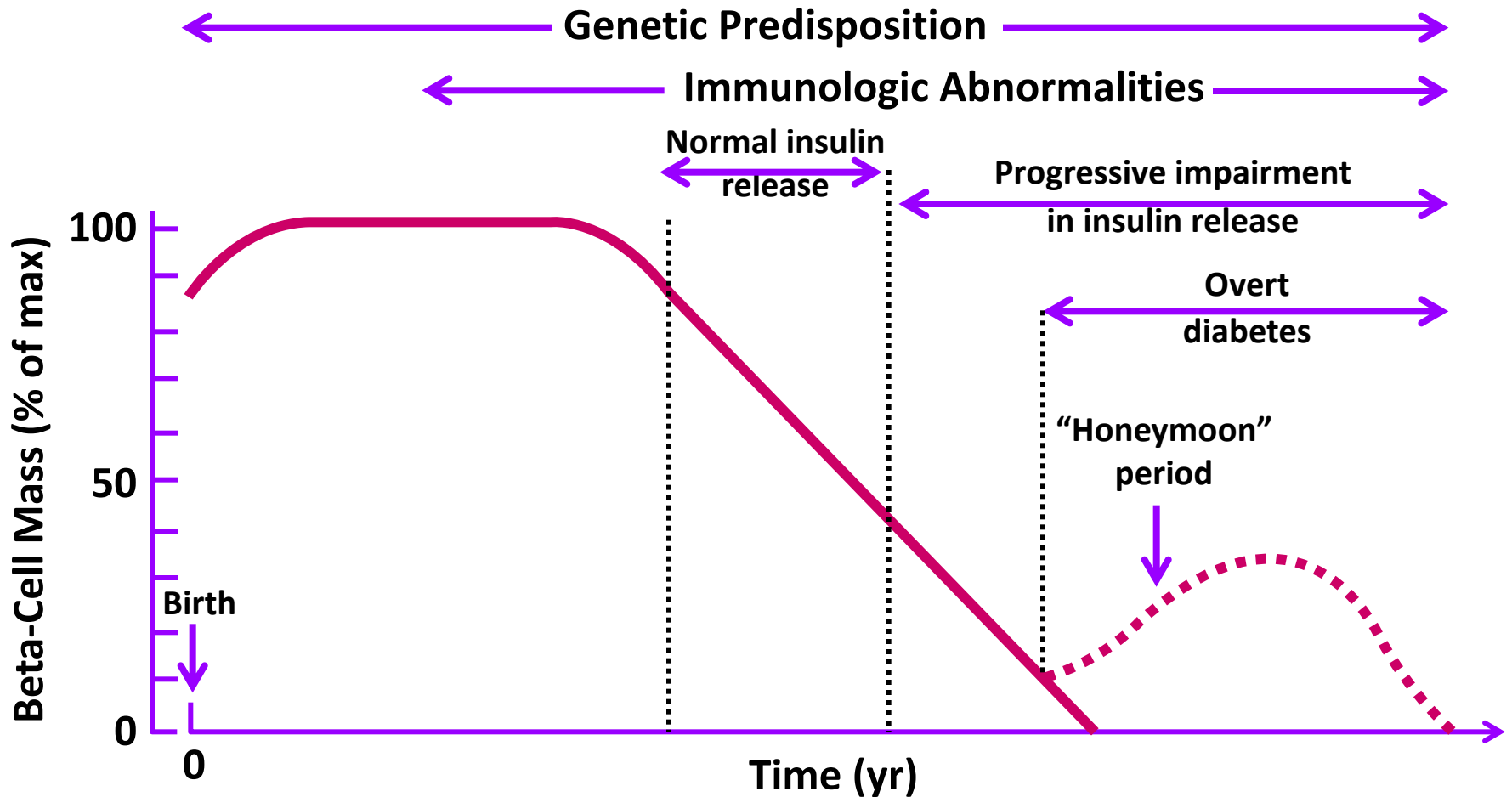
- **Sosyoekonomik fark yok**
- **İki yaş grubunda pik yapıyor**
 - **5-7 yaş arası**
 - **Puberte**

Epidemiyoloji

- **Küçük yaş gruplarında (5 yaş altı) semptomlar birden başlayabilir (Finlandiya)**
- **Birden başlayan semptomlarla olanlarda immün mekanizmalar daha az etkin**
- **Japonya da bazı vakalarda immün belirteçler yok, enfeksiyon pankreatitis bulguları var**
- **Yeni vakalar daha çok sonbahar ve kış aylarında**
- **Konjenital rubella enfeksiyonu ile ilişkili**
- **Hassas kişilerde viral veya mikrobiyal ajanların tetik mekanizma olabileceğini göstermekte**

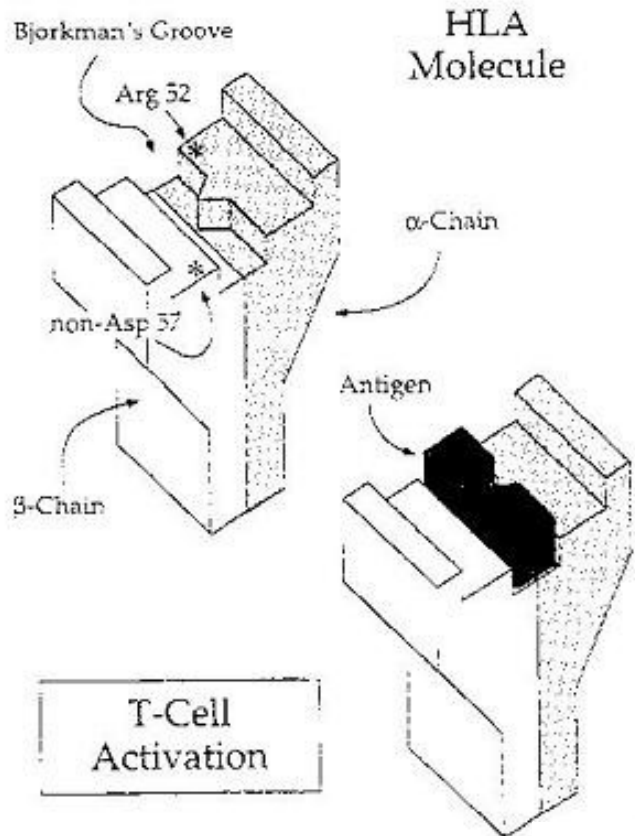
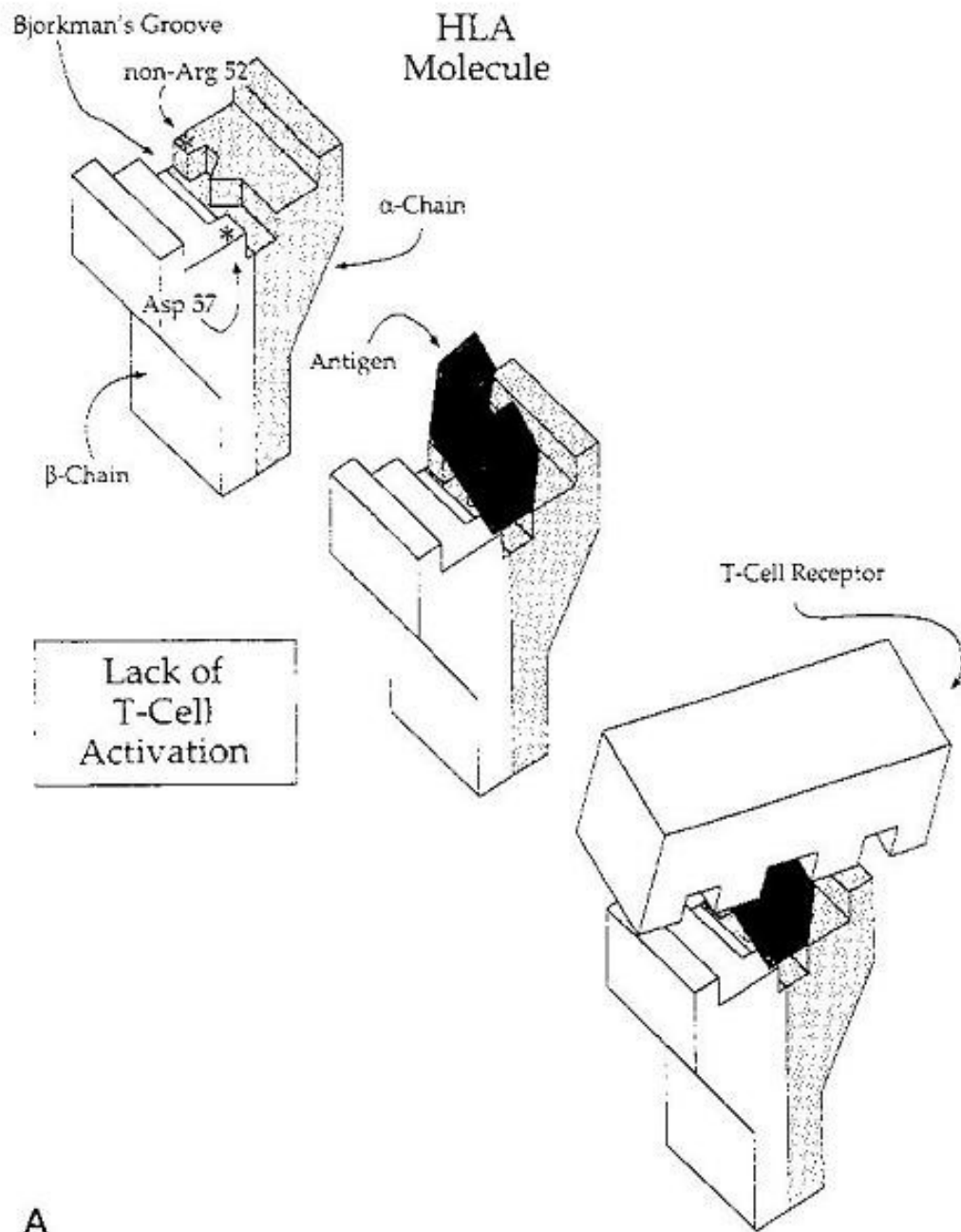
İnsülin Salınımı

Proposed Scheme of Natural History of Beta-Cell Defect



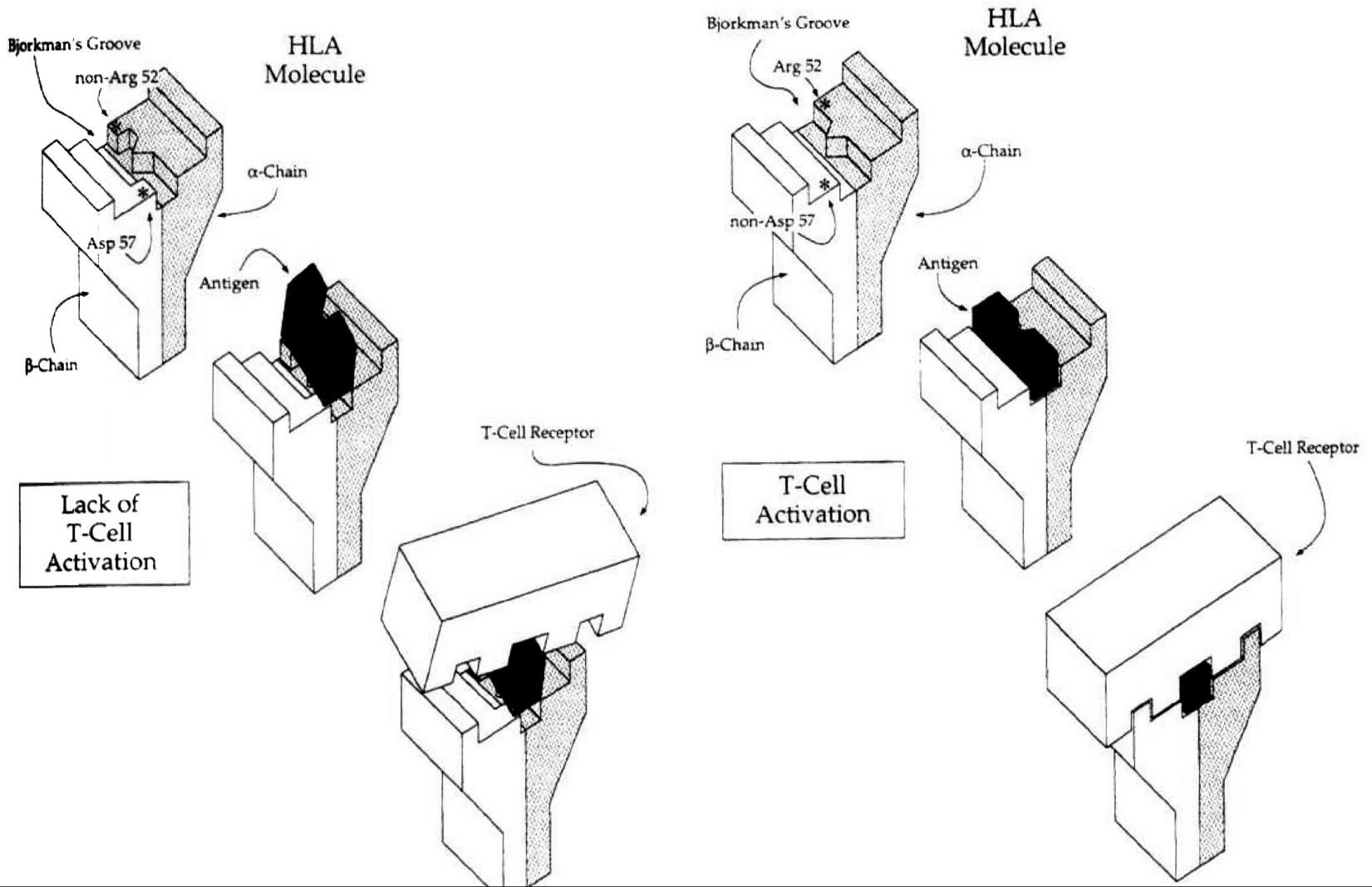
Etiyoloji, Patogenez

- Pankreas adacık hücreleri otoimmün harabiyete uğrar
- Belli HLA tiplerinde yatkınlık artar, öz DR3 ve DR4
- DR3 ve DR4 birlikte bulunursa tip 1 DM gelişme riski 7-10 kat artar
- D bölgesinde LMP2 ve LMP7 genleri yatkınlığı arttırıyor



A

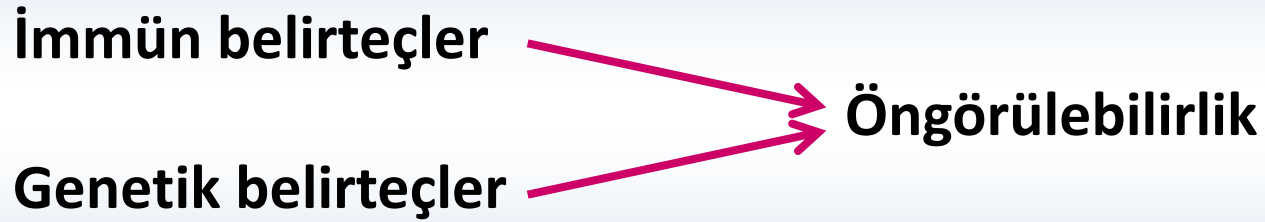
B



- 6. ve 11. kromozomlar üzerinde bulunan, HLA DQ beta ve alfa zinciri ile ilişkili bulunanlar en önemli göstergelerdendir
- HLA DQ beta zincirinde 57. pozisyonda aspartik asitin homozigot yokluğu tip 1 DM riskini 100 kat artırır
- Heterozigot aspartik asit yokluğunda risk daha az ancak homozigot taşıyıcılara göre daha fazla
- HLA DQ alfa zincirinde 52. pozisyonda arginin olması tip 1 DM yatkınlığını artırır
- Her iki nokta HLA molekülü için kritik nokta; T hücre res antijen sunumuna izin verir veya engeller

Öngörülebilme ve Önleme

Tek bir belirteç veya test yoktur



- Kesin önleme tedavisi yok
- Olguların çoğu sporadik ve aile öyküsü olmayanlar



Etik Sorunlar

Öngörülebilme ve Önleme

Tip 1 DM'lu olguların 1. derece akrabalarında yapılan çalışmalar

Adacık hücre

GAD

IA2

İnsülin



İV glukozaya ilk faz insülin cevabının düşük olması (< %5)



Tip 1 DM öngörülebilirliğini artırır

Patofizyoloji	İnsülin Etkileri	
	Yüksek plazma insülin (tokluk)	Düşük plazma insülin (açlık)
Karaciğer	<ul style="list-style-type: none"> Glukoz alımı Glikojen sentezi Glukoneogenez yokluğu Lipogenezis Ketogenez yokluğu 	<ul style="list-style-type: none"> Glukoz yapımı Glikogenolizis Glukoneogenezis Lipogenezis yokluğu Ketogenezis
Kas	<ul style="list-style-type: none"> Glukoz alımı Glukoz oksidasyonu Glikojen sentezi Protein sentezi 	<ul style="list-style-type: none"> Glukoz uptake yokluğu Yağ asiti ve keton oksidasyonu Glikogenolysis Proteolizis ve amino asit salınımı
Yağ dokusu	<ul style="list-style-type: none"> Glukoz alımı Lipid sentezi Trigliserid alımı 	<ul style="list-style-type: none"> Glukoz uptake yokluğu Lipolysis ve YA salınımı Trigliserid alım yokluğu

Patofizyoloji

İnsülin



- Karbonhidratlar
- Lipidler
- Proteinler



- Sentezlenir
- Depolanır
- Yıkımları durur

Patofizyoloji

Karaciğer insüline yağ ve kas dokusuna göre daha hassastır

İnsülin ↓

- Periferik dokularda glukoz kullanılamaz
- Glikogenoliz ve glukoneogenez çalışmaz

Toklukta hiperglisemi



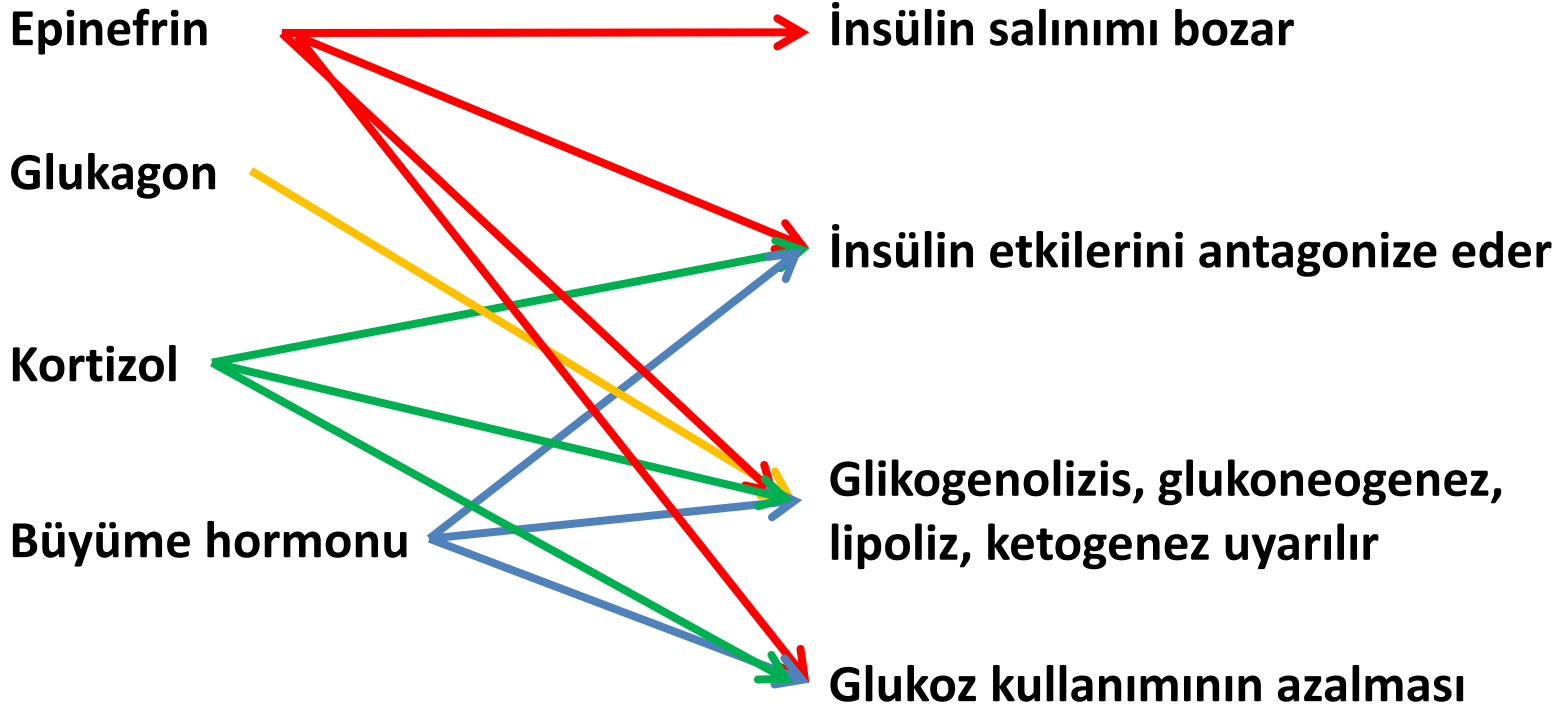
İnsülin ↓↓

- Periferik dokularda glukoz kullanılamaz
- Glikogenoliz ve glukoneogenez çalışır

Açlıkta hiperglisemi

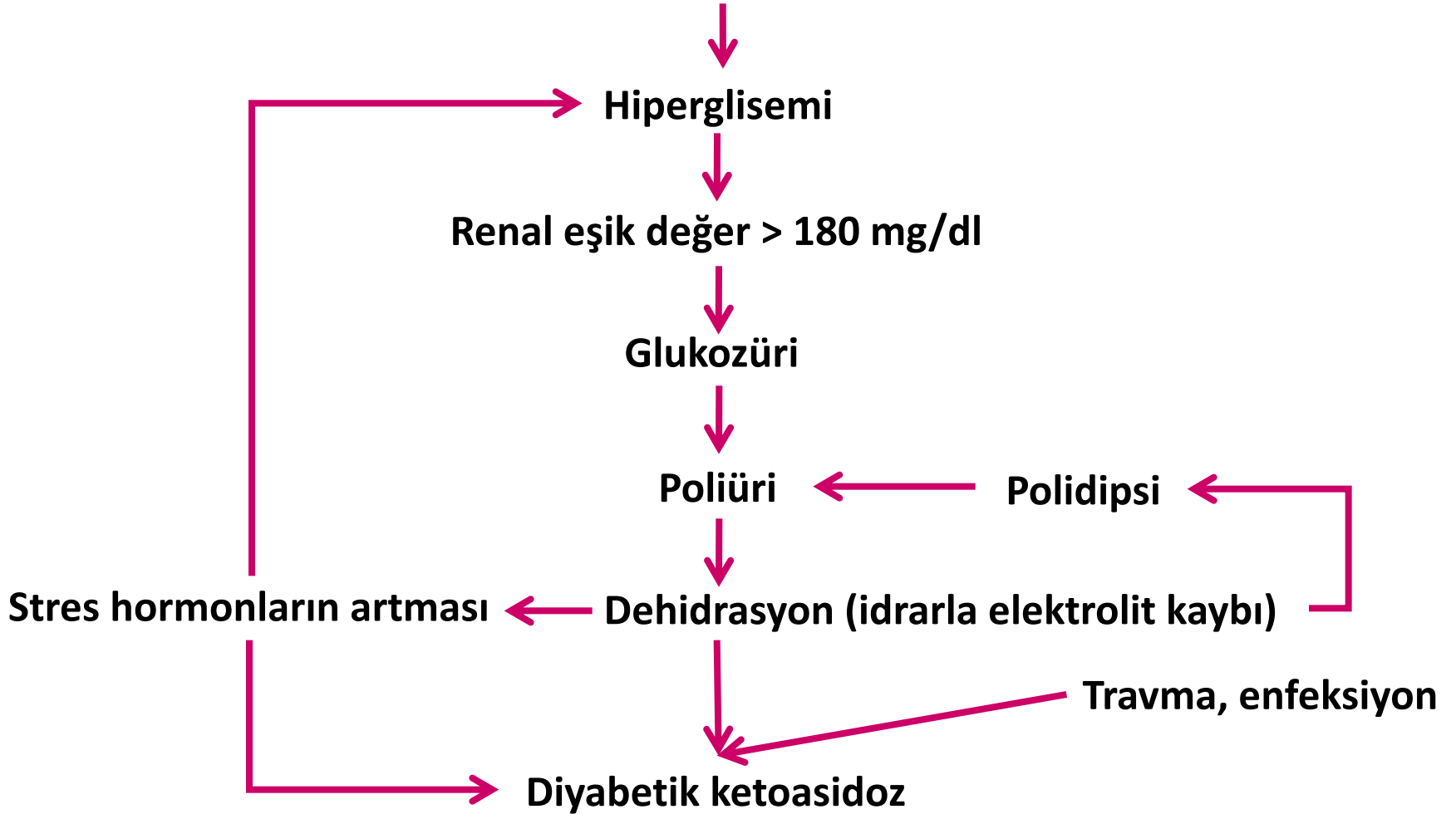
Patofizyoloji

Kounter reglatuvar (stres)hormonlar → Metabolik bozulmayı arttırıyor



Patofizyoloji

İlerleyici insülin eksikliği



Patofizyoloji

İnsulin eksikliği

Glukagon fazlalığı

+

Serbest YA

Keton yapımı

Betahidroksibütirat
Asetoasetat

Periferik kullanım ve renal atılım kapasitesini geçer

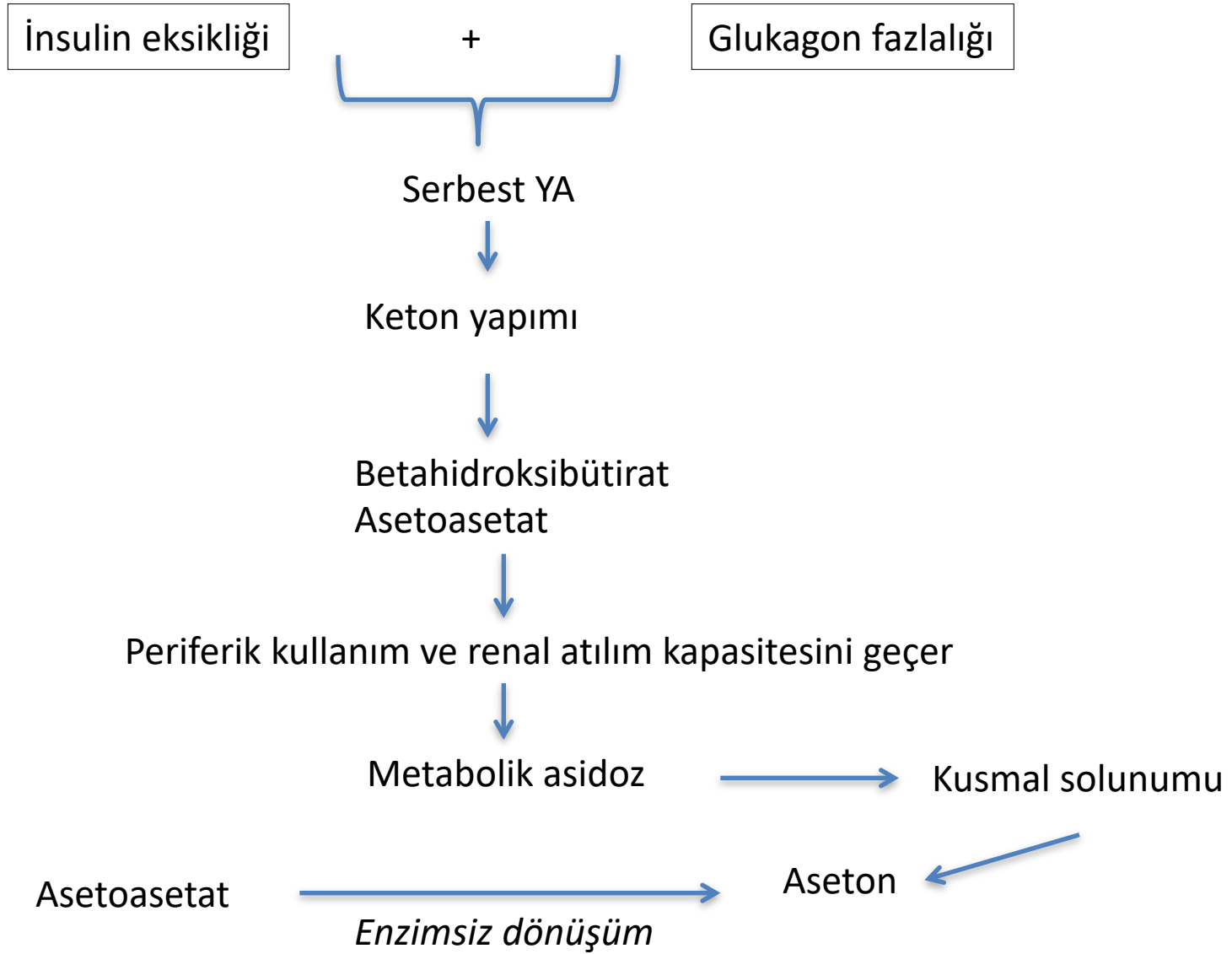
Metabolik asidoz

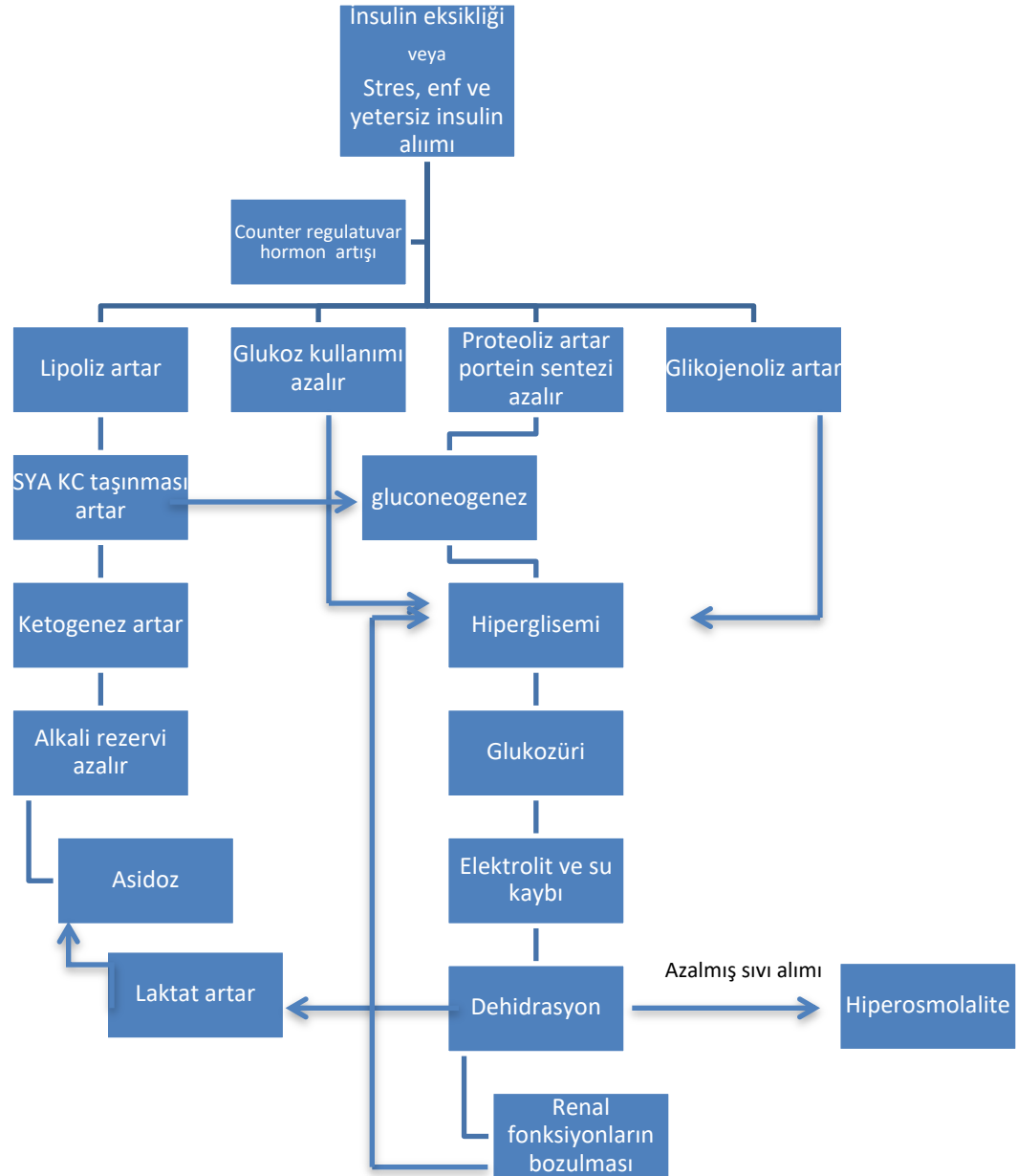
Kusmal solunumu

Asetoasetat

Aseton

Enzimsiz dönüşüm





DKA patofizyoloji

Patofizyoloji

İlerleyici hiperglisemi



Hiperosmolalite



Bilinç bozukluğu

Klinik

- **Poliüri**
- **Polidipsi**
- **Polifaji**
- **Ağırlık kaybı**
- **Polijenik deri enfeksiyonları ve kandidal vajinitis**
- **Ketoasidozis ilk başvuru şekli çoğunda (%25)**

Tanı

- **DM semptomları olanlarda**
 - Poliüri
 - Polidipsi
 - Ağırlık artışında azalma, ağırlık kaybı iştah artışı ile birlikte
- **Geçici veya inatçı glukozürisi olanlar**
- **Metabolik asidoz klinik bulguları olanlar**

Tanı

- **Hiperglisemi**
 - Rastlantısal kan şekeri >200 mg/dl
 - AKŞ >126 mg/dl
 - TKŞ >200 mg/dl
- **Glukozüri, ketonüri ile birlikte veya değil**
- **Klasik semptomlar glukozüri ve hiperglisemi ile birlikte ise OGTT kontrendikedir**
- **Renal glukozüri yapan durumlardan ayırt edilmeli**
 - **Renal tubuler bozukluklar**
 - Fankoni send
 - İzole konjenital
 - Ağır metal zehirlenmeleri
 - Doğuştan metabolik hast (sistinozis)

Diabetik Ketoasidozis

- 5 yaşından önce daha sık
- İlk bulgular
 - Kusma, çok idrar yapma, sıvı kaybı, taşikardi, taşipne
- Sonrasında
 - Kussmaul solunumu ile birlikte asidoz
 - Karın ağrısı ve hassasiyet a appendisit benzeyebilir
 - Hiperosmolalitenin artması ile bilinç bozukluğu, koma

Diabetik Ketoasidozis Laboratuvar Bulguları

- **Glukozüri, ketonüri**
- **Hiperglisemi, ketonemi**
- **Metabolik asidoz**
- **Lökositoz**
- **Amilaz artabilir**

Diabetik Ketoasidoz

- Glukoz $>200\text{mg/dl}$
- Ketonemi
- Asidoz ($\text{pH} < 7,30$; bikarbonat $< 15\text{mEq/L}$)
- Glukozüri, ketonüri

Kısmen tedavi edilmiş

Beslenmemiş (karbonhidrat almamış veya az almış) çocuklarda kan şekeri hafif yükselmiş olb



Öglisemik ketoasidoz

Diabetik Ketoasidoz Tedavi Basamakları

- **Kliniği değerlendir ve tanıyı kesinleştir**
 - **Sıvı kaybı derecesini belirle**
 - %5 kuru mukoz membranlar, deri turgorunun azalması
 - %10 kapiller geri dolum zamanı 2 sn veya daha fazla, çökük göz
 - %15 + şok, nabız yavaşlaması
 - En az %5 SK
 - Kapiller geri dolum zamanının uzaması (normali 1,5 -2 sn'nin altıdır)
 - Deri turgorunun bozulması
 - hiperpne
 - En az % 10 SK
 - Zayıf palpe edilemeyen periferik nabız, hipotans, oligüri
 - Genellikle %10 SK olarak değerlendirilir
 - **Asidoz bulguları**
 - Hiperventilasyon
 - **Bilinç düzeyinin değerlendirilmesi**

Ketoasidoz Tedavi Basamakları

Laboratuvar

- Kan glukozu
- Elektrolitler
- Asit baz durumu: PH, HCO₃
- *İdrar mikroskopisi*
- *Akc grafisi*
- *Kan kültürü*
- *EKG*

Ketoasidoz Tedavi Basamakları

Yoğun bakım veya benzer koşullara sahip

- **PH <7,00**
- **Yaş <5 y**
- **Bilinç kaybı**
- **Kan glukozu > 1000 mg/dl**

Ketoasidoz Tedavi Basamakları

- **IV sıvı**
 - 10-20 ml/kg SF 1 saatte
- **Hastayı tekrar değerlendir**
 - Gecikmiş tanı
 - Enfeksiyon
 - Hasta ile uyumsuz
 - Travma

Ketoasidoz Tedavi Basamakları

- **IV sıvı = idame + defisit/2**
- **Defisit = % DHx VA (kg)**

DKA Sıvı Tedavisi

İdame sıvı

10 kg	100 cc/kg/gün
10-20	1000 + 50 cc/kg/gün
20 kg üzeri	1500 + 20 cc/kg/gün

Kayıp sıvı;ml /kg/sıvı (70ml/kg →30-100ml/kg)

1. derece	2. derece	3. derece
30-50	60-90	100

Toplam sıvı; (idame sıvı + kayıp/2 – yükleme) / 23 saat

2. ve 3. derece SK yüklemeden düşürülür, şokta düşürülmez

DKA Sıvı Tedavisi


$$\text{Düzeltilmiş Na} = \text{Na} + \frac{1,6 \text{ K\text{Ş}} - 100}{100}$$

En az ilk 4-6 saat SF verilmelidir

Düzeltilmiş Na (mmol/L)	Sıvı Na içeriği (mmol/L)
>150	75 (%0,45; 1/2 SF)
140-150	110 (%0,64; 2/3 SF)
<140	154 (%0,9; SF)

DKA

Anyon açığı = $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) = 12 \pm 2 \text{ mmol/L}$

DKA anyon açığı  20-30 mmol/L

Anyon açığı > 35 mmol/L  DKA + laktik asidoz

Etkili osmolalite = (mOsm/kg) $2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \text{glukoz} / 18$

DKA / İnsülin Tedavisi

**İnsülin tedavisine tedavinin 1. veya 2. saatinde başlanır
(intravasküler hacim artışı sağlandıktan sonra)**

0,05-0,1 U/kg/saat infüzyon



100 cc SF içine 4 saatlik kristalize insülin

Kan şekeri düşüş hızı >70-90 mg/dl



İnfüzyonu %20-30 azalt

İnsülin dozunun azaltılmasına
rağmen KŞ düşüşü hızlı



%10-12,5'luk dextroz

Ketoasidoz düzelince



SC Regüler ins 0,2-0,4 U/kg/doz, 6 saatte

- En uygun zaman yemek zamanından hemen önce
- Çok kısa etkili ins inf kesilmeden 15-30 dk önce
- Kısa etkili ins inf kesilmeden 1-2 saat önce

DKA

Potasyum

Asidoz

Plazma osmolalitesinin artışı

Glikojenolizis

Proteolizis

Hücre içindeki
K dışarı çıkar

İnsülin potasyumun hücre içine girişini arttırır.

DKA/K Tedavisi

Serum K konsantrasyonundan bağımsız olarak sıvıya eklenmeli

Hipokalemik ise sıvı tedavisinin başında ve ins ted  20 mmol/L başlanmadan verilebilir

İlk sıvı tedavisinden sonra insülin tedavisi ile birlikte başla

 40 mmol/L  60 mmol/L

En fazla IV K dozu  0,5 mmol/kg/saat

Potasyum fosfat 20 mmol/L + potasyum klorür 20 mmol/L

EKG

T düzleşmesi, QT genişlemesi, U dalgalarının görülmesi → hipokalemi

Uzun sivri, simetrik T dalgaları, QT intervalinin kısalması → hiperkalemi

DKA/Fosfat Tedavisi

Hücre içi fosfat kaybı → Osmotik diürez
İnsülin fosfatın hücre içine girişini arttırır

Besin alımı sağlanmadan IV sıvı tedavisi >24 saat klinik olarak
fosfat eksikliği olur



Potasyum fosfat olarak verilebilir

Fosfat tedavisi → Hipokalsemi

Ketoasidoz Tedavi Basamakları

● Bikarbonat tedavi endikasyonları

– Hayatı tehdit

eden hiperkalemi



40 mEq/m² NaHCO₃

1/3, 1/2 saatte

2/3 24 saatte veya

2 saatte

İnatçı asidoz : Yetersiz resusitasyon- insülin veya sepsis

Ciddi asidoz : Kardiak kontraktilite bozular vazodilatasyon

gelişir → Bikarbonat tedavisi

Bikarbonat Tedavisinin Zararları

- SSS asidoz artışı
($\text{HCO}_3^- + \text{H} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{CO}_2$ kan beyin bariyerini aşar)
- Hipokalemi ve iyonize Ca azalması
- Osmolar yükte artış
- Doku hipoksisi
(O_2 dissosiasyon eğrisini sola kaydırarak O_2 verilişini azaltır)

DKA Tedavisinin Amaçları

- **Sıvı kaybını düzelt**
- **Asidozu düzelt ve ketozisi durdur**
- **Kan şekerini normale yaklaştır**
- **Tedavi komplikasyonlarını önle**
- **Precipite eden nedeni bul ve tedavi et**

Diyabetik Ketoasidoz Tedavisinde Altın Kurallar

1. Defisit tedavisi 48 saat içinde verilmeli
2. Kan şekeri düşerken serum Na yükselmeli
3. Kan şekeri düşüş hızı saatte 70-90 mg/dl geçmemeli
4. Verilen sıvı miktarı 4L/m²/günü geçmemeli

Beyin Ödemi

- **%0,4-1; yüksek mortalite ve morbidite**
- **Genellikle ilk 24 saat içinde çocuk iyileşiyor gibi görünürken ortaya çıkar.**
- **Mortalite %20**
- **DM'lu çocukların ölüm nedenlerinin yarısını oluşturuyor**
- **Hayatta kalanların yaklaşık 1/4'ünde kalıcı nörolojik sekel**

Beyin Ödemi

- **Baş ağrısı, bradikardi**
- **Nörolojik durumda deęişiklik**
- **Özel nörolojik bulgu (kraniyal sinir paralizi)**
- **Kan basıncında yükselme, O₂ saturasyonunda azalma**
- **Konvulsiyon, papilodemi, respiratuvar arrest**

Beyin Ödemi


Tedavi

- Mannitol 1 g/kg 20 dakikada (%20'lik solüsyondan 5 ml/kg) IV
- Rehidrasyon sıvısını yarıya indir.
- Başını yukarı kaldır.
- Yoğun bakım
- Mannitol 0,25 g/kg/saat IV infüzyon
- Kranial görüntüleme stabil hale gelince

Nonketotik Hiperosmolar Koma

- **Hiperglisemi >600 mg/dl**
- **Venöz PH>7,25, arteriyal PH>7,30**
- **Serum bikarbonatı>15mmol/L**
- **Serum Osm >320 mOsm/kg**
- **Ketozis yok veya hafif**
- **Ciddi dehidratasyon**
- **Bilinç kaybı**
- **Koma**
- **Nörolojik bulgular; konvulsiyon, hipertermi, hemiparezi, pozitif babinski**

Olgu;YK

- 7 yaşında 
- Çok su içme idrar yapma son 3 aydır
- Bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı

Olgu, YK

Fizik Bakı

- **VA: 25 kg**
- **Genel durum kötü, bilinç bulanık, Kussmaul sol, nefeste aseton kokusu, ağız mukozası kuru, göz küreleri çökük, turgor tonus azalmış, kapiller geri dolum zamanı 2 sn'nin üstünde**
- **KTA: 120 /dk; SS: 40 /dk; TA: 80/40 mmHg**

Olgu;YK

● Kan biokimyası

- Glukoz: 540 mg/dl
- Na: 130 mmol/L
- K: 3,5 mmol/L
- Cl: 98 mmol/L

● Kan gazları

- Kan PH: 7,0
- PCO₂: 30 mmHg
- HCO₃: 8 mmol/L

● Hemogram

- Hb: 13 gr/dl
- BK: 20 000

● TİT

- Glukoz +++
- Keton +++

Etkili osmolalite: 311mOsm/kg

Olgu;YK

Klasik DM Bulguları

Sıvı kaybı + Metabolik asidoz + Hiperglisemi



Nefeste aseton kokusu



Diyabetik ketoasidoz

Olgu,YK

VA: 25 kg

1. saat

20 cc/kg SF  25 x 20 = 500 cc/saat

2. saat

Sıvı tedavisi



$$\text{İdame} = 1500 + (5 \times 20) = 1600$$

$$\text{Kayıp} = 90 \times 25 = 2250$$

$$1600 + 2250 / 2 = 2725$$

$$2725 - 500 \text{ cc} = 2225 \text{cc} / 23 \text{ saat}$$

İnsülin tedavisi



$$0,1 \text{ U/kg/saat}$$

$$2,5 \text{ U/saat}$$

$$100 \text{ cc SF içinde } 10 \text{ U} / 4 \text{ saatte}$$

Olgu,YK

$$\begin{aligned}\text{Düzeltilmiş Na} &= \text{Na} + \frac{1,6 \text{ K\text{Ş}} - 100}{100} \\ &= 130 + \frac{1,6 \times 540 - 100}{100} = 137,64 \text{ mmol/l}\end{aligned}$$

2,225 cc SF %5 dekstroz

Olgu, YK

		1.saat	2.saat	3.saat	4.saat	5.saat	6.saat	7.saat	8.saat
Glukoz mg/dl	540	400	360	310	270	180	150	200	250
dNa mmol/L	137	140	140	142		145	146	147	148
K mmol/L	5,2	4,5		3		3,8		4	4,1
PH	7,0	7,10		7,10		7,20		7,22	7,36
HCO ₃ mmol/l	8	9		10		11		12	15
Ted /sıvı	20 cc/kg SF	İdame+ SK/2 SF %5Dx	→	İdame +SK/2 SF %5Dx	→	→	İdame+ SK/2 2/3SF %10Dx	→	Ağızdan beslenme
K	40 mmol/L	→	→	→	→	→	→	→	→
İns		0,1 U/kg saat 100ccSF içinde	→	→	→	0,05 U/kg/ saat	→	→	0,3 U/kg/doz SC

Asidoz Sonrası Dönem

- **Hızlı etkili insülin (regüler insülin)**
 - **0,2 - 0,4 U/kg 6 - 8 saatte bir SC 1 - 2 gün**
 - **Orta ve hızlı etkili insülin kombinasyonları**
 - **Uzun ve hızlı etkili insülin kombinasyonları**
 - **Uzun ve çok hızlı insülin kombinasyonları**
 - **Orta ve çok hızlı etkili insülin**

Olgu, YK

27 kg

0,3 U/kg doz

6 saatte bir



Yoğun insülin tedavisi

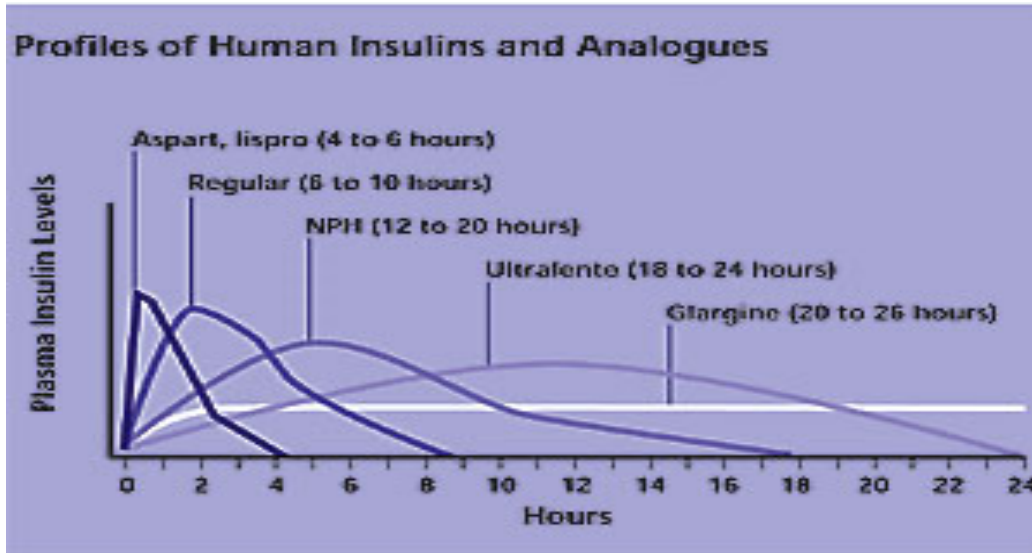
Öğün önceleri çok kısa etkililer

Günde tek veya iki doz uzun etkililer

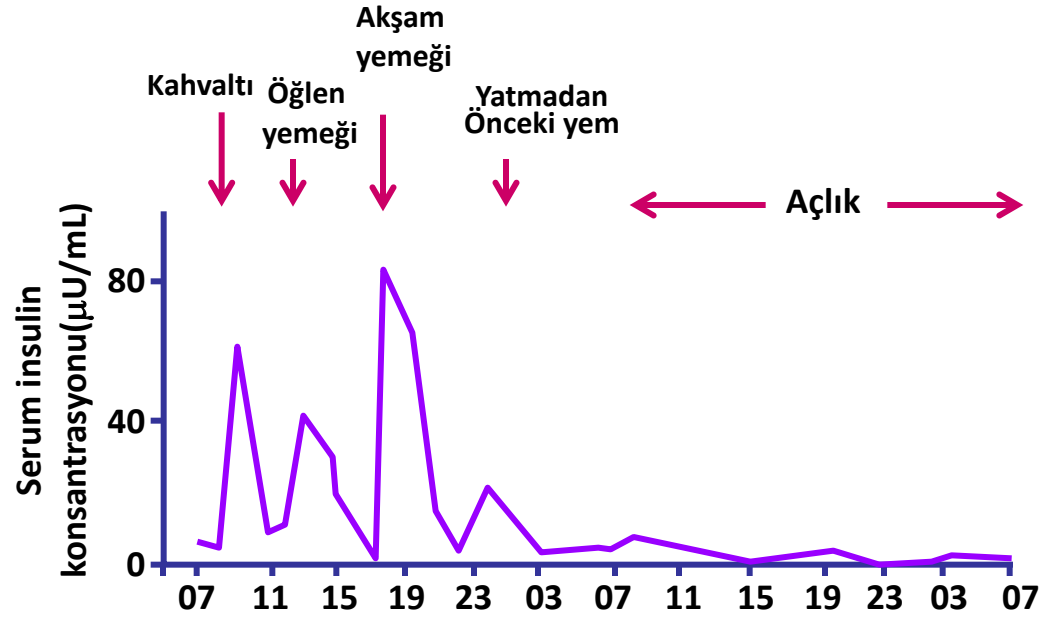


İnsülinler

Cins	Etki başlama (saat)	Doruk etki (saat)	Etki süresi (saat)
Hızlı etkili (lispro, aspartat, glulizin)	0,25-0,50	0,5-1	3-5
Kısa etkili (regüler)	0,5-1	2-4	4-8
Orta etkili (NPH)	2-4	4-10	12-18
Uzun etkili (detemir, glargin....)	2-4	-	18-24



Normal insülin salınımı



Olgu

VA: 27 kg

Aldığı insülin dozu 32 U/gün
0,74 U/kg/gün

Sabah	Öğlen	Akşam
8 U LV		8 LV
5 U NR	6 NR	5 NR

Kontrol Yöntemleri

İnsülin



Beslenme

Egzersiz



SAĞLIKLI BESLENME PİRAMİDİ

Katı ve Sıvı Yağlar,
Tatlılar

Süt, Yoğurt ve
Peynir Grubu
2-3 Servis

Sebze Grubu
3-5 Servis

Aşağıda belirtilen semboller
grafikte yağ ve şeker eklenmiş veya
içeren gıda maddelerini temsil
etmektedir
● Doğal olarak yağ içeren veya eklenen
▽ Şeker eklenen

Et, Sakatat, Balık
Baklagiller, Yumurta,
kuruyemiş Grubu
2-3 Servis

Meyva Grubu
2-4 Servis

Ekmek, Pirinç
MAKARNA
6-11 Servis



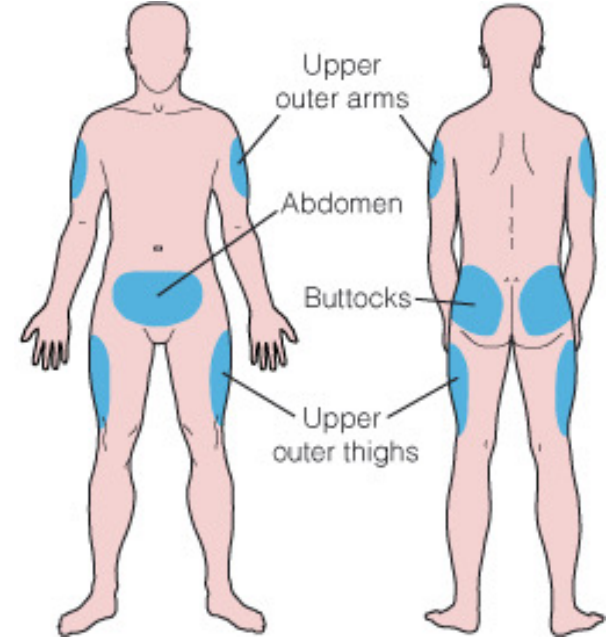
Kontrol Yöntemleri

● Günlük insülin enjeksiyonları

- Bazal insülin – uzun ve orta etkili insülinler
- Öğün öncesi insülin – kısa ve çok kısa etkili insülinler

● İnsülin pompa tedavisi

- Sürekli insülin verimi
- Bir insülin tipi bazal ve bolus insülin için kullanılır



Kontrolde Olmak

- Kan şekerlerini normallerde tutmak
- AKŞ <100 mg/dl
- Tokluk kan şekeri <140 mg/dl

Kan şekeri = 80-180 mg/dl

Diyabetik Hedefler

- 80 mg/dL - 130 mg/dL yemeklerden önce
- 110 mg/dL - 150 mg/dL yatmadan önce

Hipoglisemilere yol açmayacak normale en yakın HbA1c düzeyi

Bütün yaş gruplarında HbA1c <%7,5

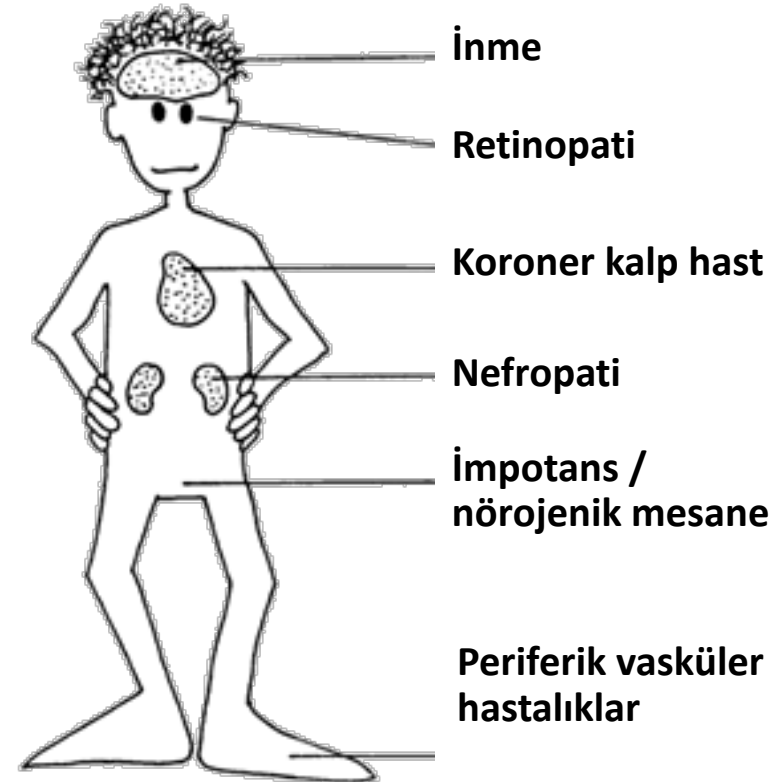
Balayı Dönemi

İnsülin ihtiyacı 0,5 U kg/günün altına düşmesi ile

Diyabet Kontrolünün Önemi – Diyabet Komplikasyonları

Uzun dönem vasküler komplikasyonlar

- **Retinopati**
 - Görme boz, körlük
- **Nefropati**
 - Böbrek yetmezliği, hipertansiyon
- **Nöropati**
 - Ağrı, parestezi, kas güçsüzlüğü, otonomik disfonksiyon
- **Makrovasküler komplikasyonlar**
 - Koroner kalp hastalığı
 - Periferik vasküler hastalık
 - Makrovasküler hastalığa bağlı felç



Yenilikler

- **Sürekli glukoz monitorize eden sistem (SGMS)**
 - İnterstisiyel sıvı glukozunu her 1-20 dk da bir ölçer
 - Çok pahalı ve sigorta karşılamıyor
- **Kapalı döngü– insülin pompası-SGMS**
 - Kan şekerini algılar, ins pompasına iletir, ins inf ayarlanır

Sonuç

- **Tip 1 DM, mutlak insülin yetmezliği ile sonuçlanan bir bozukluktur.**
- **İnsidansı dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır.**
- **Klasik bulgularının tanınması tanı gecikmesini engeller.**
- **Tanı gecikir ve tedavi edilmez ise diyabetik ketoasidoz kaçınılmaz sonudur. Diyabetik ketoasidoz acil ve doğru tedavi gerektirir.**