

Çocuklarda Endokrinolojik Aciller Serisi (1)

Diyabetik Ketoasidoz

Halil Sağlam*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Yrd.Doç.Dr.

I. Giriş

Tip 1 diyabetin akut, ciddi bir metabolik komplikasyonu olan ve insülin yetersizliği temelinde insülin karşıtı hormonların artmış etkilerine bağlı olarak oluşan diyabetik ketoasidoz (DKA) özellikle tip 1 diyabetli çocuklarda sıkça karşılaşılan bir durumdur (1-5). Tip 1 diyabetli hastaların %15-67'sinde ilk tanı sırasında DKA mevcuttur. Önceden tanı konmuş hastalarda hastaneye yatışı gerektiren DKA ataklarının oranı yılda hasta başına ~%1-10'dur. Ayrıca, tanı sırasında tip 2 diyabetli pediatrik olguların %33'ü ketonüriye ve %5-10'u da diyabetik ketoasidoza sahiptir. Diyabetle ilgilenen sağlık ekibi sayısının artmasıyla sıklığında son zamanlarda azalma olduğu dikkat çekmektedir (1-10).

Tedavi yaklaşımlarının iyileşmiş olmasına karşın, DKA tip 1 diyabetlilerde en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. DKA'lı olguların %0.3-2'sinde beyin ödemi tablosu gelişir. Ayrıca DKA çocukluk çağı diyabet ölümlerinin üçte ikisinden sorumludur ve bu ölümlerin çoğunun (%57-87) nedeni beyin ödemidir (11-14). Diğer olası morbidite ve mortalite nedenleri arasında hipokalemi, hiperkalemi, hipoglisemi, beyin ödemi dışındaki santral sinir sistemi komplikasyonları (hematom, tromboz, sepsis ve rinoserebralmukormikoz gibi enfeksiyonlar), aspirasyon pnömonisi, erişkin respiratuvar distres sendromu, akciğer ödemi, pnömomediastinum ve rabdomiyoliz sayılabilir (15-20).

Bu nedenle tedavi yaklaşımındaki asıl hedef, diyabet tanısını erken koymak ve izlenen hastalarla yakın iletişim içerisinde bulunularak DKA'yı önlemek olmalıdır. Başka bir ifadeyle, DKA'ya bağlı ölümler önlenemez ölümlerdir (21-26).

DKA genellikle aşağıdaki özelliklerle karşımıza çıkar (1-5):

- Hiperglisemi:** Genellikle kan glukozu >200 mg/dl
- Ketonemi:** Toplam ketonlar (β -hidroksibütirat [β OHB] + asetoasetat [AA]) > 3 mmol/l
- Asidoz:** Kan pH'sı <7.3 veya serum bikarbonatı <15 meq/l
- Hiperozmolar dehidratasyon:** Serum ozmolalitesi >320 mmol/l

II. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı akut karın (apendisit), saf laktik asidoz (kan laktatı >7 mmol/l), salisilat alımı ve nonketotik hiperozmolar komayı içerir. Daha önceden tanı konan tip 1 diyabetli bir hasta şuurlu bu-

lanıklığıyla karşımıza çıktığında ayırıcı tanıda ya hiperglisemi ya da hipoglisemi vardır. Hipernatremi ve asidozla seyreden ağır gastroenterit nadiren ketoasidozla bir arada olabilir. Bu duruma hiperglisemi ve ketoz eşlik edebilir ve birkaç dozluk geçici insülin tedavisi gerektirebilir. Aspirin, diazoksit, salbutamol, steroidler, tiyazid diüretikler ve L-asparajinaz gibi bazı ilaçlar da hiperglisemiye ve diyabetik olmayan geçici ketoasidoza yol açabilir (1-5, 27-31).

Buna karşılık DKA nadiren normale yakın glukoz düzeyleriyle de karşımıza çıkabilir (öglisemik ketoasidoz) (2). Sürekli insülin tedavisine eşlik eden kusma ve yetersiz beslenme bu durumu tetikler. Hiperozmolar nonketotik koma çok küçük çocuklarda, Down sendromlu veya ağır gelişme geriliği olan çocuklarda ve tip 2 diyabetli adolesanlarda oluşabilir; morbidite ve mortalitesi yüksektir.

III. Fizyopatoloji ve Klinik Bulgular

DKA'daki metabolik bozuklukların temelinde mutlak veya kısmi insülin eksikliği yatar. 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 kaybına neden olur (1-5).

Anabolik bir hormon olan insülin beslenmeyle birlikte salınır. İnsülinin temel görevi glukozun hücre içerisine girişini sağlamaktır. Beta hücrelerinin harabiyeti belli bir orana geldiğinde insülin eksikliğinin etkileri görülmeye başlar. Glukoz kanda yüksek olmasına karşın hücre içerisine giremeyince, her ne kadar kanda hiperglisemi olsa da, hücre içerisinde hipoglisemi egemendir. Hücre içerisindeki hipogliseminin üstesinden gelinebilmesi için organizmada insülin karşıtı hormonlar devreye girerek etkilerini artırır ve organizmada insülin eksikliği ve insülin karşıtı hormonların etkilerine sekonder olarak katabolik bir durum egemen olmaya başlar. Bu hormonların sergilediği başlıca etkiler şunlardır (1-5):

-Katekolaminler ve glukagon; glikojenoliz ve glukoneogenez

yoluyla hepatik glukoz üretimini, dolayısıyla da kan glukozunu artırır.

-Katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu insülinin etkisini antagonize ederek periferik glukoz kullanımını bozar, glukoneogenez ve ketogenez artırır.

-Katekolaminler, glukagon ve büyüme hormonu lipoliz yoluyla yağ asitlerini serbestleştirir.

-Glukagon; beta-hidroksibütirat ve asetoasetik asit organik asitlerinin birikmesiyle ketogenez tetikler.

Tüm bu etkiler insülin eksikliğine bağlı oluşan hiperglisemiye daha da ağırlaştırır, hipertrigliseridemi ve serbest yağ asidi artışı kaçınılmazdır. Böbrek eşiği olan 180 mg/dl aşıldığında ozmotik diüzeze bağlı poliüri ve sonrasında polidipsi oluşur. Ozmotik diürez elektrolit (sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfat ve magnezyum) kaybına neden olur. Kusma meydana gelir ve nihayetinde dehidratasyon gelişerek hızla ilerler. Hiperglisemiye sekonder görme bozuklukları olabilir. Biriken organik asitlere (asetoasetik asit ve beta-hidroksibütirik asit) ilaveten perfüzyon bozukluğuna veya sepsise sekonder laktik asidoz nedeniyle metabolik asidoz gelişir. Glukozun hücreler tarafından kullanılmak yerine idrarla kaybedilmesi ve insülin eksikliğiyle birlikte insülin karşıtı hormonların katabolizmayı hızlandırması nedeniyle yemek yemede artış olmasına karşın kilo kaybı oluşur (1-5).

Tüm bu belirtiler genellikle tanıdan önceki 4-8 hafta içerisinde ortaya çıkmaya başlar. Bazı hastalarda belirtilen tanıdan önceki birkaç güne kadar, eski tanıli diyabetlilerde ise birkaç saat öncesine kadar fark edilmeyebilir. Küçük çocuklarda klinik ve metabolik göstergeler genellikle daha ağır olup tablo daha hızlı gelişir. Ketoasidozun başlıca klinik belirtileri şunlardır (1-5):

-Dehidratasyon belirtileri: kapiller dolum zamanının gecikmesi, kan basıncı ve nabızda postürle ilişkili değişiklikler, mukozalarda kuruma

-Asidoz belirtileri: karbon dioksiti atmak için gerçekleştirilen iç çeker tarzda derin solunum (Kussmaul), nefes darlığı, yardımcı solunum kaslarının yorulmasına bağlı göğüs ağrısı

-Kusma, dehidratasyon ve hiperozmolaritenin sonuçları: pankreatiti veya akut cerrahi batını taklit eden karın ağrısı

-Karşı düzenleyici hormon salınımının sonuçları: 15000-20000/mm³'e kadar yükselmiş lökosit sayısı

-Hiperozmolarite belirtileri: ilerleyici hiperozmolaritenin derecesi ile ilişkili ilerleyici şuur bulanıklığı ve şuur kaybı. Serum ozmolaritesi $\text{mosM/L} = 2 (\text{Na} + \text{K}) \text{ meq/L} + \text{glukoz (mg/dl)} / 18 + \text{BUN} / 2.8 \text{ (mg/dl)}$ formülüyle hesaplanır.

Hastalığın başlangıç aşamasında DKA gelişmeden önce mutlaka yakın insülin eksikliğinin yukarıda sıralanan semptom ve belirtileri genellikle fark edilmemektedir. Bu nedenle, şuur bulanıklığı ile acil servislere getirilen çocuk ve adolesanlarda diyabeti veya diyabetik ketoasidozu ekarte etmek için ivedilikle parmak ucu kan glukoz ölçümleri yapılmalıdır. Grip semptom ve bulgularıyla başvuran bireylere önceki dönemde kilo kaybı veya poliürilerinin olup olmadığı sorulmalıdır. Diyabet tanısını akla getirememesi, tanının gecikmesine ve DKA sıklığının artmasına neden olur. Kusma hemen daima DKA ile ilişkili olduğundan, kusması olan diyabetli hastalarda mutlaka hemen kan glukozu ve idrar/kan ketonu ölçülmelidir (1-5).

Daha önceden diyabet tanısı alan olgularda hastalığın iyi tedavi edilmemesine, araya giren hastalıklara, hastalanılan günlerde tedavide uygun değişiklikler yapılmamasına, fiziksel ve psi-

kolojik strese, insülin pompasının çalışmamasına, bilerek veya unutarak insülin dozlarının atlanmasına (%75) ve hastanın diyabetli olduğunu bildiren tanıtıcı kartlar taşımamasına bağlı olarak DKA gelişir. Buna karşılık yeni tanı konan hastalarda ise genellikle tetikleyici faktör bir enfeksiyondur (32-36).

IV. Tedavi

Tedaviye başlamadan önce DKA'nın şiddeti hafif, orta ya da ağır olarak derecelendirilir (Tablo 1). Bunun nedeni hafif DKA'lı çocukların serviste yakın izlenerek, orta ve ağır DKA'lı çocukların ise mutlaka yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmesi gerekliliğidir (Tablo 2) (37).

a. İlk Yapılacaklar (1-5)

Tanı konduktan sonra ilk yapılacaklar aşağıda sıralanmıştır:

-Hasta mutlaka tartılır ve önceki ağırlığı öğrenilir. Dehidratasyon derecesi ve şuur durumu değerlendirilir.

-Hastanın başında hipoglisemi gelişmesi durumunda girişimde bulunulmak üzere %10 dekstroz bulundurulur. Eğer hipoglisemi gelişirse 2 ml/kg miktarında iv puşe yapılır.

-Tanı konur konmaz damar yolu açılarak 20 ml/kg/saat hızında izotonik sodyum klorür ile iv rehidratasyona hemen başlanır.

-Tüm hastalarda kan basıncı da dahil olmak üzere vital bulgulara bakılır ve hasta monitörize edilir (EKG, "pulse oksimetre"). Klinik gözlemler (özellikle beyin ödemi bulguları), iv ve oral ilaçlar, sıvılar (alınan-çıkarılan-kaybedilen; gastroenterit ve kusma gibi kayıplar ayrıca yerine konur) ve laboratuvar sonuçları tüm tedavi süresince saat başı değerlendirilerek kaydedilir. Hastanın şuurunu açık değilse üriner kateter takılır.

-Hasta başı kan glukoz ölçümü yapılır ve ölçüm 30-60 dakika bir tekrarlanır.

-Glukoz ve keton ölçümü için bir idrar örneği alınır ve idrar çöküşü izlenir.

-Elektrolitler, kan ketonu, kan ozmolaritesi, üre, kreatinin ve venöz pH ve tam kan sayımı için kan örneği alınır. Ozmolarite, elektrolitler, kan ketonu ve venöz kan gazları 2-4 saatte bir izlenir.

-Gerekli kültürler alınır ve enfeksiyon belirtisi veya şüphesi varsa geç kalınmadan ampirik iv antibiyotik tedavisi başlatılır. Tedavinin devamı kültür sonuçlarına göre düzenlenir.

-pH <7.0 olmadıkça bikarbonat verilmez ve bikarbonat bolus tarzında uygulanmaz (kontrendikedir).

Tedaviye mutlaka sıvı replasmanı ile başlanır. Sıvı tedavisi başlatılmadan insülin perfüzyonu başlatılmaz. İnsülin perfüzyonu sıvı tedavisinin başlatılmasından sonraki iki saat içerisinde başlatılmalıdır. Sıvı talimatı verildikten sonra insülin perfüzyonu hesaplamaları yapıp ardından geç kalınmadan insülin tedavisi

Tablo 1: Ketoasidozun derecelendirilmesi.

Parametre	Hafif Ketoasidoz*	Orta Ketoasidoz**	Ağır Ketoasidoz**
Kan glukozu (mg/dl)	< 500	>500	> 500
Ketonemi	< ++	> ++	> ++
Venöz pH	> 7.2	7.1-7.2	< 7.1
Venöz HCO ₃	>10	5-10	<5
Dehidratasyon	< %5	%5-10	> %10

*Koşulların tamamının olması şarttır.

**Koşullardan bir tanesinin bile varlığında Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi zorunludur.

başlatılır. Böylece sıvı replasmanı ve insülin perfüzyonu hasta ağızdan beslenmeye başlayıp subkutan insülin tedavisi başlatılınca kadar eş zamanlı olarak sürdürülür. Ancak tedavinin daha iyi anlaşılması için burada sıvı tedavisi ve insülin tedavisi ayrı ayrı anlatılacaktır. Gerek sıvı replasmanı ve gerekse de insülin perfüzyonu mutlaka infüzyon pompalarıyla yapılmalıdır.

b. Sıvı Tedavisi (1-5)

Yukarıda belirtildiği gibi tedavi 20 ml/kg/saat hızında izotonik sodyum klorür (%0.9 NaCl) ile hemen (acil serviste) başlatılır. Eğer hasta hipovolemik şoktaysa, diğer bir deyişle hipotansiyonu, taşikardisi varsa bu sıvı tekrarlanabilir. Akabinde bundan sonraki sıvılar hesaplanır. Amaç metabolik bozuklukların 24-48 saat içerisinde (24 saatlik sıvı gereksinimi 4000 ml/m²'yi geçmiyorsa 24 saat, 4000 ml/m²'yi geçiyorsa 36-48 saat içerisinde) yavaş bir biçimde düzeltilmesidir. Tedavi sırasında ağızdan beslenme subkutan tedaviye geçilinceye kadar ertelenir. Bu nedenle hastanın hem idame sıvısının (bakınız; kutu), hem de dehidratasyonla kaybettiği sıvıların (defisit sıvısı; Tablo 3) yerine konması gerekmektedir. Kan şekeri <250 mg/dl oluncaya kadar uygulanacak sıvının cinsi izotonik sodyum klorürdür. Kan glukozu <250 mg/dl olunca geriye kalan sıvının yarısı izotonik sodyum klorür, diğer yarısı ise %5-10 dekstroz şeklinde ayarlanır.

24 saatlik idame sıvı hesabı:

İlk 10 kg için	:kg x 100
10-20 kg arası	:1000 + kg x 50
>20 kg	:1500 + kg x 20

(Örnek: 8 kg'lık bir çocuk için: 8 x 100= 800 ml)
(Örnek:18 kg'lık bir çocuk için: 1000 + [8 x 50]= 1400 ml)
(Örnek:45 kg'lık bir çocuk için: 1500+ (25 x 20)=2000 ml)

Hastanın dehidratasyon derecesi biliniyorsa önceki ağırlığıyla o andaki ağırlığının karşılaştırılmasıyla hesaplanır. Örneğin daha önceki ağırlığı 30 kg olan bir çocuk başvurusu sırasında 27 kg olarak tartılmışsa 3 kg'lık kaybı, yani %10 dehidratasyonu vardır. Yine, 20 kg olan bir çocuğun ağırlığı 19 kg olarak bulunmuşsa bu durumda kayıp %5'tir. Eğer daha önceki ağırlık bilinmiyorsa hastanın dehidratasyon derecesi klinik bulgularına göre değerlendirilir (Tablo 3):

Toplam rehidratasyon süresi ilk üçte birlik süre ve geriye kalan üçte ikilik süre olmak üzere iki kısma ayrılır. Yani; rehidratasyon süresi 24 saat ise; ilk 8 saat ve sonraki 16 saat; rehidratasyon süresi 36 saat ise ilk 12 saat ve sonraki 24 saat; rehidratasyon süresi 48 saat olarak planlanıyorsa ilk 16 saat ve sonraki 32 saat şeklinde iki kısma ayrılır. Bu hesaplamalar yapılırken beyin ödemi riski nedeniyle rehidratasyon hızının 4000 ml/m²/24 saat'i geçmemesine ya da tedavinin ilk 4 saati içerisinde verilen sıvının >50 ml/kg'ı geçmemesine dikkat edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. İdame sıvının üçte biri ilk kısımda (ilk 8, 12 veya 16 sa-

atte), geriye kalan üçte ikilik kısmı ise ikinci kısımda (sonraki 16, 24 veya 32 saat içerisinde) verilir. Defisit sıvısının ise yarısı ilk kısımda (ilk 8, 12 veya 16 saatte), geriye kalan yarısı ise ikinci kısımda (sonraki 16, 24 veya 32 saat içerisinde) verilir. Defisit ve idamenin yarısının ilk kısımda, diğer yarısının ise ikinci kısımda verilmesini önerenler de vardır. İnsülin tedavisi anlatıldıktan sonra olgu örneğiyle sıvı tedavisi somutlaştırılacaktır.

c. İnsülin Tedavisi (1-5)

Başvurudan itibaren en geç iki saat içerisinde 0.1U/kg/saat dozunda iv yavaş insülin tedavisi başlatılmalıdır. Yaşları 4 yıldan küçük olan, daha önceden insülin tedavisi almış olan ve hastalığı hafif boyutlarda olan çocuklarda 0.05 U/kg/saat gibi daha düşük dozlarda insülin perfüzyonuna başlanır. İnsülin mutlaka infüzyon pompasıyla uygulanır ve kısa etkili (regüler, kristalize) insülinler kullanılır. Uygulama kolaylığı açısından 1 ml'inde 1 Ü insülin olan (örneğin 50 ml izotonik NaCl içerisinde 50 Ü kristalize insülin olan) bir sıvı hazırlanarak infüzyon pompası yardımıyla uygulanmaya başlanır. Böylece 1 ml/saat hızında uygulama başlatıldığında hastaya saatte 1 Ü insülin, 5 ml/saat hızında uygulama başlatıldığında ise hastaya saatte 5 Ü insülin verilmiş olur.

Saat başı (gerektiğinde yarım saatte bir) kan glukoz ölçümleri yardımıyla glukozun saatte 50-100 mg/dl hızında düşürülmesi

sağlanır. Glukoz arzu edilenden hızlı düşüyorsa insülin infüzyon hızı azaltılır, arzu edilenden yavaş düşüyorsa insülin infüzyon hızı artırılır. Mutlaka ölçülen her kan glukozu değerine göre uygun adım atılmalıdır.

Glukoz düzeyleri düşmeye başlayınca glukoz düzeylerinin hızla düşmesini engellemek ve kan glukoz konsantrasyonlarının 100-200 mg/dl arasında seyretmesini sağlamak amacıyla infüzyona %5-10 dekstroz ilave edilir. Bu aşamada geriye kalan sıvının yarısı izotonik NaCl, diğer yarısı ise %5-10 dekstroz (1/2 SF-1/2 %5-10 dekstroz) şeklinde ayarlanır. Eklenen dekstroz intravenöz insülinle birlikte ketogenezi geri döndürür, hepatik glukoz üretimini durdurur ve periferik glukoz kullanımını kolaylaştırır. Bundan sonraki insülin perfüzyonu sıvıya eklenen dekstrozü tamponlayacak oranda ayarlanır. Bunun için, eklenen dekstroz içerisindeki glukoz hesaplanır ve her 4-5 gram glukoz için 1 Ü insülin ilave edilir. Yani bundan sonraki sıvı 4'e 1 ya da 5'e 1 tamponize insülin-dekstroz karışımı şeklindedir. İnsülin sıvının içerisinde katılabileceği gibi, sıvı israfını önlemek için yine infüzyon pompasıyla ayarlanarak 1/2 SF sıvısının gittiği damar yolundan saplamaya şeklinde ya da üçlü muslukla da verilebilir.

d. Potasyum Tedavisi (1-5)

DKA'lı hastaların toplam vücut potasyumu azalmıştır. Bu kayıp,

Tablo 2. Yoğun Bakım Ünitesine Yatırma Kriterleri.

· pH <7.2
· Yaş <4 yıl
· Bilinç bulanıklığı veya diğer nörolojik semptomlar
· Kan glukozu >500 mg/dl
· Dehidratasyon>%5
· Daha önceden hızlı sıvı uygulaması ve beraberinde kan glukoz düzeylerinde hızlı düşüş
· Düzeltilmiş sodyumun düşük olması
· Bolus bikarbonat uygulaması öyküsü
· Ketonemi >1/8 (++)

Tablo 3. Dehidratasyon derecesinin tahmin edilmesi.

Klinik tablo	Dehidratasyon derecesi
Dehidratasyon bulgusu yok	%5
Dehidratasyon bulguları var*	%10
Vital fonksiyonlarda değişiklik var**	%15

*Turgor bozukluğu, göz kürelerinde çökme, ağız kuruluğu, fontanel çöküklüğü vs.
**Taşikardi, hipotansiyon

hasta servise alındıktan ve idrar çıkışı görüldükten sonra 30-40 meq/L dozunda potasyum klorür eklenmesiyle düzeltilir. Asidozun düzelmesi ve potasyumun hücre içerisine girmesiyle eş zamanlı olarak, ilk 12-24 saat içerisinde potasyum düzeyleri hızla düşer. Sıklıkla serum potasyum düzeylerini 3.5 meq/l'nin üzerinde tutabilmek için potasyum infüzyonunun artırılması gerekir.

Hastanın potasyum değerleri yakından izlenmez, ya da başlangıçta asidoz nedeniyle potasyum değerlerinin yüksek tarafta bulunabileceğinden yeterli potasyum replasmanı yapılmazsa hasta ağır hipokalemiden kaybedilebilir. Bu nedenle hastada böbrek yetersizliği olmadıkça geç kalınmadan idrar çıkışının hemen sonrasında potasyum replasmanına başlanmalı ve ölçülen değerlere göre uygun bir biçimde artırılmalıdır. Ağır hipokalemi durumunda U dalgalarının ve aritmilerin gelişimini izlemek için hasta monitorize edilmelidir.

e. Bikarbonat Tedavisi (1-5)

DKA'da yalnızca hidrasyon ve insülin tedavisi asidozu düzeltmek için yeterlidir; Bu nedenle pH < 7.0 olmadıkça bikarbonat uygulamasına gerek yoktur. Bikarbonat paradoks santral sinir sistemi asidozu, kalp aritmileri, hipernatremi ve hiperozmolarite açısından hastayı risk altına sokar.

Bikarbonat kan-beyin bariyerini geçemez ve vücutta CO₂ ve suya dönüşür; CO₂ ise kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilir ve beyinde tekrar su ile birleşerek H₂CO₃'e dönüşebilir. Böylece beyinde paradoks asidoza ve hipoksiye neden olabilir. Bu durum hayvan deneyleriyle kanıtlanmıştır. Bu nedenle DKA'da bolus tarzında bikarbonat verilmesi kontrendikedir.

Eğer kullanılacaksa ağır asidozun kardiyak toksisitesini önlemek amacıyla en az bir saat içerisinde 1-2 meq/kg dozunda verilmelidir. Hiçbir zaman açık hesaplan replasman yapılmak üzere uygulanmamalıdır. Bikarbonat tedavisi başlatıldıktan sonra kan gazları tekrar kontrol edilmeli ve pH > 7.0 olunca kesilmelidir.

f. Fosfat Tedavisi (1-5)

Ozmotik diürezle tüm elektrolitler gibi fosfat kaybı da ağır düzeylere çıkabilir. Ancak genellikle ağızdan beslenmeyle birlikte serum fosfat düzeyleri hemen normale döner ve replasman tedavisi genellikle gerekmez.

Nadiren, hastanın tedavisi tamamlandığında tüm metabolik parametreler normal olmasına karşın hastada ileri derecede kas güçsüzlüğünün egemen olduğu bir tablo karşımıza çıkabilir. Bu durumda kan fosfat düzeyi kontrol edilerek ağır fosfat eksikliği saptanırsa tedavi edilebilir.

Fosfat tedavisinin avantajları arasında 2-3 di-P-gliserat sentezini artırarak doku oksijenizasyonunu düzeltmesi ve ATP sentezini artırması; dezavantajları arasında ise D-vitamini sentezini baskılaması ve kalsiyumu presipite ederek hipokalsemiye neden olması sayılabilir.

g. Subkutan İnsülin Tedavisine Geçiş

Oral beslenme ve subkutan insülin tedavisine geçiş için ketoneminin veya ketonürinin düzelmesi şart değildir. Ancak asidozun düzelmesi, yani kan pH'nın 7,3'ün ve HCO₃ değerinin 18 meq/L'nin üzerinde olması ve ayrıca hastanın yemek yemeye istekli olması gerekir. Başlangıç insülin dozları:

Yaş	<4	0.5 Ü/kg/gün
Yaş	4-10	0.5-1 Ü/kg/gün
Yaş	>10	1 Ü/kg/gün'dür.

Altı yaşın altındaki çocuklara ve yoğun insülin tedavisine uygun olmayan çocuklara klasik/geleneksel insülin tedavisiyle

başlanır. Bu yaklaşımda toplam insülin dozunun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam yemeği öncesinde yapılır. Yine sabah ve akşam dozlarının 2/3'ü NPH, 1/3'ü ise kristalize (regüler) ya da hızlı etkili bir insülin analogu (lispro veya aspart insülin) şeklinde ayarlanır. Bu insülin şemasında hasta 3 ana ve 3 ara öğün tüketir.

Altı yaşın üzerindeki çocuklara mümkünse yoğun insülin tedavisi şemasıyla başlanır. Bu şemada günde bir kez yatmadan önce (sabah veya akşam da olabilir) uzun etkili bir insülin analogu (insülin glarjin); sabah, öğle ve akşam yemekleri öncesinde ise hızlı etkili bir insülin analogu (lispro veya aspart insülin) yapılır. Günlük dozun yarısı uzun etkili insülin şeklinde diğer yarısı ise bölünerek öğünlerden önce uygulanır. Bu tedavi yaklaşımı hastaya daha esnek bir yaşam ve daha sıkı bir kontrol sağlar. Eğer uzun etkili insülin uyku öncesinde uygulanacaksa yatmadan önce hafif bir ara öğün (genellikle meyveler) planlanır.

h. Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar (1-5)

Hastanın durumu yakın izlenerek sıkça değerlendirilmelidir. Saat başı parmak ucu kan glukoz ölçümü yapılmalıdır Hastanın aldığı, çıkardığı yakından ve doğru bir biçimde izlenmeli yine hasta her idrar yaptığındaki idrarda glukoz, keton ve yoğunluk ölçümü yapılmalıdır. Elektrolitlere ve kan gazlarına başlangıçta 2-4 saate bir, daha sonra ise 4-6 saatlik aralıklarla bakılmalıdır. Klinik gidişat ve nörolojik durum izlenmelidir. Nörolojik kötüleşme belirtilerinin ortaya çıkması durumunda hızla uygulanmak üzere mannitol hazır bulundurulmalıdır.

Hiperlipidemi ve hiperglisemi nedeniyle sodyum değerleri olduğundan daha düşük bulunabilir. Her 100 mg/dl'lik kan glukoz artışı için serum sodyumu ~2 meq/l daha düşük saptanır. Bu durum "Düzeltilmiş Na= Ölçülen Na + 1.6 x [plazma glukoz (mg/dl) -100]/100" formülüyle düzeltilebilir:

Serum potasyumu normal olabilir, fakat toplam vücut potasyumu genellikle azalmıştır. Asidoz sırasında hücre içi potasyumu hücre dışı kompartmanlara hareket eder ve idrar veya kusmukla kaybedilebilir. Bu nedenle böbrek yetersizliği gelişmedikçe DKA'da hiperkalemi görülmesi nadirdir. Buna karşılık tedavi başlatıldıktan sonra, kısa süre içerisinde hipokalemi gelişebilir, çünkü hiperglisemi mevcudiyetinde insülin verilmesi ve asidozun düzeltilmesi potasyumun hücre içi kompartmanlara dönmelerini hızlandırır. Kalp aritmilerine yol açabilmesi nedeniyle hipokalemi yaşamı tehdit eden bir durumdur, bu nedenle potasyum tedavisi ve potasyum düzeylerinin izlenmesi DKA tedavisinde oldukça önemlidir.

Keton cisimleri bazı testlerde kreatinin değerlerinde yalnızca bir yükselmeye neden olabilir. İdrar ve kan keton testleri farklı metabolitleri ölçebilir: idrar keton testleri asetoasetatı ve kan keton testleri ise β-OHB'ı ölçer. DKA'daki baskın keton tipi β-OHB olduğundan idrar keton ölçümleri yanlış negatif sonuçlar ortaya koyabilir. İlk başvuru sırasında β-OHB konsantrasyonu asetoasetik asitin konsantrasyonunun 4-10 katı kadar yüksektir. Asidozun düzeltilmesiyle birlikte β-OHB tekrar asetoasetik asite okside olur ve artık ölçülebilir hale gelir. Bu nedenle, hastanın asidozunun biyokimyasal parametrelere ve klinik bulgulara göre düzeltilmesine karşın güçlü bir keton reaksiyonunun olmasına hekimler şaşırılmamalıdır. Ketoasidozun düzeltilmesi hipergliseminin düzeltilmesinden daha uzun sürer. Bu nedenle, ketoasidoz düzeltilmeden önce kan glukoz konsantrasyonları 250-300 mg/dl'ye düşse bile insülin infüzyonu kesilmemeli, intravenöz sıvılara glukoz eklenmelidir, çünkü ancak bu yolla ketogenez geri döndürülebilir.

Elektrolit kompozisyonunun dikkatli bir biçimde izlenmesi ve uygun bir biçimde düzeltilmesiyle uygunsuz serum elektrolit düzeylerini, özellikle de hiperkalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi ve aşırı fosfat replasmanına bağlı olarak oluşan hipokalsemiden kaçınılabılır.

Asidozda beklenen düzelme gerçekleşmiyorsa, tüm hesaplamalar (sıvı hızı, insülin infüzyon hızı v.s.) gözden geçirilir, hastanın laktik asidoza neden olabilecek bir enfeksiyonunun olup olmadığı yeniden değerlendirilir. Bazı mikroorganizmalar insülin yıkımını dolayısıyla insülin gereksinimini artırabilmektedir. Ketoasidoz sırasında özellikle stafilkok, streptokok ve mantar enfeksiyonları hızla ilerleyebilmektedir.

V. Beyin Ödemi

Beyin ödemi DKA'nın en ciddi komplikasyonudur. DKA ataklarının %1-2'sinde oluşur, morbidite ve mortalitesi yüksektir. Ortaya çıkış zamanı genellikle tedavinin başlatılmasından sonraki 4-12 saat içerisinde olup uyarıcı belirtileri baş ağrısı, letarji, inkontinans, nöbetler, pupilla değişiklikleri, kalp hızının azalması ve kan basıncının artmasıdır (38-43). Retrospektif çalışmalar, beyin ödeminin >4 l/m²/24 saat veya tedavinin ilk 4 saati içerisinde >50 ml/kg miktarında sıvı uygulanmasıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yakın bir zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada DKA ile ilişkili beyin ödeme sahip çocukların kontrol gruplarına göre daha düşük başlangıç PCO₂ değerlerine ve daha yüksek serum üre konsantrasyonlarına sahip olduklarını göstermiştir. Bikarbonat bolus uygulaması da beyin ödemiyle ilişkili bulunmuş ve bu da DKA'lı çocuklarda bikarbonat tedavisinin, çoğu zaman, kontrendike olduğunu ortaya koymuştur (14, 44-46).

Beyin ödemi gelişiminin fizyopatolojik temeli tam olarak anlaşılmamıştır. Bu komplikasyon DKA tedavi kılavuzlarına titizlikle uyulmasına rağmen bile oluşabilmektedir. Hastalarda tedavi başlatılmadan önce de beyin ödemi gelişebilmektedir. Beyin tomografisi çoğu DKA'lı hastanın artmış kafa içi basıncı belirtilerine sahip olduğunu düşündürmektedir (47-49).

Genellikle bu hastalar yeni tanı konmuş hastalar olup klinik belirtiler tedavi başlatıldıktan birkaç saat sonra, gerek klinik ve gerekse de biyokimyasal belirtiler iyileşmeye başladıktan sonra ortaya çıkar. Yaşları <10 yıl (özellikle de <5 yıl) olan çocuklarda tedavinin ilk 4-6 saatinden sonra olası klinik beyin ödeme hazırlıklı olunmalıdır. Bir çok çocuğun bazı duygulanım değişiklikleri veya huzursuzluk artışı sergileyecekleri unutulmamalıdır (43-45).

Artmış kafa içi basıncının başlıca belirti ve bulguları baş ağrısı, bilinç bulanıklığı (uykuya meyil), bradikardi, papilödem, sabit dilate pupil gelişimi ve nadiren de diabetes insipitusa sekonder poliüridir (41-42). Erken dönemde intravenöz mannitol kullanımı, intravenöz infüzyon hızının azaltılması ve hiperventilasyon uygulaması gerekir.. Beyin ödemi tanısı halen klinik olarak konulmaktadır. Tanıyı doğrulamak için görüntülemeye güvenmek ölümcül bir gecikmeye yol açabilir. Mannitol dozu 10-20 g/m², iv olup, gerekirse 2-4 saat sonra tekrarlanır. Zamanında uygulandığında (komadan önce) bu önlemler hayat kurtarıcı olabilir ve nörolojik sekelleri önleyebilir. Ağır beyin ödemi durumunda yüksek doz deksametazon tedavisi gündeme getirilmelidir. Entübasyon gerekebilir (50-52).

Beyin ödemi ve diğer santral sinir sistemi komplikasyonlarının geç dönemde tekli ya da çoklu hipotalamopitüiter yetersizlik oluşturabileceği unutulmamalıdır (53-56).

Beyin ödemi insidansını azaltmanın en etkin yolu diyabete erken tanı koyarak DKA'nın önlenmesi ve etkin hasta/aile eğitimi ve desteğiyle DKA'nın tekrarlamasının önüne geçilmesidir (1-5,21-24).

VI. Olgu Örneği

On dört yaşında bir erkek çocuk çok su içme çok idrara çıkma, kilo kaybı, solunum sıkıntısı yakınmalarıyla acil servise başvuruyor. Daha önceki ağırlığı bilinmeyen hasta 36 kg olarak tartılıyor. Ağızda keton kokusu ve hiperpnesi olan hastanın göz kürelerinde çöküklük saptanıyor. Kan basıncı 110/70 mmHg, nabızı 88/dakika, kan glukozu 490 mg/dl, pH:7.1, HCO₃: 5 meq/L, Na+: 128 meq/L, K+=4.9 meq/L, idrar ketonu ++, idrar glukozu ++++ bulunuyor. Hastanın tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?

Çözüm

1. Başlangıç SF uygulaması: 36x20=720 ml, 1 saat içerisinde uygulanır. Yani ilk takılacak sıvı SF'tir ve hız 720ml/saattir.

2. Hastanın idame sıvısı: 1500 + (16 x 20)= 1820 ml; yuvarlayacak olursak 1800 ml.

3. Hastanın defisit sıvısı: Hastada dehidratasyon bulguları mevcut ancak vital fonksiyonlarda değişiklik olmadığında dehidratasyon derecesi %10'dur. Böylece ağırlığı 36 kg olduğundan %10'u 3600 ml'dir. Hastanın sıvı açığı, yani defisit sıvısı 3600 ml'dir.

4. Hastanın idame + defisit sıvısını topladığımızda 5400 ml eder.

5. Hastanın vücut yüzeyi "[(kg x 4) + 7] / kg + 90" formülünden [(36 x 4) + 7] / 36 + 90 = 1.2 m²'dir. Böylece toplam sıvı 5400/1.2 = 4500 ml/m²'dir ve 4000 ml/m²'nin üzerinde olduğundan tedavi süremiz 24 saatten uzun olmalıdır. Süreyi 36 saat olarak düşünürsek, idame sıvısını 36 saatlik idame sıvısı olarak yeniden hesaplamalıyız:

36 saatlik idame sıvı= 1800/24=75 ml/saat → 75x36=2700 ml.

Defisit sıvısı 3600 ml idi.

Toplam sıvı (idame + defisit) = 2700 + 3600= 6300 ml

6300/1.2 m²/36 saat = 5250 ml/m²/36 saat

5250/1.5/m²/24 saat =3500 ml/m²/24 saat.

Böylece hastanın tedavi süresinin 36 saat olmasının uygun olduğu, beyin ödemi açısından risk sınırının altında olduğu görülmektedir.

6. Hastanın tedavisini ilk 12 saat ve sonraki 24 saat olarak iki kısma ayırmamız gerekir.

7. ilk 12 saatte idamenin 1/3'ü (1800/3=600 ml); defisit ise yarısı 3600/2=1800 ml; toplam 600 + 1800= 2400 ml sıvı vermemiz gerekir; böylece sıvı verme hızı: 2400/12=200 ml/saat olarak bulunur ve kan glukozu<250 mg/dl oluncaya kadar SF, daha sonra ise yarısı SF, yarısı %5-10 dekstroz olarak ayarlanır. İkinci kısma kadar, yani 12 saat boyunca sıvı verme hızı değişmeyip 200 ml/saat olarak devam edecektir.

8. Yukarıdaki hesaplamalar yapıp tedavi talimatları verilir verilmez vakit kaybetmeden 0.1 Ü/kg/saat hızında (0.1 x36=3.6 Ü/saat) insülin perfüzyonuna başlarız. Bunun için 50 ml SF içerisine 50 Ü insülin koyup infüzyon pompasına takarız. Pompanın hızını 3.6 ml/saat'e ayarladığımızda perfüzyon hızımız 0.1 Ü/kg/saattir. Daha sonra kan glukoz ölçümlerine göre hızımızı ayarlarız. Eğer kan glukozu 50-100 mg/dl hızında düşüyorsa kan glukozu <250 mg/dl oluncaya kadar aynı hızda devam ederiz. Eğer düşüş <50 mg/dl/saat ise infüzyon hızını 0.15 Ü/kg/saat'e (0.15 x 36=5.4 Ü/saat=5.4 ml/saat) çıkarırız. Eğer 100 mg/dl'den daha hızlı bir dü-

şüş varsa infüzyon hızını 0.05Ü/kg/saat'e (0.05x36=1.8 Ü/kg/saat=1.8 ml/saat) düşeriz. Saat başı veya yarım saatte bir ölçülen kan glukoz düzeylerine göre bu şekilde ayarlamalara devam ederiz. Gerektiğinde hızı aradaki değerlerde (0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14 vs.) de tutabiliriz.

9. Hastanın 2. saatin sonunda idrar yaptığını varsayalım. İlk bölümde bundan sonra gidecek 2000 ml (2400-400 ml) sıvı kalmıştır. Sıvıya litreye 40 meq; toplam 80 meq KCl eklememiz gerekir. Eğer potasyum 5.5 meq/L'ye yakın bir değer olsaydı litreye 30 meq; 3.5 meq/L'ye yakın bir değer olsaydı litreye 60 meq ile başlayabilirdik.

10. Kan pH >7.0 (pH=7.1) olduğundan hastanın bikarbonatı 5 meq/L olsa da bikarbonat tedavisine gerek yoktur.

11. Her şeyin yolunda gittiğini düşünelim. Başlangıç kan glukozumuz 490 olduğundan, eğer kan glukozu saatte ortalama 80 mg/dl düşmüşse 3'üncü saatin sonunda kan glukozu 250 mg/dl olacaktır. Bu durumda sıvıya %5 dekstroz eklememiz gerekir. 12. saatin sonuna kadar infüzyon hızımızı 200 ml/saat olarak hesaplamıştık. Bunun yarısı yani 100 ml'si %5 dekstrozdur ve 100 ml %5 dekstroz içerisinde 5 gram glukoz vardır. Kan glukozu arzu edilen aralığa yaklaşmış olduğundan artık verdiğimiz glukozu hücre içerisine sokacak kadar, yani 4-5 gram glukoz için 1 Ü insülin vermemiz yeterli olacaktır. Böylece artık insülin infüzyon hızımızı 1 Ü/saat, yani 1 ml/ saat olarak ayarlayabiliriz (5'e 1 tamponize sıvı). Eğer kan glukozu 100-200 mg/dl arasında seyrediyorsa bu hızda insülin vermeye devam ederiz. Eğer yükselme eğilimine girerse insülin infüzyon hızımızı 4'e 1, 5'e 2 ya da 3'e 1 şeklinde ayarlayabiliriz. Kan glukozu 150 mg/dl'nin altına inerse %10 dekstroza geçeriz ve yine insülin infüzyon hızımızı uygun bir biçimde (5'e 1, 4'e 1, 5'e 2 ya da 3'e 1 vs.) ayarlarız.

12. On ikinci saat bittikten sonra tedavinin 2/3'lük ikinci bölümü (son 24 saat) başlar. İkinci bölümde vereceğimiz sıvının miktarı: idamenin 2/3'ü, yani 1800/3x2=1200 ml ve defisitinin yarısı 3600/2=1800 ml'dir. İkinci kısımdaki toplam sıvı: 1200+1800=3000 ml'dir ve sıvı verme hızı 3000/24=125 ml/saat olarak bulunur. Vereceğimiz sıvının yarısı SF, diğer yarısı ise %5 ya da %10 dekstroz olacaktır (yukarıda belirttiğimiz gibi önce %5 dekstroz, daha sonra gerekirse %10 dekstroz). Tedavi yaklaşımımız yukarıda anlatıldığı gibi devam edecek yalnızca sıvı hızımız değişecektir. Artık saatte 125 ml sıvı veriyoruz. Yarısı 62.5 ml olduğundan saatte 62.5 ml %5 veya %10 dekstroz vermekteyiz. Bu da yaklaşık olarak 3.2 (%5) ya da 6.4 (%10) gram glukoz içerir. Eğer 4'e 1 tamponize insülin veriyorsak %5 dekstroz için saatte 3.2/4=0.8Ü insülin, yani 0.8 ml/saat hızında insülin infüzyonu; eğer %10 dekstroz veriyorsak saatte 6.4/4=1.6 Ü insülin, yani 1.6 ml/saat hızında insülin infüzyonu vermemiz gerekir.

13. Hastanın asidozu düzelinceye ve ağızdan beslenecek duruma gelinceye kadar tedaviye bu şekilde devam edilir. Oral beslenme ve subkutan insülin tedavisine geçiş için ketoneminin veya ketonürinin düzelmesi şart değildir. Ancak asidozun düzelmesi, yani kan pH'nın 7,3'ün ve HCO₃ değerinin 18 meq/L'nin üzerinde olması gerekir.

Kaynaklar

1. Baker DJ., Drash AL., and Escobar O. Diabetic Ketoacidosis. In: Fima Lifshitz (ed). Pediatric Endocrinology. Fourth Edition. New York: Marcel Decker Inc.; 2003, pp 669-82.
2. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne

3. Kaufman F. Çocuklarda Diyabetik ketoasidoz. In: Lebovitz HE (Ed).Diabetes Mellitus ve İlgili Sorunların Tedavisi. (Türkçe Çevirisi; Halil Sağlam, Çeviri Editörü İlhan Satman) Dördüncü Baskı. İstanbul: Sigma Publishing Danışmanlık & Organizasyon Dış Tic. Ltd. Şti.; 2005. pp 60-8.
4. Sperling MA: Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31:591-610.
5. Rosenbloom AL, Hanas R: Diabetic ketoacidosis (DKA): treatment guidelines. *Clin Pediatr*1990; 35:261-66.
6. Felner EI, White PC: Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001; 108:735-740.
7. Levy-Marchal C, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992; 9:279-84.
8. Komulainen J, et al. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Arch Dis Child* 1996; 75:410-15.
9. Curtis JR, et al. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. *Diabetes Care* 2002; 25:1591-6.
10. Hirasing RA, et al. Trends in hospital admissions among children aged 0-19 years with type I diabetes in the Netherlands. *Diabetes Care* 1996;19:431-4.
11. Levitsky L, et al. Death from diabetes (DM) in hospitalized children (1970-1988). *Pediatr Res* 1991; 29:A195 (abstract).
12. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81:318-23.
13. Edge JA, et al. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85:16-22.
14. Glaser N, 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; 344:264-9.
15. Kanter RK, et al. Arterial thrombosis causing cerebral edema in association with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 1987; 15:175-6.
16. Moll GW Jr, et al. Rhinocerebral mucormycosis in IDDM. Sequential magnetic resonance imaging of long-term survival with intensive therapy. *Diabetes Care* 1994; 17:1348-53.
17. Young MC. Simultaneous acute cerebral and pulmonary edema complicating diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995; 18:1288-90.
18. Breidbart S, et al. Adult respiratory distress syndrome in an adolescent with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 1987; 111:736-8.
19. Watson JP, Barnett AH. Pneumomediastinum in diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 1989; 6:173-4.
20. Cateels K, et al. Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes* 2003; 4:29-31.
21. Rewers A, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287:2511-18.
22. Kaufman FR, Halvorson M: The treatment and prevention of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Ann* 1999; 28:576-82.
23. Grey M, et al. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has longlasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000; 137:107-13.
24. Drozda DJ, et al. Assessment of the effect of a comprehensive diabetes management program on hospital admission rates of children with diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 1990; 16:389-93.
25. Malone JI, Root AW. Plasma free insulin concentrations: keystone to effective management of diabetes mellitus in children. *J Pediatr* 1981; 99:862-7.
26. Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev* 1990; 11:297-304.
27. Alavi IA, Sharma BK, Pillay VK. Steroid-induced diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 1971; 262:15-23.
28. Cetin M, Yetgin S, Kara A, Tuncer AM, Gunay M, Gumruk F, Gurgey A. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Med* 1994; 25(3-4):219-29.
29. Dawson KP, Penna AC, Manglick P. Acute asthma, salbutamol and hyperglycaemia. *Acta Paediatr.* 1995 Mar; 84(3):305-7.
30. Musumba CO, Pamba AO, Sasi PA, English M, Maitland K. Salicylate poisoning in children: report of three cases. *East Afr Med J* 2004; 81(3):159-63.

31. Ferner RE. Drug-induced diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992 Oct;6(4):849-66.
32. Smith CP, et al. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr* 1998; 87:537-41.
33. Morris AD, et al. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997; 350:1505-10.
34. Golden MP, Herrold AJ, Orr DP. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. *J Pediatr* 1985; 107:195-200.
35. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2001; 19:270-3.
36. Glasgow AM, et al. Readmissions of children with diabetes mellitus to a children's hospital. *Pediatrics* 1991; 88:98-104.
37. Monroe KW, King W, Atchison JA. Use of PRISM scores in triage of pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Manag Care* 1997; 3:253-8.
38. Edge JA. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16:316-24.
39. Deeb L. Development of fatal cerebral oedema during outpatient therapy for diabetic ketoacidosis. *Pract Diab* 1989; 6:212-13.
40. Glasgow AM. Devastating cerebral edema in diabetic ketoacidosis before therapy. *Diabetes Care* 1991; 14:77-8.
41. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13:22-33.
42. Muir A. Therapeutic controversy. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: a look beyond rehydration. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:509-13.
43. Finberg L. Why do patients with diabetic ketoacidosis have cerebral swelling, and why does treatment sometimes make it worse? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:785-786.
44. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990; 336:64.
45. Mahoney CP, Vlcek BW, DelAguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21:721-7.
46. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman FR, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N: Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002; 141:793-97.
47. Krane EJ, et al. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1985; 312:1147-51.
48. Hoffman WH, et al. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9:733-9.
49. Hoffman WH, et al. Computer analysis of magnetic resonance imaging of the brain in children and adolescents after treatment of diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications* 1999; 13:176-81.
50. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1982; 69:87-90.
51. Shabbir N, et al. Recovery from symptomatic brain swelling in diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1992; 31:570-3.
52. Roberts MD, Slover R, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2:109-14.
53. Tubiana-Rufi N, Thizon-de Gaulle I, Czernichow P. Hypothalamic-pituitary deficiency and precocious puberty following hyperhydration in diabetic ketoacidosis. *Horm Res* 1992; 37:60-3.
54. Lufkin EG, et al. Acute cerebral dysfunction in diabetic ketoacidosis: survival followed by panhypopituitarism. *Metabolism* 1977; 26:363-9.
55. Keller RJ, Wolfsdorf JI. Isolated growth hormone deficiency after cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1987; 316:857-9.
56. Dunlop KA, Woodman D, Carson DJ. Hypopituitarism following cerebral oedema with diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002; 87:337-8.