



**T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK ACİL NEDENİYLE BAŞVURAN  
HASTALARIN ÖZELLİKLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. FEYZİ KARA**

**DİYARBAKIR-2019**



**T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK ACİL NEDENİYLE BAŞVURAN  
HASTALARIN ÖZELLİKLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. FEYZİ KARA**

**TEZ DANIŞMANI  
DR. ÖĞR. ÜYESİ ZAFER PEKKOLAY**

**DİYARBAKIR-2019**

## İÇİNDEKİLER

|                                            |      |
|--------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                             | iii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....              | iv   |
| TABLolar .....                             | vi   |
| ŞEKİLLER .....                             | vii  |
| ÖZET .....                                 | viii |
| ABSTRACT .....                             | viii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                     | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                     | 2    |
| 2.1. DİYABETES MELLİTUS.....               | 2    |
| 2.1.1. Tarihçe .....                       | 2    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                  | 3    |
| 2.1.3. Diyabet Semptomları .....           | 3    |
| 2.1.4. Sınıflama .....                     | 4    |
| 2.1.5. Diyabetes Mellitus' un Tanısı ..... | 6    |
| 2.2. DİYABETİK ACİLLER.....                | 7    |
| 2.2.1. Genel Bilgiler.....                 | 7    |
| 2.2.2. Hiperglisemik Aciller.....          | 8    |
| 2.2.2.1. Diyabetik Komanın Tarihçesi ..... | 8    |
| 2.2.2.2. Epidemiyoloji.....                | 9    |
| 2.2.2.3. Patofizyoloji.....                | 9    |
| 2.2.2.4. Presipite Edici Faktörler .....   | 12   |
| 2.2.2.5. Klinik Bulgular .....             | 13   |
| 2.2.2.6. Tanı .....                        | 14   |

|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.2.7. Hiperglisemik Acil Durumların Yönetimi ..... | 16        |
| 2.2.2.8. Tedavi .....                                 | 17        |
| 2.2.2.8.1. Sıvı Tedavisi .....                        | 17        |
| 2.2.2.8.2. İnsülin Tedavisi.....                      | 19        |
| 2.2.2.8.3. Potasyum Tedavisi .....                    | 19        |
| 2.2.2.8.4. Bikarbonat Tedavisi .....                  | 20        |
| 2.2.2.9. Komplikasyonlar .....                        | 21        |
| 2.2.3. Hipoglisemi.....                               | 22        |
| <b>MATERYAL VE METOD.....</b>                         | <b>26</b> |
| <b>BULGULAR.....</b>                                  | <b>28</b> |
| <b>TARTIŞMA.....</b>                                  | <b>36</b> |
| <b>SONUÇ.....</b>                                     | <b>42</b> |
| <b>KAYNAKÇA.....</b>                                  | <b>43</b> |

## TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi, birikimlerini ve desteğini bizden hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan merhum hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU' na başta olmak üzere, Sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ' a, yetişmemde büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. M. Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfıkar YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğr. Üyesi Faruk KILINÇ, Dr. Öğr. Üyesi Emre AYDIN, Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzm. Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uzm. Dr. Halis YERLİKAYA, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Ali Veysel KARA, Uzm. Dr. Zeynep ORUÇ, Uzm. Dr. Belma Özlem BALSAK, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ, Uzm. Dr. Cihan URAL' a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmamın planlanması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında yol gösterici olan ve bana değerli vaktini ayıran tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zafer PEKKOLAY' a,

Rotasyon eğitimim süresince bilgilerini benden esirgemeyen diğer branş hocalarına, asistanlık süreci boyunca çalışmaktan keyif ve mutluluk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Ayrıca bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve beni bu mesleğe yönlendiren öncelikle merhum babama ve abim Maaz' a, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman benden esirgemeyen, her daim yanımda olan anneme, eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan, bana hem kardeşlik hem arkadaşlık yapan, bu yolda büyük sabır gösteren ablam Hatice'ye ve diğer tüm kardeşlerime,

Hayatıma anlam katan değerli eşim Gamze'ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

DR. FEYZİ KARA  
DİYARBAKIR/ 2019

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                         |                                                                                 |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABD:</b>             | Amerika Birleşik Devletleri                                                     |
| <b>AIDS:</b>            | Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu                                          |
| <b>APG:</b>             | Açlık Plazma Glukozu                                                            |
| <b>ARDS:</b>            | Akut Respiratuar Distress Sendromu                                              |
| <b>BAG:</b>             | Bozulmuş Açlık Glukozu                                                          |
| <b>BGT:</b>             | Bozulmuş Glukoz Toleransı                                                       |
| <b>DCCT:</b>            | Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması                                   |
| <b>DKA:</b>             | Diyabetik Ketoasidoz                                                            |
| <b>DM:</b>              | Diyabetes Mellitus                                                              |
| <b>E:</b>               | Erkek                                                                           |
| <b>HbA1c:</b>           | Glikozillenmiş Hemoglobin                                                       |
| <b>HCO<sub>3</sub>:</b> | Bikarbonat                                                                      |
| <b>HHD:</b>             | Hiperosmolar Hiperglisemik Durum                                                |
| <b>HIV:</b>             | İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü                                                    |
| <b>HPLC:</b>            | Yüksek Performanslı Likid Kromatografi (High Performance Liquid Chromatography) |
| <b>IDF:</b>             | Uluslararası Diyabet Federasyonu                                                |
| <b>IL:</b>              | İnterlökin                                                                      |
| <b>IV:</b>              | İntravenöz                                                                      |
| <b>K:</b>               | Kadın                                                                           |
| <b>MODY:</b>            | Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti                                                  |
| <b>M.Ö.:</b>            | Milattan Önce                                                                   |
| <b>M.S.:</b>            | Milattan Sonra                                                                  |

|                              |                                                                                                    |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>N:</b>                    | Sayı                                                                                               |
| <b>NaCl:</b>                 | Sodyum Klorür                                                                                      |
| <b>NGSP:</b>                 | Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program) |
| <b>NO:</b>                   | Nitrik Oksit                                                                                       |
| <b>NPH:</b>                  | Nötral Protamin Hegadon                                                                            |
| <b>OGTT:</b>                 | Oral Glukoz Tolerans Testi                                                                         |
| <b>P:</b>                    | Olasılık                                                                                           |
| <b>PG:</b>                   | Plazma Plukozu                                                                                     |
| <b>SGLT:</b>                 | Sodyum Glukoz Transporter                                                                          |
| <b>TNF:</b>                  | Tümör Nekrozis Faktör                                                                              |
| <b>WBC:</b>                  | Lökosit                                                                                            |
| <b>Mmol/L :</b>              | Milimol/litre                                                                                      |
| <b>Mg/dl :</b>               | Miligram/desilitre                                                                                 |
| <b>Mosm/kg :</b>             | Miliosmol/kilogram                                                                                 |
| <b>Ng/ml :</b>               | Nanogram/mililitre                                                                                 |
| <b><math>\alpha</math> :</b> | Alfa                                                                                               |
| <b><math>\beta</math> :</b>  | Beta                                                                                               |
| <b>% :</b>                   | Yüzde                                                                                              |

## **TABLÖLAR**

**Tablo 1:** DM ve glikoz metabolizmasının diğerk bozukluklarında tanı kriterleri

**Tablo 2:** Bazı ölkelerde DKA' ya neden olan presipitan faktörler

**Tablo 3:** DKA ve HHD için tanı kriterleri

**Tablo 4:** DKA ve HHD' de hesaplamalar

**Tablo 5:** Hastaların demografik verileri

**Tablo 6:** Presipitan faktörlerin DKA ve HHD' li hasta gruplarındaki dağılımı

**Tablo 7:** DKA ve HHD hastalarında bazı parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 8:** DKA ve HHD hastalarında tedavi sonrası gelişen komplikasyonların dağılımı

**Tablo 9:** Presipitan faktörlere göre gruplandırılan hastalarda bazı parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 10:** DKA grubunda tip 1 ve tip 2 DM hastalarının karşılaştırılması

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Hiperglisemik acillerin patofizyolojisi

**Şekil 2:** Hiperglisemik acil durumlarda sıvı yönetimi

**Şekil 3:** Hiperglisemik acil durumlarda potasyum tedavisi



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada diyabetik aciller nedeniyle hastanemize başvurmuş yetişkin hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, laboratuvar verileri, başvuru sıklıkları, diyabetik acil duruma neden olan presipitan faktörleri, takiplerinde gelişen komplikasyonları ve düzelme süreleri gibi özellikleri retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2010 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servis veya endokrinoloji polikliniğine başvurup diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) veya hipoglisemi tanısı alan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Çalışma, 69'u (% 41.8) erkek ve 96'sı (% 58.2) kadın olmak üzere toplam 165 olgu ile yapıldı. Hastaların yaş ortalaması  $43.8 \pm 20.4$  (18-88) idi. Bu hastaların % 77'sinde (n=127) DKA, % 17'sinde (n=28) HHD ve % 6'sında (n=10) hipoglisemi saptandı. Hastaların % 55.2'si (n=91) tip 1 DM, % 44.8'i (n=74) tip 2 DM idi. Diyabetik acil duruma yol açan presipitan faktörlere bakıldığında ilk iki sırada % 32.7 (n=54) ile doz atlama ve %32.1 (n=53) ile enfeksiyon yer almaktaydı. Yeni tanı DM ise hastaların % 10.9'unu (n=18) oluşturmaktaydı. DKA için bakılan düzelme süresi ortalama  $12.9 \pm 9.2$  saat olarak bulundu. Tedavi sonrası en sık gelişen komplikasyon % 38.7 (n=60) ile hipokalemi idi; ancak hastaların büyük çoğunluğunda (% 54.8) herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Çalışmamızda, toplam mortalite % 1.8 iken, HHD hastalarında % 11.1 oranında idi. DKA ve hipoglisemi hastalarında ise mortalite saptanmadı.

**Sonuç:** DM' li hastalarda DKA, diğer diyabetik acillere oranla daha fazla görülmektedir. Hastaların yaklaşık % 11' inde önceden bilinen bir diyabet tanısı bulunmamaktadır. Doz atlama ve enfeksiyon, diyabetik acil duruma yol açan en önemli presipitan faktörlerdir. Mortalite oranı, erken tanı ve doğru tedaviyle oldukça düşüktür.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik aciller, diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar hiperglisemik durum, hipoglisemi

## ABSTRACT

**Purpose:** In this study, we aimed to retrospectively evaluate the demographic data, clinical features, laboratory data, frequency of referral, precipitating causes of diabetic emergencies, complications in follow-up and resolution times of adult patients who applied to our hospital due to diabetic emergencies.

**Materials and Methods:** The study included patients aged 18 years who were referred to Dicle University Medical Faculty Hospital emergency department or endocrinology polyclinic between January 2010 and May 2018 with diabetic ketoacidosis (DKA), hyperosmolar hyperglycemic state (HHS) or hypoglycemia.

**Results:** The study was carried out with 165 patients, 69 (41.8%) male and 96 (58.2%) female. The mean age of the patients was  $43.8 \pm 20.4$  (18-88). Of these patients, 77% (n = 127) had DKA, 17% (n = 28) had HHS and 6% (n = 10) had hypoglycemia. Of the patients 55.2% (n = 91) were type 1 DM, 44.8% (n = 74) were type 2 DM. When the precipitating causes of diabetic emergencies were examined, 32.7% (n = 54) poor adherence to treatment and 32.1% (n = 53) infection of the patients were involved. The new diagnosis was DM in 10.9% of the patients (n = 18). Resolution time in diabetic ketoacidosis was found to be  $12.9 \pm 9.2$  hours. The most common complication after treatment was hypokalemia with 38.7% (n = 60), but no complication was observed in the majority of patients (54.8%). In our study, total mortality was 1.8% and 11.1% in HHS patients. No mortality was found in DKA and hypoglycemia patients.

**Conclusion:** Diabetic ketoacidosis is more common in DM patients than in other diabetic emergencies. Approximately 11% of patients do not have a known diagnosis of diabetes. Poor adherence to treatment and infection are the most important precipitating causes to diabetic emergency. The mortality rate is very low with early diagnosis and correct treatment.

**Keywords:** Diabetic emergencies, diabetic ketoacidosis, non-ketotic hyperosmolar hyperglycemic state, hypoglycemia

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin hormon eksikliği veya insülin etkisindeki defektler sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. Klinik bulgular klasik olarak poliüri, polifaji, polidipsi, zayıflama ve bazen de bulanık görme gibi semptomlardır (1). DM, uzun dönemde progresif gelişen spesifik komplikasyonlara yol açar ve bunlar hastalığa bağlı morbidite ve erken mortalitenin en önemli nedenleridir. Toplumların çoğunda son dönem böbrek yetmezliği, körlük ve travma dışı amputasyonların en önemli nedeni diyabetir (2).

Diyabetik aciller genel olarak 4 ana başlıkta toplanır; DKA, HHD, hipoglisemi ve laktik asidoz. Bunların hepsi mortalite açısından yüksek riskli aciller olmakla birlikte en sık görülenler DKA, HHD ve hipoglisemidir (3). Mortalite risklerinin yanı sıra diyabetik aciller yüksek maliyetli olmalarıyla da önem arz etmektedir (4).

DKA, HHD ve hipoglisemi, hızlı teşhis, tanı ve tedavi gerektiren DM'nin ciddi komplikasyonlarıdır. DKA ve HHD şiddetli hiperglisemi ve insülinopeni ile karakterizedir. Klinik olarak bu iki durum sadece dehidratasyon derecesi ve metabolik asidozun şiddeti ile farklılık gösterir (4). DKA' nın toplumdaki total mortalitesi % 1' in altındadır (5). HHD hastalarında mortalite oranı DKA ile ilişkili olandan yaklaşık 10 kat daha yüksektir (6). Bu hastalarda prognoz, dehidratasyonun şiddeti, komorbid hastalıkların varlığı ve yaş ile orantılıdır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde hiperglisemik kriz nedeniyle başvuran hastaların tahmini yıllık hastane maliyeti 2 milyar doları aşmaktadır (5).

Hipoglisemi ise anti-diyabetik tedavinin sık gelişen ve ciddi bir yan etkisidir. Hipoglisemi gelişen hastaların hastanede kalış sürelerinin yüksek olması ve buna bağlı olarak mortalite artışı olasılığı yüksektir (4).

Bu çalışmamızda, diyabetik aciller nedeniyle hastanemize başvurmuş yetişkin hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, laboratuvar verileri, başvuru sıklıkları, diyabetik acil duruma neden olan presipitan faktörleri, takiplerinde gelişen komplikasyonları ve düzelme süreleri gibi özelliklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİYABETES MELLİTUS

DM, insülin hormon eksikliği veya insülin etkisindeki defektler sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır (1). Diyabetes, Grekçe’de ‘sifon’ anlamına gelmekte olup çok miktarda idrar çıkarımını tanımlamak için kullanılmıştır. Mellitus ise yine Grekçe bal anlamına gelmekte olan ‘mel’ sözcüğünden üretilmiştir (7).

#### 2.1.1. Tarihçe

Milattan önce (M.Ö.) 1500 yıllarında Mısır Ebers papirüslerinde aşırı idrar çıkarmakla seyreden bir hastalık tanımlanmıştır (8). Bu belgelerde çok su içme ve sık idrara çıkmaktan bahsedilmektedir. M.Ö. 150 yılında, Kapadokya’da Areteus, ilk defa “diabetes” adını kullanmıştır (9). Milattan sonra (M.S.) 9. yy.’ de İslam hekimi Razi ve 10-11. yy.’ de İslam hekimi İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir (10). Thomas Willis, 1674 yılında idrarın bal ve tatlı karışımı bir tadı olması nedeniyle hastalığa Diabetes Mellitus adını vermiştir (8). Pool ve Cawley, 1777-1778’ de kimyasal olarak idrarda glikoz varlığını kanıtlamışlardır. Fehling, 1850 yılında idrarda kantitatif olarak şeker arama metodunu tarif etmiştir. Paul Langerhans, 1869 yılında pankreastaki hücre tiplerini belirlemiş ve Langerhans adacıklarını tanımlamıştır (8). Oskar Minkowski, 1889’ da yaptığı deneylerle Diabetes Mellitus’ da sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtlamıştır (10). Jean de Meyer tarafından 1910’ da diyabetik hastalarda pankreas salgısında azalma olduğu gösterilmiştir. Kanadalı diyabetli bir çocuğa 1922’ de enjekte edilen pankreas ekstresinin, yüksek kan glikoz düzeyini düşürdüğü, glikozüri ve ketonüriyi kontrol altına aldığı gösterilmiştir. İnsülin, 1921 yılında Banting ve Best tarafından keşfedilmiş, 1922 yılında Leonard Thompson tarafından ilk kez insanda kullanılabilmiştir (11). İnsülin molekülü, 1964 yılında sentez edilmeye başlanmıştır (12). İnsülinin moleküler yapısı 1955’ te Sanger tarafından gösterilmiş ve bu buluşu kendisine Nobel ödülü kazandırmıştır. Steiner, 1967’ de insülin prekürsörü olan proinsülini, 1980’ de Bell insülin genini göstermişlerdir. Freychetin ve Cuatrecasas 1985’ de insülin reseptör

genini klonlamışlardır (13). İlk biyosentetik insan insülini 1983' de üretilip kullanılmaya başlanmıştır.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

DM, 21.yüzyılın en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Diyabetli hasta sayısının her geçen gün artması, diyabetle ilişkili sağlık problemlerinin insanların yaşamını ve sağlık sistemlerini özellikle ekonomik anlamda ciddi derecede etkilemesi bu kanıyı güçlendirmektedir. İnsanların yaşam sürelerinin giderek uzaması, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması, DM insidans ve prevalansında önemli ölçüde bir artışa neden olmuştur (14). Dünyada her 100 erişkinden yaklaşık 9' u (8,8) diyabet hastası olup ülkemizde ise 2014 IDF verilerine göre diyabet görülme oranı % 14,7 olarak bildirilmiştir. Bununla beraber ülkemizde 2010 yılında yapılan TURDEP II çalışması, hastaların sadece % 54' ünün hastalığının farkında olduğunu göstermiştir. Dünya çapında diyabetli kişilerin sayısı son 20 yılda iki kattan fazla artmıştır. Daha önce yapılan çalışmalar 1995 yılında 135 milyon diyabet hastası olduğu ve 2030 yılında bu sayının 300 milyon olacağını öngürmüştü olsa da günümüzde yapılan çalışmalarda 2040 yılında yaklaşık 650 milyon diyabet hastasının olacağı yönündedir (15, 16, 17). Tüm dünyada sağlık harcamalarının büyük bir bölümü (% 12) diyabet için kullanılmakta ve 2013 yılında yapılan çalışmalarda yaklaşık 5 milyon insanın diyabetten dolayı hayatını kaybettiği gösterilmiştir (15).

### **2.1.3. Diyabet Semptomları**

Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hiperglisemi rutin bakılan laboratuvar incelemesinde tespit edilmektedir. Semptomatik diyabet sıklığı tarama amacıyla tanı konulmasına yönelik yapılan çalışmalarla beraber azalmıştır (18).

#### **Genel semptomlar ;**

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji veya iştahsızlık
- Noktüri

- Ağız kuruluğu
- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı

Bu semptomlar genellikle kan şekeri değerinin yüksek olduğu gösterildikten sonra geriye dönük olarak tespit edilir. Poliüri, serum glikoz düzeyi, böbrek eşiği olan 180 mg/dl'yi aştığı zaman meydana gelir ve üriner glikoz atılımının artmasına neden olur. Glukozüri, ozmotik diürez ve hipovolemiye yol açar ve bunun sonucunda polidipsi gelişir. Büyüme geriliği ve bazı enfeksiyonlara yatkınlık da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir (18).

#### 2.1.4. Sınıflama

Bir hastaya bir tür diyabet diyebilmek çoğu zaman tanı anında mevcut olan koşullara bağlıdır ve birçok diyabetik hastayı belli bir sınıfa dahil etmek kolay değildir. Örneğin; gestasyonel diyabet olan bir kişi doğumdan sonra da hiperglisemik olmaya devam edebilir ve tip 2 diyabete sahip olabilir. Aynı şekilde yüksek dozda ekzojen steroid alımına bağlı diyabet olan bir kişi glukokortikoidler kesildikten sonra normoglisemik hale gelebilir. Başka bir örnek, tiazidlerle tedavi edilen ve yıllar sonra diyabet gelişmiş bir hasta olabilir; çünkü tiazid grubu ilaçlar nadiren ciddi hiperglisemiye neden olduklarından bu kişiler muhtemelen ilacın şiddetlendirdiği tip 2 diyabete sahip olan hastalardır. Bu nedenle, klinisyen ve hasta için diyabetin tipini belirlemek, hipergliseminin patogenezi anlamak ve hastalığı doğru bir şekilde tedavi etmekten daha az önemlidir (1).

DM, genel olarak aşağıdaki belirtilen kategorilere göre sınıflandırılabilir (19).

- 1- Tip 1 DM (genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün beta hücre yıkımı nedeniyle)
- 2- Tip 2 DM (genellikle insülin direnci zemininde, beta hücrelerindeki insülin sekresyonunun progressif kaybına bağlı)
- 3- Gestasyonel DM (gebelik öncesi normal olup gebeliğin 2. veya 3. trimesterda tanısı konan diyabet)
- 4- Diğer nedenlere bağlı olarak gelişen spesifik diyabet tipleri ;
  - Monogenik diyabet sendromları (neonatal diyabet ve MODY gibi)
  - Ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis ve kronik pankreatit gibi)

- İlaçlara veya kimyasal ajanlara bağlı gelişen diyabet (glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi sonrası veya organ transplantasyonu sonrası kullanılan immünsüpresif ajanlara bağlı)

Tip 1 ve tip 2 DM, klinik prezentasyon ve hastalık progresyonunun önemli ölçüde değişebileceği heterojen hastalıklardır. Sınıflandırma, tedavinin belirlenmesi açısından çok önemlidir; ancak bazı kişiler tanı anında tip 1 veya tip 2 DM olarak sınıflandırılmazlar. Tip 2 DM' nin sadece yetişkinlerde ve tip 1 DM' nin sadece çocuklarda geliştiği yönündeki geleneksel paradigmlar artık doğru değildir; çünkü her iki hastalık da her iki yaş grubunda görülebilir. Tip 1 DM' li çocuklar, genellikle poliüri, polidipsi gibi semptomlar ve hastaların yaklaşık üçte birini etkileyen DKA ile prezente olurlar (20). Tip 1 DM başlangıcı, erişkinlerde daha değişken olup çocuklarda görülen klasik semptomlarla birlikte olmayabilir. Özellikle bazı etnik gruplardaki tip 2 diyabetik hastalar bazen başlangıçta DKA ile başvurabilirler (21). Başlangıçta tüm yaş gruplarında diyabet tipini ayırt etmede zorluklar görülebilmesine rağmen, doğru teşhis zaman içinde belirgin hale gelir. Hem tip 1 hem de tip 2 DM' de çeşitli genetik ve çevresel faktörler, klinik olarak hipergliseminin ortaya çıktığı beta hücre kitlesinin ve/veya fonksiyonunun progressif kaybına neden olabilir. Hiperglisemi meydana geldiğinde progresyon oranları farklı olmasına rağmen her tür diyabet hastası aynı kronik komplikasyonları geliştirme riski altındadır (22).

Alta yatan patofizyolojinin karakterizasyonu, tip 1 DM' de tip 2' den daha iyi anlaşılmıştır. Tip 1 DM' li hastaların birinci derece akrabalarından yapılan çalışmalar, iki ya da daha fazla otoantikor varlığının klinik hiperglisemi ve diyabetin neredeyse kesin bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Progresyon oranı, antikorun ilk tespit edildiği yaşa, antikor sayısına, antikorun spesifikliğine ve antikor titresine bağlıdır. Glikoz ve HbA1c düzeyleri diyabetin klinik başlangıcından önce yükselir bu da DKA gelişmeden önce tanı koyabilmeyi sağlar (22, 23).

Beta hücresi ölümüne ve disfonksiyonuna ait yollar, tip 2 diyabette daha az anlaşılmasına rağmen, insülin direncinin ayarlanmasında sıklıkla rol oynayan beta hücresinden insülin sekresyonunun bozuk olduğu yönünde genel kanaat mevcuttur. Bu heterojen hastalığın alt tiplerinin karakterizasyonu, İskandinavya ve Kuzey Avrupa ülkelerinde geliştirilmiş ve onaylanmıştır; ancak diğer etnik ve ırksal gruplarda doğrulanmamıştır. Tip 2 DM, primer olarak insülin sekresyon defektleriyle ilişkilidir. DM için gelecekteki sınıflandırma şemaları muhtemelen alta yatan beta hücresi işlev

bozukluğunun patofizyolojisine ve glikoz düzeyleri ile gösterilecek olan hastalığın evresine odaklı olacaktır (22).

### 2.1.5. Diyabetes Mellitus' un Tanısı

**Tablo 1:** Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri (3)

|                            | Aşık DM                                | İzole BAG     | İzole BGT     | BAG+BGT       | DM riski yüksek |
|----------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| <b>APG(8 saat Açlıkta)</b> | $\geq 126$ mg/dl                       | 100-125 mg/dl | <100 mg/dl    | 100-125 mg/dl | -               |
| <b>OGTT (75 gr glukoz)</b> | $\geq 200$ mg/dl                       | <140 mg/dl    | 140-199 mg/dl | 140-199 mg/dl | -               |
| <b>Rastgele PG</b>         | $\geq 200$ mg/dl + Diyabet semptomları | -             | -             | -             | -               |
| <b>HbA1c</b>               | $\geq 6.5$                             | -             | -             | -             | %5.7-6.4        |

Aşık DM tanısı için tablodaki dört tanı kriterlerinden herhangi biri yeterliyken izole BAG (bozulmuş açlık glikozu), izole BGT (bozulmuş glikoz toleransı) ve BAG + BGT için her iki kriterin bulunması şarttır. Tanı için 75 gr glikozla yapılan oral glikoz tolerans testi, en az 8 saatlik açlık sonrası ölçülen sabah glikoz düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifiktir, bununla beraber APG (açlık plazma glikozu)'nin ucuz olması ve daha kolay uygulanabilmesi klinik pratikteki kullanımını arttırmaktadır (24). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre açlıktaki tam kanın glikoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşit olsa da toklukta kapiller kandaki glikoz düzeyi plazmadaki düzeyinden yaklaşık olarak % 11 kadar düşük kabul edilmektedir. Bu nedenle DM tanı kriterleri venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri temel almaktadır. DSÖ, 2011 yılında yayımladığı Konsultasyon Raporu'nda güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir (25).

ABD’de tüm laboratuvarların kullandıkları A1c ölçüm yöntemlerinin NGSP tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır (26). Bazı A1c ölçüm yöntemlerinde hemoglobinopatiler nedeniyle A1c ile plazma glikoz düzeyleri arasında uyumsuzluk görülebilir, bundan dolayı bu tür durumlarda tanı kriteri olarak açlık plazma glikozu kullanılmalıdır. Ayrıca eritrosit yaşam döngüsünü hızlandıran orak hücreli anemi, gebelik (özellikle 2 ve 3. trimester), hemodiyaliz, yakın zamanda geçirilmiş kanama öyküsü, kan transfüzyonu yapılması veya eritropoetin tedavisi gibi durumlarda yalnızca plazma glikozu sonuçlarına göre diyabet tanısı konulmalıdır (19).

## **2.2. DİYABETİK ACİLLER**

Diyabetik aciller genel olarak 4 ana başlıkta toplanır; DKA, HHD, hipoglisemi ve laktik asidoz. Bunların hepsi mortalite açısından yüksek riskli aciller olmakla birlikte en sık görülenler DKA, HHD ve hipoglisemidir (3). Mortalite risklerinin yanı sıra diyabetik aciller yüksek maliyetli olmalarıyla da önem arz etmektedir (4).

### **2.2.1. Genel Bilgiler**

DKA, HHD ve hipoglisemi, tip 1 ve tip 2 DM hastalarında görülen sık ve ciddi komplikasyonlardır. Bununla birlikte DKA, tip 1 DM’li gençlerde, HHD ise tip 2 DM’li yetişkin ve yaşlı hastalarda daha sık bildirilmiştir. Son on yılda DKA sıklığı, ABD’de yılda 140.000’den fazla hastane kabulü ile % 30 artmıştır (5). HHD için hastaneye yatış oranı daha düşüktür ve diyabet ile ilgili tüm başvuruların % 1’inden azını oluşturur (27). Hipoglisemi ile acil servise başvuru sıklığı şiddetli hiperglisemi ile bildirilen başvurulara benzerdir (28). Hipoglisemi, hastanede yatan bireyler arasında, hiperglisemi tedavisi sonrası sık görülen bir komplikasyondur ve yoğun bakım ünitelerinde insidansı % 5-28, diğer kliniklerde ise % 1-33 olarak bildirilmiştir (29, 30).

DKA, HHD ve hipoglisemi, yüksek morbidite ve mortalite ile birlikte yüksek sağlık maliyetleri ile de ilişkilidir. DKA, tip 1 DM’li çocuk ve genç erişkinlerde mortalitenin önde gelen nedenidir ve bu popülasyondaki tüm ölümlerin yaklaşık % 50’ini oluşturmaktadır (31). ABD’de kaydedilmiş DKA mortalitesi % 1-1.2’dir; ancak bu oran 60 yaş üstü ve komorbiditesi olan hastalarda daha yüksek oranda bildirilmektedir (32). Ölüm,

HHD hastalarının % 5-16' sında meydana gelirken bu oran DKA için bildirilen orandan 10 kat daha yüksektir (27). Benzer şekilde hipoglisemi, özellikle yaşlı ve ciddi hipoglisemik atak öyküsü olan erişkin hastalarda artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (33). Birçok çalışma, hiperglisemik durumlardaki mortalitenin metabolik bozukluktan ziyade, daha çok presipite edici faktörlerden kaynaklandığını bildirmiştir (34, 35). Hastanedeki mortalite oranı, spontan hipoglisemi gelişen vakalarda, insüline bağlı veya iatrojenik gelişen vakalara oranla daha yüksek bildirilmiştir; ancak bu iddialar tartışmalıdır (36). Diyabetik acil durumların tedavisi, önemli oranda bir ekonomik yük oluşturur. Örneğin; ABD'de DKA yönetiminin ortalama maliyeti hasta başına 17.500 dolardır ve yıllık toplam hastane maliyeti 2.4 milyar doları bulmaktadır (5).

## **2.2.2. Hiperglisemik Aciller**

### **2.2.2.1. Diyabetik Komanın Tarihçesi**

Diyabetik komanın erişkin hastalardaki ilk ayrıntılı klinik açıklaması 1828' de August W. von Stosch tarafından yapılmış olup, şiddetli polidipsi, poliüri ve idrarında fazla miktarda glikoz bulunan yetişkin hastaların mental durumunda gerileme ve ölüm rapor edilmiştir (37). Alman hekim Adolf Kussmaul, 1874 yılında diyabetik koma vakalarında, derin, sık solunum ve şiddetli nefes darlığının ön planda olduğunu bildirmiş ve kussmaul solunumu hızlı bir şekilde diyabetik koma işaretlerinden biri olmaya başlamıştır (38, 39). Bundan kısa bir süre sonra, bu hastaların çoğunda idrarın büyük miktarlarda asetoasetik asit ve  $\beta$ -hidroksibutirik asit içerdiği rapor edilmiştir (40, 41). Julius Dreschfeld, 1886 yılında iki farklı diyabetik koma kategorisini kapsamlı bir şekilde tanımlamıştır; kussmaul solunumu ve keton pozitifliği olan tip ile yaşlı bireylerde görülen şiddetli hiperglisemi ve glikozüri ile karakterize, ancak kussmaul solunumu, meyveli nefes kokusu veya pozitif idrar aseton testi olmaksızın, alışılmadık bir diyabetik koma olan tip (42).

İnsülin keşfinden önce, DKA 'lı hastaların mortalite oranı % 90' dan fazlaydı. İnsülin ile başarılı bir şekilde tedavi edilen ilk DKA vakası, 1923 yılında Toronto Genel Hastanesi'nde 580 mg / dl' lik kan şekeri ve güçlü pozitif idrar ketonları olan 14 yaşındaki bir çocukta Banting ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Birkaç doz pankreatik ekstre enjeksiyonundan sonra idrarda aseton cisimciklerinin ortadan kalkmasıyla birlikte

glukozüride dramatik bir düzelme olmuştur (43). İnsülinin keşfinden sonra, diyabetik koma ile ilişkili mortalite oranı 1923'te % 60'a ve 1930'larda % 25'e düşmüştür (42). 1970'lerde % 7 ile % 10 arasında (44,45) ve halen DKA hastalarında % 2'den az (5) ve HHD hastalarında % 5 ile % 16 arasındadır (46,47).

### **2.2.2.2. Epidemiyoloji**

Diyabetin prevalansı ve mali yükü çok fazla ve giderek artmaktadır. ABD nüfusunun yaklaşık % 10' unda diyabet mevcut olup yılda yaklaşık 2 milyon kişiye diyabet teşhisi konmaktadır (48). 2050 yılına kadar, üç kişiden birinin diyabetik olacağı tahmin edilmektedir (49). Sağlık harcamalarının tahmini % 10' u diyabet ve komplikasyonlarını tedavi etmek için ayrılmış olup, genel olarak sağlık bakımına ayrılan bütçenin % 20' si diyabet hastalarına harcanmaktadır (50).

DKA insidansının, eski çalışmalarda her 1000 diyabetik hasta için 4 ile 8 arasında olduğu tahmin edilmiştir (51). 2009 yılında ABD' de yaklaşık 140.000 DKA vakası hastaneye yatırılarak tedavi görmüştür (52) ve DKA için yıllık hastane maliyeti 1 milyar dolardan fazladır (53). DKA' nın insidansı, küçük çocuklar ve düşük sosyoekonomik statüye sahip kişiler arasında daha yüksektir. Düşük aile geliri, yetersiz ebeveyn desteği, hasta eğitim düzeyi ve sağlık sigorta kapsamının az olması gibi nedenler hasta uyumsuzluğuna ve yüksek oranda tekrarlayan DKA vakalarına katkıda bulunur (54). HHD' nin insidansını belirlemek daha zordur; çünkü bu konuda yapılan yeterine toplum temelli çalışma yoktur, ancak diyabetik başvuruların yaklaşık olarak % 1' ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu oran muhtemelen beklenenin altındadır. DKA' da mortalite % 1-5 arasında değişirken HHD' de de bu oran % 10-20 arasındadır (5).

### **2.2.2.3. Patofizyoloji**

DKA ve HHD' nin her ikisi de insülin direncinden ya da pankreastan insülin sekresyon eksikliğinden kaynaklanan hiperglisemiyle karakterizedir. DKA' da, asıl problem insülin yetmezliği olup insülin karşıtı düzenleyici hormonlarda artış olur ve bu da vücudun karbonhidratları metabolize etmesini önler (55). İnsülin, normalde glikozun kan dolaşımından vücuttaki diğer dokulara geçişini, glikojen depolanmasını ve lipogenezi uyarır.

İnsülin, ayrıca vücutta daha fazla glikoz üretimini önlemek amacıyla hepatik glukoneogenezi de inhibe eder. İnsülin yokluğunda hepatik glukoneogenez devam eder, glikoz hücre içine giremez ve dolaşımda yüksek düzeyde kalmaya devam eder. Yüksek düzeydeki glikoz değerleri, ozmotik diürece ve dehidratasyona yol açar (56).

İnsülin yetmezliği, artmış kontrinsüliner hormonların da etkisiyle, hepatik glukoneogenez ve glikojenolizden dolayı artmış hepatik glikoz üretimine ve ayrıca periferel dokularda, özellikle de kasta glikoz kullanımının azalmasına yol açmaktadır (57, 58). İnsülinopeni ayrıca, hormona duyarlı lipaz aktivasyonuna ve trigliseritlerin yıkılarak serbest yağ asitlerine dönüşmesine yol açar (59). Karaciğerde serbest yağ asitleri, keton cisimlerine oksitlenir ve bu süreç hem glukagon hem de artmış glukagon/insülin oranıyla baskın bir şekilde uyarılır (60). Artmış glukagon/insülin oranı, yağ asidi oksidasyonunun gerçekleştiği hepatik mitokondriye serbest yağ asitlerinin hareketini düzenleyen enzim olan malonil koenzim A' nın aktivitesini düşürmektedir. Keton cisimlerinin artışı, bikarbonat azalmasına ve metabolik asidoza yol açar (61).

HHD hastalarında keton cisimlerinin yokluğu veya minimal varlığını açıklamak için, dolaşımda daha yüksek oranda bulunan insülin seviyesi, daha az yükselmiş insülin karşıtı hormon seviyeleri, lipolizin inhibisyonu sonucu dolaşımda düşük oranda bulunan serbest yağ asitleri gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan yüksek insülin sekresyonu, HHD' de DKA' lı hastalara kıyasla ketozisi önlemek için en önemli mekanizma gibi görünmektedir (62).

DKA' da metabolizma, karbonhidrat metabolizmasından yağ metabolizması yönüne kayar. Glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu gibi insülin karşıtı hormonlarda artış olur (63). Bu stres hormonları, lipolizi uyarır ve bu durum aseton, asetoasetat, 3- $\beta$  hidroksibütirat gibi keton cisimlerinin oluşturduğu yağ asidi oksidasyonuna yol açar. Sonuç olarak, metabolik asidoz gelişir. Vücut başlangıçta hafif ketonemiye tamponlayabilir ve bu da normal bir kan pH'sı ve hafif düzeyde artmış bir anyon gap ile sonuçlanır. Ketonemi, vücudun sınırlarını aştığında, keton cisimleri idrara dökülmeye başlar, pH ve bikarbonat seviyelerinde düşüş, artmış anyon gap'li asidoza neden olur. Solunumsal kompanzasyon, kussmaul olarak adlandırılan derin ve hızlı solunum ile meydana gelir. Ketonemi, ayrıca bulantı-kusmaya yol açar ve sıklıkla dehidratasyonu kötüleştirir (5). DKA, genellikle saatler-günler içinde meydana gelen hızlı bir progresyonla seyreder (64).

DKA, tip 1 DM' de daha sık görülmesine rağmen, insüline bağımlı olmayan tip 2 DM' de de ortaya çıkabilir. Geçici pankreatik beta adacık hücre disfonksiyonu ve geçici insülin direnci sonucu insülin sekresyonunun akut bir şekilde durmasından dolayı tip 2 DM' de de DKA vakaları yaygınlaşmaktadır. Bu durum genellikle akut DKA epizodunun tedavisinden sonra düzelir ve hastalar daha sonra uzun süreli insülin tedavisine gerek duymadan evde oral anti-diyabetik ajanlarına devam edebilirler (65).

Tip 2 diyabetik hastalarda hiperglisemi durumunda HHD gelişmesi daha olasıdır. HHD' de, ketozis ve asideminin oluşması için gerekli olan lipolizi önlemek için yeterli pankreatik insülin üretimi vardır (63). Bununla birlikte, DKA ile karşılaştırıldığında, ozmotik diürez ve buna bağlı dehidratasyon ile birlikte glikoz düzeyleri önemli ölçüde yüksektir. HHD, genellikle tanı konmadan günler veya haftalar önce başlayan ve uzun süren bir sürece sahiptir (64). Her iki durumda da sıvı açıkları önemlidir. DKA' da sıvı kaybı ortalama vücut ağırlığının % 10-15' i kadar veya yaklaşık olarak 100 cc/kg veya tahmini 5-7 litre arasındadır. HHD' de de ortalama vücut ağırlığının % 20-25' i veya yaklaşık olarak 100-200 cc/kg veya tahmini 8-12 litre arasındadır (5). Sodyum, klor ve potasyum gibi önemli elektrolitler de idrar yoluyla kaybedilir. Başlangıçtaki laboratuvar ölçümleri volum kontraksiyonuna bağlı yanlış yüksek görünebilir (63).

Birçok deneysel ve klinik çalışma, hiperglisemi ve ketoasidoz gelişiminde, proinflamatuvar sitokinlerin yükselmesi ve artmış oksidatif stres markerları ile karakterize inflamatuvar bir durumun rol aldığını göstermiştir. Şiddetli hiperglisemi, makrofajlardan TNF- $\alpha$ , IL -6, IL-1 $\beta$  ve C-reaktif protein gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesini sağlar ve bu durum, insülin duyarlılığını azaltmasına ek olarak insülin sekresyonunun da bozulmasına neden olur (66). Serbest yağ asitlerindeki artışlar, endotelial hücrelerden azalmış NO üretimi ve endotel disfonksiyonunun yanı sıra insülin direncini de artırır (67). Artmış inflamatuvar yanıt, oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu, kapiller geçirgenliğe ve hücre hasarına yol açabilir (66).



fazla risk taşıyan ilaçlardır (71). Ayrıca böbrekte proksimal tübülden glikoz Emilimini engelleyerek etki gösteren SGLT-2 inhibitörleriyle DKA arasındaki ilişki de gösterilmiş olup bu durum öglisemik DKA olarak adlandırılmıştır (72).

HHD, hastaların % 7-17' sinde DM' nin ilk belirtisi olabilir; bununla birlikte, bu komplikasyon daha önceden tanı alan hastalarda daha sık bildirilmektedir. Enfeksiyon, HHD hastalarının % 30-60' ında başlıca tetikleyici nedendir, ardından insülin veya diğer anti-diyabetik ilaçların atlanması, serebrovasküler olaylar, miyokard enfarktüsü ve travma gibi eşlik eden hastalıkların varlığı gelir. Bununla birlikte, hiperglisemik kriz için birçok olası tetikleyici vardır (34).

Mortalite, özellikle HHD' de, sıklıkla durumun kendisinden ve komplikasyonlarından ziyade altta yatan nedenden kaynaklanır. Bundan ötürü, altta yatan neden için kapsamlı bir araştırma her zaman yapılmalıdır (64).

**Tablo 2:** Bazı ülkelerde DKA' ya neden olan presipitan faktörler (61)

| Presipitan faktörler, % | Avustralya | Brezilya | Çin  | Kore | İspanya | ABD       |
|-------------------------|------------|----------|------|------|---------|-----------|
| Yeni tanı DM            | 5.7        | 12.2     | -    | -    | 12.8    | 17.2-23.8 |
| Enfeksiyon              | 28.6       | 25.0     | 39.2 | 25.3 | 33.2    | 14.0-16.0 |
| Tedavi uyumsuzluğu      | 40.0       | 39.0     | 24.0 | 32.7 | 30.7    | 41.0-59.6 |
| Diğer                   | 25.7       | 15.0     | 10.9 | 11.2 | 23.3    | 9.7-18.0  |
| Bilinmeyen              | -          | 8.8      | 25.9 | 30.8 | -       | 3.0-4.2   |

#### 2.2.2.5. Klinik Bulgular

DKA' lı hastalar, genellikle poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi hipergliseminin klasik semptomları ve yorgunluk, halsizlik gibi nonspesifik bulgularla karşımıza çıkar. Çoğu zaman ketozis ve muhtemelen dehidratasyona sekonder azalmış mezenterik perfüzyona bağlı karın ağrısı, bulantı ve kusma mevcuttur (73). DKA' lı hastalarda solunum bozukluğu, asidoz veya altta yatan sepsis, serebrovasküler hadise gibi bir duruma bağlı bilinç durumunda bozulma görülebilir. Bu nedenle serebrovasküler olay düşündürecek nörolojik defisitler değerlendirilmeli ve akut miyokard enfarktüsü düşündüren göğüs ağrısı gibi

semptomlar sorgulanmalıdır. Enfeksiyöz bir durum, yanlış dozda ilaç kullanımı, yeni başlanan bir ilaç veya uyuşturucu madde kullanımı gözden geçirilmelidir (64).

Benzer şekilde HHD' de de hastalar, hiperglisemik semptomlarla başvururlar. Bu hastalarda en yaygın görülen semptom, aşırı dehidratasyon ve hiperosmolariteye bağlı gelişen nörolojik defisit olup bu semptom HHD tanısında önemli bir yer tutar. Hafif bir kas güçsüzlüğü ve duyu kaybından, nöbet veya komaya kadar komplike olabilir (64).

Fizik muayenede, hastalarda genellikle dehidratasyona veya enfeksiyona bağlı taşikardi ve hipotansiyon mevcuttur. DKA' da kussmaul solunumu ve aseton exhalasyonuna bağlı klasik bir meyve kokusu olabilir. Her iki durumda da halsizlik, yorgunluk ve deri turgor tonusunda azalma, müköz membranlarda kuruluk gibi dehidratasyon bulguları vardır. Fizik muayenenin geri kalanı altta yatan nedenleri ortaya koymak için yapılmalıdır (64).

#### 2.2.2.6. Tanı

**Tablo 3:** DKA ve HHD için tanı kriterleri (64)

|                                 | Hafif DKA | Orta DKA          | Ciddi DKA   | HHD                  |
|---------------------------------|-----------|-------------------|-------------|----------------------|
| <b>Plazma glikozu (mg/dl)</b>   | >250      | >250              | >250        | >600                 |
| <b>ph</b>                       | 7.25-7.3  | 7.0-7.24          | <7.0        | >7.3                 |
| <b>Serum bikarbonat (mEq/L)</b> | 15-18     | 10-15             | <10         | >18                  |
| <b>Keton (kan veya idrar)</b>   | pozitif   | pozitif           | pozitif     | negatif veya minimal |
| <b>Anyon gap</b>                | >10       | >10               | >12         | değişken             |
| <b>Osmolarite (mOsm/kg)</b>     | değişken  | değişken          | değişken    | >320                 |
| <b>Bilinç durumu</b>            | açık      | açık/uykuya meyil | stupor/koma | stupor/koma          |

DKA ve HHD için tanı kriterleri tablo 3'te özetlenmiştir. DKA' da kan glikoz düzeyi nadiren HHD' de görülen yüksekliğe ulaşır ki HHD' de bu değer sıklıkla 600 mg/dl' nin üzerindedir. HHD tanısı için nörolojik defisit varlığı gereklidir. Hiperglisemik hastalarda osmolarite hesabı, hiperosmolarite açısından önemlidir; çünkü bu durum nörolojik sekillere yol açar ve basit bir hiperglisemiye göre çok daha agresif tedavi gerektirir (64).

İlk değerlendirme, parmak ucundan glikoz ölçümü veya BUN, kreatinin, serum elektrolitleri ve glikoz içeren bir biyokimya paneli içermelidir. Gerçekte hiperglisemi, osmotik diürez, hiponatremi ve hipokalemiye neden olurken, erken dönemde volüm kaybına bağlı olarak sodyum ve potasyum yanlış yüksek çıkabilir (63). Asidozu kompanse etmek amacıyla potasyum, hidrojen iyonlarıyla yer değiştirerek hücre dışına çıkar ve hiperkalemi gelişir (74). DKA' nın tanımlanmasında serum glikoz düzeyi 250 mg/dl ve üzerinde olmasına rağmen, glikoz düzeyleri normal veya 200 mg/dl altında olan ve aynı zamanda psödonormoglisemik DKA olarak da adlandırılan öglisemik DKA vakaları rapor edilmiştir. Böyle vakalar nadirdir ve DKA vakalarının % 0.8-1.1' inde görülür (75). Bu durum gebelikte, düşük kalori ile beslenen veya diyet yapanlarda, açlıkta, hiperlipidemi durumlarında ve glikojen depo hastalıklarında görülebilir (76).

DKA, özellikle  $\beta$ -hidroksibütirat ve asetoaset oluşumuyla meydana gelen ketogenezis sonucu anyon açıklığı artmış bir metabolik asidoza neden olur (5). Anyon açıklığı, düzeltilmiş sodyum değil, ölçülen sodyum kullanılarak hesaplanmalıdır. Ph' nın değerlendirilmesinde kan gazı takipleri önemlidir. Yapılan çalışmalar acil servislerde DKA tanı ve tedavisinde venöz kan gazı ile arteryel kan gazı ölçümü arasında iyi bir korelasyon olduğunu; ancak arteryel testlerin venöz testlere üstünlüğünün olmadığını göstermiştir (77).

Serum ketonları ve  $\beta$ -hidroksibütirat tanı için gösterilmelidir. İdrar testi sadece asetoasetat düzeylerini tespit eder, bu nedenle serum  $\beta$ -hidroksibütirat ölçümü, idrar ketonlarına kıyasla daha duyarlıdır (78). Yatak başı testler de mevcuttur ve  $\beta$ -hidroksibütirat bakılmasına olanak sağlar. Bu testler DKA' nın teşhisinde zamanı kısaltabilen laboratuvar yöntemleri kadar doğru bulunmuştur. Yatak başı testi, gelecekte seri kan gazı ölçümünün yerini alabilir (79).

HHD' de, DKA' nın aksine belirgin laboratuvar bulguları yoktur. HHD' de, bu laboratuvar anormalliklerinin herhangi alternatif bir nedeni ile eşzamanlı olarak birlikte olmadığı sürece artmış anyon açıklıklı asidoz ve keton pozitifliği beklenmez. Bununla birlikte serum osmolaritesi yükselmiştir. Bu nedenle serum osmolaritesi mutlaka ölçülmelidir (64).

Serum sodyumu, hiperglisemi varlığında hücre içi alandan hücre dışına suyun osmotik akışı nedeniyle düşük bulunur. Şiddetli hiperglisemi varlığında serum sodyum konsantrasyonundaki artış derin bir dehidratasyon ve su kaybına işaret eder (61). Düzeltilmiş serum sodyumu rutin olarak 1.6 düzeltme faktörü ile hesaplanır (80). Bununla

birlikte, 1999 yılında 29 yaşındaki Hillier ve meslektaşları, özellikle 400' den daha yüksek glikoz seviyelerinde 2.4' ün daha doğru bir ortalama düzeltme faktörünü olduğunu bulmuşlardır. 400 mg/dl altındaki glikoz düzeyleri için hala 1.6 olan standart düzeltme faktörü kullanılmalıdır (81).

Serum potasyum düzeyi, DKA ve HHD hastalarında genellikle yüksek bulunur (62). Yapılan bazı çalışmalarda ortalama serum potasyum düzeyi 5.6 mEq/L ve 5.7 mEq/L olarak bulunmuştur (5). Bu yüksek düzeyler, insülin eksikliği ve hipertonisiteye bağlı potasyumun hücre içi alandan hücre dışına geçişi sonucu meydana gelir (82). İnsülin ve sıvı tedavisi sonrası potasyumun tekrar hücre içine geçmesi sonucu hipokalemi gelişeceği unutulmamalıdır. Benzer şekilde, insülin eksikliği, hipertonisite ve katabolik durumdan dolayı DKA' lı hastalarda fosfat da hücre içi alandan hücre dışına kayar (61).

DKA' lı hastalarda sıklıkla 10.000-15.000 mm<sup>3</sup> arasında bir lökositoz mevcuttur. Bakteriyel enfeksiyon yokluğunda beyaz küre sayısı nadiren 25.000 mm<sup>3</sup>'ü geçer. Ketoasidozda lökositoz, strese, dehidratasyona ve lökositlerin hızlıca kana karışmasına bağlıdır (83).

**Tablo 4:** DKA ve HHD' de hesaplamalar (64)

- Anyon gap:  $[Na (mEq/L) - [Cl (mEq/L) + HCO_3 (mEq/L)]]$
- Serum osmolaritesi:  $[2 \times \text{ölçülen } Na (mEq/L)] + [glikoz (mg/dl)/18] + [BUN (mg/dl)/2.8]$
- Düzeltilmiş serum sodyumu
  - $\text{Ölçülen } Na (mEq/L) + 0.016 \times [glikoz (mg/dl) - 100]$  glikoz <400 mg/dl
  - $\text{Ölçülen } Na (mEq/L) + 0.024 \times [glikoz (mg/dl) - 100]$  glikoz >400 mg/dl

#### 2.2.2.7. Hiperglisemik Acil Durumların Yönetimi

DKA ve HHD' nin tedavisi için benzer tedavi önlemleri tavsiye edilmektedir. Genel olarak, tedavi amaçları arasında, dehidratasyon, hiperglisemi, hiperosmolarite,

elektrolit düzensizliği, artmış ketoneminin düzeltilmesi, altta yatan olayın belirlenmesi ve tedavisi yer alır. Ortalama düzelme süresi DKA için 10-18 saat iken HHD için 9-11 saat arasındadır (61). Tedaviye verilen cevabı değerlendirmek için vital bulguların, volüm durumunun, sıvı verilme hızının, insülin dozunun ve idrar çıkışının sık izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca, glikoz, elektrolitler, venöz ph, bikarbonat ve anyon gap 2-4 saatte bir tekrarlanmalıdır (84).

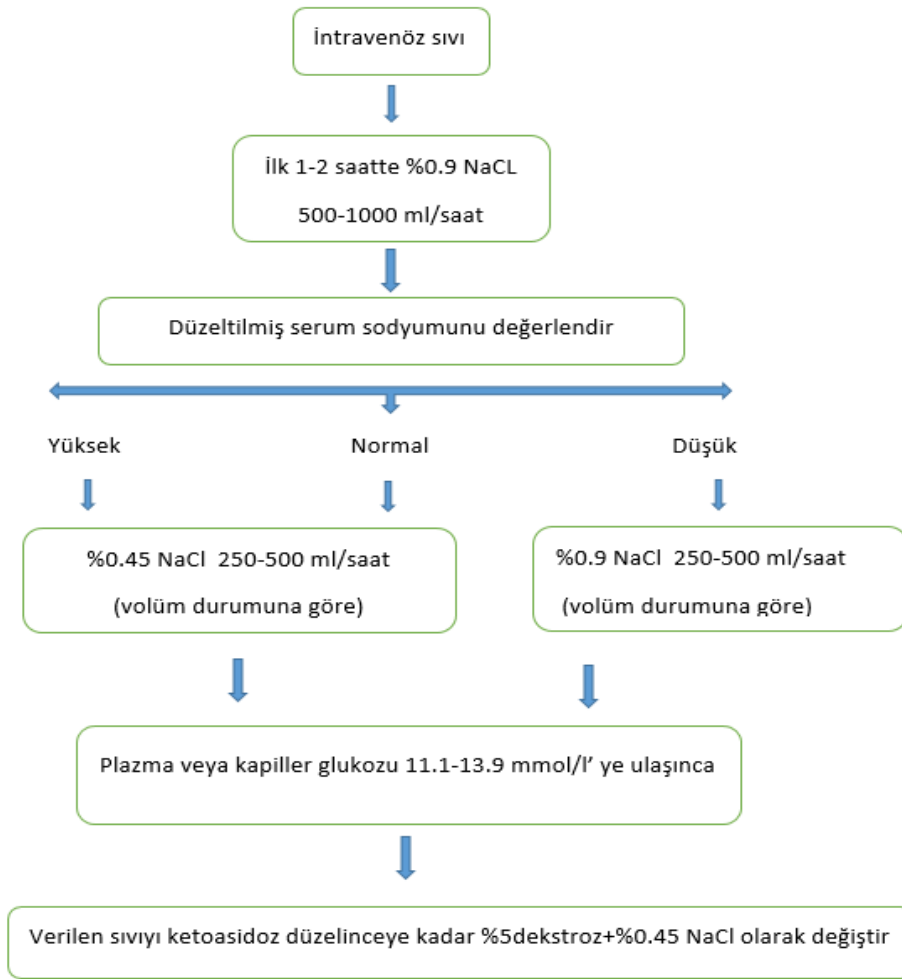
Komplike olmayan DKA vakalarının çoğu, yakın hemşire gözetimi ve takibi mevcutsa, acil serviste veya klinikte tedavi edilebilir. Mortalite oranı, hastanede kalış süresi veya ketoasidozun düzelme süresi, yoğun bakım ünitesi ve yoğun bakım dışı ünitelerde tedavi edilen hastalar arasında benzerdir. Ek olarak yoğun bakım ünitesine kabul, DKA hastalarında daha fazla laboratuvar testi ve daha yüksek hastane maliyeti ile ilişkili bulunmuştur (85). Hafif ile orta dereceli DKA' lı hastalar acil serviste veya klinikte güvenli bir şekilde yönetilebilir. Yoğun bakım ünitesinde ise sadece şiddetli vakalar ve altta yatan nedenin miyokard enfarktüsü, gastrointestinal kanama veya sepsis gibi kritik bir hastalık olduğu hastalar tedavi edilmelidir (5). HHD hastalarının, değişen bilinç durumu ve DKA hastalarına oranla daha yüksek mortaliteye sahip olduklarından yoğun bakım ünitelerinde takip edilmesi tavsiye edilmektedir (61).

## **2.2.2.8. Tedavi**

### **2.2.2.8.1. Sıvı Tedavisi**

Sıvı replasman tedavisine, tanıdan hemen sonra başlanmalıdır; çünkü elektrolit sonuçlarını beklemek ve daha fazla gecikme, hemodinamik durumun daha da kötüleşmesine neden olabilir (64). İntravenöz (IV) sıvılar, hiperglisemik acil durumların tedavisinde kritik bir öneme sahiptir. IV sıvı tedavisi tek başına intravasküler hacmi genişletir, laktat oluşumunu azaltan böbrek perfüzyonunu düzeltir, keton cisimlerinin renal atılımını artırır ve dolaşımdaki insülin karşıtı hormon seviyelerini azaltarak insülin direncini azaltır (53). Sadece sıvı tedavisiyle ortalama glikoz düzeyinde HHD' de daha belirgin olmak üzere saatlik 25-70 mg/dl civarında düşüş sağlandığı bilinmektedir (56). İzotonik salin (% 0.9 NaCl) tercih edilen solüsyondur ve ilk 2 ile 4 saatte 500-1000 ml/saat arasında bir başlangıç hızında verilir (64). Sodyum klorür ve ringer laktat gibi iki IV sıvı rejimini karşılaştıran bir

çalışmada, DKA' nın düzelme süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadığı; ancak ringer laktat grubunda hipergliseminin düzelme süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu gösterilmiştir (86). İntravasküler volüm düzeltildikten sonra serum sodyum konsantrasyonu ve hidrasyon durumuna bağlı olarak serum fizyolojik infüzyonu 250 ml/saate düşürülmeli veya % 0.45 saline (250-500 ml/saat) ile değiştirilmelidir (5). Plazma glikoz seviyesi yaklaşık olarak 200 mg/dl' ye ulaştığında, replasman sıvılarına ketonemi düzeltilinceye kadar insülin devamına izin vermek için % 5 veya % 10 dekstroz eklenmeli ve hipoglisemi önlenmelidir (4). Yeterli sıvı resüsitasyonu, HHD' nin yönetiminde özel bir öneme sahiptir; çünkü bu hastaların birçoğunda, sıvı tedavisinden sonra bilinç durumu düzelmeye ve tamamen iyileşmeye başlar (87).



**Şekil 2:** Hiperglisemik acil durumlarda sıvı yönetimi (4)

#### 2.2.2.8.2. İnsülin Tedavisi

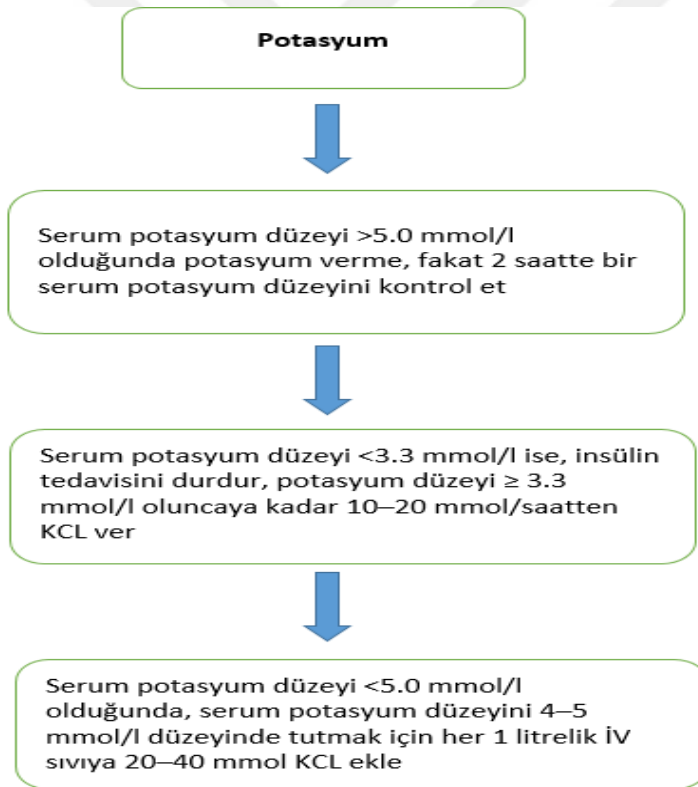
Sıvı tedavisi, daima insülin tedavisinden önce gelmelidir. İnsülin tedavisine tanı anında başlanmasına gerek yoktur ve potansiyel olarak ölümcül komplikasyonları önlemek için elektrolit sonuçları çıkmayana kadar başlanmamalıdır (64). DKA, insülin olmadan geri döndürülemez; bu nedenle insülin, DKA tedavisinin temelini oluşturur. Çünkü insülin, glikozun endojen üretimini inhibe ederek ve periferik kullanımını arttırarak serum glikoz düzeyini düşürür (88). İnsülin ayrıca lipoliz, ketogenez ve glukagon sekresyonunu inhibe eder, böylece ketoasidoz gelişimini azaltır. Tercih edilen tedavi, reguler insülinin düzenli infüzyonudur. Çoğu tedavi protokolü 0.1 U/kg bolus insülin verilmesini takiben, kan şekeri 200 mg/dL olana kadar 0.1 U/kg/saat şeklinde insülin infüzyonu önermektedir. Bu noktadan sonra insülin infüzyon hızı yarıya düşürülür, % 5 dekstroz eklenmesi ile birlikte ketoasidoz düzelene kadar kan şekeri 140-200 mg/dl olacak şekilde insülin infüzyonu 0.02-0.05 U/kg/saat aralığında ayarlanır (5).

DKA' da düzelme için, kan şekerinin 250 mg/dl' nin altında, ph' nin 7.30' un üstünde, anyon gap normal aralıkta ve bikarbonat düzeyinin 18 mEq/L' nin üzerinde; HHD için de efektif serum osmolaritesinin 310 mOsm/kg' nin, kan şekerinin 250 mg/dl' nin altında ve hastanın bilinç durumunda iyileşme veya tamamen düzelme olması gerekmektedir (5). IV insülinin yarı ömrünün kısa olması nedeniyle insülinin aniden kesilmesi, rebound hiperglisemi, ketogenez ve tekrarlayan metabolik asidoz gelişmesine neden olabilir. Bu nedenle bazal insülin (NPH, glargine, detemir, degludec), IV insülin infüzyonunu kesmeden en az 2 saat önce verilmelidir (61). İnsülin naif hastalar için günlük total insülin dozu 0.5-0.6 U/kg şeklinde başlanabilir (5). Oral alımı kötü olan hastalara tek başına bazal insülin verilmeli veya yiyebilecekleri zamana kadar insülin infüzyonuna devam edilmelidir. Bazal insülin ve prandial hızlı etkili insülin kombinasyonu hastalarda en çok tercih edilen tedavi rejimidir (61).

#### 2.2.2.8.3. Potasyum Tedavisi

Hem metabolik asidoz hem de insülin eksikliği, potasyumun hücre dışına geçmesine yol açar. Bu nedenle, DKA' da serum potasyum seviyeleri normal veya artmış olsa da, total vücut potasyumu azalmıştır. Benzer şekilde, HHD, insülin eksikliği ve artmış

plazma osmolaritesi nedeniyle total vücut potasyumunda azalma ile ilişkilidir (46). Total vücut potasyum açığının yaklaşık 3-5 mEq/kg olduğu tahmin edilmektedir (89). İnsülin tedavisi, potasyumu hücre dışından hücre içine çekerek serum potasyum seviyelerini düşürür. Bu nedenle, potasyum replasmanına, serum konsantrasyonunu 4-5 mEq/L arasında tutmak amacıyla 5.2 mEq/L' den az olduğunda başlanmalıdır. Her bir litre sıvı başına 30 mEq potasyum replasmanı çoğu hasta için yeterlidir; ancak akut veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar için daha düşük dozlar gerekir. Başvuru anında serum potasyum seviyesi 3.3 mEq/L' nin altında olan hastalarda insülin uygulaması, kas güçsüzlüğü ve artmış kardiyak aritmilerle birlikte ciddi semptomatik hipokalemiye neden olabilir. Bu hastalarda potasyum replasmanına 10-20 mEq/h arasında bir hızda başlanmalı ve potasyum seviyesi 3.3 mEq/L' nin üzerine çıkıncaya kadar insülin tedavisi ertelenmelidir (61).



**Şekil 3:** Hiperglisemik acil durumlarda potasyum tedavisi (4)

#### 2.2.2.8.4. Bikarbonat Tedavisi

Bikarbonatın rutin olarak uygulanmasının, DKA' lı hastalarda düzelme süresi, hastanede kalış süresi veya mortalite gibi klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmemiş ve

genellikle sadece ph' nın 6.9' un altında olduğu yaşamı tehdit eden asidozu olan hastalarda önerilmektedir (90). Bikarbonat tedavisi, hipokalemi ve serebral ödem riskini arttırabilir (91). Ciddi asidozu olan hastalarda bikarbonat tedavisinin etkisini gösteren herhangi bir çalışma olmamasına rağmen, kardiyak kontraktilitenin azalması ve aritmi gibi potansiyel riskler nedeniyle kılavuzlar, ph 6.9' un üzerine çıkana kadar 400 ml izotonik solüsyon içinde 50-100 mmol sodyum bikarbonat verilmesini önermektedir. HHD ve ph değeri 7' den büyük olan hafif DKA hastalarında bikarbonat tedavisi endike değildir (61).

#### **2.2.2.9. Komplikasyonlar**

Tedavi ile ilişkili en sık görülen komplikasyonlar hipoglisemi ve hipokalemidir. Daha az görülen, ancak önemli komplikasyonlar arasında beyin ödemi, aşırı sıvı yüklenmesi ve ARDS yer alır (64). Hipoglisemi, DKA' lı hastaların % 5-25' inde bildirilen tedavi sırasında en sık görülen komplikasyondur (92). Glikoz seviyesi 200 mg/dl' nin altına düştüğünde, sıkı takibinin yapılmaması, insülin infüzyon hızının azaltılmaması ve/veya dekstrozu içeren solüsyonların kullanılmaması, insülin tedavisi sırasında hipoglisemi ile ilişkili en önemli risk faktörleridir. Hipoglisemisi olan birçok hastada terleme, sinirlilik, yorgunluk ve taşikardi gibi adrenerjik belirtiler görülmez, bu nedenle sıkı kan şekeri takibi (1-2 saatte bir) yapılması zorunludur (4). Hipogliseminin olumsuz sonuçları arasında nöbetler, aritmiler ve kardiyovasküler olaylar yer alır (61).

Hipokalemi, DKA ve HHD tedavisi sırasında en sık görülen ikinci komplikasyondur (93). Tanı anında serum potasyum konsantrasyonu genellikle yüksek olmasına rağmen, insülin tedavisi sırasında, periferik dokularda hücre içine potasyum alımının artması nedeniyle plazma düzeyi her zaman azalacaktır. Bu nedenle, hipokalemiyi önlemek için, plazma düzeyinin 5.2 mEq/L' den az olduğu durumlarda IV potasyum replasmanı gerekir. 3.3 mEq/L' den daha düşük serum potasyum ile başvuran hastalarda IV potasyum replasmanı hemen başlanmalı ve ciddi hipokalemiyi önlemek için serum potasyum 3.3 mEq/L veya üzerine çıkmayana kadar insülin tedavisine başlanmamalıdır (61).

Beyin ödemi, pediatrik hastalarda daha sık bildirilmesine rağmen, DKA' lı hastaların yönetimi sırasında nadir fakat iyi bilinen bir komplikasyondur. DKA' lı çocukların yaklaşık % 1 ' inde görülür ve mortalite oranı % 20-40 arasında olup diyabetik çocuklarda en yaygın ölüm nedenidir (94). Olguların % 95' inin 20 yaşın altında olduğu ve bunların da üçte birinin 5 yaş altında olduğu belirtilmektedir (73). Patogenezi tam olarak anlaşılamamış

olup, ölümcül beyin ödemi olgularında kan-beyin bariyerinin bozulduğu görülmüştür (95). Risk faktörleri arasında pH' nın 7.1' den düşük olması, karbondioksit basıncının 20 mmHg' nin altında olması, sıvı açığının düzeltilmeden insülin başlanması, bikarbonat tedavisi ve yüksek BUN gibi nedenler yer almaktadır (96). Baş ağrısı, kusma, uyarılara yanıtın azalması ve bilinç durumunda bozulma gibi semptomlara ek olarak, intrakranial basınç artışını gösteren bradikardi, hipertansiyon ve düzensiz solunum görülebilir. Şiddetli vakalarda herniasyon ve ölüm gelişebilir (94). Çocuklarda DKA sırasında ödem oluşumu, dehidratasyon ve hiperventilasyon ile ilişkili olup başlangıç osmolaritesi, tedavi sırasındaki ozmotik değişiklikler ve sıvı veya sodyum verilme oranından bağımsızdır (97). Klinik olarak anlamlı beyin ödemi, genellikle tedavi başlamasından 4-12 saat sonra gelişir; ancak 24-48 saat sonra da ortaya çıkabilir. Tedavide ilk yapılması gereken IV sıvıların azaltılması ve yatak başının kaldırılması olmalıdır. Daha sonra 0.5-1 gr/kg dozunda IV mannitol 20 dk içinde verilmeli, yanıt yoksa 30 dk içinde tekrarlanmalıdır (98). Başlangıç mannitol tedavisine yanıt alınamayan vakalarda alternatif olarak hipertonic salin 5-10 mL/kg dozunda 30 dk içinde verilebilir (99). Serum sodyum düzeyi, beyin ödemi ile ilişkili olduğundan dolayı sıkı takip edilmelidir. Ödem tedavisi başladıktan sonra, nörolojik bozulmanın diğer olası intrakranial nedenlerini, özellikle tromboz, serebral enfarktüs, kanama veya dural sinüs trombozunu ekarte etmek için kranial BT ile görüntüleme yapılmalıdır (100). DKA hastalarında kortikosteroid ve diüretik tedavisinin herhangi bir faydasının olmadığı gösterilmiştir (101).

### **2.2.3. Hipoglisemi**

Hipoglisemi, anti-diyabetik tedavinin sık gelişen ve ciddi bir yan etkisidir. Bu komplikasyon, hem ayaktan tedavi alan hem de yatan hastalarda istenen glisemik kontrol hedeflerine ulaşmada büyük bir engel oluşturur (102).

Şiddetli hipoglisemi, her yıl tip 1 DM' li hastaların yaklaşık % 30-40' ında, insülin ile tedavi edilen tip 2 DM' li hastaların ise % 10-30' unda görülmektedir (103). Birçok hasta yılda birden fazla hipoglisemik olay yaşamaktadır. Hafif hipoglisemi sıklığını belirlemek zordur; çünkü etkilenen birey bu durumu hızlı bir şekilde tedavi ettiğinden bu vakalar rapor edilmemektedir. Yapılan bir anket çalışmasında, bu ankete yanıt veren tip 1 DM ve tip 2 DM' li 418 hastanın (% 51) 216' sı, bir önceki yıl hafif bir hipoglisemik olay yaşadığını bildirmiştir (104).

ABD’de iki büyük araştırmadan elde edilen verileri inceleyen bir çalışma, acil servise hipoglisemi nedeniyle başvuru sayısının yıllık 97.000 kadar olduğunu ve bu vakaların üçte birinin yatış gerektiren vakalar olduğunu ortaya koymuştur (105). Bu çalışmada insülin ve insülin sekretogoglar, hipoglisemiyle en sık ilişkili olan ilaçlar olarak bulunmuştur. Sülfonilüreler (SU) ve insülin özellikle 80 yaş üstü hastalarda acil servise başvuru ile en sık ilişkili ajanlar olarak bildirilmiştir (105).

Hastane ortamında hipoglisemi, DM öyküsü olan veya olmayan hastaların yanında glikoz düzeyini düşüren herhangi bir tedavi alan veya almayan hastalarda da ortaya çıkabilir. Herhangi bir anti-diyabetik tedavi almamasına rağmen ortaya çıkan hipoglisemi, spontan hipoglisemi olarak tanımlanır. Bu komplikasyon, özellikle demans, ağır hastalık, sepsis, son dönem böbrek yetmezliği, kanser veya karaciğer hastalığı olan hastalarda görülebilir ve hastalık şiddeti ve mortalite riskinin bir göstergesi olarak kabul edilir (36).

İyatrojenik hipoglisemiye katkıda bulunan faktörler arasında 65 yaş üstü olmak, altta yatan renal veya hepatik yetmezlik, uzun süreli DM, diğer diyabetik komplikasyonların varlığı, yoğun glisemik kontrol, kontrinsüliner hormon yetersizlikleri, gıda alımında değişkenlik, insülin dozunda yapılan hatalar ve hipoglisemi öyküsünün olması yer alır (28). Hastane ortamında yatmadan önce insülin kullanımı da gece boyunca hipoglisemi riskine katkıda bulunabilir (106).

Yatan hastalarda ve poliklinik ortamlarında hipoglisemiye tanımlamak için birkaç farklı glisemik değer kullanılmıştır; bununla birlikte Amerikan Diyabet Derneği hipoglisemiye <70 mg/dl olarak tanımlamıştır (107). Bu değer yaklaşık olarak açlık plazma glikoz konsantrasyonu için normal aralığın alt sınırına eşdeğerdir ve diyabetik olmayan bireyler arasında glikoz karşıtı düzenleyici sistemlerin aktivasyonu için gereken eşik değerdir (108). Hastane ortamında ciddi hipoglisemi kan şekerinin 40 mg/dl altında olduğu durumdur (109).

Hipoglisemi, hem acil hem de gecikmiş olumsuz klinik sonuçlar ile ilişkilidir. Akut istenmeyen sonuçlar arasında nöbetler, aritmiler, bilinç düzeyindeki değişiklikler ve kardiyovasküler olaylar (miyokardiyal enfarktüs ve inme) yer alır (110). Beyin hasarı ve ölüm gibi ciddi sonuçlar da, genellikle uzun süre tanınmamış şiddetli hipoglisemide gözlenmiştir (111). Hipoglisemi, proinflamatuvar sitokin düzeylerini, lipid peroksidasyon

belirteçlerini, reaktif oksijen türlerini ve lökositozu artırır (112). Tekrarlayan şiddetli hipoglisemi atakları kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskini artırabilir (113).

Olumsuz kardiyovasküler sonuçlara hipogliseminin etkisi ile ilgili sorular, yoğun tedavi alan tip 2 DM' li hastalarda kardiyovasküler olaylarda azalma olmadığını gösteren büyük klinik çalışmaların yayımlanmasının ardından sorulmaya başlanmıştır (114). Bu çalışmalarda şiddetli hipoglisemi oluşumu, konvansiyonel tedavi alan hastalara göre yoğun tedavi alan hastalarda 2-3 kat kadar daha sık görülmüştür. Şiddetli hipoglisemi, sadece artmış makrovasküler olay insidansı ve kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölümlerle değil, aynı zamanda mikrovasküler olaylar ve kardiyovasküler mortalite ile de ilişkili bulunmuştur (115).

Yapılan bir çalışmada, kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan tip 2 DM' li bir grup hasta, ritim holter kullanılarak, hipoglisemiyi 20 mg/dl seviyesine kadar tespit edebilen sürekli bir glikoz izleme sistemi ile değerlendirilmiş ve sonuç olarak gece hipoglisemisi gündüze göre daha uzun süre devam eden düşük glikoz değerleri ile ilişkili bulunmuş. Ayrıca bradikardi, atriyal aritmi ve ventriküler ektopik atımlar gece hipoglisemisi sırasında öglisemiye oranla daha yaygın bulunmuştur (116). Başka bir çalışmada, şiddetli hipoglisemi ile acil servise başvuran bazı hastalarda kan basıncı yükselmeleri (180/120 mmHg), hipokalemi ve uzamış QT intervalleri gözlenmiştir (117).

Klinisyenler, hasta ve ailelerine, ortaya çıktıklarında hem hafif hem de şiddetli hipoglisemik olayları nasıl tanıyacakları ve tedavi edecekleri hakkında yeterince bilgi vermelidir. Hem ayaktan hem de hastane ortamında, hafif hipoglisemik olaylar, hızla emilen karbonhidrat, glikoz tabletleri veya glikoz jelinin oral yoldan uygulanmasıyla tedavi edilebilir. Bilinci olmayan veya oral beslenemeyen hastanede yatan hastalar arasında şiddetli hipoglisemik ataklar, dekstroza içeren IV solüsyonların uygulanmasını gerektirir. Subkutan veya intramüsküler glukagon uygulaması (1 mg), IV girişin hemen sağlanamadığı durumlarda tedavi için etkili bir seçenektir; ancak bu tedavi yoğun alkol kullanımı veya ağır egzersiz sonrası glikojen depoları tükenmiş hastalar için uygun değildir (118). SU ile ilişkili hipoglisemi, özellikle altta yatan böbrek yetmezliği olan hastalarda ciddi olabilir (119). Oral ve parenteral glikoz uygulaması, bu ilaçların insülin sekresyonu glikoz aracılığıyla olduğu için, SU ile ilişkili hipoglisemisi olan hastalar arasında hipoglisemiyi alevlendirebilir. Bu hastalarda, SU etkisinin yok olmasını beklerken tekrarlanan oral veya IV glikoz dozları

ihtiyacını ortadan kaldıran ve insülin sekresyonunu akut olarak inhibe eden kısa etkili octreotide (subkutan veya IV 50-75 µg) önerilmektedir (120).

## MATERYAL VE METOD

### Hasta seçimi:

Bu çalışmamızda Ocak 2010 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servis veya endokrinoloji polikliniğine başvurup DKA, HHD veya hipoglisemi tanısı alan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi.

### Çalışma planı:

Çalışmaya tip 1 ve tip 2 DM dışındaki diyabet tipleri alınmadı. Ayrıca laktik asidozu ve sadece hiperglisemisi olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Anti-gad antikor pozitif olan hastalar tip 1 DM olarak değerlendirildi; ayrıca antikor negatif veya antikor düzeyi sistemde bulunmayan ve c-peptid düzeyi düşük ( $<0.5$  ng/ml) olan genç hastalar da tip 1 DM olarak çalışmaya dahil edildi. Diyabetik acil tanısı alan hastaların, demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri, hastalık süreleri, diyabetik acil duruma yol açan presipitan faktörleri, evde kullandıkları tedavi rejimleri, düzelme süreleri ve tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar retrospektif olarak hastane kayıt sisteminden incelendi.

DKA için tanı kriterleri, başvuru glikoz düzeyi  $> 250$  mg/dl, kan gazında  $\text{pH} < 7.30$  ve  $\text{HCO}_3^- < 18$  mmol/L, bakılan idrar tetkikinde en az 2+ keton olarak kabul edildi. HHD için ise başvuru glikoz düzeyi  $> 600$  mg/dl, osmolarite  $> 320$  mosm/kg ve idrar tetkikinde keton yokluğu veya düşük oranda bulunması olarak kabul edildi. Ancak bazı hastalarımızda, öncesinde başka bir sağlık kuruluşuna başvurdıklarından dolayı, hastanemize müracaatlarında glikoz düzeyinin tanı kriterlerinden daha düşük düzeyde olduğu görüldü; bu nedenle bu tür hastaların dış merkeze başvuru glikoz düzeyleri baz alındı. Hipoglisemi için ise glikoz düzeyi  $< 70$  mg/dl olarak tanımlandı.

Diyabetik acil duruma yol açan presipitan faktörlerden olan enfeksiyon, ön planda C-reaktif protein düzeyi bakılarak değerlendirildi. Lökositoz ise, bu hastaların hemen hemen hepsinde dehidratasyona bağlı olarak görülebildiğinden enfeksiyon parametresi olarak kabul edilmedi.

DKA hastalarındaki düzelme süresi, ph'nın 7.30 ve bikarbonat düzeyinin 18 mEq/L üstüne çıkana kadar geçen süre olarak saat cinsinden hesaplandı.

#### **Laboratuvar Testleri:**

Retrospektif olan bu çalışmamızda hasta verileri, hastane probel kayıt sistemi üzerinden incelendi. Hastaların başvuru sırasındaki glikoz, Ph, HCO<sub>3</sub> (bikarbonat), K (potasyum), Na (sodyum), Cl (klor), üre, kreatinin, WBC, nötrofil/lenfosit, HbA1c ve c-peptid düzeyleri kayıt altına alındı ve ayrıca bu veriler doğrultusunda hastaların serum osmolaritesi ve anyon gap hesaplandı.

#### **Etik Kurul Formu:**

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 06.06.2018 tarihli 37 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

#### **İstatistiksel Analiz:**

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 18.0 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İki sayısal ölçüm arasında ilişki olup olmadığını anlamak için pearson korelasyon testi, herhangi bir sayısal değişkenin ikiden fazla grupta karşılaştırma analizinde One-Way ANOVA testi kullanıldı. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare (Chi-square ) testi kullanıldı. Sürekli değişkenler Student T testiyle, süreksiz değişkenler Mann-Whitney U testiyle karşılaştırıldı. Bu testlerde  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Diyabetik acil nedeniyle hastanemize başvuran ve çalışmaya dahil edilen toplam 165 hastanın % 76.9' u (n=127) DKA, % 16.9' u (n=28) HHD ve % 6' sı (n=10) hipoglisemi tanısı alan hastalardı. Çalışmamızda hastaların % 58.2' si kadın (K) , %41.8' i erkek (E) olup K/E oranı yaklaşık 1.4 olarak saptandı. DKA hastalarının % 57.5' i (n=73), HHD hastalarının % 64' ü (n=18), hipoglisemi hastalarının ise % 50' si (n=5) kadın hastalardan oluşmaktaydı.

Tüm hastaların yaş ortalaması  $43.8 \pm 20.4$  (18-88) olup, DKA tanısı alan hastalarda yaş ortalaması  $37.2 \pm 17.1$  (18-84), HHD hastalarında  $69.4 \pm 11.5$  (49-88) ve hipoglisemi tanısı alan hastalarda  $57.9 \pm 18.7$  (23-82) idi.

**Tablo 5:** Hastaların demografik verileri

|                     | <b>DKA</b>              | <b>HHD</b>              | <b>HİPOGLİSEMİ</b>      |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Hasta Sayısı</b> | 127 (% 76.9)            | 28 (% 16.9)             | 10 (% 6)                |
| <b>Erkek</b>        | 54 (% 42.5)             | 10 (% 36)               | 5 (% 50)                |
| <b>Kadın</b>        | 73 (% 57.5)             | 18 (% 64)               | 5 (% 50)                |
| <b>Yaş</b>          | $37.2 \pm 17.1$ (18-84) | $69.4 \pm 11.5$ (49-88) | $57.9 \pm 18.7$ (23-82) |

Hastaların % 55.2' si (n=91) tip 1 DM, % 44.6' sı (n=74) ise tip 2 DM idi, ancak bunlardan 18' i daha önce diyabet tanısı olmayan ve yeni tanı konan hastalardı. Bu 18 hastanın ise 16' sı tip 1 DM, 2 hasta ise tip 2 DM tanısı aldı. DKA hastalarında tip 1 DM oranı % 70 (n=89) ve tip 2 DM oranı % 30 (n=38) iken, HHD hastalarının tümü tip 2 DM tanısı olan hastalardı. Hipoglisemi hastalarının ise % 20' si (n=2) tip 1 DM, % 80' i (n=8) ise tip 2 DM idi.

Çalışmada yer alan hastaların diyabet süreleri ay olarak değerlendirildi ve bu süre tüm hastalar arasında ortalama  $102.3 \pm 80.1$  (0-420) ay olarak saptandı. Bu süre DKA hastalarında  $92.8 \pm 73.8$  iken, HHD hastalarında  $131.7 \pm 96$  idi.

Hastaların evde kullandıkları tedavi rejimi incelendiğinde; 18 hasta yeni tanı aldığından dolayı değerlendirmeye alınmadı, kalan hastalarda bazal-bolus tedavisi % 62.4 (n=103) ile en çok kullanılan tedavi modalitesi idi, hastaların % 10.3' ü (n=17) sadece oral anti-diyabetik ve % 5.5' i (n=9) mix insülin kullanmaktaydı. DKA tanısı alan hastaların %73' ü (n=93), HHD hastalarının ise % 29' u (n=8) bazal-bolus tedavisi alan hastalardı. Hipoglisemi tanısı alan hastaların tedavi rejimlerine bakıldığında; % 50' si (n=5) tek veya kombine OAD, % 30' u (n=3) mix insülin, % 20 (n=2) hasta ise bazal-bolus tedavisi almaktaydı ve OAD alan hastaların hepsinde sülfonilüre grubu bir ilaç kullanımı mevcuttu.

Diyabetik acil duruma neden olan presipitan faktörler incelendiğinde; ilk iki sırada % 32.7 (n=54) ile doz atlama ve % 32.1 (n=53) ile enfeksiyon yer almaktaydı. Hastaların % 15.8' inde (n=26) altta yatan herhangi bir faktör bulunamadı, % 10.9' u (n=18) ise daha önce tanısı olmayan ve yeni tanı diyabet olarak yatırılan hastalar idi. 7 hastada enfeksiyon ve doz atlama birlikteliği mevcuttu. 7 hastada ise serebrovasküler olay, akut koroner sendrom veya kalp yetmezliği gibi diğer nedenler saptandı. DKA hastalarında % 37 (n=47) ile doz atlama en sık sebep iken % 31.5 (n=40) ile enfeksiyon ikinci sırada, HHD hastalarında ise % 46.4 (n=13) ile enfeksiyon ilk sırada, daha sonra % 25 (n=7) ile doz atlama gelmekteydi.

**Tablo 6:** Presipitan faktörlerin DKA ve HHD' li hasta gruplarındaki dağılımı

| <b>Presipitan Faktörler</b>    | <b>DKA</b>    | <b>HHD</b>    |
|--------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Yeni tanı DM</b>            | % 12.6 (n=16) | % 7.1 (n=2)   |
| <b>Doz atlama</b>              | % 37 (n=47)   | % 25 (n=7)    |
| <b>Enfeksiyon</b>              | % 31.5 (n=40) | % 46.4 (n=13) |
| <b>Doz atlama + Enfeksiyon</b> | % 4.7 (n=6)   | % 3.6 (n=1)   |
| <b>Diğer</b>                   | % 2.4 (n=3)   | % 14.3 (n=4)  |
| <b>Bilinmeyen</b>              | % 11.8 (n=15) | % 3.6 (n=1)   |

Hastaların hastaneye başvuru sırasındaki bilinç durumları değerlendirildiğinde, 85 hastanın bilinci açık, 80 hastada ise konfüzyondan komaya kadar değişen derecelerde bilinç değişikliği mevcuttu. DKA hastalarının % 38.6' sında (n=49), HHD hastalarının % 88.9' unda (n=24) ve hipoglisemi tanısı alan hastaların % 60' ında (n=6) bilinç değişikliği saptandı.

Hastalar DKA ve HHD olarak iki gruba ayrıldı ve bazı parametreler karşılaştırıldı. HHD' li hastalar, DKA hastalarına oranla anlamlı derecede yaşlıydı (  $68.7 \pm 11.9$  ve  $37.2 \pm 17.1$ ,  $p<0.001$  ). Yine HHD' li hastalarda DKA hastalarına göre hastalık süresi anlamlı derecede uzundu ( $131.7 \pm 97$  ve  $92.8 \pm 73.8$ ,  $p=0.019$ ). DKA hastalarında ortalama glikoz  $549.3 \pm 230$  mg/dl iken HHD hastalarında  $779.9 \pm 178.9$  mg/dl idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). DKA hastalarında HbA1c düzeyi HHD hastalarına göre daha yüksek olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. DKA hastalarında WBC, HHD hastalarına göre anlamlı ölçüde yüksekti ( $17.9 \pm 9.5$  ve  $11.2 \pm 3.4$ ,  $p<0.001$ ). DKA hastalarında anyon gap daha yüksekti, bikarbonat düzeyi ise HHD hastalarına göre daha düşüktü ( $24.1 \pm 6.7$  -  $16.5 \pm 5.0$ ,  $p<0.001$  ve  $10.2 \pm 3.5$  -  $20.7 \pm 3.9$ ,  $p<0.001$ ). HHD hastalarında üre ve kreatinin düzeyi, DKA hastalarına oranla anlamlı derecede yüksekti ( $148.8 \pm 117.2$  -  $58.1 \pm 42.3$ ,  $p<0.001$  ve  $2.3 \pm 1.0$  -  $1.5 \pm 0.7$ ,  $p<0.001$ ). Gruplar arasındaki

potasyum düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0.563$ ) ancak sodyum düzeyi HHD hastalarında anlamlı oranda yüksek saptandı ( $139.2 \pm 12.8 - 131.3 \pm 5.6$ ,  $p<0.001$ ). Diğer veriler tablo 7’ de gösterildi.

**Tablo 7:** DKA ve HHD hastalarında bazı parametrelerin karşılaştırılması

| Parametre                   | DKA               | HHD               | p değeri |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Yaş ( yıl )                 | $37.2 \pm 17.1$   | $68.7 \pm 11.9$   | $<0.001$ |
| Hastalık süresi ( ay )      | $92.8 \pm 73.8$   | $131.7 \pm 97$    | 0.019    |
| Glikoz ( mg/dl )            | $549.3 \pm 230.5$ | $779.9 \pm 178.9$ | $<0.001$ |
| Ph                          | $7.12 \pm 0.14$   | $7.34 \pm 0.07$   | $<0.001$ |
| HCO <sub>3</sub> ( mmol/L ) | $10.2 \pm 3.5$    | $20.7 \pm 3.9$    | $<0.001$ |
| Osmolarite (mOsm/kg )       | $303.1 \pm 17.2$  | $347.8 \pm 32.4$  | $<0.001$ |
| WBC (mm <sup>3</sup> )      | $17.9 \pm 9.5$    | $11.2 \pm 3.4$    | $<0.001$ |
| Sodyum (mmol/L)             | $131.3 \pm 5.6$   | $139.2 \pm 12.8$  | $<0.001$ |
| Potasyum ( mmol/L )         | $4.5 \pm 0.8$     | $4.6 \pm 0.7$     | 0.563    |
| Anyon gap                   | $24.1 \pm 6.7$    | $16.5 \pm 5.0$    | $<0.001$ |
| Üre ( mg/dl )               | $58.1 \pm 42.3$   | $148.8 \pm 117.2$ | $<0.001$ |
| Kreatinin ( mg/dl )         | $1.5 \pm 0.7$     | $2.3 \pm 1.0$     | $<0.001$ |
| HbA1c ( % )                 | $12.3 \pm 2.9$    | $11.8 \pm 3.1$    | 0.422    |
| C-peptid ( ng/dl )          | $0.22 \pm 0.35$   | $1.7 \pm 1.0$     | $<0.001$ |

Hastaların tedavi sonrası gelişen komplikasyonlara bakıldığında; DKA ve HHD hastalarından oluşan toplam 155 hastanın % 54.8’ inde ( $n=85$ ) herhangi bir komplikasyon gelişmediği görüldü, hastaların % 38.7’ sinde ( $n=60$ ) hipopotasemi, % 2.6’ sında ( $n=4$ ) hiperkloremik asidoz, % 1.9’ unda ( $n=3$ ) hipoglisemi, % 1.3’ ünde ( $n=2$ ) hem hipopotasemi

hem de hiperkloremik asidoz, % 0.6' sında (n=1) ise nörolojik hasar geliştiği saptandı. DKA hastalarının % 48.8' inde (n=62), HHD hastalarının ise % 82.1' inde (n=23) tedavi sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmediği saptandı. DKA hastalarının % 44.1' inde (n=56) hipopotasemi gelişirken, HHD hastalarının ise % 14.3' ünde (n=4) hipopotasemi geliştiği görüldü.

**Tablo 8:** DKA ve HHD hastalarında tedavi sonrası gelişen komplikasyonların dağılımı

| <b>Tedavi Komplikasyonu</b>               | <b>DKA</b> | <b>HHD</b> |
|-------------------------------------------|------------|------------|
| <b>Yok</b>                                | 62 (%48.8) | 23 (%82.1) |
| <b>Hipopotasemi</b>                       | 56 (%44.1) | 4 (%14.3)  |
| <b>Hipoglisemi</b>                        | 2 (%1.6)   | 1 (%3.6)   |
| <b>Hiperkloremik asidoz</b>               | 4 (%3.1)   | -          |
| <b>Nörolojik hasar</b>                    | 1 (%0.8)   | -          |
| <b>Hipopotasemi+ Hiperkloremik asidoz</b> | 2 (%1.6)   | -          |

DKA hastalarında hastaların geliş ph değeri ile düzelme süreleri karşılaştırıldı ve  $r = -0.291$ ,  $p < 0.05$  saptandı. Bu da ikisi arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu ve istatistiksel olarak bu ilişkinin anlamlı olduğunu gösterdi. Aynı şekilde hastaların başvuru glikoz düzeyleri ile düzelme süreleri karşılaştırıldığında ise  $r = -0.155$ ,  $p = 0.081$  bulundu ve bu iki parametre arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu, ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdi.

DKA hastalarında altta yatan presipitan faktörlere bakıldığında; hastalar, yeni tanı, doz atlama ve enfeksiyon şeklinde 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar arasındaki bazı parametreler değerlendirildi. Doz atlayan hastalarda ph, diğer hastalara göre daha düşük saptandı ve ortalama  $7.08 \pm 0.15$  idi ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p = 0.180$ ). Glikoz düzeyi ise doz atlayan hastalarda diğer hastalara oranla daha yüksekti ve ortalama  $580 \pm 262$  mg/dl saptandı; ancak gruplar arasında bu fark istatistiksel olarak

anlamly değildi (  $p= 0.307$  ). Gruplar arasındaki düzelme süresine bakıldığında ise yeni tanı alan hastalarda bu süre diğerlerine göre az da olsa yüksek saptandı ve ortalama  $14 \pm 9,5$  idi, ama gruplar arasında anlamly bir fark bulunamadı (  $p= 0.968$  ). Yine aynı şekilde doz atlayan hastalarda bikarbonat düzeyi diğer hastalara göre daha düşük ve ortalama  $9.29 \pm 3$  mmol/L saptandı; ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamly bir fark yoktu (  $p= 0.86$  ). Yeni tanı alan hastalarda HbA1c düzeyi diğer hastalara göre daha yüksekti ve ortalama  $14.9 \pm 2.7$  saptandı ve bu fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlamly bulundu (  $p= 0.02$  ). Diğer veriler tablo 9’ da gösterildi.



**Tablo 9:** Presipitan faktörlere göre gruplandırılan hastalarda bazı parametrelerin karşılaştırılması

| Parametre                   | Presipitan faktörler | Sayı | Ortalama    |
|-----------------------------|----------------------|------|-------------|
| PH                          | YENİ TANI            | 16   | 7.15 ± 0,11 |
|                             | DOZ ATLAMA           | 47   | 7.08 ± 0,15 |
|                             | ENFEKSİYON           | 40   | 7.12 ± 0,13 |
|                             | Total                | 103  | 7.11 ± 0,14 |
| GLUKOZ ( mg/dl )            | YENİ TANI            | 16   | 481 ± 228   |
|                             | DOZ ATLAMA           | 47   | 580 ± 262   |
|                             | ENFEKSİYON           | 40   | 526 ± 212   |
|                             | Total                | 103  | 543 ± 239   |
| DÜZELME SÜRESİ<br>(SAAT)    | YENİ TANI            | 16   | 14 ± 9,5    |
|                             | DOZ ATLAMA           | 47   | 13.4 ± 9,5  |
|                             | ENFEKSİYON           | 40   | 13.3 ± 7,4  |
|                             | Total                | 103  | 13.4 ± 8,7  |
| HCO <sub>3</sub> ( mmol/L ) | YENİ TANI            | 16   | 11.4 ± 3,8  |
|                             | DOZ ATLAMA           | 47   | 9.29 ± 3    |
|                             | ENFEKSİYON           | 40   | 9.9 ± 3,3   |
|                             | Total                | 103  | 9.8 ± 3,3   |
| KRE ( mg/dl )               | YENİ TANI            | 16   | 1.4 ± 0,86  |
|                             | DOZ ATLAMA           | 47   | 1.5 ± 0,80  |
|                             | ENFEKSİYON           | 40   | 1.5 ± 0,71  |
|                             | Total                | 103  | 1.5 ± 0,77  |
| HBA1C ( % )                 | YENİ TANI            | 15   | 14.9 ± 2,7  |
|                             | DOZ ATLAMA           | 45   | 12 ± 2,9    |
|                             | ENFEKSİYON           | 40   | 12 ± 2,7    |
|                             | Total                | 100  | 12 ± 3      |

DKA hastaları, tip 1 ve tip 2 DM olanlar olarak iki gruba ayrıldı ve bazı parametreler karşılaştırıldı. Hastalık süresi tip 2 DM' li hastalarda daha uzun olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $99 \pm 60$  -  $90 \pm 78$ ,  $p=0.524$ ). Tip 1 DM olan hastalarda ortalama glikoz düzeyi  $489 \pm 188$  mg/dl iken tip 2 DM' li hastalarda ortalama  $689 \pm 261$  mg/dl olarak saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (  $p < 0.001$  ). Hastaların HbA1c düzeylerine bakıldığında ise tip 1 DM hastalarında ortalama  $11.9 \pm 2.8$  ve tip 2 DM

hastalarında ortalama  $13.2 \pm 3.1$  olarak saptandı ve bu istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (  $p= 0.026$  ). İki grup arasındaki üre ve kreatinin gibi parametreler de istatistiksel olarak anlamlı idi (  $p< 0.001$  ). Düzeltme süresi tip 1 DM hastalarında ortalama  $13.7 \pm 9.9$  iken bu değer tip 2 DM hastalarında ortalama  $11 \pm 7.1$  idi, ancak bu fark iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (  $p= 0.132$  ). Diğer veriler tablo 10’ da gösterildi.

**Tablo 10:** DKA grubunda tip 1 ve tip 2 DM hastalarının karşılaştırılması

|                             | DM TİPİ | Sayı | Ortalama        | p değeri |
|-----------------------------|---------|------|-----------------|----------|
| DM SÜRESİ/AY                | TİP1    | 89   | $90 \pm 78$     | 0.524    |
|                             | TİP2    | 38   | $99 \pm 60$     |          |
| DÜZELME SÜRESİ (SAAT)       | TİP1    | 89   | $13.7 \pm 9.9$  | 0.132    |
|                             | TİP2    | 38   | $11 \pm 7.1$    |          |
| GLUKOZ ( mg/dl )            | TİP1    | 89   | $489 \pm 188$   | < 0.001  |
|                             | TİP2    | 38   | $689 \pm 261$   |          |
| PH                          | TİP1    | 89   | $7.12 \pm 0.14$ | 0.864    |
|                             | TİP2    | 38   | $7.12 \pm 0.13$ |          |
| HCO <sub>3</sub> ( mmol/L ) | TİP1    | 89   | $9.9 \pm 3.4$   | 0.243    |
|                             | TİP2    | 38   | $10.8 \pm 3.7$  |          |
| OSMOLARİTE                  | TİP1    | 89   | $298 \pm 13$    | < 0.001  |
|                             | TİP2    | 38   | $313 \pm 20$    |          |
| NA ( mmol/L )               | TİP1    | 89   | $132.2 \pm 4.9$ | 0.008    |
|                             | TİP2    | 38   | $129.3 \pm 6.7$ |          |
| ÜRE ( mg/dl )               | TİP1    | 89   | $42 \pm 22$     | < 0.001  |
|                             | TİP2    | 38   | $94 \pm 54$     |          |
| KRE ( mg/dl )               | TİP1    | 89   | $1.3 \pm 0.57$  | < 0.001  |
|                             | TİP2    | 38   | $2 \pm 0.88$    |          |
| HBA1C ( % )                 | TİP1    | 87   | $11.9 \pm 2.8$  | 0.026    |
|                             | TİP2    | 36   | $13.2 \pm 3.1$  |          |

## TARTIŞMA

DKA, HHD ve hipoglisemi diyabet hastalarında sıklıkla karşılaşılan acil durumlardır. DKA ve HHD daha çok ayaktan takip edilen hastalarda görülürken, hipoglisemi hem ayaktan hem de hastane ortamında görülebilen ve anti-diyabetik tedavinin sık görülen bir komplikasyonudur (4). DKA veya HHD tanısı alan çoğu hasta, tedavi, gözlem, altta yatan nedenin çözümü ve kullandığı ilaçların modifikasyonu açısından hastaneye yatışı gerektirir (64).

Bugün için tip 1 diyabetin önlenmesinde bilinen etkin ve güvenilir bir yöntem mevcut değildir. Tip 2 diyabette ise genetik faktörlerle beraber çevresel faktörlerin de rolü açıktır (3). Bununla birlikte hem tip 1, hem tip 2 diyabette yaşam kalitesi arttırılabilir, gelişebilecek akut veya kronik komplikasyonlar önlenabilir. Çalışmamızda incelediğimiz DKA, HHD ve hipoglisemi gibi acil komplikasyonlar, hastalara verilebilecek yeterli bir eğitim, düzenli takip ve kontrol ile önlenabilir veya en azından bu komplikasyonların görülme oranı ve sıklığı azaltılabilir. Bizim çalışmamızda da diyabetik acil duruma yol açan presipitan faktörler incelendiğinde, hastaların çoğunluğunun doz atlama, diyeteye uymama, tedaviye uyumsuzluk gibi kontrol edilebilecek nedenler olduğu görülmektedir. Bu da öncelikle hastaların farkındalığının arttırılması, sağlık personelinin ve özellikle hekimlerin bu konuda hastaları daha fazla bilinçlendirmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Diyabetik aciller incelendiğinde, cinsiyet açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmamaktadır. Çalışmamızda hastaların % 58.2' si kadın ve K/E 1.4 olarak tespit edildi. Ezeani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın-erkek oranı birbirine çok yakın olup hastaların % 51' inin erkek olduğu görülmüştür (121). Tigeste Alemu Desse ve Ark.' nın yaptığı çalışmada hastaların çoğunluğunu (% 62.6) erkek hastalar oluşturmuştur (122). Anthonia Ogbera ve Ark.' nın yaptığı çalışmada, erkek hastalar tüm hastaların % 52' sini oluşturmuştur (123). Annelie Kerekou ve Ark.' nın yaptığı çalışmada hastaların % 56' sını oluşturmuştur (124), Andrew Edo ve Ark.' nın yaptığı çalışmada ise hastaların % 59.5' ini kadın hastalar oluşturmuş (125) ve bu iki çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların çoğunu kadın hastalar oluşturmuştur.

Diyabetik acillerin görülme sıklığı, yaş ile orantılı olarak artmaktadır. Bu durumun sebepleri arasında, yaşlanma ile beraber organ disfonksiyonu gelişmesi, fiziksel kısıtlılık, çoklu ilaç kullanımı gibi sorunlar yer almaktadır (126). DKA, diğer diyabetik acillere oranla

daha düşük yaş ortalamasına sahiptir. Bunun sebebi de DKA' nın daha genç nüfusta görülmesi, hatta birçok tip 1 DM hastasında ilk bulgu olarak karşımıza çıkmış olmasıdır. Çalışmamızda tüm hastaların yaş ortalaması  $43.8 \pm 20.4$  (18-88) olarak saptandı. Andrew Edo ve Ark.' nın yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 52 idi (125). Anthonia Ogbera ve Ark.' nın yaptığı çalışmada yine benzer şekilde yaş ortalaması  $53.9 \pm 14.4$  olarak bulunmuştur (123). Ramanitriniaina ve Ark.' nın yaptığı çalışmada ortalama  $53.3 \pm 15.8$  (16-84), Sidibe ve Ark.' nın yaptığı çalışmada da benzer ortalama sayılar bulunmuştur (127, 128). Tigeste Alemu Desse ve Ark.' nın yaptığı çalışmada ise diğer çalışmaların aksine yaş ortalaması ( $36.6 \pm 15.9$ ) daha düşük bulunmuştur (122). Çalışmamızda yaş ortalamasının daha düşük olmasının nedenini ön planda tip 1 DM' li hastaların çoğunlukta olmasına bağlıyoruz.

Annelie Kerekou ve Ark.' nın yaptığı çalışmada diyabetik acil nedeniyle hastaneye başvuran hastaların % 54' ünü DKA, % 25' ini HHD, %21' ini de hipoglisemi hastaları oluşturmuştur (124). Andrew Edo ve Ark.' nın yaptığı hiperglisemik aciller ile ilgili çalışmada hastaların % 41.7' sini DKA, geri kalanları da HHD hastaları oluşturmuştur (125). Anthonia Ogbera ve Ark.' nın yaptığı çalışmada ise hastaların büyük çoğunluğunu (% 85) DKA hastaları oluşturmaktaydı (123). Yine benzer şekilde Tigeste Alemu Desse ve Ark.' nın yaptığı çalışmada DKA hastaları % 92.6 oranla baskın bir şekilde daha fazlaydı (122). Bizim çalışmamızda da vakaların büyük çoğunluğunu DKA hastaları oluşturmaktaydı. Bunun nedeninin tip 1 DM hastalarının çoğunlukta olup DKA gelişiminin tip 1 DM hastalarında daha fazla olmasından, çalışmamızda daha fazla olan genç nüfusun, insülin talebinin talebe bağlı doz ayarlaması gerektiren, günlük aktivitelerine dayanarak dalgalanma gösterebileceği çalışan bir yaş grubunda olduklarından ve çalışmamızda önemli bir presipitan faktör olup insülin talebini arttırabilen enfeksiyonun yüksek oranda görülmesinden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tip 1 ve tip 2 DM hastalarının oranı birbirine yakın olmakla beraber tip 1 DM daha fazlaydı. Tigeste Alemu Desse ve Ark.' nın yaptığı çalışmada tip 1 DM oranı, çalışmamıza benzer şekilde daha fazla olup % 63.8 bulunmuştur (122). Annelie Kerekou ve Ark.' nın yaptığı çalışmada tip 2 DM oranı % 60 oranla daha fazla bulunmuştur (124). Anthonia Ogbera ve Ark.' nın yaptığı çalışmada ise DKA hastaları daha fazla olmasına rağmen hastaların büyük çoğunluğunu (% 81) tip 2 DM hastaları oluşturmuştur (123). Aynı şekilde Mr. Ouedraogo ve Ark.' nın yaptığı çalışmada tip 2 DM oranı % 91 oranında baskın şekilde fazla saptanmıştır (129).

Diyabetik acil duruma neden olan presipitan faktörlere bakıldığında; yapılan klinik çalışmaların çoğunda enfeksiyon, doz atlama ve yeni tanı konmuş DM en sık nedenler olarak görülmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi ve oran olarak enfeksiyon ve doz atlama birbirine çok yakındı. Ancak sadece DKA hastaları ele alındığında, doz atlama diğer faktörlere oranla daha fazlaydı. Yeni tanı DM oranı ise daha önce yapılan çalışmalarda % 10.9-50 arasında değişmekte olup bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi (% 10.9). Ezeani ve Ark.'nın yaptığı çalışmada % 57 ile ilk sırada enfeksiyon yer alırken, ikinci sırada % 15 ile yeni tanı DM, doz atlama ise % 13 ile üçüncü sırada gelmekteydi (121). Gninkoun ve Ark.'nın yaptığı çalışmada enfeksiyon % 54 oranda en yaygın faktör olarak bulunmuştur (130). Tigeste Alemu Desse ve Ark.'nın yaptığı çalışmada % 59 oranda enfeksiyon ilk sırada iken, doz atlama % 32.3 ile ikinci, yeni tanı DM ise % 23.6 oranla üçüncü sırada yer almıştır (122). Andrew Edo ve Ark.'nın yaptığı çalışmada yine ilk sırada enfeksiyon yer alırken ikinci sırada yeni tanı DM bulunmuştur (125). Ancak Anthonia Ogbera ve Ark.'nın yaptığı çalışmada literatürdeki diğer çalışmaların aksine yeni tanı DM, diğer presipitan faktörlere göre daha yüksek oranda saptanmıştır (123).

Çalışmamızda hiperglisemi ile gelen hastaların başvuru glikoz düzeyleri incelendiğinde son derece yüksek glikoz değerleri görüldü. Bizim çalışmamızda DKA hastalarında ortalama glikoz  $549 \pm 230$  mg/dl iken, HHD hastalarında  $779 \pm 178$  mg/dl olarak hesaplandı. Tigeste Alemu Desse ve Ark.'nın yaptığı çalışmada DKA hastalarında glikoz düzeyi  $454 \pm 95$  mg/dl, HHD hastalarında ise  $>600$  mg/dl olarak bulunmuştur (122). Edo AE ve Ark.'nın yaptığı çalışmada DKA hastalarında ortalama glikoz  $499 \pm 20$  mg/dl, HHD hastalarında  $541 \pm 12$  mg/dl olarak hesaplanmıştır (125). Kitabchi AE ve Ark.'nın 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada DKA'lı hastalarda glikoz seviyesi  $616 \pm 36$  mg/dl bulunurken, HHD'li hastalarda  $930 \pm 83$  mg/dl olarak hesaplanmış (5) ve bizim çalışmamızla benzer ortalamalar bulunmuştur; ancak çalışmamızda standart sapma değerlerinin çok daha yüksek olmasının sebebi, maksimum glikoz düzeylerinin daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Diyabetik aciller, daha çok insülin kullanan hastalarda görülmekle beraber oral anti-diyabetik kullanan hastalarda da görülebilmektedir. Sülfonilüre (SU) grubu ilaçların hipoglisemi açısından riskli olduğu bilinmektedir, nitekim bizim çalışmamızda hipoglisemi tanısı alıp OAD kullanan hastaların hepsinde SU grubu bir ilaç kullanımı mevcuttu. Çalışmamızda tüm hastaların % 62.4'ü bazal-bolus, % 10.3'ü OAD, % 5.5'i miks insülin ve % 6.7'si bazal-bolus+ OAD kombinasyonu kullanmaktaydı. Minnesota' da yapılan ve

2003-2009 yılları arasında acil servise hipoglisemiyle başvuran hastaların incelendiği çalışmada 914 hastanın %75' inin sadece insülin, %16' sının sadece OAD ve %8' inin kombinasyon tedavisi aldığı tespit edilmiş ve bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir (131).

HbA1c, diyabet tanısı ve takibinde önemli bir yer tutmaktadır. Bizim çalışmamızda, DKA hastalarındaki ortalama A1c düzeyi  $12.3 \pm 2.9$ , HHD hastalarında  $11.8 \pm 3.1$  ve hipoglisemi hastalarında ise  $6.5 \pm 1.3$  olarak hesaplandı. HbA1c' nin yaklaşık 3 aylık bir ortalama değer olduğu göz önüne alındığında, normale yakın seviyelerde de hiperglisemik koma gelişebileceği unutulmamalıdır ki çalışmamızda hastaların minimum A1c düzeyleri bunu doğrulamaktadır. Bu konuda vurgulanması gereken bir nokta, düşük A1c düzeylerinin hipoglisemi riski taşıyıp taşımadığı sorusudur. Çoğu kaynaklarda hipoglisemi riski taşıyan hastalarda A1c düzeyinin 7'nin üstünde tutulması gerektiği söylenmektedir (132), nitekim bizim çalışmamızda da hipoglisemi tanısı alan hastaların ortalama A1c düzeyleri bu değerin altında tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hiperglisemik acil tanısı alan hastaların serum osmolaritesi incelendiğinde; DKA hastalarında ortalama  $303.1 \pm 17.2$  mosm/kg iken HHD hastalarında  $347.8 \pm 32.4$  mosm/kg olarak hesaplandı. Edo AE ve Ark.' nin yaptığı çalışmada DKA hastalarındaki serum osmolaritesi ortalama  $312.6 \pm 2.3$  mosm/kg olarak tespit edilmiştir (125). Kitabchi ve Ark.' nin yaptığı çalışmada ise DKA hastalarında  $323 \pm 2.5$  mosm/kg, HHD hastalarında ise  $380 \pm 5.7$  olarak ölçülmüştür (5). Çalışmamızda hastaların anyon gap değerleri incelendiğinde, DKA hastalarında ortalama  $24.1 \pm 6.7$  iken HHD hastalarında  $16.5 \pm 5.0$  olarak hesaplandı. Edo AE ve Ark.' nin yaptığı çalışmada DKA hastalarında anyon gap ortalama  $22.02 \pm 1.5$ , HHD hastalarında ise  $18.3 \pm 1.0$  olarak tespit edilmiş (125) ve bizim çalışmamızla hemen hemen aynı sonuçlar elde edilmiştir.

Hiperglisemik acil durumlarda plazma kreatinin seviyesi başvuruda yüksek olabilir. Bunun nedenleri arasında glikozun ozmotik diürezine bağlı gelişen dehidratasyon ön planda olmakla birlikte, diyabetik nefropati ve ketoasidoz varlığı da sayılabilir (133). Bizim çalışmamızda DKA hastalarında başvuru kreatinin düzeyi ortalama  $1.5 \pm 0.7$  mg/dl ve HHD hastalarında  $2.3 \pm 1.0$  mg/dl olarak hesaplandı. Tigeste Alemu Desse ve Ark.' nin yaptığı çalışmada DKA hastalarında ortalama kreatinin  $1.18 \pm 0.99$  mg/dl iken, HHD hastalarında  $1.63 \pm 0.97$  mg/dl olarak ölçülmüştür (122). Edo AE ve Ark.' nin yapmış olduğu çalışmada ise DKA hastalarında  $1.19 \pm 0.13$  mg/dl, HHD hastalarında ise  $1.72 \pm$

0.33 tespit edilmiştir (125). Çalışmamızda ayrıca DKA tanısı alan tip 1 ve tip 2 DM hastaları ayrı ayrı değerlendirildi ve kreatinin düzeyi iki grup arasında yüksek düzeyde anlamlı bulundu. Bunun da tip 2 diyabetik hastalarda komorbid hastalıkların varlığından ve nefropati gelişiminin daha sık olduğundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hiperglisemik acil durumlarda, ozmolar konsantrasyon artışına rağmen, serum sodyumu, hücre içi alandan hücre dışına suyun osmotik akışı nedeniyle düşük bulunur. Şiddetli hiperglisemi varlığında serum sodyum konsantrasyonundaki artış derin bir dehidratasyon ve su kaybına işaret eder (61). Edo AE ve Ark.'nın yaptığı çalışmada DKA hastalarında ortalama sodyum düzeyi  $134.2 \pm 0.8$  mmol/L iken HHD hastalarında  $134.4 \pm 0.8$  mmol/L olarak bulunmuş (125). Tigeste Alemu Desse ve Ark.'nın yaptığı çalışmada ise DKA hastalarında ortalama  $137.7 \pm 4.5$  mmol/L, HHD hastalarında ise  $135.4 \pm 7.1$  mmol/L olarak tespit edilmiştir (122). Bizim çalışmamızda ise DKA hastalarında ortalama sodyum düzeyi  $131.3 \pm 5.6$  mmol/L iken, HHD hastalarında  $139.2 \pm 12.8$  mmol/L olarak hesaplandı. Ayrıca serum potasyum düzeyi DKA ve HHD hastalarında genellikle yüksek bulunur. Bu yüksek düzeyler, insülin eksikliği ve hipertonisiteye bağlı potasyumun hücre içi alandan hücre dışına geçişi sonucu meydana gelir (82). Hindistan'ın Aurangaband şehrinde 2014 yılında 30 hastayla yapılan bir çalışmada DKA hastalarında ortalama potasyum düzeyi  $5.73 \pm 0.07$  mmol/L olarak saptanmış (134). Bizim çalışmamızda ise serum potasyum düzeyi DKA hastalarında ortalama  $4.5 \pm 0.8$  mmol/L, HHD hastalarında ise  $4.6 \pm 0.7$  mmol/L olarak bulundu.

Hiperglisemik acil durumlarda mortalitenin önemli bir yeri vardır. ABD' de kaydedilmiş DKA mortalitesi % 1-1.2' dir; ancak bu oran 60 yaş üstü ve komorbiditesi olan hastalarda daha yüksek oranda bildirilmiştir (32). Ölüm, HHD hastalarının % 5-16' sında meydana gelirken bu oran DKA için bildirilen orandan 10 kat daha yüksektir (27). Ancak bazı yayınlarda DKA için % 5-10, HHD için % 10-50 gibi yüksek mortalite oranları da bildirilmiştir. Örneğin; Sahra altı Afrika' da çok yüksek mortalite oranları mevcuttur. Sahra altı Afrika ve Asya' da hiperglisemik acil durumların mortalitesi % 30-44 arasında değişmektedir (123). Anthonia Ogbera ve Ark.'nın yaptığı çalışmada mortalite % 20, Tigeste Alemu Desse ve Ark.'nın yaptığı çalışmada ise % 9.8 olarak bildirilmiştir (122). McIsaac ve Ark.'nın yaptığı çalışmada ise diğerlerinin aksine mortalite oranı daha düşük (% 4.8) bulunmuştur (135). Mortalite oranları arasındaki bu farklılıklar, merkezlerin tecrübesi, tedavi protokolleri, presipitan faktörler, yaş, komorbid durumlar ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda ise genel mortalite % 1.8 olarak saptandı. Bulgularımız, DKA ile

karşılaştırıldığında HHD hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğunu gösterdi. Çalışmamızdaki düşük mortalite oranı, hastaların tıbbi yardım alabilecek herhangi bir tesise ulaşımın kolay olması, hastaların yönetiminde görev alan sağlık personelinin yeterliliği, tecrübesi ve hastaların yakın takibi ile açıklanabilir.



## SONUÇ

1. Diyabetik acillerden DKA, sıkça ve özellikle tip 1 diyabetli hastalarda görülmektedir.

2. Doz atlama, enfeksiyon ve yeni tanı almış DM, diyabetik acil duruma yol açan en sık presipitan faktörlerdir. Bu nedenle hiperglisemik acil durumların önlenmesinde kan şekeri takibi ve enfeksiyon önleme stratejileri konusunda hasta eğitimi, farkındalığın artırılmasının önemli bir odak noktası olması gerektiği kanaatindeyiz.

3. SU grubu ilaç kullanımının hipoglisemi gelişmesinde belirgin bir rolünün olduğu ve bu grup ilaçların özellikle insülin ile kombine edilmesi durumunda daha dikkatli olunması gerektiği görüşündeyiz.

4. Tedavi sonrası gelişen en sık komplikasyon hipokalemi olup, hipoglisemi oranı oldukça düşüktür.

5. Mortalite oranının düşük olmasının nedeni, ülkemizde gelişen sağlık sisteminin de etkisiyle konulan erken tanı, doğru tedavi ve hastaların yakın takibi ile açıklanabilir.



## KAYNAKÇA

1. Diabetes Care. 2010 Jan; 33(Suppl 1): S62–S69
2. Başkal N. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması. Edit: Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. MN Medikal&Nobel 2.baskı 2005: 342-349.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2018- DM ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu
4. Umpierrez G, Korytkowski M Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia Nat Rev Endocrinol 2016 Apr;12(4):222-32
5. Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M. & Fisher, J. N. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 32, 1335–1343 (2009).
6. Pasquel, F. J. & Umpierrez, G. E. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes Care 37, 3124–3131 (2014).
7. Sodeman WA, Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease, Çevirenler: V.Cesur, N.Kemal.1.Baskı, Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri yayınevi, Ankara 1992 Cilt 2
8. Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: Diabetes Mellitus 2000, Ed: Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 13-15.
9. Yılmaz M.T: Editörden Galenos Aylık Sağlık Meslek Dergisi 1997; 1:3
10. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5 th ed. Blackwell Co. P:3,1996
11. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. CRP and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-843
12. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri Journal of Internal Medical Sciences 2007, 3(3): 1-15

13. Pahor M, Psaty PM, Furberg CD. New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patient with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1998; 348: 883-893
14. Eschwege E, Simon D, Balkau B. The growing burden of diabetes in the world population. *International diabetes federation Bulletin* 1997;42:14-9
15. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 7th ed. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2015
16. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414–1431
17. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–1053
18. Uptodate. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults
19. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes d2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S13–S27
20. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2014;133:e938–e945
21. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* 2004; 164:1925–1931
22. SkylerJS, BakrisGL, BonifacioE, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017;66:241–255
23. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964–1974
24. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–97

25. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2
26. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34
27. Fishbein, H. A. & Palumbo, P. J. in *Diabetes in America* 2nd edn Ch. 13 283–291 (National Institutes of Health, 1995).
28. Geller, A. I. et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Int. Med.* 174, 678–686 (2014).
29. Umpierrez, G. E. et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 30, 2181–2186 (2007).
30. Umpierrez, E. et al. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 34, 256–261 (2011).
31. Basu, A. et al. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. *Diabet. Med.* 10, 282–284 (1993)
32. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes data & trends. [online], <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/inpatient-surgery.htm> (2015)
33. McCoy, R. G. et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 35, 1897–1901 (2012).
34. Kitabchi, A. E. et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 24, 131–153 (2001)
35. Umpierrez, G. E., Kelly, J. P., Navarrete, J. E., Casals, M. M. & Kitabchi, A. E. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch. Intern. Med.* 157, 669–675 (1997)
36. Boucai, L., Southern, W. N. & Zonszein, J. Hypoglycemia associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. *Am. J. Med.* 124, 1028–1035 (2011)
37. Von Stosch A. Versuch einer Pathologie und Therapie des Diabetes Mellitus. Berlin: Duncker und Humblot; 1828 [in German].

38. Kussmaul A. Zur lehre vom diabetes mellitus. Dtsch Arch Klin Med 1874;14: 1–46 [in German].
39. Adolf Kussmaul (1822-1902)—Country Doctor to Clinical Professor. JAMA 1964; 189:58–9.
40. Stadelmann E. Ueber die Ursachen der pathologischen ammoniakausscheidung beim diabetes mellitus und des coma diabeticum. Arch Exp Pathol Pharmacol 1883;17:419–44 [in German].
41. Kütz E. Ueber eine neue linksdrehende saure (pseudo-oxybuttersaure). Zeitschr f Biologie 1884;20:165–78 [in German].
42. Rabinowitch IM. Diabetic coma and diabetic mortality rates. Can Med Assoc J 1929;21(5):583–6.
43. Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. Can Med Assoc J 1962;87(20):1062–7.
44. Clements RS Jr, Vourganti B. Fatal diabetic ketoacidosis: major causes and approaches to their prevention. Diabetes Care 1978;1(5):314–25.
45. Felig P. Diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1974;290(24):1360–3.
46. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes Care 2014; 37(11):3124–31.
47. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Rigato M, et al. Characteristics and outcomes of the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive cases at a single center. Diabetes Res Clin Pract 2011;94(2):172–9.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National diabetes fact sheet 2011. United States Department of Health and Human Services; 2011
49. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, et al. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. Popul Health Metr 2010;8:29
50. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care 2013;36(4):1033–46.

51. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 1980;55(2):83–8.
52. CfDCaP (CDC). Number (in thousands) of hospital discharges with diabetic Ketoacidosis as first-listed diagnosis, United States, 1988–2009. 2012. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/dkafirst/fig1.htm>. Accessed September 1, 2013.
53. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hypersmolar state. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, et al, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. 3rd edition. Chichester (United Kingdom): John Wiley & Sons; 2004. p. 1101.
54. Rewers A. Current controversies in treatment and prevention of diabetic ketoacidosis. *Adv Pediatr* 2010;57(1):247–67.
55. McNaughton CD, Self WH, Slovis C. Diabetes in the emergency department: acute care of diabetes patients. *Clin Diabetes* 2011;29(2):51–9.
56. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11–61.
57. Miles JM, Rizza RA, Haymond MW, et al. Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: evidence for the primacy of overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1980;29(11):926–30.
58. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983;309(3):159–69.
59. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15(6):412–26.
60. McGarry JD, Foster DW. Effects of exogenous fatty acid concentration on glucagon-induced changes in hepatic fatty acid metabolism. *Diabetes*. 1980; 29(3):236–40.
61. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am*. 2017 May;101(3):587-606

62. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(1):131–53.
63. Van Ness-Otunnu R, Hack JB. Hyperglycemic crisis. *J Emerg Med* 2013;45(5): 797–805.
64. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis GC. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies, *Emerg Med Clin North Am.* 2014 May;32(2):437-452
65. Umpierrez GE, Khajavi M, Kitabchi AE. Review: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *AmJMedSci* 1996;311(5):225–33.
66. Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis. *J Diabetes Complications* 2014;28(5):662–6.
67. Kim F, Tysseling KA, Rice J, et al. Free fatty acid impairment of nitric oxide production in endothelial cells is mediated by IKK $\beta$ . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):989–94.
68. Randall L, Begovic J, Hudson M, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in innercity minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 2011;34(9):1891–6.
69. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S72–6.
70. Randall, L. et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 34, 1891–1896 (2011).
71. Lipscombe LL, Austin PC, Alessi-Severini S, et al. Atypical antipsychotics and hyperglycemic emergencies: multicentre, retrospective cohort study of administrative data. *Schizophr Res* 2014;154(1–3):54–60.

72. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38(9):1687–93.
73. Charfen MA, Fernandez-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23(3):609–28.
74. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35(4):725–51.
75. Usman A, Sulaiman SA, Khan AH. Euglycemia; a hideout for diabetic ketoacidosis. *J Pharmaceut Sci Innovat* 2012;1(3):44–5.
76. Burge MR, Hardy KJ, Schade DS. Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(5):1192–8.
77. Ma OJ, Rush MD, Godfrey MM, et al. Arterial blood gas results rarely influence emergency physician management of patients with suspected diabetic ketoacidosis. *Acad Emerg Med* 2003;10(8):836–41.
78. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15(6):412–26.
79. Soleimanpour H, Taghizadieh A, Niafar M, et al. Predictive value of capnography for suspected diabetic ketoacidosis in the emergency department. *WestJ Emerg Med* 2013;14(6):590–4.
80. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia—calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973;289(16):843–4.
81. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106(4):399–403.
82. Adroque HJ, Lederer ED, Suki WN, et al. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(3):163–72.
83. Slovis CM, Mork VG, Slovis RJ, et al. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. *Am J Emerg Med* 1987;5(1):1-5.

84. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S94–102.
85. Javor KA, Kotsanos JG, McDonald RC, et al. Diabetic ketoacidosis charges relative to medical charges of adult patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 1997;20(3):349–54.
86. Van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis– Ringer’s lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM* 2012;105(4):337–43.
87. Arieff AI, Carroll HJ. Non ketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51(2):73–94.
88. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, et al. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988;37(11):1470–7.
89. Beigelman PM. Potassium in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1973; 54(4):419–20.
90. Gamba G, Oseguera J, Castrejon M, et al. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Rev Invest Clin* 1991;43(3):234–8.
91. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, 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.
92. Umpierrez GE, Latif K, Stoevers J, 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.
93. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, et al. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997;157(6):669–75.
94. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004;145(2):164–71.

95. Hoffman WH, Stamatovic SM, Andjelkovic AV. Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res* 2009;1254:138–48.
96. Mahoney CP, Vlcek BW, DelAguila M, 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.
97. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, et al. Subclinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis randomized to 2 different rehydration protocols. *Pediatrics* 2013;131(1):e73–80.
98. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001;2(3):109–14.
99. Kamat P, Vats A, Gross M, et al. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(2):239–42.
100. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002; 141(6):793–7.
101. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990;13(1):22–33.
102. Cryer, P. E. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes* 63, 2188–2195 (2014).
103. Cryer, P. Hypoglycemia during therapy of diabetes. *Endotext.org* [online], <http://www.endotext.org/> (2015).
104. McCoy, R. G. et al. Self-report of hypoglycemia and health-related quality of life in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Endocr. Pract.* 19, 792–799 (2013).
105. Weinstock, R. S. et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 3411–3419 (2013)

106. Kerry, C., Mitchell, S., Sharma, S., Scott, A. & Rayman, G. Diurnal temporal patterns of hypoglycaemia in hospitalized people with diabetes may reveal potentially correctable factors. *Diabet. Med.* 30, 1403–1406 (2013).
107. Seaquist, E. R. et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 1845–1859 (2013).
108. Seaquist, E. R. et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 36, 1384–1395 (2013).
109. Umpierrez, G. E. et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 16–38 (2012).
110. Carey, M., Boucai, L. & Zonszein, J. Impact of hypoglycemia in hospitalized patients. *Curr. Diabetes Rep.* 13, 107–113 (2013).
111. Reno, C. M. et al. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation. *Diabetes* 62, 3570–3581 (2013).
112. Razavi Nematollahi, L. et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 58, 443–448 (2009).
113. Goto, A., Arah, O. A., Goto, M., Terauchi, Y. & Noda, M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 347, f4533 (2013).
114. Fox, C. S. et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 38, 1777–1803 (2015).
115. Zoungas, S. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N. Engl. J. Med.* 363, 1410–1418 (2010).
116. Chow, E. et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 63, 1738–1747 (2014).

117. Tsujimoto, T. et al. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 37, 217–225 (2014).
118. Graveling, A. J. & Frier, B. M. Risks of marathon running and hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 27, 585–588 (2010).
119. Deussenberry, C. M., Coley, K. C., Korytkowski, M. T. & Donihi, A. C. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonylureas. *Pharmacotherapy* 32, 613–617 (2012).
120. Fleseriu, M., Skugor, M., Chinnappa, P. & Siraj, E. S. Successful treatment of sulfonylurea-induced prolonged hypoglycemia with use of octreotide. *Endocr. Pract.* 12, 635–640 (2006).
121. Ezeani Iu, Eregia A, Ogedengbe O. Treatment outcome and prognostic indices in patients with hyperglycemic emergencies. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2013 Aug 19;6:303-7.
122. Desse TA, Eshetie TC, Gudina EK. Predictors and treatment outcome of hyperglycemic emergencies at Jimma University Specialized Hospital, southwest Ethiopia. *BMC res notes*. 2015 Oct 11;8:553.
123. Ogbera AO, Awobusuyi J, Unachukwu C, Fasanmade O. Clinical features, predictive factors and outcome of hyperglycaemic emergencies in a developing country. *BMC Endocr Disord*. 2009 Mar 10;9:9.
124. Annelie Kerekou, Eugène Zoumenou, Médard Agbantey, Corneille Tiomon, Daniel Amoussou-Guenou, François Djrolo, Martin Chobli. Study of the Management of Diabetic Metabolic Emergency in the National Teaching Hospital HKM of Cotonou. *Journal of Diabetes Mellitus*, 2014, 4, 359-370
125. Andrew AE. Clinical profile and outcomes of adult patients with hyperglycemic emergencies managed at a tertiary care hospital in Nigeria. *Niger Med J*. 2012 Jul;53(3):121-5.
126. Akın, S., Yalçın, C., Kazan, S., Kılıç, S., Tekçe, M., Aliustaoğlu, M. (2016). Diyabet Nedeniyle Acil Servise Başvuran Geriatrik Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarının Geriye Dönük Değerlendirilmesi. *J Kartal Tr*, 27(1), 7-10. doi: 10.5505/jkartaltr.2015.58219

127. Ramanitriina, L.V., Rakotonirina, E.C.J., Rakotndravoavy, L. and Rakotomanga, J.D.M. (2009) Complicated Diabetes: Défis. *Médecine Black Africa*, No. 5611. 545-548.
128. Sidibe, A.T., Cisse, I., Dembele, M., Bocoum, A.I., Aboubacrine, S.A.G., Diarra, S., Traore, A.K. and Traore, H.A. (2005) Diabetes Emergencies: Place Hyperosmolarity. *Medicine Black Africa*, No. 5210, 552-554.
129. Ouedraogo, Mr., Ouedraogo, M.S., Ouedraogo, A.S., Zoubga, A.Z., Ouedraogo, G. and Drabo, Y.J. (2001) Place Respiratory Complications in Acute Complications of Diabetes Mellitus National Hospital Yalgado Ouedraogo. *Medicine Black Africa*, 48, 254-256
130. Gninkoun, J.C. (2009) Epidemiological and Clinical Profiles and Therapeutic Ketotic Decompensation of Diabetes Mellitus in the Department of Endocrinology and Metabolic Diseases of CNHU-HKM COTONOU. Thesis in MD, University of Abomey Calavi, Cotonou
131. Parsaik, A. K., Carter, R. E., Pattan, V., Myers, L. A., Kumar, H., Smith, S. A. et al. (2012). Population-Based Study of Severe Hypoglycemia Requiring Emergency Medical Service Assistance Reveals Unique Findings. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6(1), 65-73.
132. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2014). The A1C Test & Diabetes. Retrieved from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/testsdiagnosis/a1c-test>
133. Kemperman, F. A. W., Weber, J. A., Gorgels, J., Van Zanten, A. P., Krediet, R. T., Arisz, L. (2000). The influence of ketoacids on plasma creatinine assays in diabetic ketoacidosis. *Journal of Internal Medicine*, 248(6), 511–517
134. Holkar, S., Vaishnav, D., Hivre, M. (2014). Study of Serum Electrolytes Levels in Patients with Diabetic Ketoacidosis. *International Journal of Health Sciences and Research*, 4(9), 154-15

135. MacIsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, Tsalamandris C, Jerums G. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J.* 2002;32:379–385.

