

Diabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperglisemik hiperosmolar sendrom (HHS)

Dr. Yalçın Aral

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

DIABETİK KETOASİDOZ

Diabetik Ketoasidoz (DKA) acil endokrin sorunların en sık karşılaşılanlarından biri olup, mortalitesi %1-10 arasında değişir. Toplumda diabet prevalansı %2-6, diabetik ketoasidoz (DKA) insidansı ise diabetiklerin ~%1,06'sı kadardır. Tanı konmuş diabetiklerde DKA insidansı gençlerde ve kadınlarda daha fazla olup, 15 yaş altı diabetiklerde DKA gelişme riskinin (~%7,3/yıl) 45-64 yaş arasındaki diabetiklere oranla daha fazla olmasına karşın, aynı yaş guruplarında diabet prevalansındaki farklılık (%0,15 / %5,27) yaşlılarda DKA olgularına gençlere oranla ~3 kat daha fazla sayıda rastlanmasına neden olmaktadır. Nitelikli ve sürekli bakım sağlandığında diabetik olgulardaki DKA insidansı azaltılabilir. DKA insidansının çok düşük düzeyle indirilememesinin nedeni; (a) Diabet tanısı almamış bireylerin DKA ile başvurması ve (b) verilen tedaviye uyulmamasıdır (İnsülin tedavisinin kesilmesi, alkol bağımlılığı, diyetle uyulmaması, evde metabolik durumun izlenmesindeki değişikliklerin tedaviyi yürüten sağlık ekibine bildirilmesindeki yetersizlik).

DKA'a neden olan anomaliler insülinin mutlak veya kısmi eksikliği sonucu ortaya çıkar. Gelişimi saatler veya günlerle ölçülebilir. İnsülinin eksikliği diabet tipine bağımlı olarak, endojen insülin salgısının yetersizliğinin veya egzogen insülin uygulamasındaki yetersizliğin veyahutta stres hallerinin (pnomoni, üriner infeksiyon, üst solunum yolu infeksiyonları, menenjit, kolelit, pankreatit ve benzeri infeksiyonlar, myokard infarktüsü ve serebrovasküler ataklar gibi olaylar, hipertiroidizm, Cushing Sendromu, Akromegali, Feokromositoma gibi endokrin hastalıklar, travmalar, cerrahi girişimler, hamilelik veya özellikle adolesanlardaki emosyonel stresler) varlığının bir sonucudur. Bu durumlarda kontrinsüliner sistem hormonlarının (adrenalin, kortizol, glukagon, büyüme hormonu vb) aktivasyonu bu olgularda insülin gereksiniminin artışı açıklayan en basit mekanizmalardır. DKA Fizyopatolojisi (Şekil 1)

A- İnsülin

a. Şekil 1'de DKA'da gelişen olayların sıralaması verilmiştir. İnsülin eksikliği sonucu gelişen hiperglisemi

ozmotik diürece ve sonunda dehidratasyon ve elektrolit kaybına neden olur.

b. İnsülin eksikliği sonucu glukojenoliz (Glukojenin glukoz indirgenmesi) ve glukoneogenezis (proteinlerdeki yıkım ile nitrojen kaybı ve aminoasitlerin açığa çıkması ve bu aminoasitlerin glukoz oluşumu için prekürsör oluşturması) artar. Ayrıca, lipoliz ile ortaya çıkan serbest yağ asitleri ve gliserol de enerji sağlanmasında yakıt görevini üstlenir.

c. Periferik dokularda glukoz kullanımının azalması (insülin eksikliği ve insülin rezistansına bağlı) ile osmotik diürece bağlı hipovoleminin neden olduğu renal kan akımındaki azalma ile glukozun vücutta tutulması hiperglisemiyi arttırır.

d. Serbest yağ asitleri karaciğerde keton cisimlerinin yapımında kullanılır (ketogenez), artan keton cisimcikleri idrara geçer ve ketonüriye yol açar. Ketonüri de elektrolit kaybının bir nedeni olarak olaya katılır.

e. Keton cisimlerinin oluşumunun kontrol dışı artışı kompensasyon sınırları dışına çıkmasıyla asidoz gelişir.

B- Kontrinsüliner hormonlar

Epinefrin, glukagon, kortizol ve büyüme hormonu salgılarının artışı da ketoasidoz gelişiminde yer alır.

a. Kaslarda insülin etkisiyle glukoz tutulumunu baskırlar (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu vb).

b. Glikojenoliz ve glukoneogenez uyarırlar (epinefrin, glukagon, kortizol vb).

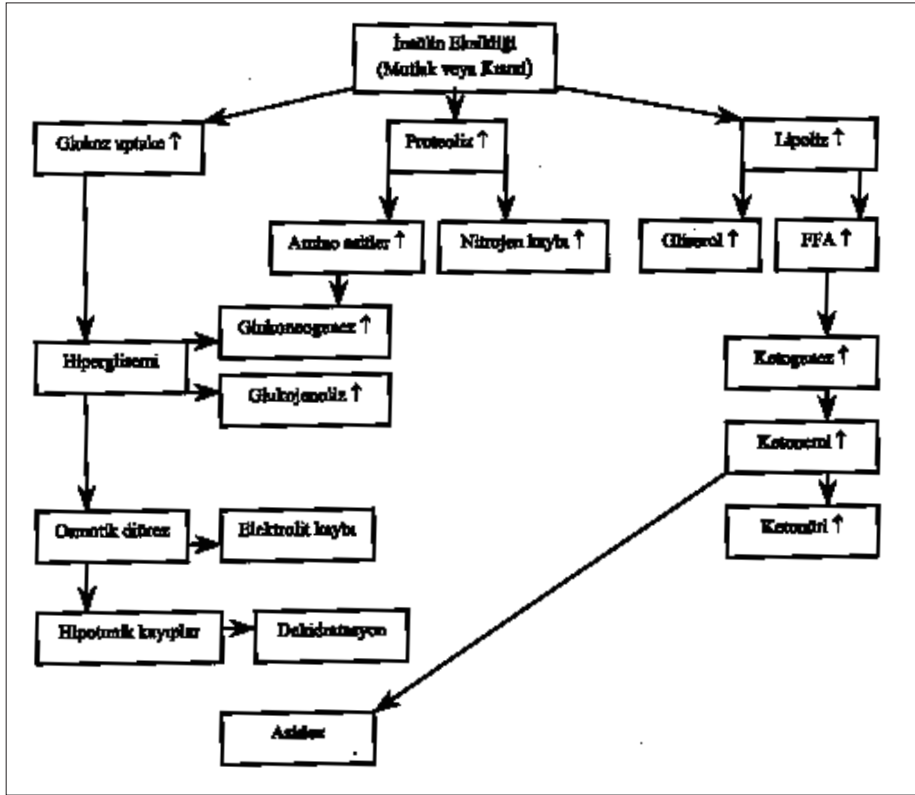
c. Lipolizi uyarırlar (epinefrin, büyüme hormonu vb).

d. Endojen insülin salgısını inhibe ederler (epinefrin, growth hormon vb).

C- Klinik tablo

a. En sık görülen yakınmalar poliüri, polidipsi ve halsizlik olup, hipergliseminin düzeyi ve hastalık süresi bu yakınmaların şiddetini etkiler.

b. İştahsızlık, bulantı kusma ve karın ağrısı (çocuklarda daha sık) akut karın benzeri bir tablo oluşturabilir.



Şekil 1. DKA Fizyopatolojisi (temel şema).

Bu semptomların çoğuna ketonemi neden olur. Duyarlı diabetik olgularda çok az miktarlardaki keton cisimciklerinin varlığı bile bulantı ve kusmaya neden olabilir. Bu tür olgularda klinik DKA kısa (saatlerle ölçülen) sürede DKA gelişebilir.

c. Osmotik diürez sonucu gelişen potasyum kaybına bağlı olarak paralitik ileus ve gastrik dilatasyon gelişebilir ve aspirasyona neden olabilir.

d. Kusmaull solunumu metabolik ketoasidozun kompensasyonu için gelişir. pH7.2 ve daha az olduğunda giderek belirginleşir.

e. Olguların %20'sinde sensorial değişiklik saptanmaz. Olguların %10'unda ise belirgin koma gözlenir.

D. Fizik muayene

a. DKA'da genelde hipotermi görülürse de, ateş varlığında infeksiyon olasılığı düşünülmeli ve araştırılmalıdır.

b. Hiperpne veya Kusmaull solunumu (derinliği ve soluk alıp vermenin hızlı olmaması önemlidir) gözlenir. Bu asidozun düzeyi ile ilgili değildir.

c. Çoğunlukla takikardi vardır. Kan basıncı dehidratasyon olmadıkça normal kalır.

d. Solunumda çoğunlukla çürük, küflü meyva/aseton kokusu vardır.

e. Dehidratasyon derecesi ile orantılı olarak deri turgor

ve tonusunda azalma giderek belirginleşir.

f. Hiporefleksi hipopotasemi bulgusu olarak algılanılmaktadır.

g. Akut karınla uyumlu bulgular vardır. Ancak, ileri ketonemi bu klinik tabloyu maskeleyebilir.

h. DKA'un ilerlemesiyle olgularda hipotoni, stupor, koma, göz hareketlerinde koordinasyon bozukluğu, mydriasis ve sonuçta ölüm gözlenebilir.

i. DKA'a neden olan hastalığa ait diğer belirtilerde gözlenir.

E. Laboratuvar bulguları

a. Glukoz: HHK'da çok daha yüksek serum glukoz düzeylerine rastlanırsa da, DKA'da da serum glukoz ölçümleri genelde 300 mg/dL'nin üzerindedir.

b. Serum glukoz düzeylerini belirleyen en önemli faktörlerden biri ekstra sellüler sıvı azalmasının derecesidir. Ekstrasellüler sıvı azalması böbrek kan akımında ve buna bağlı olarak da glukoz atılımında azalmaya neden olur. Osmotik diürezle şiddetli elektrolit kaybı, dehidratasyon ve hiperosmolalite gelişir. DKA'da hiperglisemi düzeyi serum osmolalitesini yükseltir (~340 mOsm/kg). HH sendromda görülen düzeyler çok daha yüksektir (~450 mOsm/kg).

c. Ketonlar: üç ana keton cisimciği (b- hidrosibütrik asit, asetoasetik asit ve aseton) düzeyleri artar. Total

keton konsantrasyonu genellikle 3 mM/L'den yüksektir ve 30 mM/L ye kadar artabilir (Normal değer <0.15 nM/L).

d. Başlangıçta asetoasetatın nonenzimatik dekarboksilasyonu ile oluşan serum aseton konsantrasyonları yüksektir (asetoasetatın 3-4 katı).

e. Serumda β -hidroksibütirik asit ve asetoasetat hafif DKA olgularında 3.1, şiddetli DKA olgularında ise 15.1 oranında birikim gösterir.

f. Standart belirleyiciler (Keton ölçüm stripleri) asetoasetat ile reaksiyona girip, β -hidroksibütirik asitle reaksiyona girmediğinden ve aseton ile de zayıf bir reaksiyon verdiğiinden hafif keton reaksiyonu ketoasidoz yokluğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Bunun tersine DKA düzeltildiğinde β -hidroksibütirik asit asetoasetata çevrilir ve nitroprussid ile daha kuvvetli sonuç verir. Bu da DKA'un daha kötüye gittiğini göstermez.

g. Asidoz:

1. Metabolik asidozda serum bikarbonatı <15 mEq/L ve arteriel pH <7.3'tür.
2. Başlıca, serumda β -hidroksibütirik asit ve asetoasetatın birikmesinden dolayıdır.
3. Keton cisimleri kuvvetli asitlerdir, normal fizyolojik koşullar dışında ortaya çıkarlar ve asidemiye neden olurlar.
4. Hipoperfüzyon nedeniyle değişik derecelerde laktik asidoz da gözlenir.
5. Hiperkloremik asidoz, bilhassa iv tedaviden sonra ve DKA'nın iyileşme fazı sırasında (klorürün aşırı verilmesi sonucu) mevcut olabilir.

h. Elektrolitler

1. Serum sodyum seviyeleri düşük, normal veya yüksek olabilir. Serum glukozu yükseldiğinde su intrasellüler alandan ekstrasellüler alana geçer. Suyun bu dağılımı, dehidratasyon ve hiperosmolilete nedeniyle hiponatremi belirginleşir. Hipertrigliseridemi de sodyumun yanlış olarak düşük ölçümlenmesine neden olabilir.
2. Serum potasyum seviyeleri de düşük, normal veya yüksek olabilir.
3. Başlangıçta serum fosfat düzeyleri normal olabilir. Katabolik durumlarda ortaya çıktığı gibi, intrasellüler fosfatın ekstrasellüler alana geçişiyle idrarla atılır (Tablo 1).

i. Diğer laboratuvar testleri

1. Kan üre nitrojeni (BUN) genelde 20-30 mg/dL aralığında olup, orta düzeyde volüm kaybını gösterir.
2. DKA'da 15.000-20.000 arasında lökositosis görülebilir.

li. Bu nedenle bir infeksiyon varlığının kesin göstergesi olarak kabul edilmemelidir.

3. Serum amilaz düzeyleri yüksek bulunabilir. Nedeni bilinmeyen bu yükseklik pankreatitlerdeki düzeyde değildir. Pankreas veya tükrük bezi kaynaklı olabilir.

4. Transaminazlar da yükselebilir.

5. DKA'daki tiroid fonksiyon testleri "Euthyroid sick" sendrom örneği gösterebilir

Tablo 2. DKA ortalama sıvı ve elektrolit kayıpları

	İdame İhtiyacı	Kayıplar
Su	1500-2000 ml/m2	100 ml/kg (60-100 ml/kg arası)
Sodyum	45 mEq/m2 6 mEq/kg	(5-13 mEq/kg arası)
Potasyum	35 mEq/m2 5 mEq/kg	(4-6 mEq/kg arası)
Klorid	30 mEq/m2 4 mEq/kg	(3-9 mEq/kg arası)
Fosfat a	10 mEq/m2 3 mEq/kg	(2-5 mEq/ kg arası)
Magnezyum b		0.5-1.5 mEq/kg

a 1 mM/litre = 1.8 mEq/litre = 3.1 mg/dl

b 1 mM/litre = 2 mEq/litre = 2.4 mg/dl

F. Tedavi

Tedavinin hedefi sıvı kaybının düzeltilmesi, hipergliseminin düşürülmesi, asit-baz ve elektrolit dengesinin düzeltilmesi ve komayı ortaya çıkarıcı faktörlerin araştırılmasıdır. Hastanın gerek klinik ve gerekse biokimyasal yönden çok yakından takibiyle morbidite ve mortalite çok azaltılır.

a. Genel tedavi teknikleri

1. Glukoz, serum keton, elektrolit, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, arteriyel kan gazları, idrar glukozu ve keton cisimleri ölçümleri yapılamalıdır. Alınan ve çıkartılan sıvı takibi, uygulanan insülin kayıtları tutulmalıdır. Başlangıçta 1-3 saatte bir bu tetkikler yapılır. Klinik düzelmeye görüldüğünde tetkik sıklıkları uzatılabilir. Yoğun bakım şartlarında izlem ve tedavi uygulanmalıdır.
2. Hasta şokta ise, şuur bulanıklığı veya koma varsa ve özellikle kusma varsa nasogastrik tüp kullanılmalı ve idrar sondası takılmalıdır.
3. Potasyum ölçümlerinin sık yapılması, EKG'de DII'de T dalgalarının takibi önemlidir. Hiperpotasemide sivri T dalgaları ve hipopotasemide düzleşmiş T dalgaları ve u dalgası görülür. Hiporefleksi ve ileus, potasyum eksikliğinin klinik göstergeleri olması nedeniyle özellikle araştırılmalıdır.
4. Nörolojik durumunun yakından takibi seyrek olsa da serebral ödem mevcudiyetini göstermesi bakımından hayati önem taşır.
5. Hasta başı glukometre ile kan şekeri ölçümleri Tedaviye başladıktan sonra her 30-60 dakikada bir bakılmalı, glukoz düşüş hızı izlenerek gereğinde İV sıvı replasmanına dekstroz eklenmelidir.

b. Sıvı ve elektrolit tedavisi

1. Genel Prensipler: DKA'un metabolik bozukluklarının tedavisi her bir hasta için ayrı ayrı düzenlenmeli ve aşamalı olarak düzeltilir.

2. Sıvı Replasmanı: Hiperglisemide su, intrasellüler mesafeden ekstrasellüler alana geçer ve intrasellüler su azalır. Zorunlu ozmotik diürez sonucu ekstrasellüler su azalması (özellikle intravasküler alanda) gelişir. Sodyum, potasyum, fosfat, magnezyum gibi elektrolitler azalır fakat ozmotik diürez elektrolitlerden daha çok suyun atıldığı hipotonik bir kaybı gösterir. Sıvı kaybı kusma bulunan olgularda daha fazladır. Sıvı tedavisinin hedefi hem ekstrasellüler hem de intrasellüler alan sıvılarının yerine konmasıdır.

a. Volüm genişletme fazı

(1) Şiddetli hipovolemik şok

1. Erişkinde: 30-60 dakikada, 20 cc/kg olacak şekilde tuzlu serum ve kolloid (albumin veya plazma) intrasellüler mesafeyi sağlamak ve kan basıncı ile böbrek perfüzyonunu düzeltmek için verilir. Açık kapatılınca sıvı hızı yeniden gözden geçirilir.

(2) Diğer klinik durumlar için volüm genişletilmesi:

1. Erişkinlerde: Normal serum fizyolojik (%0,9 NaCl) 1 saatte 15-20 cc/kg (ortalama bir erişkinde ~1-1.5 litre) kan basıncı normale yükselene, kan volümü ve kan basıncı stabil kalana ve idrara çıkma normale gelene (50-100 cc/saat) kadar iv verilir. Dolaşım yetmezliği yoksa, bundan daha düşük dozda infüzyon (ilk 2 saat için saatte 500 cc %0,9 NaCl) önerilir. Bu daha düşük doz asit-baz dengesinin düzeltilmesini daha süratli sağlar.

(3) Vücut sıvılarının arttırılmasını sağlayan solüsyonlar:

Başlangıçta sıvılar %0,9 NaCl (normal tuz solüsyonu) olmalıdır. Serum glukoz seviyeleri düştükçe ve tonisite azalır ve su intrasellüler alana geri döner. Bu nedenle intravasküler alandaki dehidrasyonu arttırabilir. Dolaşımdan sıvı kaybı artabilir ve kollaps gelişebilir. Bu nedenle hipotonik solüsyonlardan daha çok %0,9 NaCl kullanımı önerilmektedir.

DKA'da hiperozmolalite nedeniyle, %0,9 NaCl bile serumu göre hipotonik olabilir (%0,9 NaCl=308; _ %0,9 NaCl=154.5; %5 dekstroz-%0,9 NaCl=560.5; %5 dekstroz-1/2 %0,9 NaCl=406 ve % 5 dekstroz/suda=250 mOsm/L). Serum osmolalitesi hızlı düşerse serebral ödeme neden olabilir. Bu nedenle osmolalitenin yavaş düşürülmesi tercih edilmelidir. Tedavi başlangıcında hipotonik İV solüsyonların kullanımından kaçınılmalıdır (ringer laktat kullanılabilir, bu %0,9 NaCl'den daha

az klor içerir ve bu da tedavi sırasında gelişebilecek hipokloremik asidozu azaltır).

b. Rehidrasyon fazı

(1) Sıvı yerine koyma tedavisinin devamı, hastanın hidrasyon durumu, idrar çıkışı ve serum elektrolitlerinin düzeyine bağlıdır. Serum sodyum normal veya yüksekse saatte 4-14 cc/kg _'lik %0,9 NaCl'ün damar yoluyla verilmesi uygundur. Serum sodyum düşükse, %0,9 NaCl verilmelidir.

c. Potasyum

1. Hidrasyon ve insülin tedavisiyle asidoz düzeldikçe potasyum hücre içerisine döner ve serum düzeyleri düşer. Hipokalemi, yaşamı tehdit eden aritmi gibi ciddi komplikasyonlara neden olur.

2. İdrar çıkışı iyi ise sıvı tedavisinin başında K+ replasmanına da başlanabilir. Başlangıçta serum K düzeyleri normalse her bir litre İV solüsyona 20-40 mEq K+ eklenmesi serum K+ düzeylerini 4-5 mEq/L civarında tutabilir. Tedavinin başlanması ve asidozun düzeltilmesiyle K düzeyleri düşebilir. K+ konsantrasyonunu 3.5 mEq/L üzerinde tutmak için K+ infüzyon miktarını arttırmak gerekebilir. Bu her bir hidrasyon solüsyonuna 30-40 mEq K+ eklenerek elde edilebilir. Potasyum, K-klorür, K-asetat veya K-fosfat (2/3 KCl ve 1/3 K-fosfat; 1/2 K-fosfat ve 1/2 K-asetat) olarak kombine verilebilir. Başlangıçta K düzeyleri yüksekse (≥ 5.5 mEq/L) K+ eklenmez. Serum K+ konsantrasyonları saatte bir kontrol edilmelidir. Elektrokardiografik, klinik ve kimyasal parametreler de izlenmelidir.

3. Başlangıç K+ düzeyleri düşükse ($K+ < 3.3$ mEq/L) K düzeyi ≥ 3.3 mEq/L üzerine çıkana kadar insüline başlanmaması ve 40 mEq K+/saat verilmesi önerilir. Daha ciddi hipopotasemi hallerinde daha fazla K+ verilmesi (60-80 mEq K+/saat) gerekebilir. Saatlik K+ takibi yapılmalıdır.

4. Hasta hipokalemik ve anürik ise, yakın elektrokardiografik takiple 10-30 mEq KCl/st şeklinde K+ replasmanına başlanır. Çocuklarda 0.25 mEq/kg ile başlanmalı ve K+ verilme hızınının 0.5 mEq/kg'ı aşmaması önerilmektedir.

d. Bikarbonat

1. Bikarbonat replasmanı tartışmalıdır. Ciddi asidoz myokard kontraktilesini bozabilir, aritmiye neden olabilir, katekolamin uyarısına kardiyak ve periferik vasküler cevabı azaltabilir.

2. DKA'da 2,3 difosfogliserat (2,3-DPG) düzeyleri düşüktür (çoğunlukla fosfor eksikliğine sekonder). Oksijen disosiyasyon eğrisi sola kayar (oksijen hemoglobin tarafından daha sıkı tutulur). Asidoz ile bu etki kompanse edilir; eğri değişmeden kalır (Bohr etkisi) ve ok-

sijen dokulara normal olarak dağılır. Bikarbonat tedavisi başlanırsa eğri sola kayar ve dokulara daha az oksijen gider.

3. Alkali tedavi ile potasyum hücre içine geri döner ve hipokalemiye neden olabilir.

4. Uygun tedavi başlandığında (sıvı, elektrolit ve insülin) keton cisimleri bikarbonata metabolize olurlar ve dışarıdan verilen bikarbonat alkalozu neden olabilir.

5. Hazır bikarbonat solusyonları hiperozmolarlardır ve zaten yüksek olan serum ozmolalitesini daha da arttırabilirler.

6. Alkali tedavi santral sinir sistemi semptomlarına (bilinç bulanıklığından derin komaya kadar) neden olur. Bikarbonat hidrojen iyonu ile birleşir; su ve karbondioksit ayrılır. Bikarbonatın aksine karbondioksit kolayca kan-beyin bariyerini geçebilir. Bu nedenle periferik pH değerlerinin düzelmesine rağmen paradoks olarak santral sinir sistemi asidozu ortaya çıkabilir ve bilinci etkiler.

7. Bikarbonat tedavisinin metabolik düzelme sağladığına dair kanıt yoktur.

8. Günümüzde bikarbonatın rutin olarak kullanılmasını destekleyecek kanıt yoktur. Kullanımının önerilebileceği durumlar şunlardır:

- Yaşamı tehdit eden hiperkalemi varlığı,
- Ciddi laktik asidoz,
- Ciddi asidoz (pH<6.9) varsa, özellikle şokla komplike olan ve uygun sıvı replasman tedavisine dirençli (%0,9 NaCl, plazma, albumin, tam kan) durumlarda hidrasyon başlanmasından ilk bir saat sonra pH<7.0 devam ediyorsa bikarbonat kullanımı düşünülmelidir.
- pH<6.9 ise 100 mMol sodyum bikarbonat 400 cc steril suya eklenir ve 200 cc/saat olacak şekilde verilir. pH 6.9-7.0 olan hastalarda 50 mMol sodyum bikarbonat 200 cc steril su içinde 1saat üzerinde bir sürede verilir. pH 7.0'nin üzerindeyse bikarbonat gerekli değildir.

e. Fosfat

1. DKA tedavisinde fosfat tedavisi de tartışmalıdır. DKA'da fosfat depoları eksilebilir. Başlangıçta vasküler kontraksiyon nedeniyle serum fosfat konsantrasyonu hafif yüksek veya normalin üst sınırında olabilir. Ciddi eksiklik halinde (serum düzeyleri <0.5 mg/dL) ciddi organ disfonksiyonu (rabdomiyoliz, bilinç değişikliği, kas güçsüzlüğü, kardiyak fonksiyonlarda bozulma, solunum yetmezliği) gelişebilir. Eksiklik genellikle klinik olarak sessizdir ve biyokimyasal olarak saptanır. Fosfat replasmanı fazla yapılırsa hipokalsemi ve hipomagnezemiye tetikleyebilir. Kardiyak disfonksiyonu, anemisi, solunum depresyonu olan hastalarda, fos-

fat düzeyleri < 1.0 mg/dL altında olanlarda hipofosfatemiye bağlı kardiyak ve iskelet kası güçsüzlüğünü, respiratuvar depresyonu önlemek için replasman yararlı olabilir.

2. Fosfat verilecekse potasyum-fosfat olarak verilmelidir. Yetişkinde minimum gereksinim ilk 24 saatte 90 mEq (50 mM)'dır. Genel olarak total potasyum ihtiyacının 1/3'ü fosfat tuzu olarak verilebilir. Bu da replasman sıvılarına 20-30 mEq/L potasyum-fosfat eklenerek sağlanabilir. Fosfat tedavisi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

f. Magnezyum

Normal serum magnezyum konsantrasyonu 1.5-2.5 mEq/L'dir. DKA olgularının çoğunda düşük olsa da (özellikle uzamış ketoasidozda) genellikle bir problem yaratmaz. Magnezyum düzeyi düşükse ve hasta semptomatikse (<1 mEq/L), iki doz şeklinde (2.5- 5.0 mL, total 20-40 mEq %50 MgSO₄), (1 mL= 4 mEq magnezyum), IM enjeksiyon halinde Mg replasmanı yapılabilir.

g. İnsülin tedavisi

1. İnsülin, klinik duruma göre SC, IM veya IV yoldan verilebilir. Hafif DKA'da (pH ≥ 7.3, CO₂ > 15, %5-10 dehidratasyon) IV hidrasyon gerekli değilse 0.25 U/kg her 3-4 saatte bir SC olarak verilebilir. Kısa etkili (regüler) insülin veya insülin analogu kullanılabilir.

2. Orta ve ciddi DKA'da IV insülin tercih edilir. Ancak IV yol zor olursa ve doku perfüzyonu iyi ise, insülin IM veya SC olarak verilebilir.

3. Genel olarak kabul edilen insülin verilme şekli sürekli düşük doz insülin tedavisidir.

a. Serum glukozunun hızlı düzeltilmesine ve ozmolalite dalgalanmalarına bağlı potansiyel tehlikeleri önler.

b. Geç hipoglisemi ve hipokalemi epizodlarını önler.

c. Sabit miktarda insülin infüzyonu ile glukozda lineer bir düşüş (genellikle 80-100 mg/dL/saat) olması beklenir.

d. Ani klinik ve biyokimyasal değişiklikler olduğunda insülin infüzyonu hızı hemen ayarlanabilir.

4. İnsülin infüzyonu ve IV glukoz konsantrasyonlarının ayarlanması:

a. Regüler insülin %0,9 NaCl içerisinde istenilen konsantrasyon ayarlanarak (ör. 1U/2 mL olacak şekilde 250 mL içine 125U regüler insülin eklenir) uygulanır.

b. 0.1 U/kg (5-7 U'yi geçmemeli) IV olarak verilebilir. Yükleme dozu gerekli değildir.

c. İnsülin solusyonu 0.1 U/kg/st regüler insülin

şeklinde başlanır. Bu doz ortalama serum glukozu nu 80-100 mg/dL/st düşürmek için hesaplanmıştır.

d. Glukozun intravenöz solüsyona eklenmesi doku daki lipoliz ve asidozun düzelmesi için gereklidir. Glukoz düzeylerini çok hızlı düşürmemek ve ilk 12-24 saatte 200-250 mg/dL civarında tutmak için IV sıvılara % 5-10 dextroz eklenmelidir.

e. 1/2 – 1 saat aralıklarla glukoz ölçümleri önerilmektedir.

f. Bir saat infüzyon sonrasında glukoz düzeyinde düzelme olmazsa cevap alınana kadar infüzyon hızı ikiye katlanır. Ek bir saat sonra halen cevap yoksa infüzyon hızı tekrar ikiye katlanır. Bu arada IV yolun düzgün çalışıp çalışmadığı kontrol edilmelidir.

g. Tedavi başlangıcından sonraki 3-4 saat içinde metabolik düzelme olmazsa (serum glukozunda düşme, pH'da düzelme) hidrasyon yetersizliği, gizli enfeksiyon veya diğer eşlik eden medikal problemler düşünülmelidir.

h. Tedavinin esas hedefi glukoz düzeyini düşürmeye ek olarak ketogenezi durdurmak ve asidozu geri döndürmektir. Glukoz düzeyi ketoasidoza göre tedaviye daha hızlı cevap verir. Glukoz düzeyleri normale geldiğinde insülin infüzyonunu kesmek veya azaltmak sık yapılan bir yanlıştır. İnsülinin yarı ömrü oldukça kısa olduğundan (4-5 dk.) bu durum ketoasidozun kötüleşmesine neden olabilir. Bu nedenle, bu durumla karşılaşıldığında insülin infüzyonunu azaltmak yerine IV solüsyona daha fazla glukoz substratı eklenebilir (%7.5-10-12.5).

i. Serum keton düzeylerinin ölçümü düzelen metabolik durumun göstergesi olmayabilir. Serum bikarbonat ve pH'da düzelme, anyon açığında azalma daha güvenilir belirteçlerdir. Normal anyon açığı [Na-(CO₂+Cl)]=12-14] DKA'da artmıştır.

j. SC insüline geçmeden önce asidoz tamamen düzelene ve serum bikarbonat normale dönene kadar (genellikle 12-24 saat) insülin infüzyonuna devam edilebilir. Ancak, herhangi bir nedenle infüzyonun kesilerek SC insüline geçilmek isteniyorsa, serum bikarbonat düzeyinin 17 mEq/L olması değiştirme için iyi bir zamandır. İnsülin infüzyonunun kesilerek ilk SC insülin dozunun verilmesi arasında gecikme olması da sık yapılan diğer bir hatadır. Infüzyon kesilmeden yaklaşık 15 dakika önce ilk SC insülin dozu yapılmalıdır.

k. İnsülin infüzyonu kesildikten sonra 6 saatte bir regüler insüline geçilebilir.

DKA tedavisinin özeti tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Diabetik ketoasidoz tedavisi özeti

SIVILAR

0-2. saat

- Vital bulgular stabilizeye kadar 1litre %0,9 NaCl (15-20 cc/kg/st). Düzeltilmiş serum Na düzeyi hiperglisemiyle açıklanamayacak düzeyde düşüğe veya hipotansiyon devam ediyorsa %0,9 NaCl devam edilebilir. Düzeltilmiş Na 150 mEq/L'nin üzerindeyse, hipernatremi düzeyine göre 1/2, 2/3, 3/4 %0,9 NaCl ile devam edilebilir

2-48. saat

- Hidrasyon, serum elektrolit ve idrar çıkışı durumuna göre 1/2 %0,9 NaCl'e geçilebilir. Sıvı replasman tedavisi ilk 24 saatte tamamlanacak şekilde hesaplanmalıdır. Infüzyon hızı, hidrasyon durumu, serum elektrolit düzeyi ve idrar çıkışına göre 4-14 cc/kg/saat civarındadır. Gastrointestinal ve/veya idrarla aşırı kayıp varsa ek yapılmalıdır. Kan glukozu 250 mg/dl olduğunda intravenöz solüsyona %5-10 dekstroz eklenmelidir ve serum glukoz düzeyi 200-250 mg/dl arasında tutulmalıdır.

POTASYUM

0-2. saat

- Infüzyon sıvısına ekmeden önce giriş K+ sonuçlarının beklenmesi önerilir. İlk K+ düzeyi 5.5 mEq/l'den fazla değilse ilk 2 saatte replasmana başlanmalıdır. İdrar çıkışı iyi ise K+ düzeyini 4-5 mEq/L düzeyinde tutacak şekilde her bir litre hidrasyon sıvısına 20-40 mEq K+ eklenmelidir.

- Hipokaleminin klinik bulguları (ileus, hiporefleksi, anormal EKG) varsa ve/veya başlangıç K+ düzeyleri düşük ise eksiklik ciddidir. Yetişkinlerde K+ 40 mEq/saat, verilebilir. Ciddi eksikliklerde K+ düzeyi 2.5 mEq/L'nin üzerine çıkana dek insülin başlanmayabilir. Yakın EKG monitorizasyonu ve sık K+ düzeyi bakılması şarttır.

- Anüri ve hipokalemi varsa yetişkinlerde 10-30 mEq KCl 1-2 saatte verilebilir. Yakın EKG monitorizasyonu ve sık K+ düzeyi bakılması şarttır.

2-48. saat

- Potasyum KCl, K-fosfat, K-asetat olarak verilebilir. Kombine kullanım tercih edilebilir (2/3 KCl + 1/3 K-fosfat; 1/2 K-fosfat + 1/2 K-asetat vb).

FOSFAT

- Çoğu olguda fosfat replasmanı acil değildir. Hipokalsemi yönünden monitorize edilmelidir. Renal yetmezliklerde kontrendikedir.

BİKARBONAT

- Günümüzde kullanımı çok önerilmemektedir.

- Kullanıldığı koşullar:

- * Yaşamı tehdit eden hiperkalemi,
- * DKA'ı komplike eden ciddi laktik asidoz,
- * Ciddi asidoz (yetişkinde pH<6.9, çocukta pH<7.0)

- 44-50 mEq 1-2 saatte verilebilir. IV bolus olarak verilmemelidir.

İNSÜLİN

- Sürekli infüzyon:

- 1) 250 cc %0,9 NaCl içerisine 125 ünite regüler insülin konularak (1 ünite/2 cc) veya ihtiyaca göre başka konsantrasyonlarda verilebilir.
- 2) Hiz kontrollü bir pompa ile infüzyon yapılmalıdır.
- 3) Doz 0.1 ünite/kg/st verilebilir.
- 4) ketoasidoz düzelen dek infüzyona devam edilmelidir.

- IM enjeksiyon (IV giriş hemen sağlanamıyorsa):

- 1) Yükleme dozu olarak 10-20 ünite regüler insülin deltoid kasa IM uygulanır.
- 2) Yeterli glukoz cevabı alınana kadar saatte bir 5-10 ünite IM (DKA hafif ise yarım doz) verilir.

Her iki şekilde de kan glukoz düzeyi 250 mg/dL'ye indiğinde %5-10 dextroz eklenir.

GENEL

- Yakın vital bulgu ve nörolojik takip,
- Başlangıçta her 1/2-1 saatte, daha sonra 2-4 saatte bir kan glukozu ölçümü yapılmalıdır. Kan glukozu 600 mg/dL üzerindeyse örnek laboratuvara gönderilmelidir.
- Başlangıçta her 1-4 saatte bir, stabil hale geldikten sonra daha az sıklıkta laboratuvar testler tekrarlanmalıdır.
- Serum K+ düzeyleri yanında DII EKG takibi,
- Yoğun bakım ünitesinde izlem.

G. Komplikasyonlar

Metabolik anomaliler dikkatle izlenmeli ve hızla düzeltilmelidir (ciddi asidoz, hipokalemi, hipoglisemi, hipokalsemi). Hastayı değerlendirirken metabolik olmayan komplikasyonlara da dikkat edilmelidir:

a. Enfeksiyon. Sıklıkla ketoasidoza eşlik eder. Nadiren ölüm nedenidir. Ateş varsa enfeksiyon odağı araştırılmalıdır.

b. Şok. Şokun ciddiyeti sıvı açığının ve asidozun derecesine bağlıdır. Hasta genel önlemlere cevap vermezse kardiyojenik şok (myokard enfarktüsüne sekonder) ve gram negatif sepsis gibi etyolojik faktörler araştırılmaktadır.

c. Vasküler tromboz. Genellikle ciddi dehidratasyon, yüksek serum viskozitesi ve düşük kalp debisine sekonder gelişir. En çok etkilenen serebral damarlardır. Tedavinin başlangıcından saatler, günler sonra ortaya çıkabilir. Pulmoner Ödem. Aşırı kristaloid sıvı tedavisine bağlı geliştiği düşünülmektedir.

d. Serebral ödem. Serebral ödem DKA'lu çocukların %1-2'sinde görülür ve prognozu kötüdür: Tipik olarak biyokimyasal düzelmeye rağmen tedavi başlangıcından 4-16 saat sonra ortaya çıkar.

a. Hastaneye başvuruda benzer tedavilere iyi cevap veren hastalardan hiçbir farkları yoktur. Tedavinin başlamasından saatler sonra bilinçli hastada baş ağrısı, letarji, stupor, bilinç kaybı gelişir.

b. Muayenede papil ödem, oftalmopleji, sabit, dilate veya eşit olmayan pupil gibi artmış intrakraniyel basınç bulguları saptanır. Diabetes insipidus ve hiperpireksi tariflenmiştir. Bu durum hızla ölüme giden bir olaydır; çok nadir spontan düzelmeye gösteren vakalar bildirilmiştir.

c. Etiyolojide glukoz düzeylerinin hızlı düşürülmesi ile suyun intrasellüler alana geçerek beyin hücrelerinde şişmeye neden olur. Protein içermeyen sıvıların verilmesine sekonder plazma onkotik basıncında hızlı düşme, santral sinir sistemi hipoksisi, ekzojen bikarbonat kullanımı ile serebral pH'nın değişmesi gibi çeşitli nedenler öne sürülmüştür. Ancak bugün için serebral ödem gelişimine neden olan bir faktör tam olarak tanımlanmış değildir.

d. Serum ozmolalitesinde hızlı düşüşler önlenmelidir. Bu, başlangıçta %0,9 NaCl, sonraki saatlerde 1/2 %0,9 NaCl'den daha yoğun solüsyonlar kullanarak serum glukoz düzeylerinin yavaş düşmesini sağlayarak, yüksek doz-bolus insülin yerine düşük dozda sabit insülin infüzyonu yapılarak ve 24 saattense infüzyon süresini 48 saate uzatarak yapılabilir.

e. Serebral ödem işaret vermeden aniden başlayabilir veya letarji, baş ağrısı ve inkontinansı takiben ortaya çıkabilir. Kötüye giden veya dalgalı mental durum, ilk başta olmayan ani gelişen hipertansiyon, idrar çıkışında beklenmeyen düşme, düzeltilmiş Na değerlerinin hiponatremik düzeylere inmesi veya efektif ozmolalitenin 275 mOsm/kg'ın altına inmesi durumlarında serebral ödemden şüphelenilmelidir. Daha ciddi bulgular dilate, ışığa cevapsız veya eşit olmayan pupil, hipotansiyon, bradikardi ve komadır.

Serebral ödem tanısı konduğunda hemen IV mannitol (0.25-0.5-1 g/kg 20 dakikanın üzerinde; gerekirse saat-

te bir tekrarlanabilir); deksametazon (0.25-0.50 mg/kg/gün, 4-6 saat ara ile); furosemid (1 mg/kg) tedavilerine başlanır. Aslında bu tedavilerin etkili olduklarına dair kanıt yoktur. Diğer önlemler yatak başının kaldırılması, IV infüzyonun hızının yavaşlatılması, beyin ödemi azaltmaya yardımcı olması için mekanik hiperventilasyon uygulanmasıdır.

HİPEROZMOLAR HİPERGLİSEMİK SENDROM

Hiperozmolar hiperglisemik sendrom (HHS) hiperozmolar hiperglisemik nonketotik koma veya hiperglisemik dehidratasyon sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Orta yaşlı ve yaşlı hastalarda ortaya çıkar. Çoğunda hafif tip 2 diabetes mellitus vardır veya hiç diabet öyküsü olmayabilir. Bu sendromda ketozun olmaması insülin düzeylerinin lipoliz ve ketogenezi önleyecek kadar yüksek olması fakat hiperglisemiye önlemeyecek kadar düşük olması ile açıklanmaktadır. Ancak bazı olgularda insülin düzeylerinin diabetik ketoasidozda gözlenen insülin düzeylerinden çok farklı olmaması nedeniyle başka mekanizmaların da olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu hastaların çoğunda eşlik eden azalmış renal fonksiyonlar çok yüksek düzeylerdeki hiperglisemiye açıklayabilir.

Predispozan faktörler

A. HHS hastaların % 5-7'sinde spontan olarak ortaya çıkar.

B. Hastaların % 90'ında değişik derecelerde renal yetmezlik eşlik eder.

C. İnfeksiyonlar (Pnömoni, üriner infeksiyon, gram negatif sepsis) çoğunlukla altta yatan nedendir.

D. Bazı ilaçların kullanımı bu durumla ilişkilidir.

1. Steroidler (glukoneogenezi artırır ve insülinin etkisini antagonize ederler).

2. Tiazid ve furosemid (potasyumun atılımını sağlayan diüretikler hipokalemiye neden olarak insülin sekresyonunu düşürebilirler).

3. Fenitoin (insülin sekresyonunu inhibe eder).

4. Propranolol, azatioprin, diazoxid gibi diğer bazı ilaçlar da HHS ile ilişkilidir.

5. Bazı ilaçların kullanımı bu durumla ilişkilidir.

E. Serebrovasküler olay, subdural hematoma, akut pankreatit, ciddi yanıklar gibi bazı medikal durumlar HHS'a neden olabilir.

F. Periferik hiperalimentasyon veya renal dializ sıvılarında olduğu gibi konsantrasyon glukoz solüsyonlarının kullanımı HHS'a neden olabilir.

G. Akromegali, Cushing hastalığı ve tirotoksikoz gibi endokrin hastalıklar da HHS'a neden olabilir.

Klinik

- Semptom ve bulgular

- Günler ve haftalar içinde poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve bilinçte progresif değişiklik (% 50 hastada) oluşur.

- Koma gelişenlerde (% 30) serum ozmolalitesi 340 mOsm/kg'ın üzerindedir.

- Altta yatan başka hastalıklar (serebrovasküler olay, subdural hematoma gibi) eşlik edebileceğinden, özellikle yaşlılarda diğer koma nedenleri de akılda tutulmalıdır.

- Olguların %5'inde konvülsiyon görülebilir.

- Fizik muayene

- Ciddi dehidratasyon mevcuttur.

- Nörolojik defisit (koma, geçici hemiparezi, hiperrefleksi, jeneralize arefleksi vb) sıklıkla vardır. Letarjiden komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri vardır.

- Renal hastalık, kardiyovasküler hastalık gibi eşlik eden medikal problemlere ait bulgular vardır.

- Laboratuvar bulguları

- Kan glukoz düzeyi sıklıkla 600-2000 mg/dL arasıdır.

- Serum ozmolalitesi belirgin olarak yüksektir (en az 320 mOsm/L, genellikle 350 mOsm/L'den daha fazla).

- Efektif serum ozmolalitesi aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$\text{mOsm/litre} = 2 (\text{Na}) + \frac{\text{kan glukozu}}{18} + \frac{\text{BUN}}{2.8}$$

- Diabetik ketoasidozda görülen BUN değerlerine göre (20-40 mg/dL) daha yüksek BUN değerleri (70-90 mg/dL) olabilir.

- Serum ketonu genellikle saptanmaz ve hastalar asidotik değildir.

- Serum sodyum düzeyi yüksek, normal veya düşük olabilir. HHS'li hastalarda sodyum defisiti 5-10 mEq/kg kadardır. Dehidratasyon ciddi olduğunda yüksek serum sodyum düzeyi beklenen bir durumdur. Ancak belirgin hiperglisemi nedeniyle intrasellüler alandan ekstrasellüler alana sıvı akışı ile serum sodyum düzeyi normal hatta düşük olabilir. Serum glukoz düzeyinde her 100 mg/dL artışta serum sodyumu 1.6 mEq/L azalır. Bu nedenle hipernatremili ve hiperglisemili bir hastada ciddi dehidratasyon gözlenir.

- Potasyum eksikliği mevcuttur, defisit yaklaşık 5 mEq/kg kadardır. Serum potasyum düzeyleri yüksek (hiperozmolalitenin hücrelerden potasyum çekmesine

sekonder), normal veya düşük (ozmotik diürez nedeniyle idrarla kayba bağlı olarak) olabilir. Hangisinin olacağı hiperozmolalite ve diürez derecesine bağlıdır.

- Tedavi

Genel yaklaşım:

- Tıbbi acik durumlar kapsamında hasta yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir.

- Diabetik ketoasidozda önerilen tedavi ilkelerinin çoğu burada da geçerlidir.

Hidrasyon ve elektrolit tedavisi

- Sıvı replasmanı

• Ciddi sıvı azalması olmasına karşın intravasküler kompartmanda kollaps gelişmemesinin nedeni ciddi hiperglisemi ve buna eşlik eden intrasellüler kompartmandan ekstrasellüler kompartmana olan zorunlu su geçişidir.

• Hipergliseminin çok hızlı düzeltilmesi ile hipovolemik şok (sıvının ekstrasellüler alandan tekrar intrasellüler alana dönmesi ile) gelişebilir.

• Ciddi hipovolemi nedeniyle hemen %0,9 NaCl infüzyonuna başlanır. Kan basıncı ve nabız stabil hale gelene ve yeterli idrar çıkışı sağlanana kadar önerilen infüzyon hızı 1 litre/saatir.. Stabilizasyon sağlandıktan sonra tedaviye klinik cevaba ve devam eden sıvı kaybına göre 1/2 %0,9 NaCl (4-14 cc/kg/saat) infüzyonu ile devam edilir. Serum sodyumu normal veya yüksek ise 1/2 %0,9 NaCl, serum sodyumu düşük ise %0,9 NaCl önerilir.

• Fazla miktarda sıvı replasmanı gerektiren veya beraberinde kardiyak veya renal hastalığı bulunan hastaların santral venöz basınç ölçümleri gerekebilir. Genel olarak buradaki sıvı açığı DKA'a göre daha fazladır. Sıvı açığının yarısı ilk 12 saatte kalanı takip eden 24 saatte tamamlanır.

- Elektrolitler

• İdrar akışı tekrar sağlandıktan sonra sıvılara potasyum (genellikle 20-40 mEq/L) eklenmeye başlanır. Potasyum ölçüm sonuçlarına göre replasman miktarı ayarlanmalıdır. Hasta oligürik ve potasyum düzeyi düşükse 10-30 mEq/L potasyum klorür 1-2 saatin üzerinde olacak şekilde yavaşça ve elektrokardiografik monitorizasyon ile verilebilir.

İnsülin tedavisi

• İnsülin 0.1 U/kg/saat olarak sürekli infüzyon şeklinde başlanır. İlk olarak 0.1-0.15 U/kg IV bolus önerilenler de vardır.

Tablo 1: Hiperozmolar nonketotik koma ile diabetik ketoasidozun karşılaştırılması

Klinik durum	HHNK	DKA
Genel	Daha dehidrate, asidotik değil	Daha asidotik, az dehidrate
Hasta yaşı	Orta yaşlı, yaşlı	Genç
Diabet tipi	Tip 2	Tip 1
DM öyküsü	% 50	Hemen her zaman
Kötüye gidis zamanı	Günler-haftalar	Saatler-günler
Nörolojik semptomlar	Çok sık; stupor/koma	Değişken; stupor/koma nadir
Altta yatan böbrek ve kardiyak hastalık	Çok sık	Sık değil
Laboratuvar bulgular		
Kan glukozu	> 600 mg/dL	> 250 mg/dL
Serum ketonu	Yok veya az	Pozitif
Serum sodyum	Normal, yüksek veya düşük	Düşük veya normal
Serum potasyum	Normal veya yüksek	Yüksek, normal veya düşük
Serum bikarbonat	> 15 mEq/L	< 15 mEq/L
Anyon aralığı	Normal (10-12 mEq)	> 12 mEq
Kan pH	> 7.3	< 7.3
Efektif ozmolalite	> 320 mOsm/L	< 320 mOsm/L
Serum BUN	DKA'dan yüksek	Genelde 20-30
Mortalite	% 12-46	% 1-10
Düzelme sonrası tedavi	Sadece diyet veya	İnsülin
oral hipoglisemikler		

• İnsülin tedavisi ile kan glukoz düzeyleri düşeceği için su hücre içine dönecektir; bu nedenle eşlik eden hipotansiyon ve oligüri daha da fazla artabilir. Bunu önlemek için vital bulgular biraz düzeline dek ilk olarak NS infüzyonuna (özellikle hasta hiponatremik ise) başlanması ve insülin tedavisinin biraz geciktirilmesini önerenler vardır.

• Şiddetli stres hallerinde (miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, ciddi yanık gibi) ve yeterli glukoz düşmesi sağlanamıyorsa insülin konsantrasyonu artırılabilir.

• Glukoz düzeyleri 200-250 mg/dL'ye indiğinde %5 dekstroz solüsyonu eklenmelidir.

• Tedavi tamamlandıktan sonra olguların çoğunda insülin tedavisine gerek kalmaz; sadece diyet veya diyet ve oral antidiabetik kombinasyonu yeterli olabilir.

Komplikasyonlar

Mortalite % 10-40 arasındadır. Konvülsiyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli, pankreatit, böbrek yetmezliği ile birlikteliği vardır. Ölüm genelde hiperozmolaliteye değil eşlik eden ciddi hastalığa bağlanmaktadır.

Kaynaklar

- American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Clinical Diabetes* 2001; 19:2
- Bell DSH, Alele J. Diabetic ketoacidosis. *Postgrad Med* 1997; 101:4
- Boschert S. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr News* November 2000
- Butkiewicz EK, et al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995; 18:8
- Cefalu W. Diabetic ketoacidosis. *Crit Care Clin* 1991; 7:89
- Davidson M. Diabetes mellitus: diagnosis and treatment, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1991
- Delaney MF, Zisman A, Kettle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic, hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 2000; 29:4
- Dunger DB, Edge JA. Predicting cerebral edema during diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344:4
- Fleckman AM. Diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 1993; 22:2
- Flordalisi I, Harris GD. Diabetic ketoacidosis. Saunders Manual of Pediatric practice, 2nd edition. In press.
- Foster DJ, Mc Garry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983; 309: 159
- Glaser N, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344:4
- Gonzalez-Campy JM, Robertson BP. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic state. *Postgrad Med* 1996; 99: 6
- Israel R. Diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Clin N Am* 1989; 7: 859
- Lebovitz HE. Diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1995; 345
- Lipsky MS. Management of diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician* 1994; 49:7
- Matz R. Management of the hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Am Fam Physician* 1999; 60: 5
- Rosenbloom AL. Intracerebral crisis during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13: 1
- Seidel J. new protocol for DKA in the ED. *Los Angeles Pediatric Society. News* 2000; 65: 3
- Siperstein MD. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1992; 21: 45
- Umpierrez GE, Khajavi M, Kitabchi AE. Review: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Am J Med Sci* 1996; 311: 8
- Wachtel TJ. The diabetic hyperosmolar state. *Clin Geriatr Med* 1990; 6: 797
- Wittlesey CD. Case study: Diabetic ketoacidosis complications in type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2000; 18