

Çocukluk çağında diyabetik ketoasidoz ve tedavisi

Şükrü Hatun¹, Filiz Çizmecioğlu², Ali Süha Çalıköğlu³

Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Profesörü, ²Pediyatri Yardımcı Doçenti, University of North Carolina (Chapel Hill, ABD)

³Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Hatun Ş, Çizmecioğlu F, Çalıköğlu AS (Pediatric Endocrinology Unit, Department of Pediatrics, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey and Pediatric Endocrinology Unit, Department of Pediatrics, University of North Carolina, Chapel Hill, USA). Diabetic ketoacidosis and treatment in children and adolescents. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 50-59.

Despite recent progress in the diagnosis and long-term treatment of type 1 diabetes, diabetic ketoacidosis (DKA) continues to be the most important cause of death in childhood diabetes. According to the studies reported from the U.S., mortality due to DKA is between 0.21 and 0.25%. Late referral to hospitals and/or insufficient treatment regimens are responsible for even higher mortality rates in some countries and regions. Cases of DKA are treated according to accepted regimens, but fatal cerebral complications may occur occasionally. It is clear that most cases have minimal cerebral edema at diagnosis; however, fatal cerebral complications occur during treatment. For this reason, debates about the treatment regimens of DKA are continuing. Recently, the European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) published a consensus statement on DKA in children and adolescents. It is reviewed, together with diabetic ketoacidosis treatment based on the recent literature and our clinical experience.

Key words: type 1 diabetes, diabetic ketoacidosis, cerebral complications.

ÖZET: Tip 1 diyabetin tanı ve uzun süreli tedavisindeki ilerlemelere karşın, diyabetik ketoasidoz (DKA), çocukluk ve gençlik döneminde diyabete bağlı mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. ABD'den yayınlanan verilere göre DKA'ya bağlı mortalite %0.21-0.25 arasındadır. Bu oran, DKA tablosundaki hastaların sağlık kurumlarına geç başvurduğu ve/veya tedavi imkânlarının yetersiz olduğu ülke ve bölgeler için daha yüksektir. DKA vakalarının çoğunda tanı anında hafif beyin ödemi olduğu bilinse de yaşamı tehdit eden MSS komplikasyonları tedavi sürecinde ortaya çıkmakta, bu nedenle de başta beyin ödemi bakımından riskli vakaların tedavisi olmak üzere DKA izlemi konusundaki tartışmalar sürmektedir. Son olarak Avrupa (European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) ve Amerika (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) Pediatrik Endokrinoloji Birlikleri ortak bir konsensus dökümanı hazırlamışlardır. Bu yazıda kendi klinik deneyimlerimiz ve son yayımlanan araştırmalar çerçevesinde çocukluk çağında diyabetik ketoasidoz ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: tip 1 diyabet, diyabetik ketoasidoz, serebral komplikasyon.

Diyabetik ketoasidoz (DKA), çocukluk ve gençlik döneminde diyabete bağlı mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Bununla beraber, DKA mortalitesinde son yıllarda ciddi bir azalma söz konusudur. Bunun nedenleri arasında, erken tanı, DKA tedavisinin büyük ölçüde standardize edilmesi, özellikle insülin infüzyonunun standart tedavi haline dönüşmesi, yakın izlem ve yoğun

bakım olanaklarının giderek yaygınlaşması yer almaktadır. Zamanında ve doğru tedavi hayat kurtarıcıdır. Bu nedenle her çocuk hekiminin DKA tedavisi ilkelerini iyi bilmesi gereklidir.

Yakın zamanda yayımlanan araştırmalara göre DKA'ya bağlı mortalite %0.21-0.25 arasındadır¹. Bu oran, DKA tablosundaki hastaların sağlık kurumlarına geç başvurduğu ve/veya tedavi imkanlarının yetersiz olduğu ülke

ve bölgelerde artmakta, örneğin Hindistan'da DKA ile başvuran çocukların %13.2'sinin kaybedildiği bildirilmektedir². DKA'ya bağlı ölümlerin büyük bir kısmı başta serebral ödem olmak üzere merkezi sinir sistemi (MSS) komplikasyonlarına bağlıdır. DKA her yaşta gelişebilmesine rağmen serebral ödem daha çok çocuklarda görülmektedir. Yakın zamanda Glaser ve arkadaşları³ ABD'de 6977 DKA başvurusunun 61'inde (%0.8) serebral ödem saptamışlar ve bunların 13'ünün öldüğünü (%21), 13'nün ise ciddi nörolojik seklele yaşamlarını sürdürdüklerini bildirmişlerdir³. Diyabetik ketoasidoz vakalarının çoğunda tanı anında hafif beyin ödemi olduğu bilinse de yaşamı tehdit eden MSS komplikasyonları tedavi sürecinde ortaya çıkmakta, bu nedenle de başta beyin ödemi bakımından riskli vakaların tedavisi olmak üzere DKA tedavisi konusundaki tartışmalar sürmektedir. Son olarak Avrupa (European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) ve Amerika (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, LWPES) Pediatrik Endokrinoloji Birlikleri ortak bir konsensus dökümanı hazırlamışlardır⁴. Bu yazıda kendi klinik deneyimlerimiz ve son yayımlanan araştırmalar çerçevesinde çocukluk çağında DKA ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Tanım ve Patogenez

Diyabetik ketoasidoz, hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketonemi/ketonürrü ile karakterizedir (Tablo I). Seyrek olarak yetersiz tedavi gören gençlerde ve gebe adolesanlarda normale yakın glukoz değerleri olan DKA tablosu ile karşılaşılabilir⁵. DKA genel olarak asidozun

derecesine göre hafif (pH <7.30, bikarbonat konsantrasyonu <15 mmol/l), orta (pH <7.2, bikarbonat <10) ve şiddetli (pH <7.1, bikarbonat <5) olarak derecelendirilebilir⁴.

Tablo I. Diyabetik ketosidozun tanı kriterleri

- Plazma glukozu >250 mg/dl
- pH <7.3
- Serum bikarbonatı <15 mEq/L
- İdrar ketonu ≥3+
- Serum ketonu 1:2 dilüsyonda pozitif
- Serum osmolalitesi değişken

Diyabetik ketoasidoz, insülin yetersizliği ve artmış insülin direncinin bu çoğunlukla insülin karşıtı hormonlarda (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) artışa bağlıdır - ortak etkisiyle meydana gelen "bihormonal" bir metabolik kaos tablosudur (Tablo II)⁶. İnsülin yetersizliği tip 1 diyabetin tanısından önce hastalığın doğal seyri içinde veya insülin dozlarının atlanmasına, enfeksiyonlar ve puberte gibi insülin ihtiyacı arttığı halde insülin dozlarının aynı kaldığı veya yetersiz izlem nedeniyle hep aynı ve yetersiz insülin dozlarının kullanıldığı durumlarda meydana gelir. İnsülin direncindeki artış ise fiziksel veya psikik streslere, enfeksiyonlara, sitokin düzeylerindeki artışa, asidoz, hipertonsite, elektrolit dengesizliği gibi sorunlara ve son olarak kronik hipergliseminin kendisine bağlı olabilir.

İnsülin yetersizliği ve artmış insülin direnci nedeniyle hücre içine glukoz girişinde kritik bir azalma meydana geldiğinde organizmada "açlık alarmı" olur ve başta glukagon olmak üzere glukoz yapımını arttıran hormonlar belirgin ölçüde artar⁷. İnsülin yetersizliğinde yağ dokusunda lipolizis başlar ve serbest yağ

Tablo II. Diyabetik ketoasidozun patogenezinde rol oynayan faktörler

İnsülin yetersizliği

- Periferik insülin kullanımında azalma
- Artmış lipolize bağlı olarak serbest yağ asitleri (SYA) ve gliserolun artması
- İskelet kasındaki hızlı katabolizmaya bağlı olarak alanin düzeylerinde artma
- Glukagon salınımında artma

Glukagon fazlalığı

- Karaciğerde glukoneogenezde artma (alanin ve gliserol).
- Serbest yağ asitlerinin karaciğerde beta-oksidasyonu ile keton yapımında artma

Katekolamin ve kortizol düzeylerinde artma

- Karaciğerde glukoneogenezde artma
- Kas dokusunda glikojenoliziste artma (↑ laktat)
- Lipolizde artma
- Glukagon salınımında artma
- Kas dokusunda glukoz kullanımında azalma

Vazopressin salınımında artma

- Glukagon salınımında artma

asitleri glukoneogenez için kullanılırken özellikle glukagonun etkisiyle bol miktarda ketoasit üretimi olur. Buna insülin eksikliği ve glukagon düzeylerindeki artışa bağlı olarak ketoasitlerin metabolize olmasındaki azalma da eklenince, basta merkezi sinir sistemi ve karaciğer olmak üzere tüm dokularda ketoasit düzeylerinde önemli ölçüde artış olur⁸. Bu nedenle de DKA bir bakıma “ketoasit entoksikasyonu” gibi değerlendirilebilir. Öte yandan kullanılmamaya ve paradoksal olarak artmış glukoneogeneze bağlı olarak serum glukozu, dolayısıyla serum osmolaritesi artar ve sonuçta osmotik diüzeze bağlı dehidratasyon gelişir. Ketoasit artışına ve renal hidrojen iyonu atılımındaki azalmaya bağlı olarak bir süre sonra dehidrastayona asidoz da eklenir. DKA bulgularının kriz halinde ortaya çıkmasından önce genellikle kusma görülür; kusma poliüri ile kaybedilen büyük miktardaki sıvı kaybının ağız yoluyla karşılanmasını önleyerek dehidratasyonu ve dolayısıyla asidozu ağırlaştırır. Bu metabolik bozukluklar (asidoz, elektrolit dengesizliği, hiperosmolarite ve hiperglisemi) fizyolojik savunma mekanizmalarının (hiperventilasyon, hücre içi “tampon-buffer” sistem, HCO_3^- üretimi gibi) kapasitesini aşınca DKA bir kriz halinde ortaya çıkar. Bütün bu süreçte hem uzamış asidozun hem de ketoasitlerin doğrudan etkisiyle MSS’de değişiklikler olur ve bu kendini değişik derecelerdeki bilinç bozuklukları ile gösterir.

Sıklık ve Başvurudaki Bulgular

Çocukluk çağında Tip 1 diyabet vakalarının DKA tablosu ile başvuru sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte bu oran Avrupa ve Kuzey Amerika’da %15-67 arasında değişmekte, Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelere DKA vakalarının üçte ikisini yeni tanı vakalar oluşturmaktadır^{2,9}. DKA, dört yaşından küçük çocuklarda, ailesinde tip1 olmayanlarda ve düşük sosyoekonomik gruptaki ailelerin çocuklarında daha sık görülmektedir^{4,10}. Eski tanı diyabetlilerde DKA sıklığı yılda hasta başına %1-10 arasında değişmekte, kötü metabolik kontrollü hastalarda, peripubertal ve adolesan döneminde, ruhsal bozuklukları olan diyabetlilerde, aile içi huzursuzluğu olanlarda, düşük sosyoekonomik düzeydeki ailelerin çocuklarında ve sağlık güvencesi olmayanlarda DKA tekrarlama riski artmaktadır⁴.

Diyabetik ketoasidoz vakaları sıklıkla iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı ile başvurur. Karın ağrısı akut karın tablosunu telkin edecek

kadar şiddetli olabilir ve seyrek olmayarak muayenede hassasiyet, sertlik ve lökosit sayısında artma ile birlikte olduğu için akut karın olarak değerlendirilip hasta bir cerraha gönderilebilir. DKA’ya bağlı karın ağrısının tedavinin başlamasından sonraki ilk altı saat içinde hemen tamamen kaybolması altta yatan gerçek bir cerrahi sorundan ayırt edilmesinde yararlı bir kriterdir. İyi sorgulandığında DKA hemen daima süresi değişmekle beraber poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve mental fonksiyonlarda küntleşme ile karakterize bir döneminden sonra gelişir. Buna rağmen DKA akut başlar ve tüm klinik tablonun gelişmesi çoğunlukla 24 saatten daha az bir süre alır.

Fizik muayenede değişik derecelerde dehidratasyon (nadiren şok), inatçı kusma, sıvı kaybına, yağ ve kas dokusu yıkımına bağlı kilo kaybı, ketoasidoza bağlı yanaklarda kızarma, nefeste aseton kokusu, metabolik asidoza bağlı derin ve hızlı solunum, değişik derecelerde bilinç bozuklukları-ensefalopati gibi bulgular saptanır⁵. Hipotermi görülebilir ve bu enfeksiyonu ayırt ettirmez.

Diyabetik ketoasidoz tablosunun oluşması için tetik çeken bir başka faktörüne bulunması gereklidir. En sık rastlanan neden, yeni tanı alan vakalarda enfeksiyon, daha önceden tanı almış vakalarda insülin dozlarının atlanmasıdır. Bunun dışındaki faktörler arasında travma, cerrahi, psikolojik stres ve pankreatit yer alır.

Daha önceden tanı almış tip 1 diyabetlilerde DKA tanısında güçlük çekilmezken başta iki yaşın altındaki çocuklar olmak üzere bazı durumlarda tanı güçlüğü yaşanmaktadır¹¹. Çok küçük çocuklar şiddetli insülin yetersizliğine bağlı çok hızlı başlayan ağır ketoasidoz bulguları ile başvurabileceklerinden diyabet tanısı ilk akla gelen tanı olmayabilir. Ayrıca ketoasidoza bağlı derin ve hızlı solunum, pnömoni veya astımla karışabilir.

Değerlendirme ve Genel Yaklaşım

Diyabetik ketoasidoz tanısı konan hastaların ilk başvuruda şok tedavisi veya acil sıvı replasmanı ihtiyacı, yoğun bakım ünitesinde izlenmesine ihtiyaç olup olmadığı, intravenöz insülin tedavisi ihtiyacı, merkezi sinir sistemi komplikasyonu bakımından riskli olup olmadığı bakımından değerlendirilmesi gereklidir. Bunun için de Tablo III’deki bilgi ve ölçümlere ihtiyaç vardır. Bu değerlendirmeler ışığında yapılacak işlemler aşağıda özetlenmiştir^{4,12,13}.

Tablo III. Diyabetik ketoasidoz başlangıç değerlendirmesi için gerekli bilgi ve ölçümler

- Ağırlık, kan basıncı, solunum sayısı, kalp hızı
- Turgor, mukoza kuruluğu, idrar miktarı ve kapiller yeniden dolun zamanı gibi dehidratasyon derecelendirmesi için gereken bilgiler
- Serum Na^+ , K^+ , BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve HCO_3^- düzeyi, kan gazı ve parsiyel PCO_2 basıncı
- Hemogram (özellikle lökosit sayısı); lökosit yüksekliği strese bağlı olabilir.
- Serum ve/veya idrar ketonu
- Serum osmolalitesi = $2 (\text{Na}) + \text{BUN}/2.8 + \text{glukoz (mg/dl)}/18$
- Düzeltilmiş sodyum = $\text{Ölçülen } \text{Na}^+ + 1.6 ([\text{ölçülen glukoz (mg/dl)}] - 100) / 100$
- Anyon açığı = $[(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$. Normal 8-16 mEq/L

Şok ve acil sıvı tedavisi için değerlendirme**Şok varsa;**

- Hava yolunu açık tut
- %100 oksijen ver
- NG tüp tak
- Dolaşımı stabilize et: 20 ml/kg serum fizyolojik (SF) bolus olarak ver, gerekirse aynı miktarda sıvıyı tekrar ver.
- Dolaşım stabilize olduktan sonra IV tedaviyi planla.

Şok olmaksızın hipotansiyonu veya ağır dehidratasyona bağlı dolaşım yetmezliği bulguları varsa;

- 10-20 ml/kg SF 1-2 saatte verilir. Hastanın dehidratasyonu düzelmemişse tekrar et.

Yoğun bakım ünitesinde tedavi ihtiyacının değerlendirmesi

Aşağıdaki özelliklere sahip olan hastaların tercihen yoğun bakım ünitelerinde izlenmesi gereklidir.

- Yaş <3 yıl
- pH <7.1
- Bilinç bozuklukları
- Bolus veya hızlı SF verilmesine karşın dolaşımı stabilize olmayan hastalar
- Başlangıç kan şekeri > 1000 mg/dl

Intravenöz insülin tedavisi ihtiyacı

- %5'den fazla dehidratasyon
- Klinik asidoz bulgusu (hiperventilasyon)
- Kusma varsa
- Subkürtan insülin tedavisine cevap yoksa

Intravenöz tedavi tercih edilmelidir. Klinik olarak iyi ve oral alabilecek durumda olan hastalarda her 3-4 saatte deri altı 0.25 ünite kısa veya daha iyisi hızlı etkili insülin analogları verilerek tedavi denenebilir. Ancak intravenöz insülin uygulaması güvenli ve deri altı insülin tedavisine kıyasla çok daha etkindir. Bu nedenle yeni tanı almış vakalarda ilk seçenek intravenöz insülin tedavisi olmalıdır.

Merkezi sinir sistemi komplikasyonu/beyin ödemi riski

Hastalar ilk aşamada merkezi sinir sistemi komplikasyonu/beyin ödemi riski yüksek olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmalıdır. Bu ölçütlere göre yüksek riskli olan çocuklar daha sonra belirtilecek ilkeler çerçevesinde çok yakından izlenmelidir. MSS komplikasyonu riski yüksekliği için aşağıdaki ölçütler kullanılabilir.

- Yeni tanı diyabet
- Yaş <5 yıl
- Uzamış ketoasidoz
- Başlangıçta parsiyel CO_2 basıncının düşük olması
- Başlangıçta üre yüksekliği
- Koma ile başvuru
- Başlangıçta düzeltilmiş Na^+ düzeyinin yüksek olması
- Çok yüksek kan şekeri (>1000 mg/dl)

Tedavi

Diyabetik ketoasidoz tedavisi konusunda değişik tedavi protokolleri bulunmaktadır. Bununla birlikte şok tedavisi, dehidratasyonun, elektrolit defisitlerinin, hipergliseminin ve asidozun düzeltilmesi, varsa sepsis tedavisi bütün protokollerin ortak amacıdır. Aşağıda uluslararası çocuk endokrinolojisi ve diyabet kuruluşlarının son yayımlanan konsensus metinleri, önceki yıllarda yayımlanan "Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve Adolesan Diyabeti Grubu" konsensus metni ve ülkemizden DKA tedavi deneyimlerini yansıtan dokümanlar çerçevesinde hazırlanan bir tedavi yaklaşımı sunulmuştur^{4,8,14-16}.

Diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında başta yaşamı tehdit eden beyin ödemi olmak üzere hipokalemi, hipoglisemi gibi komplikasyonlar görülebileceğinden hastaların yakından izlenmesi gereklidir. Tablo IV'de DKA tedavi izlemiyle ilgili öneriler verilmiştir.

Tablo IV. Diyabetik ketoasidoz tedavi izlemi

-
- Kalp hızı, kan basıncı, solunum hızı: saat başı
 - Aldığı çıkardığı: saat başı veya daha sık (bilinç bozukluğu olanlarda idrar kateteri takılabilir)
 - Şiddetli DKA vakalarında T dalgası değişiklikleri için EKG monitörizasyonu yararlı olabilir
 - Kapiller kan şekeri: saat başı
 - Elektrolit, BUN, kan gazı ve kan glukozu: 2-4 saat arayla şiddetli vakalarda serum Na⁺ düzeyi bir saat arayla izlenebilir.
 - Serebral ödem bulguları: saat başı veya daha sık
 - Baş ağrısı
 - Kalp hızında beklenmeyen düşüşler
 - Tekrarlayan kusma atakları
 - Nörolojik durumda değişiklikler (huzursuzluk, uykuya eğilimde artma, inkontinans) veya spesifik nörolojik bulgular (kranial sinir felci, asimetrik pupi)
 - Hipertansiyon
 - Oksijen saturasyonunda düşme
-

Sıvı ve elektrolit tedavisi

Diyabetik ketoasidoz ile başvuran çocuklarda osmotik diürece bağlı değişik derecelerde su ve elektrolit kaybı vardır. Genel olarak sodyum kaybının izotonik dehidratasyonlardaki kadar yani 80 mEq/L civarında olduğu kabul edilmektedir⁵. Dehidratasyon derecesi ise kaybedilen ağırlık miktarına veya klinik bulgulara göre belirlenir. Hemodinamik bulgularda değişiklik olmadan müköz mebranlarda kuruluk varsa hafif derecede dehidratasyon (sıvı açığı 30-50 ml/kg), taşikardi gibi intravasküler hacim kaybını gösteren bulgu varsa orta derecede dehidratasyon (sıvı açığı 60-90 ml/kg), hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu gibi belirgin hipovolemiyi gösteren bulgular varsa şiddetli derecede dehidratasyon (sıvı açığı >100 ml/kg) düşünülmelidir. DKA vakalarının çoğunda sıvı açığının idame miktarı kadar olduğu, bu nedenle de verilecek toplam sıvının en fazla idame miktarın iki katı (2X idame) olarak hesaplanabileceği belirtilmektedir. İdame ihtiyacı ise Holliday-Segar formülü ile (ilk 10 kg için 100 ml/kg, 10-20 kg için 1000+50 ml/kg, > 20 kg için 1500+20 ml/kg) hesaplanabilir. Dehidratasyona bağlı olarak serum osmalitesi artar (genellikle 300-350 mOsm/L), glomerüler filtrasyon hızı düşer ve idrarla glukoz ve keton atılımı azalır. Serum BUN yüksekliği damar yatağındaki sıvı açığının önemli derecede olduğunun bir göstergesidir.

Genel olarak sıvı açığının hızlı ve/veya hipotonik (%0.45 NaCl'dan daha dilüe) sıvılarla kapatılmasının beyin ödemi riskini artırdığı, bununla birlikte fazla miktarda SF verilmesinin de hiperkloremik asidoza neden olduğu bilinmektedir⁴. Bu bilgiler çerçevesinde çocukluk çağında DKA vakalarında sıvı ve elektrolit tedavisi aşağıdaki gibi yapılabilir.

- Gerekli toplam sıvı miktarı idame + açık miktarı kadardır. Eğer başlangıçta hızlı sıvı verilmişse, bu miktar toplam sıvı hesabına katılmamalıdır. Bir günde verilecek toplam sıvı idame miktarının iki katından daha fazla veya 4000 mL/m²'den daha fazla olmamalıdır.
- Sıvı replasmanı genel olarak 48 saatte tamamlanmalı, başlangıçta glukoz >1000 mg/dl, düzeltilmiş Na⁺ >150 mEq/L veya kafa içi basınç artma bulguları varsa sıvı replasmanı kesin olarak 48 saatte yapılmalıdır. Bu durumda 48 saatte verilecek toplam sıvı "2x idame + açık" kadar olacaktır.
- Rehidratasyon döneminde kullanılacak sıvı %0.45 NaCl'dan daha dilüe olmamalıdır. Bu durumda %0.45 NaCl (ABD'deki bazı merkezlerin, örneğin University of North Carolina'nın Protokolü), veya 1/2 SF (1 kısım %5 dekstroz + 1 kısım SF; Hacettepe protokolü) veya 2/3 SF (1 kısım %5 Dekstroz + 2 kısım SF; Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve Adolesan Diyabeti Grubu Önerisi) rehidratasyon sıvısı olarak kullanılabilir.
- Hiponatremi, belirgin hiperosmolarite (>360 mOsm/L), düzeltilmiş Na⁺>150 mEq/L veya başlangıçta hipotansiyon veya şok olan vakalarda SF ile rehidratasyon tercih edilmelidir.
- Kan glukozu düşerken düzeltilmemiş Na⁺ un yükselmediği durumlarda beyin ödemi riski bakımdan dikkatli olunmalı ve sıvı infüzyonu yarı yarıya azaltılmalıdır.
- İntravenöz sıvı tedavisine, en azından asidoz düzelene kadar veya idrarda keton negatifleşinceye kadar devam edilmeli (bir başka yaklaşımla en az idame sıvının 1.5 kadar sıvı verilmiş olmalı), hasta ağızdan alabiliyorsa kalan sıvı ağızdan verilmelidir.

Potasyum ve fosfat replasmanı

Diyabetik ketoasidoz sırasında daha çok hücre içinden olmak üzere değişen miktarlarda K^+ kaybı olur. Bu, insülin yetersizliği, hipertonisite, hücre içinde H^+ iyonları için “tampon” etkisi gibi nedenlere bağlıdır. Hücre içinde belirgin hipopotasemi olmakla beraber başvuruda çoğunlukla serum potasyum düzeyleri normaldir. Hiperpotaseminin bulunması renal fonksiyon kaybına işaret etmesi açısından önemlidir. Asidozun düzelmesi ve insülin tedavisi sonrasında, hücre dışına geçmiş K^+ geri döner. Eğer yeterince potasyum verilmezse ağır hipopotasemi gelişebilir. Bu nedenle hasta başlangıçta hiperpotasemik değilse, potasyum replasmanına hasta idrar yapar yapmaz başlanmalıdır. Potasyum replasmanına serum K^+ düzeyine göre şöyle başlanabilir:

- Serum $K^+ < 3.0$ mEq/L ise 40 mEq/L olacak rehidratasyon sıvısına KCl eklenir.
- Serum $K^+ 3.0-5.5$ mEq/L ise 30 mEq/L olacak rehidratasyon sıvısına KCl eklenir.
- Serum $K^+ > 5.5$ mEq/L ise serum $K^+ < 5.5$ mEq/L altına düşükten sonra KCl eklenir.

Diyabetik ketoasidoz sırasında fosfat kaybı olmasına karşın genel olarak fosfat replasmanı önerilmemektedir⁴. Bununla beraber, ağır hipofosfatemi var ve tedaviye rağmen 12 saatten uzun süre devam etmişse ağızdan fosfat verilmesi düşünülebilir.

Asidoz tedavisi

Diyabetik ketoasidozda artmış anyon açığı ile karakterize metabolik asidoz meydana gelir ve asidoz sıvı replasmanı ve insülin tedavisi ile kendiliğinden düzelir. Bu nedenle DKA tedavisi sırasında bikarbonat verilmesi konusu hâlâ tartışılmaya devam etmektedir. Bikarbonat tedavisinin olası sakıncaları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Hızlı $NaHCO_3$ infüzyonu ve asidozun düzeltilmesi eritrositlerdeki 2,3-DPG azalması nedeniyle zorlaşmış olan ve asidozun etkisiyle kompanse olan Oksijen-hemoglobin ayrışmasını bozarak doku oksijenizasyonunu azaltır.
- Bikarbonat tedavisi paradoksal olarak MSS asidozuna neden olabilir.
- Asidozun düzeltilmesi potasyumun hücre içine hareketine neden olarak hipokalemiye neden olabilir.

- Na^+ yükü nedeniyle hipertonisiteye, ayrıca hepatik keton üretiminin artmasına neden olabilir.

Bu nedenlerle DKA tedavisinde bikarbonat tedavisi;

- Şiddetli asidoz ($pH < 7.0$, ESPE önerisi $pH < 6.9$ veya $HCO_3^- < 5$ mEq/L)
 - Kardiyak kasılmada bozulma
 - Periferik vazodilatasyon
 - Şiddetli hiperkalemi

gibi sınırlı endikasyonlarda kullanılmalıdır⁴. Bikarbonat tedavisi gereken durumlarda 1 mEq/kg $NaHCO_3$ (en çok 50 mEq) 30 dakikadan daha uzun sürede 1/6 dilüsyonda infüze edilmelidir.

Uyarı: $NaHCO_3$ kardiyopulmoner resüstitasyon dışında asla puşe edilmemeli ve hipokalemiye olan hastalara verilmemelidir.

İnsülin tedavisi

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde insülin infüzyonuna hipotansiyon olan vakalarda ilk bir saatlik rehidratasyondan sonra diğerlerinde rehidratasyon tedavisi ile birlikte başlanır ve düşük doz devamlı infüzyon yöntemi uygulanır. Seçilecek insülin regüler insülinidir. Genellikle 0.1 ünite/kg/saat (< 3 yaş çocuklarda 0.05 ünite/kg/saat) regüler insülin %0.9 NaCl içinde ikinci bir damar yolundan infüze edilir. Bu şekilde 60 dakika içinde 100–200 $\mu U/ml$ serum insülin düzeyi elde edilir. İnsülin tedavisi aşağıdaki ilkelere göre yapılır:

- Genellikle 1 ml’de 0.1 ünite regüler insülin içeren sıvı (100 ml’ye 10 ünite insülin) hazırlanır.
- Hastaya verilecek insülin dozu hesaplanır (örneğin 20 kg ise saatte 2 ünite insülin).
- İnsülin dozuna göre sıvı verilili hızı infüzyon pompası ile ayarlanır (saatte 2 ünite insülin için sıvı hızı saatte 20 ml olmalıdır).
- İnfüzyon setleri insülin içeren sıvı ile yıkandıktan sonra hastaya takılır.
- Başlangıçta bolus insülin vermeye genellikle gerek yoktur.
- Asidoz düzelinceye kadar ($pH > 7.30$, $HCO_3^- > 15$ mEq/L ve/veya anyon açığı kapanıncaya kadar) 0.1 Ü/kg/saat insülin infüzyonu sürdürülmelidir.
- İlk altı saatte hiperglisemi ve asidoz düzelmiyorsa insülin infüzyon hızı 0.15-0.2 ünite/kg/saat hızına çıkılabilir. Buna rağmen düzelme

olmuyorsa (enfeksiyon, hatalı insülin, insülinin tüplere adezyonu gibi) insülin etkisiyle ilgili sorunlar düşünülmelidir.

- Hipoglisemiye önlemek için kan şekeri 250-300 mg/dl civarına düştüğünde glukozsuz sıvı ile rehidratasyon yapılıyorsa (%0.45 NaCl veya SF), intravenöz sıvıya glukoz eklenmeli; 1/2 SF gibi glukoz içeren sıvı kullanılıyorsa glukoz miktarı artırılmalıdır.
- Bu amaçla birisinde rehidratasyon sıvısı diğerinde %10 dekstroze ile hazırlanmış 1/2 SF olan iki sıvı torbası kullanılabilir. Her iki torbaya K^+ eklendikten sonra rehidratasyon sıvısı sabit hızla gönderilirken %10 Dekstroz içeren sıvı kan şekere göre azaltılır, çoğaltılır.
- İnsülin infüzyonu sırasında kan şekeri 150-200 mg/dl arasından tutulur, bunun için 4 gr glukozu 1 ünite regüler insülin şeklinde glukoz infüzyonu yapılmalıdır.

Intravenöz tedavinin sonlandırılması ve ağızdan beslenmeye geçiş

Genel olarak asidoz düzeldikten ($pH > 7.30$, $HCO_3^- > 15$ mEq/L ve/veya anyon açığının kapanması) veya keton negatif olduktan sonra intravenöz insülin infüzyonu sonlandırılır. Hastanın asit-baz dengesindeki düzelme kan pH 'sı veya serum HCO_3^- düzeyi ile izlenir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda plazma ketonu asit-baz dengesi hakkında bir fikir verebilir. Plazma ketonu ölçülürken, Ketostix ile ölçülen asetonun, beta-hidroksibütirik gibi aseton dışındaki keton cisimlerini göstermediğini unutmamak gereklidir. İnsülin infüzyonunu sonlandırmak açısından önemli bir diğer kriter de hastanın ağızdan beslenmeye hazır olup olmadığıdır. Plazma ketonunun pozitif olması, bulantı ve kusmaya yol açtığından ağızdan beslenmeye engel olabilir. Bu durumda insülin infüzyonunu plazma ketonu negatifleşinceye kadar sürdürmek gerekebilir. Şüphesiz bu durumda hipoglisemi riski nedeni ile intravenöz insülin dozu azaltılırken, sıvıdaki glukoz konsantrasyonu artırılmalıdır. İnsülin infüzyonunu öğün öncesi sonlandırmak SC insülin saatlerini ayarlama kolaylığı sağlar. İntravenöz insülin SC regüler insülin yapıldıktan 30 dakika sonra sonlandırılmalıdır. Yeni hastalara 1-1.5 ünite/kg regüler insülinin dörtte biri ilk doz subkutan olarak yapılır. Daha sonra insülin dozları kan şekere göre (kan şekeri > 200 mg/dl insülin dozu %10

arttırılır, kan şekeri 100-200 mg/dl ise aynı doz verilir, kan şekeri < 100 mg/dl ise insülin dozu %10 azaltılır) ayarlanır. Ketoasidoz sonrasına hastalar genellikle günde 2 ünite/kg'a kadar çıkan insülin ihtiyacı gösterirler. Bu nedenle bu dönemde insülin dozlarını arttırmaktan çekinilmemelidir. Hastalar günde dört doz kısa etkili insülin ile 1-2 gün izlendikten sonra uzun süreli insülin tedavisi rejimine geçilir. Yeni tanı diyabetlilerde başlangıç döneminde normoglisemi sağlamanın remisyon ihtimalini arttırdığı bilinmektedir.

Diyabetik ketoasidozun akut döneminde ketozise bağlı bulantı nedeniyle hastalar ağızdan alamazlar. Subkutan insüline geçildiğinde ketozis çözülmüş olacağından hastaların hemen hepsi ağızdan almayı tolere edebilecek duruma gelirler. Ağızdan beslenmeye geçişde önce 40 kal/kg/gün olarak hesaplanan kalorisinin dörtte biri ilk altı saatte "basit karbonhidrat içeren sıvı" (%10 dekstroze ile hazırlanmış limonata), saat başı verilir. Daha sonraki altı saat için ilk altı saat için hesaplanan kalori %25-30 arttırılır. İkinci altı saatte hesaplanan kalori, seyreltik çorba, et suyu gibi besinlerle iki saat aralıklarla verilir. Üçüncü altı saatteki kalori ikinci altı saatteki hesaplanan kalorisinin %25-30 arttırılması ile saptanır. Bu dönemde yumuşak diyet (meyve püresi, sebze püresi gibi) verilir. Daha sonraki altı saatte ise normal beslenmeye geçilir. Bu dönemdeki kalori hastanın boy yaşına göre alması gereken günlük kalorisinin dörtte biri olarak hesaplanabilir. Hasta ağızdan tam olarak almaya başladıktan sonra günlük total kalori dört ana öğünde verilir.

Komplikasyonlar ve Beyin Ödemi Sorunu

Çocukluk ve adolesan çağındaki DKA ataklarının büyük bir kısmı herhangi bir komplikasyon gelişmeden tedavi edilir. Bununla birlikte DKA ağır asidoz, dehidratasyon veya beyin ödemi nedeniyle potansiyel bir ölüm nedenidir ve bazen serebral enfarklara yol açarak sekel oluşmasına da neden olabilir. DKA tedavisi sırasında en sık görülen sorunlar hipokalemi, hipoglisemi, hiperkloremi, hipokalsemi ve beyin ödemidir. Bunların arasında en tehlikelisi beyin ödemidir. DKA vakalarının çoğunda iyileşme döneminde hafif beyin ödemi görülmekle birlikte bazen tedavi başlangıcından 12-24 saat sonra ölümcül gidişli beyin ödemi gelişebilmektedir¹⁷.

Diyabetik çocuklarda ölümlerin %50-60 nedeni serebral komplikasyonlara bağlıdır. DKA ve tedavisi konusunda çok şey öğrenilmesine rağmen serebral ödem ketoasidoz gelişen çocuklarda hâlâ en gizemli komplikasyondur. Serebral ödem ilk kez 1936'da Dillon ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, 1960'lardan beri oldukça tanınan bir problem olmasına rağmen son 40 yılda yapılan çalışmalardan sonra bile altta yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır¹⁸⁻²¹.

Son yıllarda DKA'ya bağlı MSS komplikasyonlarının yalnızca beyin ödemin nedeniyle olmadığı, DKA sırasındaki patofizyolojik olayların serebral iskemi ve enfarklara neden olduğu vurgulanmaktadır²²⁻²⁴. Bununla birlikte esas sorunun DKA'nın ağırlığına bağlı serebral iskemi olduğu ve tedavi sırasındaki bazı faktörlerin (insülin, HCO_3^- tedavisi, hızlı veya hipotonik sıvı gibi) bu süreci hızlandırabileceği düşünülmektedir. Serebral komplikasyonların idiosenkrotik mi yoksa tedaviye mi bağlı olduğu sorusunun cevabı da açık değildir. Bununla birlikte bizim görevimiz serebral ödem bakımından riskli hastalara mümkün olduğunda yeni risk eklemeyecek şekilde davranmaktır. Serebral komplikasyonlar daha çok çocukluk çağında görüldüğünden, çocukluk çağıının sonuna kadar (0-18 yaş) DKA vakalarında aşağıdaki ilkeler çerçevesinde davranılmasında yarar vardır.

- Ketoasidoz tablosu ile başvuran çocuklar adolesan döneminde olsa bile erişkin hasta şablonları ile tedavi edilmemelidir.
- Ağır ensefalalopati bulguları gösteren hastalar başlangıçtan itibaren serebral iskemisi olan ve bu nedenle serebral komplikasyon ve/veya beyin ödemi riski yüksek hastalar olarak kabul edilmelidir.
- Ketoasidoz tablosu ile başvuran her çocuk serebral komplikasyon riski bakımından değerlendirilmeli ve yüksek riskli olan çocuklarda;
- Mutlak endikasyon olmadıkça (hipotansiyon ve dolaşım yetmezliği bulguları gibi) başlangıçta hızlı SF verilmemelidir.
- Bolus insülininden kaçınılmalı ve başlangıç insülin infüzyonu 0.1 ünite/kg/saat dozundan daha fazla olmamalıdır.
- Miyokard disfonksiyon bulguları yoksa veya ağır/inatçı ($\text{pH} < 7.0$) asidoz yoksa HCO_3^- verilmemelidir.

- Bu hastaların serum Na^+ düzeyleri yakından izlenmeli, kan şekeri düşerken serum Na^+ düzeyinde artma olmayan hastalar yakından izlenmelidir. Bu hastalarda hiponatreminin oluşmuş serebral zedelenmeye bağlı olabileceği akla gelmelidir. Bu hastalarda rehidratasyon mutlaka SF veya eşdeğeri Na^+ içeriğinde bir sıvı ile sürdürülmelidir.
- Yüksek riskli hastalarda bradikardi, hipotansiyon, solunum düzensizlikleri gibi bulgular beyin ödemi tedavisi endikasyonu olarak kabul edilmelidir.

Serebral ödemin erken tanısı ve tedavisi

Genel olarak koma veya bilinç durumunda dalgalanmalar; dilate, cevapsız, zayıf cevaplı veya asimetrik pupil; papil ödemi, ani gelişen hipertansiyon, hipotansiyon ve bradikardi gelişimi, idrar çıkışında açıklanamayan azalma, düzeltilmiş Na^+ düzeyinin hiponatremik sınırlara veya serum osmolaritesinin 275 mOsm/L altına düşmesi durumunda beyin ödemi düşünülmelidir.

Serebral ödemin ortaya çıkışından dört saat önce nörolojik bulguların bulunabileceğine dikkat çekilerek serebral ödem tanısını hızlandırmak için bir dizi tanısal kriter belirlenmiştir (Tablo V)²³. Bu kriterler prospektif olarak 17 hastaya uygulanmış, komadan dört saat önce testin özgünlüğü %96, duyarlılığı %92 bulunmuştur.

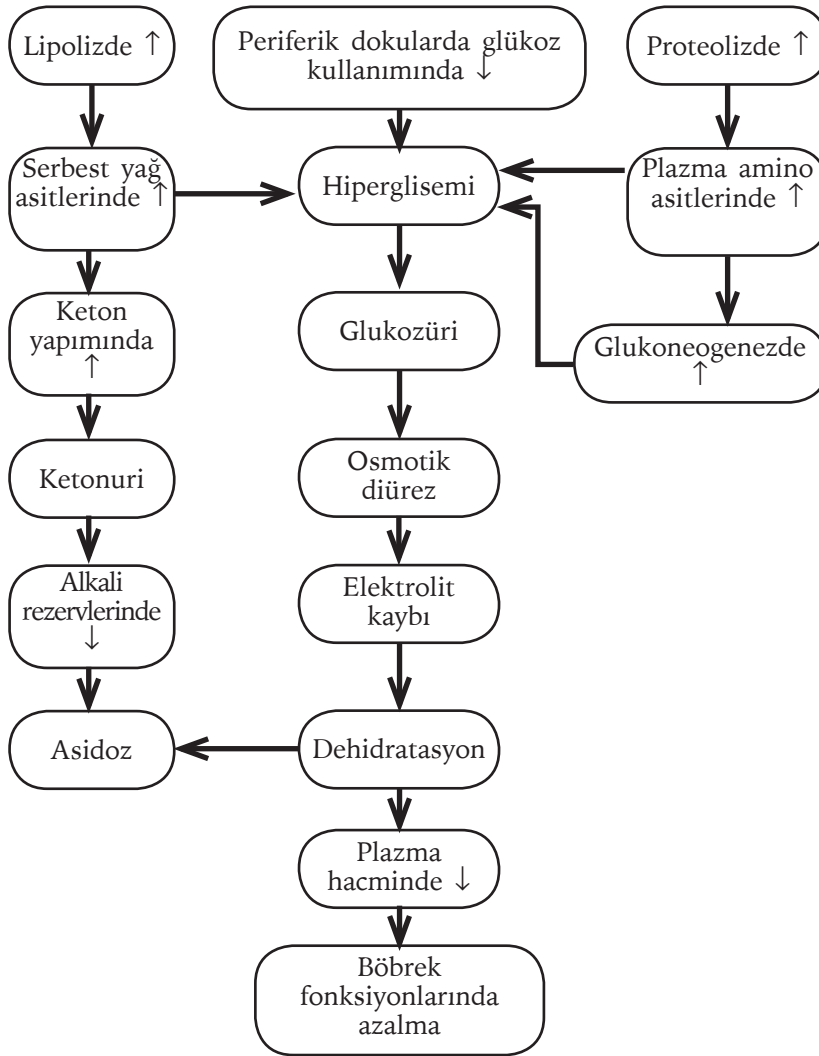
Tablo V. Diyabetik ketoasidozda serebral ödem tanı kriterleri

<i>Tanısal kriterler</i>
Anormal postür
Pupil dilatasyonu
<i>Major kriterler</i>
Kalp hızında azalma
Bilinç değişiklikleri
İdrar inkontinansı
<i>Minör kriterler</i>
Kusma
Letarji
Baş ağrısı
Kan basıncı artışı
Nispi bradikardi (en sık gözden kaçan bulgu bradikardidir)

Bir diagnostik kriter veya iki major kriter veya bir major + iki minör kriter varlığı serebral ödem tanısını koydurur.

Serebral ödem tanısı konan vakalarda aşağıdaki protokole göre tedavi yapılmalıdır:

- Baş orta hatta 30 derece yükseltilir.
- İntravasküler hacim ve serebral perfüzyon yetersizliğine yol açmamak kaydıyla sıvı kısıtlanır.



Şekil 1. Diyabetik ketoasidoz patogenezi.

- 0.2-1.0 gr/kg/doz mannitol 30 dakika içinde infüze edilir. Klinik cevaba göre saatlik intervaller ile bu doz tekrarlanabilir.
- Gerekğinde entübasyon geciktirilmemeli, mümkünse ağır vakalarda kafa içi basınç izlemi yapılmalıdır.

Önlenmesi

Diyabetik ketoasidoz yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olduğundan doğru tedavi kadar önleme çalışmalarına ağırlık verilmesi gerekmektedir²⁵. Bunun için öncelikle toplumun tip 1 diyabet konusunda bilgilendirilmesine ve vakaların erken dönemde hekime getirilmesine ihtiyaç vardır. Yeni vakalarda bunu gerçekleştirmek zor gözükse de imkansız değildir. ABD’de yapılan Diyabet Önleme

Çalışması (DPT-T1DM) sırasında esas amaç olan diyabetin önlenmesi amacına ulaşılmasa da, çalışma kapsamındaki vakaların hiçbirinde DKA gelişmemiştir²⁶. Benzer şekilde, İtalya’da okullarda yapılan “farkındalık kampanyası” sonrasında DKA sıklığı %78’den sıfıra düşürülmüştür²⁷.

Bilinen diyabet vakalarında ise DKA gelişmesi hem hasta hem de izleyen diyabet grubu için kabul edilemez bir durum olarak algılanmalıdır. Temel strateji, hiperglisemi ve ketozis bulgularının asidoz gelişmeden tanınması ve insülin rejiminde gerekli değişikliklerin gecikmeden uygulanmasıdır. Bunun için hastalar DKA’nın erken bulguları (kusma, hiperglisemi, ketonüri, halsizlik, hızlı solunum), DKA’yı tetikleyen olayların erken fark edilmesi ve kaçınılması (insülin dozlarının atlanması veya doz hatası,

özellikle enfeksiyon gibi araya giren hastalıklar, psikolojik stres, cerrahi veya travma), erken girişimde bulunulması (daha sık kan şekeri ve idrar ketonu bakılması, sıvı alımının artırılması, sağlık ekibi ile ilişkiye geçilmesi) konusunda eğitilmelidir. Tekrarlayan DKA ataklarında ise psikiyatrik değerlendirme, kişisel ve ailesel değerlendirme gibi çok yönlü yaklaşımlarda bulunulması gereklidir. Bütün bunlar için ise diyabetli ve ailesi ile diyabet ekibi arasındaki ilişkinin güçlü olması ve telefon konsültasyonu ile hastalara yardım edilebilmesi için bir organizasyonun oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Daneman D. Diabetes related mortality. *Diabetes Care* 2001; 24: 801-802.
- Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 427-433.
- Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al: Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-269.
- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 113: e133-140.
- ISPAD. Consensus guidelines. <http://www.ispad.org/>, 2000.
- Silink M. Practical management of diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425: 63-66.
- Fleckman AM. Diabetic ketoacidosis endocrinology and metabolism. *Endocrinol Clin North Am* 1993; 3: 181-206.
- Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Kuppermann N, et al. Detection of cerebral {beta}-hydroxy butyrate, acetoacetate, and lactate on proton MR spectroscopy in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Neuroradiol*. 2005; 26: 1286-1291.
- Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Arch Dis Child* 1996; 75: 410-415.
- Maniatis AK, Goehrig SH, Gao D, Rewers A, Walravens P, Klingensmith GJ. Increased incidence and severity of diabetic ketoacidosis among uninsured children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 79-83.
- Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 75-78.
- White NH. Management of diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 343-353.
- Agus MS, Wolfsdorf JL. Diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52: 1147-1163.
- Ulusal diyabet Programı Çocuk ve Adolesan Çağı diyabeti Kalite Geliştirme Grubu Raporu: Diyabet Bakımında Ulusal Konsensus, 1996.
- Kandemir N, Yordam N. İnsüline bağımlı diabetes mellitus. *Katkı Pediatri Dergisi* 1993; 14: 73-109.
- Yordam N, Gönç NE. Ten Years Experience in Management of Diabetic Ketoacidosis and Ketosis: 140 Episodes at the Paediatric Age. *European Society for Paediatric Endocrinology 39th Annual Meeting, Brussels, 17-19. September 2000.*
- Hatun S, Cizmecioglu F, Toprak D. Cerebral complications in diabetic ketoacidosis. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 170-172.
- Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al: Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-269.
- Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 16-22.
- Bohn D, Daneman D. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema. *Cur Opin in Pediatr* 2002; 14: 287-291.
- Rosenbloom AL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis and other acute devastating complications: recent observations. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 41-49.
- Dunger DB, Edge JA. Predicting cerebral edema during diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 302-303.
- Rosenbloom AL, Schatz DA, Krischer JP, Skyler JS, Becker DJ, Laporte RE, Libman I, Pietropaolo M, Dosch HM, Finberg L, Muir A, Tamborlane WV, Grey M, Silverstein JH, Malone JL. Therapeutic controversy: prevention and treatment of diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:494-522.
- Rosenbloom AL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *JCEM* 2000; 85: 2507-2508.
- Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in children: the problems continue. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 67-68.
- Diabetes Prevention Trial – Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1685-1691.
- Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999; 22: 7-9.