

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK KETOASİDOZ TANISI ALAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: COVİD-19 PANDEMİSİNİN ETKİLERİ

DR. SİMGE DİLAN AKBULUT ÇOBANOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ
KOCAELİ ,2024

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.BERRİN ÇETİNARSLAN ARSLAN

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK KETOASİDOZ TANISI ALAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: COVİD-19 PANDEMİSİNİN ETKİLERİ

DR. SİMGE DİLAN AKBULUT ÇOBANOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ
KOCAELİ , 2024

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.BERRİN ÇETİNARSLAN ARSLAN

KÜ GOKAEK-2023/16.19 2023/325

2024

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli görüş ve önerilerini aktaran, tecrübe ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren, tez yazım süresinde her konuda destek olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Berrin Arslan' a ,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca eğitimimi destekleyen ve tecrübeleriyle yol gösteren başta Dr.Öğretim Üyesi Emre Gezer'e, İç hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık süresi boyunca desteğini ve yardımını hissettiğim Uzm.Dr. Damla Köksalan' a, Dr. Merve Okuyucu, Dr. Zeynep Kürüm, Dr. Hilal Değirmen ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana her zaman her konuda büyük bir sabır ve özveriyle destek olan meslektaşım ve sevgili eşim Dr. Canberk Çobanoğlu'na , beni bugünlere getiren canım annem ve babama, aynı zamanda meslektaş olduğum canım kardeşim Deniz Akbulut' a ,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Simge Dilan Akbulut Çobanoğlu

2024 Kocaeli

‘’DİYABETİK KETOASİDOZ TANISI ALAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: COVİD-19 PANDEMİSİNİN ETKİLERİ’’

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ……10

2.GENEL BİLGİLER……12

2.1.DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI……...12

2.1.1. Hipoglisemik aciller……12

2.1.2. Hiperglisemik aciller.....13

2.2 DİYABETİK KETOASİDOZ 14

2.2.1. Epidemiyoloji.....15

2.2.2. Patogenez.....16

2.2.3. Kolaylaştırıcı Faktörler.....17

2.2.4. Belirti ve bulgular.....18

2.2.5. Tanı.....20

2.2.6. Öglisemik ketoasidoz.....22

2.2.7. Ayırıcı tanı.....23

2.2.8. Tedavi.....23

Sıvı replasmanı.....23

İnsülin replasmanı.....25

Potasyum replasmanı.....25

Bikarbonat replasmanı.....26

Fosfor replasmanı.....26

Yardımcı tedaviler.....26

2.2.9 İzlem.....27

2.2.10. Tedavi Komplikasyonları.....27

2.3. COVİD-19 PANDEMİSİ VE ETKİLERİ.....27
2.3.1.Covid-19 Pandemisi.....27
2.3.2. Etyoloji.....29
2.3.3. Bulaş Yolu.....30
2.3.4. Klinik.....31
2.3.5. Laboratuvar.....32
2.3.6. Covid-19 Enfeksiyonun Sistemik Etkileri.....32
2.3.7. İyileşme ve Sekel.....33

2.4.DİYABET VE COVİD-19 İLİŞKİSİ.....34
2.4.1. Patofizyoloji.....35
2.4.2. Covid-19 ve antidiyabetik ajan seçimi.....37
2.4.3. Covid-19 ve Diyabetik Ketoasidozis.....40
2.4.4 Covid-19 aşıları ve diyabet ilişkisi.....40

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....43
3.1.İSTATİKSEL YÖNTEM 44

4.BULGULAR.....45

5.TARTIŞMA.....70

6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....78

7.ÖZET.....79

8.KAYNAKÇA.....84

Tablolar dizini:

Tablo 1: DKA Tanı Kriterleri ve Şiddeti. ……..……..21

Tablo 2: Hastaların demografik ve özellikleri……..46

Tablo 3: Hastaların tanımlayıcı klinik bulguları…….....47

Tablo 4: Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı…….....48

Tablo 5: DKA nedeniyle başvuran hastaların demografik verileri…….....49

Tablo 6: DKA nedeniyle başvuran hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları……51

Tablo 7: DKA nedeniyle başvuran hastaların tedavisinin yanıt değerlendirmesi……53

Tablo 8: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....54

Tablo 9: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların Covid-19 enfeksiyonu geçirme durumuna göre klinik ve laboratuvar bulguları……57

Tablo 10: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların Covid-19 enfeksiyonu geçirme durumuna göre tedaviye yanıt değerlendirmesi……...59

Tablo 11: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların Covid-19 aşılanma durumuna göre kıyaslamalı demografik ve klinik özellikleri……61

Tablo 12: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların Covid-19 aşılanma durumuna göre klinik ve laboratuvar verileri……63

Tablo 13: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların Covid-19 aşılanma durumuna göre tedaviye yanıt değerlendirmesi…….65

Tablo 14: Öglisemik diyabetik ketoasidozlu hastaların verileri……...68

Şekiller dizini

Şekil 1: DKA tedavisinde sıvı-elektrolit dengesi…….24

Şekil 2: DKA tedavisinde potasyum replasmanı……..26

Şekil 3: gruplandırılmış biçimde hasta sayıları……45

Şekil 4: Öglisemik DKA sebepleri……...66

Şekil 5: hiperglisemik hastalar ile öglisemik hastaların HbA1c kıyaslanması……67

Şekil 6: Hiperglisemik hastalar ile öglisemik hastaların ketoasidozdan çıkış sürelerinin gösterilmesi…….…….67

Şekil 7: Öglisemik DKA tanılı hastalar……...…….……...…….69

Kısaltmalar

ACE 2: Anjiotensin Konverting Enzim
ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti
ARDS: Akut Solunum Yetmezliği Sendromu
CPK: Kreatin Fosfokinaz
CRP: C Reaktif Protein
DKA: Diyabetik Ketoasidoz
DM: Diyabetes Mellitus
DPP4: Dipeptidil Peptidaz-4
GİA: Geçici İskemik Atak
GLP-1R: Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörü
HHD: Hiperglisemik Hiperosmolar Durum
İL: İnterlökin
İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPAR- γ: Peroksizom Proliferatör-Aktive Edici Reseptör-Gama
RAAS: Renin- Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
SGLT-2İ: Sodyum Glikoz Kotansporter 2 inhibitor
SVH: Serebrovasküler Hastalık
SVO: Serebrovasküler Olay
TLR: Tall Benzeri Reseptör
ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki kusurların neden olduğu kronik hiperglisemi ile karakterize kronik geniş spektrumlu metabolik bir bozukluktur. Hastalığın akut ve kronik komplikasyon riskini azaltmak için hastaların ve tıbbi destek sağlayan ekibin eğitimi hastalığın yönetiminde çok önemli yer tutar. Diyabetin etiyolojisi heterojen olmakla beraber tip 1 diyabet insülin sekresyonundaki azalmaya, tip 2 diyabet ise insülin etkisine direnç veya yetersiz kompansatuvar insülin sekresyonuna dayanır ve diyabetes mellitus bu iki sınıfta incelenir(1). Diyabetes mellitus, uzun vadede yıkıcı makrovasküler komplikasyonlar (kardiyovasküler hastalıklar) ve mikrovasküler komplikasyonlarla (diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve nöropati gibi) ilişkilidir.

Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik koma, DM' nin en önemli iki akut gelişen komplikasyonudur (2). Diyabetik ketoasidoz (DKA), özellikle tip 1 diyabet hastalarında hastaneye yatışlarının ve mortalitenin önlenebilir en önemli nedenidir. Diyabetik ketoasidoz daha çok tip 1 diyabet hastalarında görülmekle beraber tip 2 diyabet hastalarında özellikle ciddi enfeksiyon, travma, kardiyovasküler aciller gibi yoğun stres durumlarında da görülür. İnsülinin yokluğu ya da kısmi eksikliği ve stres kombinasyonu (kortizol, katekolaminler, büyüme hormonu ve glukagon da dahil olmak üzere dolaşımdaki karşı düzenleyici hormonların artması) metabolik yanıtın yeniden düzenlenmesine yol açar. Diyabetik ketoasidoz, kontrolsüz hiperglisemi, metabolik asidoz, vücutta artmış keton konsantrasyonu olmak üzere üç temel bileşenden oluşur. DKA şiddeti, hastaların metabolik asidozunun ciddiyeti ve mental durum değişikliği baz alınarak hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılır. Ciddi tablodaki hastalar için durumdaki hastalar için yoğun bakım şartlarında monitörize takip gerekliliği doğabilir.

Dünya üzerinde tip 1 diyabet insidansı, çocuklarda ve ergenlerde yılda %3, okul öncesi çocuklarda ise yılda %5 oranında her yıl artmaktadır (3,4). Alanında başarılı merkezlerde bile DKA, tip 1 diyabetli çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen ölüm nedenidir ve 24 yaşından küçük diyabetik hastalarda tüm ölümlerin yarısını oluşturur (1,5). Glisemik

kontrolü sağlamak bu tabloyu yönetmek açısından çok önemlidir. Ciddi şekilde mortalite ve morbiditeyi önemli azalttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda, hastanemiz acil servis ve polikliniklerine başvurmuş, endokrinoloji ve metabolizma bilim dalı servisinde tedavi edilmiş, DKA kriterlerini karşılayan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. DKA'ya sebep olacak faktörlerin değerlendirildiği belli kesitsel dönemde hasta verisi oluşturulması hedeflendi. Bu zaman diliminde DKA gelişiminde rol oynayan faktörler, hastaların DKA ile başvuru sıklığı, DKA sebebiyle verilen tedavinin sonlandırılma süresi, DKA ile yatırılan hastaların Covid-19 pandemisi ile ilgili özellikleri (aşı durumları, enfeksiyonu geçirip geçirmemeleri vb.), DKA şiddetleri, hastaların diyabet tipleri ve DKA sebepli mortalite gibi durumları incelemeyi amaçladık. Ayrıca Covid-19 geçirme ve aşı öykülerinin ketoasidoz ve seyri ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

Diyabetik acil durumlar hipoglisemik ve hiperglisemik aciller olarak iki ana başlık altında incelenebilir. Diyabetik acil durumlar içerisinde hipoglisemik aciller tablosu hipoglisemi durumlarında meydana gelen ve en hızlı müdahalenin gerektiği akut komplikasyonların başında gelmektedir. Müdahalenin yetersiz veya geç kaldığı durumlarda mortaliteye kadar varabilen acil bir durumdur. Yapılan tedavinin komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir. Diyabetin akut komplikasyonlarından hiperglisemik aciller 3 durum altında incelenmektedir, bunlar arasında hiperglisemik hiperosmolar durum, laktik asidoz ve diyabetik ketoasidoz bulunmaktadır.

2.1.1 Hipoglisemik Aciller

Hipoglisemi, mutlak veya göreceli insülin fazlalığı durumunu ifade eder. Whipple triadı, hipogliseminin geleneksel tanımıdır ve şu üç bileşeni içerir: 1) düşük kan glukoz seviyesi; 2) düşük kan glukozuna eşlik eden semptom ve bulgular; 3) karbonhidrat alımıyla semptomların gerilemesi. Sağlıklı bireylerde, kan glukozu <70 mg/dl olduğunda çeşitli mekanizmalar devreye girer ve normoglisemi sağlanır(6).

Klinik olarak hipoglisemi hafif, orta ve ağır (ciddi) olmak üzere üç derecede gelişebilir. Hafif hipoglisemide sadece nörojenik belirtiler vardır, orta derecedeki hipoglisemide nörojenik ve nöroglikopenik semptomlar mevcuttur. Hipoglisemi belirtileri, adrenerjik aktivasyon (örneğin titreme, kalp çarpıntısı, terleme) ve nöroglikopeni (örneğin baş ağrısı, uyuşukluk, konsantrasyon güçlüğü) kaynaklıdır. Klinik olarak önemli tehlikeli hipoglisemi, glukoz seviyesi <54 mg/dl'de meydana gelir ve bu düzeyin altında nörojenik semptomlar ve bilişsel disfonksiyon görülür(6).

Hipogliseminin değerlendirilmesi açlık durumunda (yemek yemeden önce) ve yemek sonrası (yedikten beş saat sonra) olmak üzere iki durumu içerir. Hipoglisemiye sebep olan faktörler arasında ilaçlar (insülin, insülin sekretagoglar), alkol, sepsis, renal veya karaciğer

yetmezliği, insülinoma ve tip 1 diyabet bulunur. İatrojenik hipoglisemi, tip 1 diyabette daha sık görülür. Sık hipoglisemi, diyabet regülasyonunun yetersiz olduğunu gösterebilir ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Hipoglisemi ayrıca QTc uzamasına neden olarak anormal kardiyak repolarizasyona yol açabilir ve ciddi kardiyak aritmilere neden olabilir (7).

2.1.2 Hiperglisemik Aciller

Diyabetin akut komplikasyonlarından hiperglisemik aciller en sık görülen komplikasyon grubu olup tedaviye uyumsuzluk, enfeksiyonlar, diyete dikkat edilmemesi, stres gibi faktörlerin öncülüğünde glisemik dengenin bozulmasına ve mortaliteye kadar varabilen komplikasyon durumlarına neden olabilir Hiperglisemik aciller hiperglisemik hiperosmolar durum, laktik asidoz ve diyabetik ketoasidoz olarak 3 grupta incelenebilir.

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. Bu tabloyu ayıran durum; DKA’ da insülin eksikliği ön plana çıkarken HHD’ de ise dehidratasyon öne çıkar. Aslında DKA ve HHD patogenez olarak aynı klinik durumun iki farklı ucunu oluşturur. HHD’ de az miktarda bulunan insülin lipolizi baskılamak için yeterli geldiği için keton cisimcikleri gelişemez. Ancak DKA’ da insülin eksikliği görüldüğü için lipoliz baskılanamaz ve ketonemi ile ketonüri gelişir(8,9).

Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD), DKA' dan farklı olarak kısmi bir insülinopeni durumuna sahiptir. HHD' de lipoliz ve ketogenezi önlemek için yeterli miktarda insülin bulunur, ancak bu miktar doku düzeyinde glukoz kullanımını sağlamak için yetersizdir. HHD daha az yaygındır ve diyabetle ilgili tüm başvuruların %1'inden daha azını oluşturur (8). HHD' yi tetikleyen faktörler arasında insülinin yetersiz kullanımı (doz atlama ya da yetersiz doz) ve enfeksiyonlar yer almaktadır. HHD' li hastalarda tipik olarak şu özellikler görülür: pH >7.30, kan glukozu >600, serum osmolaritesi >320 mOsm/kg, bikarbonat düzeyi >18 mEq/L, plazma ve idrarda negatif keton cisimleri. Bazı durumlarda keton pozitifliği de gözlenebilir. HHD' li hastalar genellikle değişken mental durum ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle DKA' lı hastalardan daha yüksek mortaliteye sahiptir. Bu nedenle, HHD' li hastaların yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi önerilir. HHD

tedavisinde temel hedef, etkili bir volüm dolumu sağlamak ve serum osmolaritesini normale getirmektir. Tedavinin geri kalan özellikleri, DKA ile benzerdir(9).

Laktik asidoz, kanda laktat konsantrasyonunun yükseldiği durumlarda ortaya çıkan anyon açıklı bir asidoz durumudur. Laktik asidoz, doku hipoksisinin neden olduğu metabolik bir asidoz türüdür ve genellikle altta yatan ciddi hastalıklarla ilişkilidir. Kan laktat seviyelerinin artması, laktik asidin üretimi ve temizlenmesi arasındaki dengeyi bozduğunu gösterir. Laktik asidoz, kan laktat düzeylerinin 5 mmol/L üzerinde olduğu durumda tanımlanır (normalde 0.5- 1 mmol/L arasındadır). pH seviyesi 7.30'un altında bulunur. Serum bikarbonat genellikle 10 mmol/L'nin altındadır ve anyon açığı 16 mEq/L'nin üzerindedir. Biguanidlerin özellikle metforminin nadir ancak ciddi bir komplikasyonu olan metformine bağlı laktik asidoz riski vardır. Bu durum, ilacın birikmesi veya laktatın temizlenmesinin azalmasıyla ilişkilendirilir. Metformin kullanımının önerilmemesi gereken durumlar arasında kontrolsüz kalp yetmezliği, ciddi enfeksiyonlar, böbrek veya karaciğer yetmezliği yer alır. Bu nedenle, bu tür durumlarla karşılaşıldığında metformin kullanımı gözden geçirilmelidir. Laktik asidoz daha nadir görülen ancak eşlik eden ciddi durumlar (renal, serebral, kardiyak) nedeniyle mortalitesi çok daha yüksek olan bir durumdur(10).

2.2 DİYABETİK KETOASİDOZ

Diyabetik ketoasidoz (DKA), glukoz düzenleyici hormonlardaki fazlalık ile birlikte tam ya da kısmi insülin eksikliği durumunu ifade eder. Tip 1 DM' li hastalar diyabetik ketoasidoza daha yatkın olurlar. Ancak Tip 2 DM' li hastalarda stres oluşturan durumlarda diyabetik ketoasidoz görülebilir(11).

Bu tanıyı koymak için bu 3 unsurun da bulunması gerekmektedir:(11)

1.'D'- kan glukoz konsantrasyonu >200mg/ dl veya diyabetes mellitus tanısı konmuş
2.'K'- bir kapiller veya kan keton konsantrasyonu>3.0 mmol/L veya belirgin ketonüri (standart idrar çubuklarında 2+ veya daha fazla)
3.'A'- bir bikarbonat konsantrasyonu <15.0 mmol/L ve/veya venöz pH <7.3

DKA’ nın oluşmasında en temel sebep insülin eksikliği nedeniyle lipolizin baskılanamaması ve giderek artmasıdır. Bunun sonucunda bir yandan kan glukozu artarken bir yandan da keton cisimcikleri ortaya çıkar. Hem kanda hem de idrarda keton saptanır.

2.2.1.Epidemiyoloji

Diyabetik ketoasidoz insidansı, farklı coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalarda yılda her 1000 kişide 0 ila 56 arasında değişmektedir. Yetişkinler arasında, DKA epizotlarının üçte ikisi tip 1 diyabetli ve üçte biri tip 2 diyabetli bireylerde görülür(12). Ancak başlangıç tedavisi her iki durum için de aynıdır. Tip 1 diyabet tanılı çocuklardan daha az sıklıkta olmasına rağmen, tip 2 diyabetli yetişkinler de DKA ile başvurabilirler. Ayrıca, tip 1 diyabetin genel popülasyondaki sıklığına rağmen, tanı anındaki DKA sıklığı, popülasyondaki tip 1 diyabet sıklığı ile ters orantılıdır(13).

2000 yılından itibaren DKA nedeniyle hastaneye yatırılan iki yeni alt tip tanımlanmıştır. Ketoza eğilimli diyabet, şiddetli beta hücre disfonksiyonu (DKA veya provoke edilmemiş ketozis ile kendini gösterir) ve değişken bir klinik seyir gösteren bir grup diyabet sendromunu içerir(14). Diğer grup ise Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından öglisemik DKA olarak tanımlanır ve bu grup tüm DKA ile başvuran hastaların %10'unu oluşturur(15). 2014 yılında ABD Hastalık Kontrol Merkezleri ve Önleme, toplam 188.950 DKA vakası bildirdi. 2000 ile 2009 yılları arasında herhangi bir diyabet türü olan kişilerde ortalama yıllık yaşa göre DKA hastane yatışlarında oran %1,1 olarak belirtilmiştir(16). Birleşik Krallık ‘ta hastaneye yatışların önemli bir kısmını tekrarlayan DKA’ lar oluşturur. Gerçek insidansı belirlemek zordur. Yapılan çalışmada İngiltere'de DKA insidansı en yüksek 18 ila 24 yaşları arasındakilerde bulunmuştur (12). Diğer veriler, DKA insidansının tip 1 diyabetli insanlarda 1000 hasta yılı başına 8.0 ila 51,3 arasında değiştiğini öne sürmüştür (17). Ancak Çin'de insidansın 1000 hasta yılı başına 263'e kadar çıkabildiği bildirilmiştir (18,19).

2.2.2. Patogenez

Tip 1 veya Tip 2 diyabetli hastalarda, mutlak veya göreceli insülin eksikliği mevcut olduğunda veya akut hastalık dönemlerinde kortizol, büyüme hormonu, glukagon ve katekolaminlerde artışla ilişkili olarak Diyabetik Ketoasidoz (DKA) oluşabilir. Hormon seviyelerindeki bu değişiklikler ve bu duruma yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuar cevap, DKA' nın patofizyolojik mekanizmalarının temelini oluşturur. Diyabetes mellitusta görülen insülin eksikliği, hepatik glukoz üretimi olan glukoneogenezin artmasına, aynı zamanda glukozun periferik dokularda kullanımının bozulmasına neden olur (20).Düşük insülin konsantrasyonları, kaslardan protein yıkılımın yol açar, bu da glukoneojenik ve ketojenik amino asitlerin veya tamamen ketojenik amino asitlerin serbest bırakılmasına neden olur. Karaciğerdeki glukoneojenik enzimler, glukagon/insülin oranındaki artış ve dolaşımdaki kortizol konsantrasyonlarındaki artışla uyarılır (21). Hepatik glukoneogenez, DKA' da hipergliseminin ana mekanizmasıdır, ancak renal glukoneogenez de buna katkıda bulunabilir (22). Yağ dokusunda, şiddetli insülin eksikliğinin karşı yüksek düzenleyici hormon konsantrasyonları ile birleşimi, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde artışa neden olur (23). Aşırı serbest yağ asitleri hepatik mitokondride oksitlenir, ketonemi ve asidoz ile sonuçlanır. Ketoasit birikimi, serum bikarbonat konsantrasyonunda azalmaya yol açar ve bu da yüksek anyon açıklı metabolik asidoz gelişimine neden olur. Hiperglisemi ve dolaşımdaki yüksek keton cisim konsantrasyonları, ozmotik diürez ile sonuçlanır, bu da hipovolemiye ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açar. Ozmotik diürez, diyabetik ketoasidoz ile ilişkili elektrolit bozukluklarına yol açar (24).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile Diyabetik Ketoasidoz arasında belirgin bir korelasyon olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiş olmasına rağmen, mekanizma henüz net değildir. Sitokin kaynaklı pankreatik B hücre harabiyeti ve ACE2(anjiyotensin dönüştürücü enzim) ile ilişkili çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bazı çalışmalar, Covid-19 enfekte hastalarda lipoliz ve ketozisin tetiklenerek yeni tanı hiperglisemi ile başvurduğunu göstermiştir (25).

2.2.3. Kolaylaştırıcı Faktörler

Diyabetik Ketoasidoz (DKA) için risk faktörleri, diyabetes mellitusu olan yetişkinlerde çeşitli etkenleri içermektedir.

Bu faktörler arasında;
-enfeksiyonlar,
-akut koroner sendrom gibi kardiyak hastalıklar,
-serebrovasküler olaylar
-alkol
-travma
-steroid kullanımı
-insülin pompası sorunları (örneğin, infüzyonun yerinden çıkması veya setlerin tıkanması), ve insülin tedavisine zayıf uyum ve uyumsuzluk bulunmaktadır(26).

Ayrıca, tekrarlayan DKA için risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik statü, yaş, kadın cinsiyet (muhtemelen kasıtlı insülin ihmalinden kaynaklanan, psikolojik sorunlar, yeme bozuklukları ve vücut dismorfizmi), yüksek HbA1c seviyeleri, daha önce DKA atak öyküsü ve ruh sağlığı sorunları yer almaktadır. Kortikosteroidler, sempatomimetik ajanlar (nazal dekonjestanlarda bulunur) ve pentamidin gibi karbonhidrat metabolizmasını etkileyen ilaçlar, DKA gelişimini hızlandırabilir. Tüm bu sebeplere rağmen olguların %25'inde sebep belli değildir (16).

Hiperglisemik hiperozmolar durum (HHD) daha az yaygındır ve diyabetle ilgili tüm başvuruların %1'inden daha azını oluşturur(8). Diyabetik ketoasidoz, 1921'de insülinin keşfinden önce ölümcül bir hastalıktı. Ancak, insülinin yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte, yetişkin popülasyonunda diyabetik ketoasidoza bağlı ölüm oranı giderek %1'in altına düşmüştür(12). Altta yatan komorbiditeleri olan yaşlı erişkinlerde daha sık görülen HHD, %10-20 ölüm oranına sahiptir(16).

Sodyum-glikoz kotransporter-2 inhibitörü (SGLT-2İ) kullanan hastalarda kan glukoz seviyesi çok yükselmeden gelişen öglisemik diyabetik ketoasidoz vakaları da bildirilmiştir.

SGLT2İ kullanan hastalarda belirtiler olması durumunda kan glukozundan bağımsız olarak DKA göz önünde bulundurulmalıdır(16).

Öglisemik diyabetik ketoasidoz için yayınlanan kan şekeri 300 mg/dl'nin altında 37 hastalık bir vaka serisinde etyolojik açıdan inceleme yapılmıştır. SGLT-2İ kullanımının artmasıyla birlikte, bu ajanlarla tedavi edilen hastalarda öglisemik diyabetik ketoasidozun tanımlanması için birkaç vaka raporu ve seri yayınlanmıştır(27). Bu durum, SGLT-2İ kullanan hastalarla sınırlı değildir; aynı zamanda alkol bağımlılarında, hamilelik ve kronik karaciğer hastalığı gibi durumlarda da öglisemik diyabetik ketoasidoz gözlemlenmiştir(28)(16).

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan yeni bir koronavirüs (SARS-CoV-2) nedeniyle solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni vakaları bildirildi. Bu virüsün sebep olduğu Covid-19 hastalığı, çeşitli komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir, bunlar arasında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diyabet bulunmaktadır. Diyabet, immün sistemi olumsuz etkileyen ve inflamasyonu tetikleyen bir metabolik olaydır. Çeşitli araştırmalar, diyabetli hastaların ve özellikle SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte olanların, komorbiditesi olmayan hastalara göre daha yüksek hastaneye başvuru oranlarına, ciddi pnömoni geliştirme oranlarına ve daha yüksek ölüm oranlarına sahip olduğunu göstermektedir (29). Bu bulgular, diyabetin Covid-19 ile ilişkili riskleri artırabileceğini ve hastalığın seyrini olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, özellikle bu komorbiditelere sahip bireylerin virüsten korunması ve tedavisine özel bir dikkat gösterilmesi önemlidir.

2.2.4. Belirti ve Bulgular

Diyabetik ketoasidoz (DKA), genellikle hızlı bir şekilde ortaya çıkan semptomlarla karakterizedir. Bu semptomlar, hipergliseminin klasik belirtilerini içerir ve genellikle birkaç saat içinde gelişir.

Belirtiler arasında (6);

-Halsizlik

-Bulantı, kusma

-Ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri

-Karın ağrısı

-Nefes darlığı görülür.

Bu belirtiler arasında poliüri (aşırı idrar üretimi), polidipsi (aşırı susama) ve kilo kaybı yer alır. Gastrointestinal semptomlar, mide bulantısı, kusma ve jeneralize karın ağrısı gibi, hastaların %60'ından fazlasında rapor edilmiştir. Fizik muayenede, kuru mukoza zarları ve taşikardi gibi volüm azlığı belirtileri sıkça görülür. Başvuru anındaki zihinsel durum, tam uyanıklıktan stupora kadar değişebilir ve hastaneye yatırılan yetişkinlerin %20'sinden azında bilinç kaybı gelişebilir. Metabolik asidoza karşı respiratuar kompanzasyon olur ve Kussmaul adı verilen derin ve yüzeysel solunum gözlemlenir. Nefes, aseton sebebiyle meyvemsi bir kokuya sahiptir(30).

Laboratuvar Bulguları (6);

- Plazma glukoz düzeyi >250 mg/dl
- Ketonemi ≥3 mmol/l, idrarda keton ≥2+
- Kan pH ≤7.30
- Serum bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi ≤15 mEq/l
- Serum ozmolalitesi biraz yüksek bulunabilir ancak yine de HHD kadar yüksek değildir (<320 mOsm/l)
- Anyon açığı artmıştır (genellikle >12)
- DKA veya HHD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz (10.000-15.000/mm^3) görülebilir. Eşlik eden enfeksiyon lökositozu artırabilir.

- Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselebilir.

DKA' lı hastaların yaklaşık %2,6-3.2'si "öglisemik DKA" adı verilen 250 mg/dl altında plazma glukoz değerleri ile de başvurabilir. Bu durum hastaneye başvurmadan hemen önce insülin kullanılması, gebelik, alkol kullanımı, karaciğer hastalıkları, uzun süre aç kalma ve SGLT-2İ kullanımı ile ilişkili olabilir (31).

2.2.5. Tanı

DKA tanısı koymak için ve DKA şiddetini belirlemek için ADA 2009 uzlaşı raporuna göre plazma glukozu>250 mg/dL, ketonemi veya ketonüri varlığı ve kan gazında pH ≤7.30 ve serum bikarbonat <15mEq/L bulunması DKA olarak kabul edilir (15). Arteriyel kan gazı pH: 7.25-7.30 ve serum bikarbonat 15-18mEq/L bulunması hafif şiddetli DKA, arteriyel kan gazı pH: 7.00-7.24 ve serum bikarbonat 10-15 mEq/L bulunması orta şiddetli DKA ve arteriyel kan gazı pH: <7.00 ve serum bikarbonat<10 mEq/L bulunması ağır şiddetli DKA olarak kabul edilir. DKA düzelme kriteri pH≥7.30 ve bikarbonat ≥ 15 mEq/L olarak belirlenir. (9).

Araştırmalar DKA ile başvuran yetişkinlerin %3-%8,7'sinin normal veya sadece hafif yükselmiş glukoz konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Bu durum, öglisemik DKA olarak bilinir ve uzun süreli açlık, aşırı alkol alımı, kısmen tedavi edilen bireyler (yani, yetersiz dozda insülin alanlar), hamilelik sırasında ve SGLT-2İ kullananlarda görülebilir. Öglisemik DKA, metabolik asidoz ve artan toplam vücut keton konsantrasyonu ile karakterizedir, ancak glukoz seviyeleri ≤250 mg/dL' dir. (30).

DKA tanısı, üç kriterin tamamının mevcut olduğunda doğrulanır: 'D', yüksek kan şekeri seviyeleri; 'K', yüksek idrar veya kan ketoasitlerinin varlığı ve 'A', yüksek anyon açıklı metabolik asidoz. DKA tanı kriterleri ve şiddeti Tablo 1' de gösterilmiştir (26).

Tablo 1: DKA Tanı Kriterleri ve Şiddeti

	HAFİF	ORTA	CİDDİ
Glukoz (mg/dL)	>250	>250	>250
Arteryal veya Venöz Ph	7.25-7.30	7.24-7	<7
Serum Bikarbonat	15-18	10-15	<10
İdrar veya Serum Ketonları (Nitroprussid Testi)	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anyon Açığı(mmol/L)	>10	>12	>12
B-Hidroksibutirat(mmol/L)	>3.0	>3.0	>3.0
Mental durum	Uyanık	Uyanık/uykulu	Stupor/koma

2.2.6.Öglisemik Ketoasidoz

Öglisemik DKA, hem tip 1 DM hem de tip 2 DM' de ortaya çıkan, şiddetli metabolik asidoz ile öglisemi (kan şekerinin 250 mg/dL'den az) ile karakterize klinik bir sendromdur. (pH<7,3 ,serum bikarbonat <18 mEq/L) ve ketonemi). Öglisemik DKA, DM'nin ciddi ve hayatı tehdit eden komplikasyonlarından biridir ve çeşitli durumlarda görülebilir (32).

Öglisemik ketoasidoz, ketoasidozun tüm kriterlerini karşılamasına rağmen glukozun normal veya belirgin şekilde yüksek olmadığı durumdur. Diyabetle ilgili eğitimin artması ve evde yapılan kan şekeri ve keton izleminin artması, hastaneye yatış öncesi DKA'nın kısmi tedavisine yol açarak sunum sırasında daha düşük kan glukoz seviyelerine neden olmuştur. Bu durum, hiperglisemik DKA ile tamamen aynı şekilde tedavi edilir(28).

Öglisemik DKA'yı tetikleyen faktörler, aç kalma veya tükenmiş hepatik glikojen depoları ve dolayısıyla bozulmuş glikojenoliz ile uzun süreli fiziksel aktiviteyi içerir(28,33). Artmış glukagon ile hücre içi glikoz oksidasyonunun azalması nedeniyle glikoliz ara maddeleri mevcut olmadığında asetil-CoA ve keton cisimleri oluşturarak lipid oksidasyonunu da destekler. Devam eden ketonemi ve glikozüri (genellikle SGLT-2İ ile görülür) öglisemik DKA' ya katkıda bulunur.(28,34).

Sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörü ilaç sınıfının (örneğin, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) yaygın kullanımı, tip 2 diyabetli ve giderek artan sayıda tip 1 diyabetli bireylerde pH ve keton seviyelerinin izlenmesinin önemini vurgulamıştır. Bu, eski "glukoz-merkezli" bakım yaklaşımına kıyasla daha önemli hale gelmiştir. Çünkü bu ajanlarla ilişkilendirilen öglisemik ketoasidoz riski bulunmaktadır (32). SGLT-2İ yaygın kullanımından önceki öglisemik DKA oranları, bu durumun nadir olmadığını göstermiştir (35). Ancak, "gerçek dünya" koşullarında, yani klinik deneme popülasyonu dışında, SGLT-2İ ile ilişkilendirilen DKA oranları henüz tam olarak bilinmemektedir. Bunun sebepleri, deneme katılımcılarının dikkatli seçimi, eğitimi ve takibinin yanı sıra denemelerde kullanılan DKA tanımlarındaki farklılıklardır (36,37).

Eğer SGLT-2İ kullanımıyla DKA oluşursa, ilaçlar durdurulmalıdır. Hasta iyileştikten sonra ilaçların tekrar başlatılıp başlatılmayacağı, diyabet ekibiyle görüşülmelidir (36).

2.2.7.Ayırıcı Tanı

Diyabetik ketoasidozun ayırıcı tanıları içinde alkolik ketoasidoz ve açlık ketozu gibi durumların dışlanması önemlidir. Alkol ketoasidozunda, normal glukoz konsantrasyonu, DKA'dan olan temel farktır. Ancak, alkol ketoasidozunu öglisemik DKA'dan ayırmak için dikkatli bir öykü alınmalıdır. Alkolizmi olan bir bireyde, yüksek glukoz olmaksızın ketoasidoz gelişiyorsa, bu durum neredeyse kesin olarak alkol ketoasidozunu düşündürür. Alkol ketoasidozu şüphesi durumunda, ß-hidroksibütirat ölçümü idrar ketonu yerine tercih edilmelidir, çünkü alkol ketoasidozunda asetoasetat üretimi baskılanabilir. Ayrıca, asetoasetat seviyeleri idrar dip çubuğu ile ölçülebilir. (38).

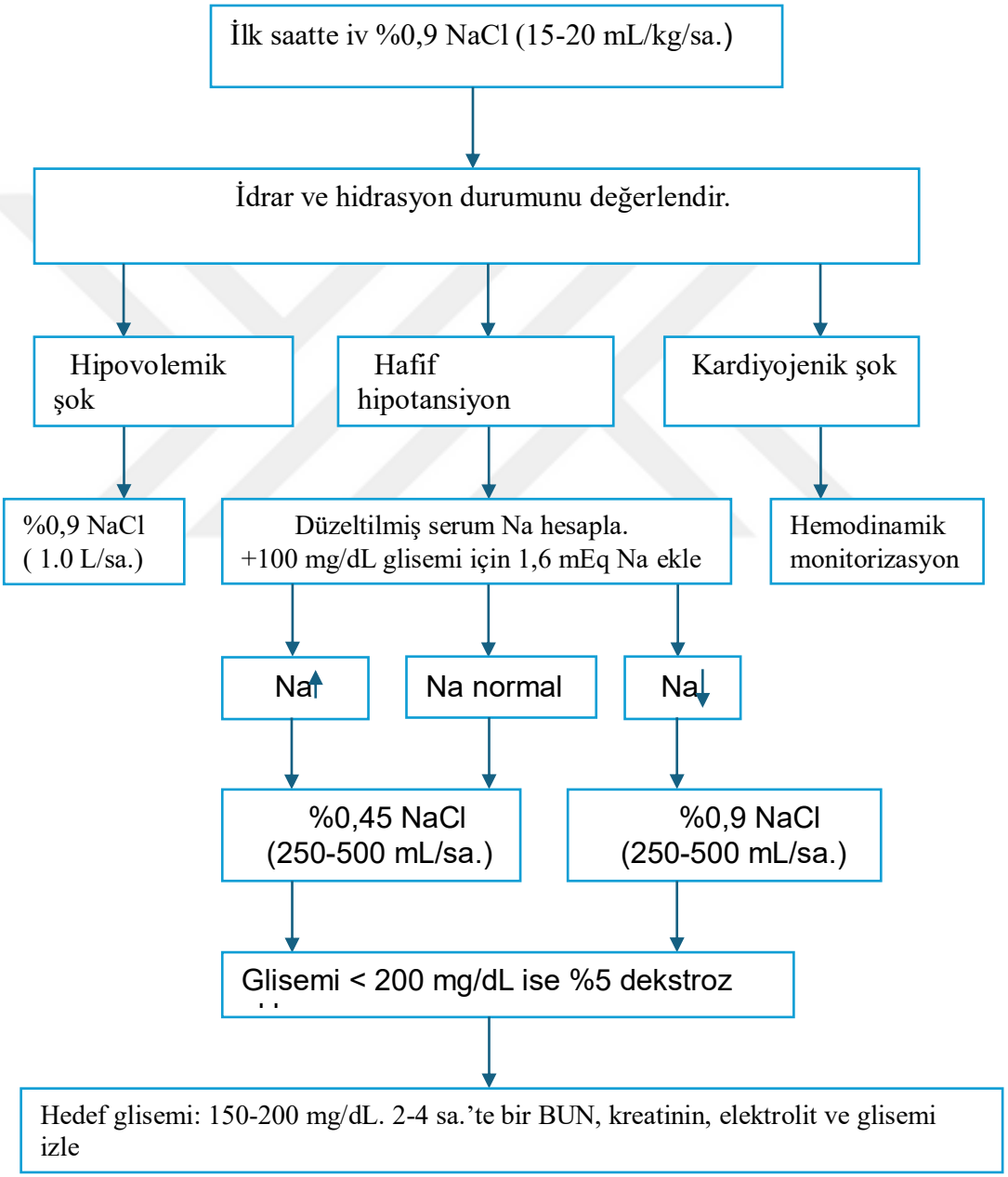
Açlık ketozu, karbonhidrat alımının eksikliğine bağlı olarak genellikle birkaç gün içinde gelişen bir durumdur. Düşük karbonhidrat alımı, düşük insülin salınımına neden olarak lipoliz ve ketoza yol açabilir. Keton konsantrasyonları 6 mmol/L'nin üzerine çıkabilir. Ancak, bu durumun uzun bir süre içinde ortaya çıkması, böbreklerin asidozu kompanse etmesi nedeniyle genellikle asid-baz ve elektrolit bozukluklarının minimal olarak görülür. (38).

2.2.8. Tedavi

DKA yönetiminin; sıvı resüsitasyonu, potasyum takviyesi ve insülin replasmanını içeren üç ana prensibi vardır. Hiperglisemik krizle başvuran hastalarda derin dehidratasyon meydana gelir ve temel amaç intravasküler volümü doldurarak perfüzyonu sağlamaktır(6).

Sıvı replasmanı: Ortalama sıvı kaybı DKA'da 6-9 litre civarındadır. Hedef, toplam sıvı kaybını 24-36 saat içinde yerine koymaktır. Bu kaybın %50'sini ise ilk 8-12 saat içinde düzeltmek istenir. Tercih edilen ilk sıvı kristaloid olan 0,9% NaCl'dir. Kardiyak bir sorunu olmayan şoka eğilimli hastalarda, tedavinin ilk saatinde %0,9 NaCl 1000-1500 mL (veya 15-20 mL/kg/sa.) verilebilir. İzleyen 2-4 saatte, hidrasyon ve idrar durumuna göre sıvı verilme hızı ayarlanır. Serumda düzeltilmiş Na^+ düzeyi düşük ise %0,9 NaCl aynı dozda verilebilir. Düzeltilmiş Na^+ normal veya yüksek ise %0.45'lik NaCl (250-500 mL/sa.) azaltılarak verilmelidir. Genel olarak sıvı verilme hızı ilk 4 saatte ortalama 500 mL/sa.'ten

az olmamalıdır. Glukoz seviyeleri 200-250 mg/dL' nin altına düştüğünde, hipoglisemiyi önlemek için %0,45 NaCl solüsyonuna dekstroz eklenmeli ve/veya insülin infüzyon hızı azaltılmalıdır (6).

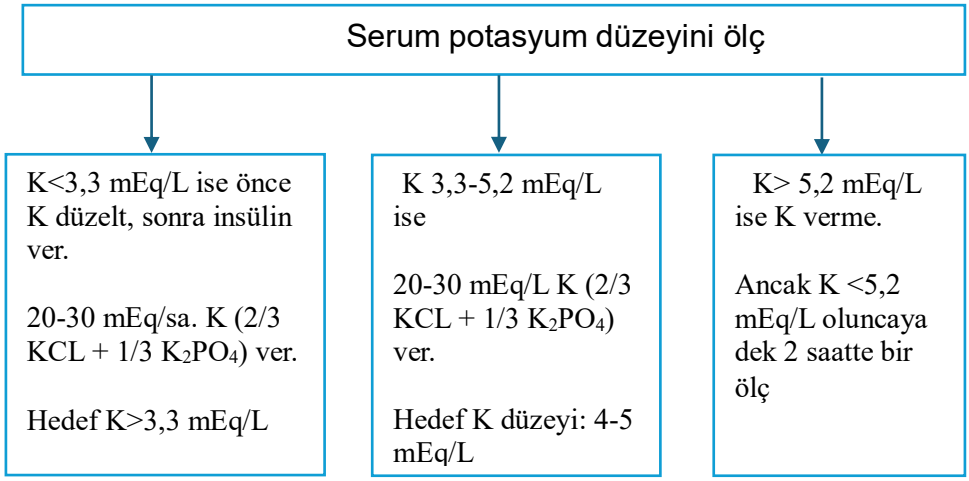


Şekil 1: DKA tedavisinde sıvı-elektrolit dengesi (2)

İnsülin tedavisi: İntravenöz insülin, DKA tedavisinde temel bir unsurdur çünkü insülin periferik dokularda glukoz kullanımını artırır, glikojenolizi ve glukoneogenezi azaltır ve ketogenezi inhibe eder. Regüler insülin bolusu olarak 0,1 U/kg'nin ardından sürekli insülin infüzyonu uygulanır. Ancak, insülin uygulaması, asidemi ve hiperozmolalitenin düzeltilmesine yardımcı olurken potasyumu hücre içine çeker ve hipokalemiye neden olabilir. Çocuklarda sıvı infüzyonuna başlandıktan 1-2 sa. sonra insülin infüzyonuna başlanmalıdır. Ağır vakalarda, K^+>3.3 mEq/L olduğundan emin olmak şartı ile, başlangıçta 0.10-0.14 IU/kg ile iv bolus kısa etkili (regüler) insülin verilebilir. Erişkin yaştaki hastalarda başlangıçta sürekli iv insülin infüzyon dozu 0.10 IU/kg/sa. (veya 5-7 IU/sa.)'tir(6).

İlk saatte plazma glukoz konsantrasyonunda 50-75 mg/dL (veya başlangıca göre %10) azalma sağlanamazsa ve hidrasyon durumu iyi ise insülin infüzyon dozu klinik duruma göre arttırılır. Glisemi 200-250 mg/dL 'nin altına indiğinde iv insülin dozu 0.02-0.05 IU/kg/sa. (veya 2-4 IU/sa.)'e indirilir ve %5-10 dekstroz infüzyonuna başlanır. Hastanın asidoz durumu düzelene kadar, kan glukoz düzeyi 150-200 mg/dL civarında tutulacak şekilde dekstroz ve insülin dozları ayarlanarak, infüzyona devam edilmelidir(6).

Potasyum replasmanı: Potasyum replasmanının şu şekilde yapılması önerilmektedir. Genellikle önce 20-30 mEq/L K+ verilir. Başlangıçta K+ normalden (<3.3 mEq/L) düşük ise önce K+ düzeltilir. Replasman için genellikle bir ampulde 10 mEq K+ içeren %7,5 KCl tercih edilir. Serum K+ düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmeli, gerekli vakalarda elektrokardiyografi monitörizasyonu ile intraselüler K+ izlenmelidir. Serum K+ düzeyi normal ise 20-30 mEq/L, düşük ise 20-30 mEq/sa. KCl replasmanı sağlanmalı, K+ düzeyi yüksek ise replasmana ara verilmelidir. K+ desteği, hastanın durumu stabil hale gelinceye ve oral alımı başlayıncaya dek sürdürülmelidir. İnsülin verildikçe, hücre içine geçiş nedeni ile K+ düzeyinin düşeceği dikkate alınmalıdır(6).



Şekil 2: DKA tedavisinde potasyum replasmanı(2)

Bikarbonat replasmanı: Tedavide bikarbonat, hafif ve orta dereceli DKA' da endike değildir, çünkü metabolik asidoz genellikle insülin tedavisi ile düzeltilir. Ancak, şiddetli asidoz durumunda (pH 7.0 veya daha düşük), bikarbonat verilmesi düşünülebilir. Bununla birlikte, bikarbonatın kullanımıyla ilgili kontroversiyel bir durum vardır ve dikkatlice değerlendirilmelidir, çünkü şiddetli asidozun düzeltilmesi sırasında nörolojik bozulma ve miyokardiyal kontraktilite bozulması riski taşır. pH <6.9 ise NaHCO3 100 mmol, 400 mL izotonik sıvı içinde ve 200 mL/sa. hızında verilir. pH 6.9-7.0 ise NaHCO3 50 mmol, 400 mL izotonik sıvı içinde ve 200 mL/sa. hızında verilir. 2 saatte bir pH ölçülür, pH>7.0 oluncaya dek NaHCO3 infüzyonu tekrarlanır. pH>7.0 ise NaHCO3 verilmez(6).

Fosfor replasmanı: İnsülin tedavisi ile serum fosfat azalır. DKA'lu hastalarda fosfat replasmanı çoğunlukla gerekmez. Bununla birlikte serum fosfat 1.0 mg/dL'nin altında olan hastalarda kardiyak disfonksiyon, solunum depresyonu gibi klinik bulgular varsa fosfat replasmanı yapılabilir(6).

Yardımcı tedaviler: Hafif DKA vakalarında iv bolus regüler insülin dozu ile başlanarak, düşük doz intramüsküler (im) veya subkutan (sc) regüler insülin verilebilir. Son yıllarda DKA tedavisinde sc hızlı etkili insülin analoglarının kullanılması gündeme gelmiştir. 1-2 saatte bir verilen subkutan insülin analoglarının hafif veya orta derecede DKA tedavisinde etkin ve güvenilir olduğuna dair çalışmalar olsa da sürekli regüler insülin infüzyonu kolay titre edilebilmesi, daha uzun yarı ömrü, kanıtlanmış etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle halen ilk seçenek olmalıdır(6).

2.2.9 İzlem

Tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve DKA' nın düzeldiğini doğrulamak için metabolik parametrelerin (plazma glukozu, serum bikarbonat konsantrasyonu, venöz kan pH'ı ve anyon açığı) seri ölçümleri gereklidir. DKA' nın düzeldiği durumlar şunlardır: 1) plazma glukozu <200–250 mg/dL; 2) serum bikarbonat konsantrasyonu ≥15 mEq/L; 3) venöz kan pH'ı>7.3; ve 4) anyon açığı ≤12 (39) .Kan glukozu <200 olduğunda bikarbonat ve pH normalleşmemişse, insülinle birlikte dekstroz içerikli infüzyon devam etmelidir(6).

2.2.10.Tedavi Komplikasyonları

En sık rastlanan komplikasyonları sıralayacak olursak;

-İnsülinin fazla verilmesine bağlı gelişen hipoglisemi

-İnsülin tedavisine ve derin asidozda HCO_3 verilmesine sekonder gelişen hipopotasemi

-Sıvı yüklenmesi

-Beyin ödemi

-Subkutan insülin tedavisine başlanmadan i.v. insülinin kesilmesine bağlı hiperglisemi

Daha nadir olarak pulmoner emboli, pulmoner ödem, inme, akut böbrek hasarı, ARDS, DIC, derin ven trombozu görülebilir(6).

2.3 COVİD-19 PANDEMİSİ VE ETKİLERİ

2.3.1. Covid-19 Pandemisi

Coronavirüs hastalığı 2019 pandemi süreci Çin 'de Aralık 2019'da başlamış ve sonrasında tüm dünyada etkileri görülmüştür. Zarflı bir RNA beta-koronavirüs olan SARS-CoV-2, küresel bir pandemiye neden olmuş ve hızla artan vaka ve ölüm sayılarıyla birlikte ciddi bir sağlık krizine yol açmıştır. Covid-19 enfeksiyonunun klinik belirtileri arasında

ateş, miyalji, öksürük ve nefes darlığı yer almaktadır. Diğer belirtiler arasında baş ağrısı, ishal, mide bulantısı ve kusma da bulunmaktadır(40).

Çoğu enfeksiyon hafif seyrederken, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne göre hastaların %81'inde hafif-orta şiddetli hastalık (asemptomatik veya hafif pnömoni), %14'ünde ciddi hastalık (nefes darlığı, hipoksi veya görüntülemede>%50 akciğer tutulumu) ve sadece %5'inde çoklu organ yetmezliği olan kritik hastalık gözlenmektedir. Bu veriler, Covid-19'un genellikle hafif seyrettiğini ancak bazı vakalarda ciddi komplikasyonlara neden olabileceğini göstermektedir(41).

Virüs, solunum yoluyla kolayca yayılarak dünya çapında hızla yayılmış ve önemli bir kamu sağlığı sorunu haline gelmiştir. Pandemi boyunca, Covid-19'un yayılma hızı, enfeksiyon oranları ve hastalık vakalarının ciddiyeti önemli ölçüde değişkenlik göstermiştir. Bu süreçte, bilim ve tıp topluluğu, virüsün özelliklerini, bulaşma yollarını, klinik belirtilerini ve etkilerini anlamak için büyük çaba harcamıştır. Aşı geliştirme ve yaygın aşılama kampanyaları, pandeminin kontrol altına alınması ve toplumların korunması için kritik bir rol oynamıştır. Bununla birlikte, pandeminin seyrinde dalgalanmalar olmuş ve çeşitli topluluklar, sağlık sistemleri ve ekonomiler üzerinde derin etkileri olmuştur. Covid-19 pandemisi, bilimsel araştırma, kamu sağlığı politikaları ve uluslararası iş birliği gerektiren karmaşık ve çok boyutlu bir sorun olarak değerlendirilmektedir. Bu süreç, tıp ve bilim alanlarında birçok öğrenme ve dönüşüm fırsatı sunmuş ve gelecekte benzeri durumlara daha iyi hazırlanma ihtiyacını vurgulamıştır(42).

Covid-19 pandemisi, sağlık sistemlerini ve ekonomileri derinden etkileyen küresel bir krize dönüşmüştür. Salgın nedeniyle birçok ülkede sağlık sistemleri aşırı yük altına girmiş, hastane kapasiteleri zorlanmış ve sağlık çalışanları büyük bir baskı altında çalışmıştır. Ayrıca, pandemi sosyal ve ekonomik açıdan da önemli sonuçlar doğurmuştur; işsizlik oranları artmış, işletmeler kapanmış ve küresel ekonomi ciddi bir daralma yaşamıştır. Bu süreçte, bilim insanları hızla aşı geliştirme çalışmalarına başlamış ve Covid-19'a karşı etkili aşılar üretilmiştir. Ancak, pandeminin etkilerinin azaltılması için hem aşılama çalışmalarının devam etmesi hem de toplum sağlığı önlemlerine uyulması önemlidir(42).

31 Aralık 2019'da Çin'in Vuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıkmıştır. Vakalar Vuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Pazarı'nda kümelenmiştir. 7 Ocak 2020'de yeni bir koronavirüs tanımlanmış ve hastalık hızla yayılmıştır. DSÖ, 30 Ocak 2020'de Covid-19'u "Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu", 11 Mart 2020'de ise pandemi olarak ilan etmiştir(42).

Vaka sayıları ülkeler arasında nüfus yoğunluğu, demografik yapı, test kapasitesi ve kontrol stratejilerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Toplu yaşam alanları ve düşük sosyoekonomik kesimler yüksek risk altındadır (43). Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020'de tespit edilmiştir. 13 Aralık 2020'de dünya genelinde 70,476,836 vaka ve 1,599,922 ölüm, Türkiye'de ise 995,471 vaka ve 16,199 ölüm bildirilmiştir. (44). 4 Kasım 2021'de dünya genelinde 247,968,227 vaka ve 5,020,204 ölüm (45), Türkiye'de ise 8,121,226 vaka ve 71,298 ölüm kaydedilmiştir (46). Covid-19'un fatalite hızı %3,8 olup, SARS ve MERS-CoV'dan daha düşüktür (42)(44).

2.3.2.Etyoloji

Covid-19'a yönelik risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalar, belirli demografik ve sağlık özelliklerinin hastalık şiddeti ve mortalite riski üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Yaşlılar, özellikle 50 yaş ve üzeri bireyler ve kronik hastalığı olanlar, hastalığa karşı daha yüksek bir duyarlılık sergilemektedir (47). Özellikle kalp-damar hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kanser, kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditeler, Covid-19 ile ilişkili şiddetli hastalık ve mortalite riskini artırır (41).

Genç yetişkinler ve çocuklar arasında enfeksiyon hızının düşük olduğu ve asemptomatik enfeksiyonların daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, yaş ilerledikçe Covid-19'dan kaynaklanan ölümlerin arttığı görülmektedir(48,49).

Bazı demografik özelliklerin, özellikle erkek cinsiyetin, düşük sosyoekonomik durumun, belirli ırkların ve yaşanılan coğrafi bölgelerin hastalık şiddeti ile ilişkilendirildiği

belirtilmektedir. Bu faktörler, hastalığın etkilerini ve yayılmasını etkileyebilir ve sağlık politikalarının belirlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (50,51).

Ayrıca, konakçının genetik faktörlerinin Covid-19 ile ilişkili şiddetli hastalık riski üzerinde etkili olabileceği önerilmektedir. Örneğin, ABO kan grubunu kodlayan genlerdeki polimorfizmler ile Covid-19'dan kaynaklanan solunum yetmezliği arasında bir ilişki tanımlanmıştır (52). Bu bulgular, Covid-19'un etkilerini anlamak ve hastalığın yönetimi için uygun stratejiler geliştirmek açısından önemlidir. Bu bilgiler, riskli grupları tanımlamak ve önlemler almak için klinik uygulamalara ve kamu sağlığı politikalarına rehberlik edebilir.

2.3.3. Bulaş Yolu

Covid-19'un bulaşma mekanizması çoğunlukla damlacık yoluyla gerçekleşir. Hasta bireylerin öksürme veya hapşırma sırasında ortaya çıkan damlacıklar, diğer kişilerin temas etmesiyle bulaşma olasılığı taşır. Bu damlacıkların teması sonucu, virüsün sağlam kişinin ellerine bulaşması ve daha sonra ellerin ağız, burun veya göz mukozasına temas etmesiyle enfeksiyon meydana gelebilir. Ayrıca, asemptomatik bireylerde bile solunum yolu salgılarında virüs tespit edilebilmektedir, bu da onların bulaştırıcı olabileceği anlamına gelir (42).

Covid-19'un bulaştırıcılık süresi tam olarak belirlenmemiştir. Ancak genellikle semptomların başlangıcından önce 1-2 gün öncesinde başlar ve semptomların yok olmasıyla sona erer. Bu nedenle, semptom göstermeyen bireyler bile hastalığı yayabilirler, bu da hastalığın kontrol altına alınmasını zorlaştırabilir (44).

Viral yayılma, semptomların başlamasından 1-2 gün önce başlar ve semptomların zirvesinde viral yük en yüksek seviyeye ulaşır. Viral yük genellikle ilk yedi gün içinde azalır ancak bazı durumlarda ikinci haftaya kadar sürebilir. Hafif Covid-19 vakalarında viral temizlenme genellikle 10 gün içinde gerçekleşir, ciddi vakalarda ise bu süre uzayabilir. Nazofarengeal sürüntü ve dışkı örneklerinde viral materyal daha uzun süre tespit edilebilir. Koronavirüsler dış ortama dayanıklılığı düşük virüslerdir ve cansız

yüzeylerde birkaç saat içinde aktivitesini kaybeder. Ancak bulaşma riskini belirlemede temas süresi gibi faktörler de önemlidir (45).

2.3.4 Klinik

Hastalık, semptomatik veya asemptomatik seyir gösterebilir. Covid-19 için belirlenen inkübasyon süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün olarak kabul edilir (53). Ortalama inkübasyon süresi 5-6 gün civarındadır ve semptomlar, temas sonrası 2-14 gün içinde ortaya çıkabilir. Bulaştırıcılık, semptomların başlamasından 1-2 gün önce de başlayabilir (54).

Koronavirüslerin insanlarda neden olduğu hastalık çeşitli seviyelerde seyredebilir; basit soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromuna kadar değişebilir. Hastalık, solunum, gastrointestinal, hepatik, renal ve nörolojik sistemlerde değişen derecelerde klinik belirtilere yol açabilir(54).

En yaygın belirti olan pnömoni, başlıca ateş, öksürük, nefes darlığı ve toraks tomografisinde bilateral infiltrasyonlar ile karakterize edilir. Bununla birlikte, üst solunum yolunun semptomları, miyalji, ishal, baş ağrısı, bulantı, kusma, koku veya tat bozuklukları gibi diğer semptomlar da sıkça görülür (55).

Hastalığın klinik sınıflandırması, hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere dört kategoride yapılır:

-Hafif vakalarda semptomlar hafif seyir gösterir ve görüntülemede anormallik saptanmaz (56).

-Orta vakalarda ise ateş ve solunum yolu enfeksiyonu semptomları belirgindir ve görüntülemede pnömoni bulguları gözlenebilir (56).

-Şiddetli vakalarda solunum sayısı, oksijen satürasyonu veya akciğer görüntülemelerinde belirgin anormallikler gözlenir (56).

-Kritik vakalarda ise hastanın şok tablosu, mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ciddi solunum yetmezliği veya diğer organ sistemlerinde başarısızlık gibi ciddi komplikasyonlar gözlenebilir (56).

2.3.5. Laboratuvar

Covid-19 enfeksiyonunun tanı anındaki laboratuvar bulguları genellikle nonspesifiktir ancak en sık rastlananlar arasında albümin düşüklüğü (%75,8), yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri (%58.3), artmış laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri (%57) ve lenfopeni (%43.1) yer alır (57). Ayrıca, sıklıkla yüksek D-dimer, ferritin ve karaciğer enzimleri de tespit edili (58). Sekonder bakteriyel enfeksiyon yoksa genellikle prokalsitonin seviyelerinde artış beklenmez (59).

Kötü prognozla ilişkilendirilen laboratuvar parametreleri arasında lenfopeni <800, trombositopeni, yüksek karaciğer enzimleri, yüksek LDH (>245), yüksek enflamatuar belirteçler (örneğin CRP, ferritin) ve enflamatuar sitokinler (yani, interlökin 6 [IL-6] ve tümör nekroz faktörü alfa [TNF-alfa]), yüksek D-dimer (> 1 mcg/mL), artmış protrombin zamanı, yüksek troponin (üst sınırın iki katı üstünde), yüksek kreatin fosfokinaz (CPK) (üst sınırın iki katı üstünde), akut böbrek hasarı ve ferritin düzeylerinin >500 olması bulunur. Bu parametrelerin değerlendirilmesi, hastanın prognozunu belirlemede ve uygun tedavi stratejileri geliştirmede önemlidir (60,61).

2.3.6. Covid-19 Enfeksiyonun Sistemik Etkileri

Covid-19' la başvuran hastalarda en yaygın görülen komplikasyon pnömonidir (%79,1), bunu akut solunum yetmezliği sendromu (l) (%3.37) ve şok (%1) izlemektedir. Diğer taraftan, akut böbrek hasarı, rabdomiyoliz ve dissemine intravasküler koagülasyon daha az sıklıkta tespit edilmiştir (62).

Covid-19'un sık görülen komplikasyonları şu şekilde tanımlanmıştır:

-Solunum Yetmezliği: Özellikle ciddi vakalarda temel komplikasyon olan ARDS, genellikle nefes darlığının hemen ardından ortaya çıkar(63).

-Kardiyak ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar: Bu kapsamda aritmiler, akut kardiyak yaralanma ve şok bulunmaktadır (63).

-Tromboembolik Komplikasyonlar: Tromboembolik komplikasyonlar arasında pulmoner emboli ve akut inme, risk faktörleri olmayan 50 yaş altı hastalarda bile bildirilmiştir (64).

-Nörolojik Komplikasyonlar: Özellikle kritik hastalarda sıkça rastlanan ensefalopati, daha az sıklıkta inme, hareket bozuklukları, motor ve duyu eksiklikleri, ataksi ve nöbetlerle ilişkilendirilir (65).

-İnflamatuar Komplikasyonlar: Şiddetli Covid-19 vakalarında, kalıcı ateş, yüksek enflamatuar belirteçler (örneğin D-dimer, ferritin) ve yüksek proinflamatuar sitokinlerle birlikte belirgin bir enflamatuar yanıtın laboratuvar değerleri gözlemlenir. Bu laboratuvar anormallikleri, kritik ve ölümcül hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu özellikler, sitokin salınım sendromuna benzerlik gösterse de Covid-19'daki proinflamatuar sitokin seviyeleri, sitokin salınım sendromundakilerden önemli ölçüde daha düşüktür (66).

2.3.7. İyileşme ve Sekel

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, Çin'den gelen erken verilere dayanarak, hafif enfeksiyonlar için iyileşme süresinin yaklaşık iki hafta; şiddetli hastalık için ise üç ila altı hafta olduğu gözlemlenmektedir (67). Ancak, iyileşme süreci değişkenlik gösterir. Hastalığın şiddeti, yaş ve önceden var olan komorbiditeler gibi faktörlere bağlıdır. Yorgunluk (%53), nefes darlığı (%43), eklem ağrısı (%27) ve göğüs ağrısı (%22) gibi semptomlar en sık rapor edilen kalıcı semptomlardır. Bununla birlikte, immünosupresif durumu olan hastalarda haftalarca süren ateş ve pnömoni gibi kalıcı ciddi hastalık belirtileri de bildirilmiştir(68).

Kardiyak görüntüleme çalışmaları, ayakta tedavi edilen hastalar arasında bile Covid-19 sonrası potansiyel kardiyak hasar olduğunu öne sürmektedir (69,70).

İyileşen hastaların nüks veya yeniden enfeksiyon riski halen belirsizdir. Covid-19'dan iyileştikten sonra SARS-CoV-2 ile yeniden enfeksiyon olasılığına dair yeterli veri mevcut değildir (62). Son zamanlarda taburcu olan hastalarda PCR testlerinin tekrar pozitif çıktığı bildirilmiştir (71). Ancak, iyileşme sonrasında RNA'nın saptanması, kesinlikle canlı enfeksiyöz virüsün varlığını göstermemektedir (62).

2.4 DİYABET VE COVİD-19 İLİŞKİSİ

Diyabeti olan hastalarda, enfeksiyona yatkınlığın arttığı genel olarak kabul edilmektedir(72,73). Diyabetli bireylerin, doğuştan gelen bağışıklık bozuklukları nedeniyle, enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (74). Polimorfonükleer lökosit göçünde, fagositoz ve kemotaksis yeteneklerinde azalma ve endotelyal adezyonda artış gibi faktörler, diyabetik hastalarda enfeksiyon riskine yol açabilir (75).

Diyabetli hastalarda enfeksiyon riskinin belirlenmesi zordur; ancak, çoğu çalışma diyabetes mellituslu hastalarda, genel popülasyonla karşılaştırıldığında artmış enfeksiyon riski olduğunu göstermektedir (72). Bu zorluklar, diyabetin yalnızca glukoz metabolizmasıyla ilgili olmaması ve multisistemik etkilerinin olması nedeniyle ortaya çıkar (73). Diyabet, özellikle deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile genitoüriner, gastrointestinal ve solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (76).

Çalışmaların çoğunda, enfeksiyon riskinin hiperglisemi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (77–79). Özellikle diyabetes mellitus ve postoperatif hiperglisemi, cerrahi alan enfeksiyonları ile bağlantılıdır (79). Bu nedenle, bazı çalışmalar, ameliyat sırasında ve perioperatif dönemde glukoz düzenlemesinin sağlanmasının, postoperatif enfeksiyon riskini azaltabileceğini öne sürmüştür (80,81). Ayrıca, diyabeti olan hastalarda bakteriyemi ve endokardit gibi enfeksiyonlarda, diyabeti olmayan popülasyona göre daha kötü sonuçlar gözlemlenmiştir (82).

2.4.1 Patofizyoloji

Diyabetik hastalardaki patofizyolojik değişiklikler infeksiyon hastalıklarına yatkınlık yaratırken, diyabetik hastalarda oluşan herhangi bir infeksiyon da hiperglisemiye neden olmaktadır. Hangi tip diyabet olursa olsun infeksiyonlara ve bununla ilişkili komplikasyonlara yatkınlık artmaktadır. Kronik diyabet zemininde oluşan doğal immün cevabın disregülasyonu, endotel disfonksiyonu ve bozulmuş bariyer yapısı ile proinflamatuar hiperkoagulabiliteye, infeksiyonların oluşmasına ve daha ağır seyretmesine neden olmaktadır (83). Diyabet aynı zamanda proenflamatuar bir duruma neden olur(84).

Virüslerle mücadelede interferon cevabı çok önemlidir. Covid-19 hastalarında erken interferon cevapları baskılanmakta, ikincil ortaya çıkan maladaptif gecikmiş, ve abartılı interferon cevabın sitokin fırtınasına yol açarak organ hasarları oluşturmaktadır. Sitokin fırtınasının tetiklediği bozulmuş endotel-epitel bariyer işlevleriyle birlikte mikrovasküler yataktaki hiperkoagulabilite hastalığın kötü prognozundan sorumlu olmaktadır (85,86). Covid-19 tarafından tetiklenen hücresel mekanizmalarla diyabete özgü organlardaki patolojik değişiklikler bir araya geldiğinde, diyabetli bireylerde organ hasarı ile sonlanacak bir sitokin fırtınası ihtimali katlanarak artmaktadır. Covid-19 ile infekte diyabetli bireylerde diyabetik olmayanlara göre interlökin-6 (IL-6), fibronojen, ferritin, D-dimer ve C-reaktif protein seviyeleri anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (85).

Diyabetik hastaların serumunda yüksek seviyelerde IL-6, TNF-a ve diğer enflamatuar sitokinler tespit edilmiştir (87). Ayrıca, SARS ve diğer koronavirüslerin Tall Benzeri Reseptör (TLR3 ve TLR4) 'ü aktive etme olasılığının yüksek olduğu ve bu aktivasyonun, koronavirüs pnömonisinden kaynaklanan ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olan IL-6 baskın sitokin fırtınalarına yol açabileceği gösterilmiştir (88). IL-6'nın, Covid-19 hastalarında mortalite ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir. Ayrıca, diyabet hastalarında TLR4 sinyallemesinin aşırı aktivasyonunun, hastalığın ciddiyetinin artmasına ve hatta ölümcül sonuçlara katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir(88,89).

SARS-CoV-2, insanları anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörü aracılığıyla enfekte eder. Aktive edilmiş ACE-Ang-II-AT1R, solunum sisteminde proinflamatuar ve pro-fibrotik etkilere, vasküler disfonksiyona, miyokardiyal fibroza,

nefropati ve artmış insülin direnci ile insülin salgısını bozan etkilere yol açar. Öte yandan, ACE-2-Ang-(1-7)-Mas ekseni solunum sistemi üzerinde antiinflamatuar ve antifibrotik etkilere sahiptir. Ayrıca, vasküler fonksiyon üzerinde antiinflamatuar ve antioksidatif etkileri bulunmaktadır. Bu denge, hastalık prognozunu belirleyen önemli bir faktördür (90). SARS-CoV-2'nin pozitif bir RNA virüsü olduğu ve enfeksiyonun, insan hücrelerine girme ve enfekte olmuş kişiden başka bir kişiye geçme süreçlerinde ACE-2 reseptörüne bağlanan zarf sivri glikoproteini (S-proteini) aracılığıyla gerçekleştiği bilinmektedir (91). ACE-2 proteinleri, akciğerlerin iyi diferansiye ve siliyer hava yolu epiteli (alveolar Tip-2 hücreler) ve ince bağırsağın enterositlerinin apikal yüzeyinde bol miktarda bulunur (92). Ayrıca, ACE-2 proteini, kalp, böbrekler, adrenal bezler, pankreas, iskelet kası, adipoz dokularda arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde ayrıca arteriyel düz kas hücrelerinde de bulunduğu bilinmektedir (93).SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıcında, S-proteini S1 ve S2'ye ayrışır. S1, ACE-2 enziminin peptidaz alanına bağlanırken, S2, konak hücre serin proteaz TMPRSS2 tarafından bölünür ve ardından membran füzyonu gerçekleşir. Bu iki adım, virüsün hücre içine girmesi için gereklidir (91).

Pankreasta, ACE-2-Ang-(1-7)-Mas sistemi, insülin üreten beta hücrelerinin işlevini koruyarak adacık mikrovasküler endotel hücrelerinin fonksiyonlarını artırır (90). Ayrıca, endotelyal nitrik oksit sentaz ve NO sinyal yollarının ACE-2-Ang-(1-7)-Mas ekseni yoluyla aktive edilmesi, pankreatitte antiinflamatuar etkilere sahip olabilir (94,95). İskelet kasında yapılan çalışmalar, ACE-2-Ang-(1-7)-Mas ekseninin insülin direncini azalttığını ortaya koymuştur (96). ACE-2'nin, kahverengi yağ dokusu oluşumunu teşvik ederek ve beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü tetikleyerek obeziteyi önleyici etkileri olabilir(97).

SARS enfeksiyonlarından kurtulan kişiler üzerinde yapılan araştırmalar, organ tutulumu ile ACE-2'nin organ ekspresyonu arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda, özellikle hastalığın şiddetli seyrettiği durumlarda, akciğer, böbrek, kalp ve pankreas adacıklarında ACE-2 immün boyanmasında belirgin bir artış tespit edilmiştir (98). Ayrıca, yapılan bir çalışmada 39 hastadan 20’sinde hastaneye yatışı sırasında diyabet teşhis edilmiş olup muhtemelen virüsün hücrelere girişinde ACE-2 reseptörünün rol oynamasıyla ilişkilendirilerek akut adacık hücre hasarına işaret ettiği düşünülmektedir (98).

2.4.2 Covid-19 ve antidiyabetik ajan seçimi

Covid-19 ile enfekte diyabet hastalarında kılavuzlara giren tedavi algoritmaları henüz bulunmamaktadır. Uygun tıbbı beslenme alışkanlıklarının devam etmesi, egzersizin kısıtlandığı bu dönemlerde vurgulanmalıdır. Egzersizin olumlu etkilerinden faydanılmaya devam edilmesi için ev şartlarına uygun egzersiz programları planlanmalıdır. Diyabetli bireyler psikolojik sıkıntıya, kaygıya ve depresyona eğilimlidir. Diyabetik hastalardaki bu eğilim, daha yüksek glikozile hemoglobin, daha yüksek vücut kütle indeksi, daha yüksek diyastolik kan basıncı ve düşük yoğunluklu kolesterol (LDL-C) gibi daha kötü bir metabolik profil ile ilişkilidir (17). Bunlar diyabetle ilgili komplikasyonlara katkıda bulunmaktadır. Covid-19 gibi stresli bir dönem, diyabetli bireylerin yaşam kalitesini düşürebilir ve glisemi yönetimini etkileyebilir (29). Bu nedenle, bu pandemi sırasında ek psikolojik yardım ve destek çok önemlidir (84).

Covid-19 infeksiyonun şiddeti ve evresi, diyabetle ilgili komorbiditeler ve kronik komplikasyonlar, diyabetin tipi, hastanın kronolojik yaşı ve diyabet süresi bu hastalara tedavide belirleyici olmaktadır (42,86,99).

Metformin diyabet tedavisinde insülin direncini azaltan ve insülin etkinliğini artıran en önemli ilaçlardandır. Covid- 19 enfeksiyonunda diyabetli hastanın tedavisinde en sık yapılan hatalardan birisi metforminin erken ya da gereksiz kesilmesidir. Diyabetin klinik sürecinde kardiyak yetmezlik, renal yetmezlik gelişen hastalarda ve ayrıca Covid-19 un klinik sürecinin ileri döneminde ortaya çıkan hipoksi tablosunda, kardiyak, hepatik ve renal yetmezlik durumunda kontrendikedir(100).

Glitazonlar, etkisini Peroksizom Proliferatör-Aktive edici Reseptör-Gama (PPAR-γ) inhibisyonu ile gösterirler. Bu etki sonucunda diyabetik hastalarda İnflamatuar süreç ve bununla ilişkili biyokimyasal belirteçlerin azaldığı gösterilmiştir. Covid-19 geçiren hastalarda artan inflamasyon yükünün azaltılmasına yönelik bazı çalışmalarda olumlu sonuç, alınmasına rağmen tüm çalışmalarda benzer sonuç, alınamamıştır. Bu nedenle doğrudan yeterli kanıt olmadan bu konuda öneride bulunmak doğru değildir. Diyabetin klinik sürecinde kardiyak yetmezlik, ödem gelişen hastalarda ve ayrıca Covid-19 un klinik

sürecin ileri evrelerinde gelişen hipoksi, kardiyak, hepatik ve renal yetmezlik tablosunda kontrendikedir(100).

Akarbozun şişkinlik, gaz ve bazı vakalarda diyare gibi yan etkileri nedeniyle Covid-19 enfeksiyonlu hastalarda tüm evrelerde kullanılmaması önerilir(100).

DPP4 enzimi tip II transmembran glikoporoteinlerinden- dir ve pek çok dokuda bulunur. Bu dokular arasında immün sistem hücreleri ve solunum sistemindeki hücreler de bu- lunmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda DPP4 enziminin virüslerin hücreye girmek için kullandığı proteinlerden biri olduğu düşünülmektedir. Deneysel modellerde DPP4 ekspresyonun artmasının insülin direnci ve hiperglisemiye yol açtığı gösterilmiştir (101). Dolayısıyla diyabetik zeminde olası yüksek DPP4 aktivite ve ekspresyonu, virüsün hem doku penetrasyonunu kolaylaştırıp sitokin fırtınasıyla sonuçlanan virulans artışına yolaçabilir (86,102). Covid-19 ile infekte diyabetiklerde DPP4 inhibisyonun olumlu bir etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmadığından tedavi algoritmalarında bir değişiklik şu an için söz konusu olmamıştır(84).

Glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistlerinin deneysel hayvan modellerinde antienflamatuvar etki gösterdiği ve diyabetik modellerde kullanıldığında sistemik enflamasyon belirteçlerini azalttığı bildirilmektedir (103,104). Sepsis ve kritik hastalıklarda hastalığın şiddeti ile orantılı olarak dolaşımdaki GLP-1 düzeyleri artar. GLP-1R agonistleri ile yapılan büyük kardiyovasküler güvenlik çalışmalarında inflamatuar hastalıklarda ve ciddi infeksiyonlarda artış gözlenmemiştir. Yeni Covid-19 tanısı alan hastalarda hastalık kliniğini ve takibini güçleştireceğinden GLP-1R agonisti tedavisi başlanması önerilmemektedir(84).

Diyabetik hastalarda Covid-19 pozitifse diyabetik ketoasidoz riskinin arttığı gösterilmiştir. Etiyolojide pek çok farklı mekanizma rol oynasa da SGLT2İ kullanımın da bu artışta katkısının olduğu düşünülmektedir(105). Covid-19 infeksiyonu olan hastalarda anoreksi, dehidratasyon klinik durumda ani bozulmalar görülebilmesi nedeniyle semptomatik tip 2 DM' li hastalarda önerilmemektedir. Tip 2 diyabetli olup Covid-19 tanısı alan ayaktan/evde SGLT2İ kullanan hastalarda tedavinin gözden geçirilmesi, yatan ve orta-ciddi infeksiyonu olan hastalarda ise kesilmesi önerilmektedir(84).

Covid-19 enfeksiyonunda gerek bazal gerekse bazal bolus insülin protokolü kullanılan diyabetli hastalarda en çok dikkat edilmesi gereken konu hipoglisemiden kaçınılmasıdır. Bazal bolus insülin tedavisi uygulamasında bazal ve bolus insülin oranını %50 ve %50 oranı civarında tutmak önemlidir. Ancak enfeksiyonun neden olduğu iştahsızlığa bağlı gıda alımında azalmanın olduğu durumlarda öğün öncesi bolus dozu uygulayabilecek hastalarda karbonhidrat sayımı (KH gr / 1 ünite insülin oranı = 800: total insülin dozu) formülüne göre planlanır(100).

Hasta yönetimi: Hiperglisemi, yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan bir durumdur. Hiperglisemi, hastanın daha önceden bilinen veya henüz tanı konulmamış diyabetine bağlı olabileceği gibi, yoğun bakım hastalarında stres, steroid kullanımı, vazopressör ilaç kullanımı, enteral ve parenteral nütrisyonlar veya glukoz içeren sıvı infüzyonları, uzun süreli yatak istirahati gibi faktörlerle de gelişebilmektedir(84).

Covid-19 hastaları ile yapılan bir çalışmada diyabetli hastalar diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında bu hastalarda daha fazla yoğun bakım yatışı (%22,2'ye karşı %5,9) ve mekanik ventilasyon ihtiyaçları olmuş, hastanede kalış süresi ve mortalite daha yüksek tespit edilmiştir (106,107).

Kritik hastalarda hiperglisemi yönetiminde en güvenli ve etkili yöntem sürekli intravenöz insülin infüzyonudur. İnsülin infüzyonu yapılan hastalarda başta potasyum olmak üzere elektrolit kontrolü/replasmanı sıklıkla yapılmalıdır (99,108). Diyabetik Covid-19 hastalarının yoğun bakım ünitelerinde glisemi takipleri saatlik yapılmalı ve insülin infüzyon hızı ayarlanmalıdır. Hastaların genel durumu düzeldikten sonra glisemik kontrolün sürdürülmesi önemlidir(84).

Metabolik kontrolü iyi olmayan prediyabet olgularında Covid-19 enfeksiyonu, glisemi regülasyonunda daha da bozulmaya neden olarak açıkça diyabetin ortaya çıkmasına yol açabilir. Daha önce diyabet tanısı konulmamış, metabolik hastalık açısından riskli ve Covid-19 enfeksiyonu geçirmekte olan tüm hastaların yeni tip 2 diyabet gelişimi açısından değerlendirilmesi, gerektiğinde takip edilmesi önemlidir. Covid-19 enfeksiyonunun diyabetik ketoasidoz veya akut hiperglisemi ile prezante olması, viral enfeksiyonun otoimmün diyabeti indüklemesi veya virüsün beta hücrelerini tutarak non-otoimmün insülitis oluşturması gibi mekanizmalarla ilişkilendirilebilir (10).

2.4.3 Covid-19 ve diyabetik ketoasidoz:

Covid-19 virüsünün spike proteini yardımıyla tutunduğu fonksiyonel ACE2 reseptörleri, akciğer ve başka birçok organın yanında, pankreas endokrin adacıklarda da yoğun miktarda tespit edilmiştir(98). ACE2 akciğerlerde, pankreasta yüksek oranda eksprese edilir ve SARS-CoV-2 için giriş noktası olarak işlev görür (109)AAS' ta anahtar bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), anjiyotensin II'nin anjiyotensine dönüşümünü katalizler. Covid-19'da olası ketoasidoz nedenleri olarak SARS-CoV-2'nin pankreatik adacık hücrelerine girişi ile direkt olarak beta hücre hasarı yapması ve virüsün hücre içine girişini takiben ACE2'nin 'down'-regülasyonu sonucu artan anijotensin-II'nin insülin sekresyonunu azaltması olduğu düşünülmektedir(98)(109). Bu durum beta hücre fonksiyonlarının akut olarak azalmasına yol açarak ketoasidozun ortaya çıkmasından sorumlu olabilir(84).

Li J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Covid-19 enfeksiyonunun ketoz veya ketoasidoza neden olduğunu ve diyabetli hastalar için diyabetik ketoasidozu (DKA) indüklediğini bildirdiler. Ketozisin hastanede kalış süresini, mortaliteyi artırdığını gösterdiler. Covid-19'un yağ parçalanmasını hızlandırabileceğini ve ketoasidozun daha da gelişmesiyle ketozu indükleyebileceğini gösterdiğini belirttiler(25).

2.4.4 Covid-19 aşıları ve diyabet ilişkisi:

Covid-19 aşıları ve diyabet ilişkisi ile ilgili yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır, bu çalışmalardan bazılarını incelemek gerekirse He Y. ve arkadaşlarının yaptıkları sistematik inceleme çalışmasında çalışmaya dahil edilip incelenen 54 çalışmanın çoğu, aşılama ile kan glukozu arasında, özellikle kan glukozunun yükselmesi ve hatta yeni başlangıçlı DM'nin indüklenmesi şeklinde bir ilişki olabileceğini öne sürmüştür(110).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun immün stres yanıtına ve disglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Aşılamadan sonra ortaya çıkan kan glukozundaki kötüleşmenin, SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla ilişkili hiperglisemi ile olası bir ortak patofizyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Buradaki olası mekanizmalar arasında adacık hücresi hasarı ve adacık

anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü yoluyla girişi takiben akut insülin azalması, sitokin fırtınası, oksidatif stres, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu ve insülin direncinin artmasına yol açan kortizol ve katekolaminler gibi stres hormonu salınımının düzensizliği yer almaktadır. Aşı, bağışıklık sistemini ve enflamatuvar faktörleri aktive ederek pankreatik kan akışını azaltan veya ACE2 reseptörleri aracılığıyla β-hücre fonksiyonunu doğrudan bozan bir sitokin fırtınasına yol açabilir veya enflamatuvar yanıt hücresel oksidatif stresi artırarak pankreatik fibrozise neden olur, bu da hedef dokularda insülin sentezi ve salgılanmasının azalmasına ve insülin duyarlılığının azalmasına neden olarak kan glukoz seviyelerini yükseltir. Covid-19 aşılamasını takiben bireylerde pankreas hasarı bildirilmiştir, bu da aşılamayı takiben bireylerde hipergliseminin olası bir nedeni olabilir(110).

Dahil edilen 54 çalışmadan toplam 12'si DM ile aşılama arasında “etki yok” ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, DM’li hastalarda aşılamanın glisemi üzerinde, aşı türünden ve aşılama öncesi ve sonrasından bağımsız olarak bir etkisi olmadığını; ayrıca DM’nin aşı etkinliği veya güvenliği üzerinde bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bu 12 çalışmanın sonuçlarının diğerleriyle tutarsız çıkmasının nedenlerini çalışmaların diyabetik popülasyon üzerinde tasarlanmaması, çalışmaya alınan hasta sayısının nispeten az olması ve bu çalışmalardaki diyabetik alt grupların klinik özellikleri, immün yanıtın heterojenliğini açıklamak için yeterli olmaması olarak gösterilebilir(110).

Bütün bu çalışmaların bulgularını birleştirdiğimizde, aşılamanın diyabetik hastalara genel popülasyona göre daha fazla kan şekeri yükselmesine neden olma riski vermesine rağmen, aşılamadan sonra diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük bir antikor yanıtı olduğu, ancak yine de aşı bağışıklık yanıtının önemli miktarda ve yoğunlukta olduğu ve genel olarak ikinci doz bağışıklık yanıtının ilk dozdan daha yüksek olduğu sonucuna varabiliriz, ve glisemik kontrolü iyi olan diyabetik hastalarda ikinci doz aşılama ile bağışıklık yanıtı önemli ölçüde iyileştirilebilir ve immünosupresyona maruz kalan özel popülasyonlarda rapel aşılama savunulur(110).

Alsudais S. ve arkadaşlarının yaptıkları Covid-19 aşısı ile ilişkili dm vakalarının sistematik incelenmesiyle ilgili çalışmada özellikle genetik duyarlılığı olanlarda, Covid-19

aşısından kısa bir süre sonra tesadüfen meydana gelen az sayıda yeni başlangıçlı diyabet vakasını gösterilmiş(111).

Lamichhane P. ve arkadaşlarının yaptıkları tip 1 DM hastalarında Covid-19 aşısı öncesi ve sonrası glisemik kontrolü bildiren karşılaştırmalı gözlemsel çalışmalar dahil edildiği meta analiz çalışmasında aşıların hem birinci hem de ikinci dozlarından sonra kontrol parametrelerinde minimal ve istatistiksel olarak önemsiz bir değişiklik olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, Covid-19 aşılaması tip 1 DM hastalarında glikoz kontrolü açısından övgüye değer bir güvenlik profili sergilemiştir. Aşılamanın ardından glikoz değerlerinde dalgalanmalar meydana gelse bile, bu dalgalanmalar hafif, kısa süreli, tolere edilebilir ve insülin dozunun ayarlanmasını gerektirmediğini belirtmişlerdir(112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 06/10/2023 tarihli toplantısında incelenip 2023/325 sayılı karar numarası ile onay alındıktan sonra hastanemiz veri tabanından yararlanılarak retrospektif olarak gerçekleştirildi. 01.01.2016-31.12.2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servis ve polikliniklerine başvurmuş, Endokrinoloji ve Metabolizma bilim dalı servisinde tedavi edilen DKA olguları dahil edildi. Hastane Nucleus sistemi üzerinden alınan verilerde, belirtilen tarihlerde yatırılan 2673 hasta tarandı. Ülkemizde ilk Covid-19 vakasının görüldüğü tarih 11.03.2020 olması sebebiyle 01.01.2016-10.03.2020 Covid-19 pandemi öncesi ve 11.03.2020-31.12.2023 Covid-19 pandemi dönemi ve sonrası olarak belirlendi. Covid-19 PCR sonuçları E-nabız kişisel sağlık sistemi ve Nucleus sisteminden ulaşıldı. Nucleus sisteminden hastaların laboratuvar bulguları ve tetkik sonuçları, epikriz raporları incelenerek -yaş ve cinsiyet özellikleri, hastanede yatış süresi, kolaylaştırıcı faktörlerin varlığı, diyabet yaşı, diyabet tipi, eşlik eden hastalıklar, hastane içi mortalite, tüm nedenlere bağlı ölüm, tetkik, tedavi red verme, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı, diyabetik ketoasidoz ile başvuru anındaki plazma glukozu, DKA şiddeti (hafif-orta-ciddi) ve DKA'dan çıkış süreleri kaydedildi.

Kolaylaştırıcı faktörler detaylandırılırken kardiyovasküler hastalıklar, geçirilmiş koroner arter sendromu, konjestif kalp yetmezliği, aritmiler; nörolojik hastalıklar, geçirilmiş SVH (serebrovasküler hastalık), GİA (geçici iskemik atak), demans şeklinde sınıflandırıldı. Tedavi uyumsuzluğu insülin dozu atlama, insülin yanlış uygulama ve saklama, insülin dozu değiştirme, insülin pompasında problem veya diyabet tedavisini bırakma olarak sınıflandırıldı. YBÜ ihtiyacı hastaların hastaneye yatarken gelişmiş YBÜ gereksinimi; tetkik ve tedavi ret, DKA tanısı ile yatışı yapılan hastalar tedavi veya takip edilirken herhangi bir dönemde kendi rızalarıyla hastaneden ayrılan hastalar olarak tanımlandı. PCR ile tanıları doğrulanmış hastalar, Covid-19 tanısı alan hastalar olarak belirlendi. DKA'dan çıkış süresi hesaplanırken tanı anındaki kan gazı saati ile metabolik asidozun düzeldiğini gösteren kan gazının tespit edildiği zaman-arasındaki fark olarak, saat cinsinden kaydedildi.

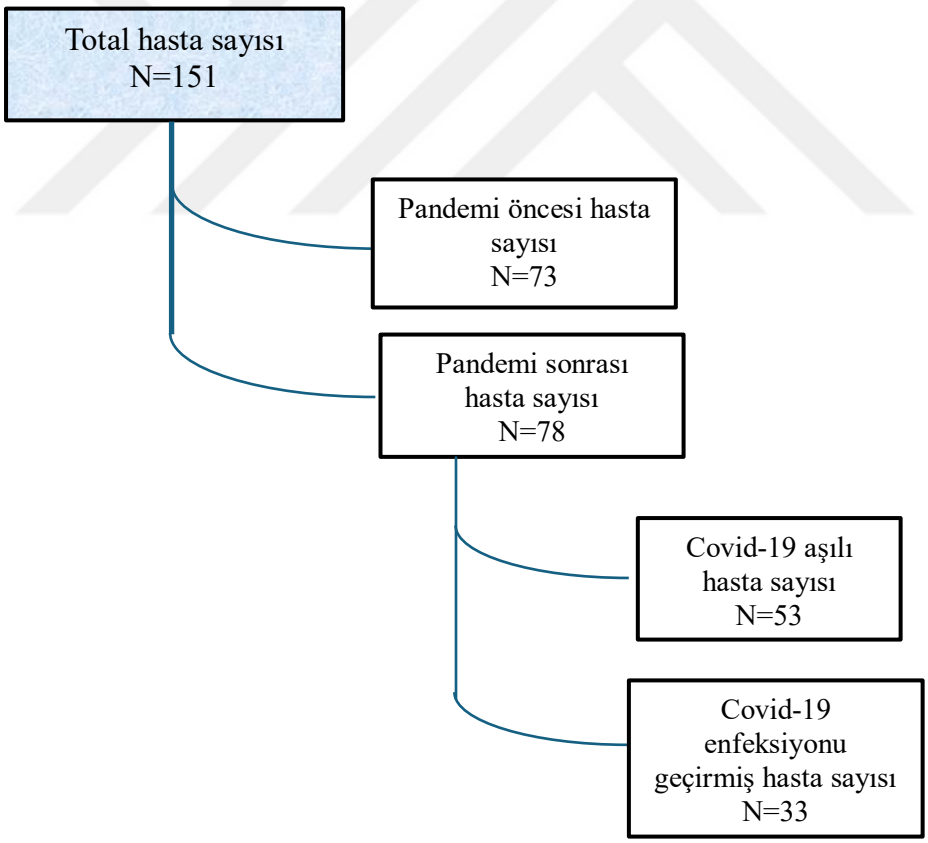
Pandemi öncesi ve sonrası tanı alan tüm olguların demografik özellikleri, ortalama hastanede yatış süreleri, DKA'dan çıkış süreleri, klinik özellikleri, komorbidite durumları, mortalite oranları, YBÜ sevk durumları, presipite edici faktörler, tetkik ve tedavi ret oranları, komplikasyon özellikleri, laboratuvar verileri, DKA şiddeti (hafifi, orta ve ciddi DKA) ve sonlanım durumları (tedavi ret veya taburcu) karşılaştırıldı. DKA tanısı ve şiddetini belirlemek için ADA 2009 uzlaşı raporu kullanıldı (113).Buna göre plazma glukozu>250 mg/dL, ketonemi veya ketonüri varlığı ve kan gazında pH ≤7.30 ve serum bikarbonat <15mEq/L bulunması DKA olarak kabul edildi. Arteriyel kan gazı pH: 7.25-7.30 ve serum bikarbonat 15-18mEq/L bulunması hafif şiddetli DKA, arteriyel kan gazı pH: 7.00-7.24 ve serum bikarbonat 10-15 mEq/L bulunması orta şiddetli DKA ve arteriyel kan gazı pH<7.00 ve serum bikarbonat<10 mEq/L bulunması ağır şiddetli DKA olarak kabul edildi. DKA düzelme kriteri pH≥7.30 ve bikarbonat ≥ 15 mEq/L olarak belirlendi(113).

3.1 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmadaki sürekli değişkenler değerlendirilirken normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanılmış olup normal dağılım göstermeyenler için medyan ve çeyrekler arası aralıklar kullanılmıştır. Kategorik olan değişkenler mutlak sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. "Diyabetik ketoasidoz tanısı alan hastaların değerlendirilmesi: Covid-19 pandemisinin etkileri" başlıklı çalışmadan elde edilen sonuçlar kullanılarak $\alpha = 0.05$, Power $(1-\beta) = 0.95$ için G*Power 3.1.9.4 programı ile güç analizi yapıldığında toplam örneklem büyüklüğü 138 (n_1=69, n_2=69) olarak hesaplandı. %10'luk veri kaybı öngörüldüğünde toplamda 152 kişi ile çalışılması planlandı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4.BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01/01/2016-31/12/2023 tarihleri arasında başvurup Endokrinoloji ve Metabolizma servisine yatırılan 2673 hastanın verileri incelendi. Dahil edilme kriterlerine uyan DKA tanısı almış 151 hasta saptandı. Çalışmamızdaki 151 hastanın 73'ü (%48) pandemi öncesi, 88'i (%52) pandemi sonrasında tanı alan hastalardı. Olguların 88'i (%58,3) kadın 63'ü (%41,7) erkek; yaş ortalaması 48,5±18,8 yıl olarak saptandı. Hastaların 85'ini (%56,3) tip 1 diyabetliler, 66'sını (%43,7) tip 2 diyabetliler oluşturmaktaydı. Hastaların 28'i diyabet tanısını (%18,5) DKA başvurusu ile yeni tanı almış hastalardı.-Hastaların tanımlayıcı özellikleri Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3: gruplandırılmış biçimde hasta sayıları

Tablo 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=151)

		n(%)	
Yaş	Ortalama ± SS	48,5 ± 18,8	
Cinsiyet	Kadın	88 (%58,3)	
	Erkek	63 (%41,7)	
Diyabet tipi	Tip 1	85 (%56,3)	
	Tip 2	66 (%43,7)	
Diyabet yaşı	Ortalama ± SS	10,8 ± 9,6	
Kolaylaştırıcı Faktör	(-)	41	27,2%
	(+)	110	72,8%
Enfeksiyon		41	27,2%
-Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE)		6	4,0%
- Pnömoni		13	8,6%
-Genitoüriner enfeksiyon		11	7,3%
-Diyabetik Ayak		5	3,3%
- Cilt enfeksiyonu		6	4,0%
Tedaviye Uyumsuzluk		37	24,5%
Kardiyak		6	4,0%
Serebrovasküler olay (SVO)		7	4,6%
Diyabetojenik İlaç Kullanımı		8	5,3%
Malignite		8	5,3%
Gebelik		3	2,0%

Hastalarımızda en sık görülen DKA kolaylaştırıcı faktörü %27,2 (n=41) ile enfeksiyondu. Diğer predispozan faktörler; %24,5 (n=37) tedavi uyumsuzluğu, %8,6 (n=13) pnömoni, %7,3 (n=11) genitoüriner enfeksiyon, %3,3 (n=5) diyabetik ayak, %4,0 (n=6) cilt enfeksiyonu, %4,0 (n=6) üst solunum yolu enfeksiyonu olarak saptandı.
Enfeksiyon dışındaki kolaylaştırıcı faktörler de %4,0 (n=6)kardiyak nedenlere bağlı, %4,6 (n=7) serebrovasküler olaylar, %5,3(n=8) diyabetojenik ilaç kullanımına bağlı, %5,3 (n=8) ile malignite, %2,0 (n=3) gebelik olarak bulundu.

Tablo 3: Hastaların tanımlayıcı klinik bulguları (n=151)

		n		(%)
Ketoasidoz Derecesi	*Hafif*	*75*		*49,7%*
	Orta	*36*		*23,8%*
	Ağır	*40*		*26,5%*
Ketoasidozdan Çıkış Süresi(saat) Ortalama ± SS		32,6	±	12,5
Bilinç Durumu	*Açık*	*110*		*72,8%*
	Dalgalı	*41*		*27,2%*
DKA nedeniyle	*(ilk yatış)*	*92*		*60,9%*
	(rekürren yatış)	*59*		*39,1%*
YBÜ İhtiyacı	*(-)*	*142*		*94,0%*
	(+)	*9*		*6,0%*
Tedavi Komplikasyonu	*(-)*	*125*		*82,8%*
	(+)	*26*		*17,2%*
	Beyin Ödemi	*4*		*2,6%*
	Pulmoner Ödem	*8*		*5,3%*
	Tromboemboli	*14*		*9,3%*
Mortalite	*(-)*	*129*		*85,4%*
	(+)	*22*		*14,6%*

Başvuran hastaların tanımlayıcı özellikleri ve tedavi sonlanımları Tablo 3'de verildi. DKA derecesine göre değerlendirildiğinde %49,7'si hafif, %23,8'si orta, %26,5'i ağır ketoasidoz olarak bulundu. DKA' nın medyan düzelme süresi 32,6 saat olarak saptandı. Başvuran olguların %72,8 inin (n=110) bilinç durumu açık iken %27,2(n=41) hastanın bilinç durumu dalgalı olarak saptandı. DKA ile takip edilen hastaların%60,9 unun(n=92) ilk DKA tanısı iken hastaların %39,1 inin(n=59) rekürren yatışları olduğu saptandı. Başvuran olguların başvuru sırasında %94 ü(n=142) endokrinoloji servis takibine uygun görülür iken %6(n=9) lık hasta grubu ise YBÜ takibi uygun görüldü.

Servis takipleri sırasında %82,8 (n=125) hastada morbidite saptanmadı, %17,2 (n=26) hastada morbidite gelişti. Gelişen morbiditeler %2,6 (n=4) beyin ödemi, %5,3 (n=8) pulmoner ödem, %9,3 (n=14) tromboemboli olarak saptandı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların içerisinde %14,6 (n=22) hastada mortalite saptanmıştır.

Tablo 4**: **Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı (n=151)

Parametreler (Referans değerler)	Ortalama ± SS
Başvuru Plazma Glukozu (70-100 mg/dL)	501 ± 186,4
HbA1C (% 4-5,6)	11,3 ± 2,4
C Peptit (1,1- 4,4 nmol/L)	0,7 ± 1,1
pH (7,35-7,45)	7,2 ± 0,1
HCO3 (22-26 mEq/L)	12,8 ± 5,7
Anyon Açığı (< 12 mEq/L)	15,2 ± 7,3

Başvuran hastaların(n=151) başvuru plazma glukozu ortalama 501 ± 186,4.olarak saptandı. Hastaların tetkiklerinde HbA1C değerleri ortalama 11,3 ± 2,4 olarak, C-peptit değerleri ortalama 0,7 ± 1,1 olarak saptandı.

Başvuran hastaların pH değerleri ortalama 7,2 ± 0,1 olarak, HCO3 değerleri ortalama 12,8 ± 5,7 olarak, anyon açığı değerleri ortalama 15,2 ± 7,3 olarak görüldü.

Tablo 5: DKA nedeniyle başvuran hastaların demografik verileri

		Toplam n (151)		Pandemi Öncesi n (73)			Pandemi Sonrası n (78)			p
		n	%	Ort.		n(%)	Ort.		n(%)	
Yaş Ortalama ± SS		48,5	± 18,6	49,8	±	18,6	47,2	±	19,1	0,375 [m]
Cinsiyet	Kadın	88	58,3%	49		67,1%	39		50%	***0,033*** [X²]
	Erkek	63	41,7%	24		32,9%	39		50%	
Diyabet Yaşı		10,8	± 9,6	9,3	±	9	12,2	±	10	0,082 [m]
Diyabet Tip	Tip1	85	56,3%	48		65,8%	37		47,4%	***0,023*** [X²]
	Tip2	66	43,7%	25		34,2%	41		52,6%	
Kolaylaştırıcı Faktör	(-)	41	27,2%	16		21,9%	25		32,1%	0,162 [X²]
	(+)	110	72,8%	57		78,1%	53		67,9%	
ÜSYE		6	4%	4		5,5%	2		2,6%	0,136 [X²]
Pnömoni		13	8,6%	3		4,1%	10		12,8%	***0,028*** [X²]
Genitoüriner enfeksiyon		11	7,3%	4		5,5%	7		9%	0,178 [X²]
Diyabetik Ayak		5	3,3%	2		2,7%	3		3,8%	0,123 [X²]
Cilt enfeksiyonu		6	4%	4		5,5%	2		2,6%	0,142 [X²]
Tedaviye uyumsuzluk		37	24,5%	23		31,5%	14		17,9%	0,159 [X²]
Kardiyak sebepler		6	4%	4		5,5%	2		2,6%	0,215 [X²]
Serebrovasküler Olay(SVO)		7	4,6%	3		4,1%	4		5,1%	0,196 [X²]
Diyabetojenik ilaç kullanımı		8	5,3%	6		8,2%	2		2,6%	0,387 [X²]
Malignite		8	5,3%	2		2,7%	6		7,7%	0,139 [X²]
Gebelik		3	2%	2		2,7%	1		1,3%	0,164 [X²]

[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test

Kalın yazılan p değerleri istatistiksel olarak anlamlılığı belirtir.

Dönemlere göre DKA ile başvuran hastaların demografik verileri Tablo 5'te verilmiştir. Çalışmamızdaki 151 hastanın 73'ü Covid-19 pandemisi öncesine ait, 88'i Covid-19 pandemisi sonrasına ait saptandı. Covid-19 pandemi öncesindeki hastaların %67,1'i (n=49)

kadın, %32,9'u (n=24) erkek; Covid-19 pandemisi sonrasında ise %50'si (n=39) kadın, %50'si (n=39) erkek idi. Dönemlere göre cinsiyetler arasında anlamlı istatiksel ilişki saptandı (p=0,033). Pandemi sonrası dönemde erkek hastaların oranı pandemi öncesi döneme göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Yaş ortalaması Covid-19 pandemi öncesinde 49,8±18,6 yıl iken Covid-19 pandemisi sonrasında 47,2 ± 19,1 yıl bulunmasıyla istatiksel anlamlı ilişki saptanmadı(p=0,375). Diyabet tiplerine göre bakıldığında Covid-19 pandemi öncesindeki olguların %65,8 'i (n=48) tip 1 iken, %34,2 'sini (n=25) tip 2 diyabetli hastalar oluşturdu. Covid-19 pandemisi sonrasında ise tip 1 diyabet oranı %47,4 (n=37), tip 2 DM oranı %52,6 (n=41) olarak bulundu. Pandemi sonrasındaki tip 2 diyabetli hastaların oranı pandemi öncesindeki orana göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu**.** (p=0,023).
Olguların %19'u (n=14) pandemi öncesinde, %15'i (n=14) pandemi sonrasında DKA başvurusu ile yeni diyabet tanısı aldı, bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,105). 151 hastanın 28'i yeni tanı diyabetti, bu hastaların 14'ü pandemi öncesi, 14'ü ise pandemi sonrası dönemde tanı aldı. Diyabet yaşı pandemi öncesi dönemde 9,3±9,0 bulunmuş iken pandemi sonrasında 12,2 ±10 olarak bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,082).
Pandemi öncesinde %21,9 (n=16) hastada kolaylaştırıcı faktör saptanmamıştır. Pandemi sonrasında %32,1 (n=25) hastada kolaylaştırıcı faktör saptanmamıştır. Pandemi öncesinde %78,1 (n=57) hastada, pandemi sonrasında %67,9 (n=53) hastada kolaylaştırıcı faktör saptanmıştır. Bu iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,162).
Kolaylaştırıcı faktör saptanan hastaların dağılımı şu şekildedir:
Pandemi öncesinde %23,2 (n=17) hastada kolaylaştırıcı faktör olarak enfeksiyon saptanmış olup pandemi sonrasında %30,6 (n=27) hastada kolaylaştırıcı faktör olarak enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyon hastalıklarının dağılımı incelendiğinde ise pandemi öncesi grupta %5,5 (n=4) ÜSYE, %4,1(n=3) pnömoni , %5,5 (n=4) genitoüriner enfeksiyon, % 2,7 (n=2) diyabetik ayak , %5,5 (n=4) cilt enfeksiyonu saptanmıştır.
Pandemi sonrasındaki grupta ise %2,6 (n=2) ÜSYE, %12,8 (n=10) pnömoni, %9 (n=7) genitoüriner enfeksiyon, %3,8 (n=3) diyabetik ayak, %2,6 (n=2) cilt enfeksiyonu saptanmıştır. Pandemi sonrasındaki hastalarda kolaylaştırıcı faktör olarak pnömonide anlamlı artış saptanmıştır (p=0,028).

Diğer pandemi öncesi grupta kolaylaştırıcı faktörlerin dağılımı ise %31,5 (n=23) tedaviye uyumsuzluk, %5,5 (n=4) kardiyak sebepler, %4,1 (n=3) SVO, %8,2 (n=6) diyabetojenik ilaç kullanımı, %2,7 (n=2) malignite, %2,7 (n=2) gebelik olarak saptanmıştır. Pandemi sonrası grupta ise kolaylaştırıcı faktörlerin dağılımı %17,9 (n=14) tedaviye uyumsuzluk, %2,6 (n=2) kardiyak sebepler, %5,1 (n=4) SVO, %2,6 (n=2) diyabetojenik ilaç kullanımı, %7,7 (n=6) malignite, %1,3 (n=1) gebelik olarak bulundu. Diğer kolaylaştırıcı faktörler açısından pandemi öncesi ve sonrası grupta anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6: DKA nedeniyle başvuran hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları

		Toplam n (151)	Pandemi Öncesi n (73)	Pandemi Sonrası n (78)	p
		Ort. ss/n (%)	Ort. ss/n(%)	Ort. ss/ n(%)	
Başvuru sayısı	İlk	92 60,9%	43 58,90%	49 62,8%	0,622 $^{X^2}$
	Rekürren	59 39,1%	30 41,10%	29 37,2%	
Bilinç Durumu	Açık	110 72,8%	51 69,90%	59 75,6%	0,425 $^{X^2}$
	Dalgalı	41 27,2%	22 30,10%	19 24,4%	
Plazma Glukozu		501 ± 186,4	505,5 ± 163,1	496,7 ± 206,8	0,781 ^{m}
C Peptit		0,7 ± 1,1	0,7 ± 1,2	0,7 ± 0,9	0,565 ^{m}
Hba1c		11,3 ± 2,4	10,8 ± 2,4	11,7 ± 2,3	***0,009*** ^{m}
PH		7,2 ± 0,1	7,2 ± 0,1	7,2 ± 0,1	0,462 ^{m}
HCO3		12,8 ± 5,7	12,6 ± 5,6	12,9 ± 5,9	0,813 ^{m}
Anyon Açığı		15,2 ± 7,3	14,9 ± 6,5	15,6 ± 8	0,637 ^{m}
Ketoasidoz Derecesi	Hafif	75 49,7%	38 52,1%	37 47,4%	0,688 $^{X^2}$
	Orta	36 23,8%	18 24,7%	18 23,1%	
	Ağır	40 26,5%	17 23,3%	23 29,5%	
Öglisemik ketoasidoz		15 9,9%	2 2,7%	13 16,6%	***0.002*** $^{X^2}$
YBÜ İhtiyacı	(-)	142 94%	69 94,5%	73 93,6%	0,809 $^{X^2}$
	(+)	9 6%	4 5,5%	5 6,4%	
^{m} Mann-whitney u test / $^{X^2}$ Ki-kare test					

*Kalın yazılan p değerleri istatistiksel olarak anlamlılığı belirtir.

Dönemlere göre hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları tablo 6'da verilmiştir. Çalışmamızdaki 151 hastanın %60,9 u(n=92) ilk defa diyabetik ketoasidoz

gelişen hastalardan oluşup %39,1 i(n=59) rekürren gelişen hastalardan oluşmaktaydı. İlk defa diyabetik ketoasidoz gelişen hastaların %58,9 u (n=43) pandemi öncesi dönemde olup % 62,8 i(n=49) pandemi sonrası gruba ait olarak görüldü. Rekürren gelişen hastaların (n=59) ise %41,1 i(n=30) pandemi öncesi gruba dahilken %37,2 si(n=29) pandemi sonrası grup içinde görüldü. Hastaneye başvuran hastaların bilinç durumunun açık olanlar % 72,8 (n=110) saptanmış olup %27,2 sinin(n=41) bilinç durumu dalgalı olarak bulundu. Pandemi öncesi grupta bilinci açık olanlar %69,9 (n=51) hasta olup bilinci dalgalı olanlar %30,1 (n=22) olarak görüldü. Pandemi sonrası grupta bilinci açık olanlar %75,6 (n=59) hasta iken bilinci dalgalı olanlar %24,4 (n=19) olarak görüldü. Çalışılan hasta grubunda başvuran hastaların başvuru plazma glukozu 501 ± 186,4 olarak saptandı. Pandemi öncesi hasta grubunun plazma glukozu 505,5 ± 163,1 olarak hesaplanırken pandemi sonrası grubun plazma glukozu 496,7 ± 206,8 olarak hesaplandı.

Pandemi öncesinde bakılan hasta grubunda C-peptit değeri 0,7 ± 1,2 iken pandemi sonrasındaki hasta grubunda 0,7 ± 0,9 olarak bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır *(p*=0,565).

Pandemi öncesinde bakılan gruptaki değerlerde HbA1C 10,8 ± 2,4 iken pandemi sonrasındaki dönemde 11,7 ± 2,3 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında pandemi sonrası lehine HbA1C değerinde artış anlamlı bulunmuştur(*p*=0,009).

Pandemi öncesindeki grupta kan gazında bakılan pH ortalaması 7,2 ± 0,1 olarak, HCO3 ortalaması 12,6± 5,6, anyon açığı ortalaması 14,9 ± 6,5 olarak bulunmuştur. Pandemi sonrasındaki grupta bu değerler pH ortalaması 7,2 ± 0,1, HCO3 ortalaması 12,9 ± 5,9, anyon açığı ortalaması 15,6 ± 8 olarak bulunmuştur. Bu değerlerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Ketoasidoz derecesine göre hastalar incelendiğinde pandemi öncesi grupta %52,1(n=38) hafif, %24,7 (n=18) orta, %23,3 (n=17) ağır ketoasidoz olarak dağılmaktadır. Pandemi sonrasındaki grupta ise %47,4 (n=37) hafif, %23,1 (n=18) orta, %29,5 (n=23) ağır ketoasidoz olarak dağılım göstermektedir. Bu iki grup arasında ketoasidoz derecelerinin dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır(*p*=0,688).

Başvuru sırasında YBÜ ihtiyacı olup olmadığına göre değerlendirildiğinde pandemi öncesindeki grupta %94,5 (n=69) hasta servis takibine uygun görülmüş olup %5,5 (n=4) hastanın YBÜ ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Pandemi sonrasındaki grupta %93,6 (n=73) servis takibi uygun iken %6,4 (n=5) hastanın YBÜ ihtiyacı olduğu saptanmıştır.

Tablo 7: DKA nedeniyle başvuran hastaların tedavisinin yanıt değerlendirmesi

		Toplam n(151)	Pandemi Öncesi n (73)			Pandemi Sonrası n (78)			p
		Ort ss/n(%)	Ort.	ss/n(%)		Ort.	ss/n(%)		
Ketoasidozdan Çıkış Süresi(saat)		32,6. ± 12,5	31,8	± 7,3		33,3	± 15,9		0,484 [m]
Tedavi Komplikasyonları	(-)	125 82,8%	59	80,8%		66	84,6%		0,561 [X²]
	Beyin Ödemi	4 2,6%	2	2,7%		2	2,6%		0,872 [X²]
	Pulmoner Ödem	8 5,3%	6	8,2%		2	2,6%		0,326 [X²]
	Tromboemboli	14 9,3%	6	8,2%		8	10,3%		0,459 [X²]
Mortalite	(-)	129 85,4%	61	83,6%		68	87,2%		0,529 [X²]
	(+)	22 14,6%	12	16,4%		10	12,8%		
[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test									

Hastaların tedavi yanıt değerlendirilmesi Tablo 7' da gösterilmiştir.

Pandemi öncesi olgularda ketoasidozdan çıkış süresi ortalama 31,8 ± 7,3 saat olarak, pandemi sonrası grupta ise ortalama 33,3 ± 15,9 olarak bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,484).

Tedavi komplikasyonları incelendiğinde pandemi öncesindeki grupta %2,7 (n=2) beyin ödemi, %8,2 (n=6) pulmoner ödem, %8,2 (n=6) tromboemboli gösterilmiştir. Pandemi sonrasındaki grupta ise %2,6 (n=2) beyin ödemi, %2,6 (n=2) pulmoner ödem, %10,3 (n=8) tromboemboli gösterilmiş olup bu iki grup arasında dağılım açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Pandemi öncesi ve sonrası grupta mortalite karşılaştırıldığında; pandemi öncesindeki grupta %16,4 (n=12) mortalite görülmüşken pandemi sonrası grupta bu oran %12,8 (n=10)

olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,529).

Tablo 8: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Covid -19 Geçirme (-) n (45)					Covid-19 Geçirme (+) n (33)				p
		Ort.		ss/ n(%)			Ort.		ss/n(%)		
Yaş		46,8	±	19,4			47,8	±	19,0		0,796 [m]
Cinsiyet	Kadın	20		44,4%			19		57,6%		0,252 [X²]
	Erkek	25		55,6%			14		42,4%		
Diyabet Yaşı		12,3	±	9,9			12,2	±	10,3		0,863 [m]
Diyabet Tip	Tip1	19		42,2%			18		54,5%		0,282 [X²]
	Tip2	26		57,8%			15		45,5%		
Kolaylaştırıcı Faktör	(-)	17		37,8%			8		24,2%		0,206 [X²]
	(+)	28		62,2%			25		75,8%		
Enfeksiyon		13		%28,8			14		%42,4		0,194 [X²]
	ÜSYE	1		%2,2			1		%3		0,206 [X²]
	Pnömoni	5		%11,2			5		%15,1		0,212 [X²]
	Covid -19 enf	0		%0			3		%9		
	Genitoüriner enf	5		%11,2			2		%6		***0,042*** [X²]
	Diyabetik ayak	1		%2,2			2		%6		0,566 [X²]
	Cilt enfeksiyonu	1		%2,2			1		%3		0,348 [X²]
Tedaviye uyumsuzluk		6		%13,3			5		%15,1		0,742 [X²]
Kardiyak nedenler		0		%0			2		%6		***0,036*** [X²]
SVO		2		%4,4			2		%6		0,251 [X²]
Diyabetojenik ilaç kullanımı		2		%4,4			0		%0		0,623 [X²]
Malignite		4		%8,8			2		%6		0,847 [X²]
Gebelik		1		%2,2			0		%0		0,672 [X²]
[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test											

*Kalın yazılan p değerleri istatistiksel olarak anlamlılığı belirtir.

Pandemi sonrasında DKA ile başvurusu olan hastaların Covid-19 enfeksiyonu geçirip geçirmemiş olmalarına göre belirlenmiş demografik ve klinik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Pandemi sonrasında Covid-19 enfeksiyonu geçirmemiş olan hastaların yaş ortalaması 46,8 ± 19,4 olarak bulunmuşken Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş olanlarda bu ortalama 47,8 ± 19 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,796).

Covid-19 enfeksiyonu geçirmemiş hastaları cinsiyet açısından incelendiğinde hastaların %44,4 ü (n=20) kadın ve %55,6 sı (n=25) erkek olarak saptandı; Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş olan hastaların ise %57,6 sı (n=19) kadın, %42,4 ü (n=14) erkek olarak bulundu. Bu iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,252).

Diyabet yaşı açısından incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda ortalama diyabet yaşı ortalaması 12,3 ± 9,9 olarak bulunmuşken, Covid-19 enfeksiyonu geçiren grupta bu ortalama 12,2 ± 10,3 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında diyabet yaşı açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,863).

Diyabet tipleri incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen grupta %42,2 (n=19) hasta tip 1 olarak, %57,8 (n=26) hasta tip 2 olarak bulunmuştur; bu ortalama Covid-19 geçiren hasta grubunda % 54,5 (n=18) tip 1, %45,5 (n=15) hastada tip 2 olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında diyabet tipi açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,282).

Kolaylaştırıcı faktörler açısından incelendiğinde Covid-19 geçirmeyen hasta grubunda kolaylaştırıcı faktör bulunan hasta sayısı %%62,2 (n=28) olarak bulunmuşken kolaylaştırıcı faktör bulunmayan hasta ise %37,8 (n=17) olarak bulunmuştur. Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda kolaylaştırıcı faktör bulunan hasta %75,8(n=25) olarak bulunmuşken kolaylaştırıcı faktör bulunmayan hasta sayısı %24,2 (n=8) olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında kolaylaştırıcı faktör açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,206).

Kolaylaştırıcı faktör dağılımı incelendiğinde:

Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda toplam enfeksiyon faktörü mevcut olan hasta sayısı %28,8 (n=13) olarak saptanmış ve bunların %2,2(n=1) ÜSYE %11,2 (n=5) pnömoni , %11,2(n=5) hasta genitoüriner enfeksiyon, %2,2(n=1) hasta diyabetik ayak ve %2,2 (n=1) hasta cilt enfeksiyonu olarak bulunmuştur; Covid-19 enfeksiyonu geçiren

grupta ise kolaylaştırıcı faktör olarak enfeksiyon bulunan hasta sayısı %42,4 (n=14) olarak bulunmuşken bunların %3 (n=1) ÜSYE, %15,1(n=5) pnömoni, %9 (n=3) Covid-19 enfeksiyonu, %6 (n=2) genitoüriner enfeksiyon, %6 (n=2)diyabetik ayak ve %3(n=1) cilt enfeksiyonu olarak bulunmuştur. Tedaviye uyumsuzluk incelendiğinde Covid-19 geçirmeyen hastalarda %13,3 (n=6) hastada tedaviye uyumsuzluk bulunurken Covid-19 geçiren hasta grubunda bu sayı %15,1 (n=5) olarak bulunmuştur. Kardiyak sebepler incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hastalarda kardiyak sebepli faktör bulunmazken Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda bu hasta sayısı %6 (n=2) olarak bulunmuştur. SVO faktörü incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda bu oran %4,4 (n=2) olarak bulunurken, Covid-19 enfeksiyonu geçirenlerde bu oran % 6 (n=2) olarak saptanmıştır. Diyabetojenik ilaç kullanımı faktöründe Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda bu oran %4,4(n=2) iken Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda ise diyabetojenik ilaç kullanımı faktörü bulunmamıştır (n=0). Malignite faktörü incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda malignite faktörü olan hasta sayısı %8,8 (n=4) olarak bulunmuşken Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda bu oran %6(n=2) olarak bulunmuştur. Gebelik faktörü açısından incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen grupta hasta sayısı %2,2 (n=1) iken Covid-19 enfeksiyonu geçiren grupta bu oran %0 olarak saptanmıştır. Hastaların SGLT-2i kullanma oranları Covid-19 enfeksiyonu geçirme durumlarına göre incelendiğinde Covid-19 geçirmeyen 45 hastadan 9'u SGLT-2i kullanmakta iken Covid-19 enfeksiyonu geçiren 33 hastadan 7'sinin SGLT-2i kullanmakta olduğu görüldü. Yüzdesel olarak hesaplandığında Covid-19 geçirmeyen grupta SGLT-2i kullanım oranı %20, enfeksiyonu geçiren grupta ise %21,2 olarak hesaplandı.

Tablo 9: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların Covid-19 enfeksiyonu geçirme durumuna göre klinik ve laboratuvar bulguları

		Covid-19 Geçirme (-) n=45				Covid-19 Geçirme (+) n=33				p
		Ort.		ss/n(%)		Ort.		ss/n(%)		
Başvuru sayısı	(İlk)	30		66,70%		19		57,6%		0,412 $^{X^2}$
	(Rekürren)	15		33,30%		14		42,4%		
Bilinç Durumu	Açık	33		73,30%		26		78,8%		0,579 $^{X^2}$
	Dalgalı	12		26,70%		7		21,2%		
Plazma Glukozu		516,4	±	226,6		469,9	±	176,2		0,330 ^{t}
C Peptit		0,76	±	0,87		0,63	±	0,95		0,450 ^{m}
HbA1C		12	±	2,3		11,4	±	2,2		0,256 ^{t}
pH		7,22	±	0,11		7,21	±	0,12		0,935 ^{m}
HCO3		12,5	±	5,8		13,5	±	5,9		0,370 ^{m}
Anyon Açığı		14,7	±	5,9		16,7	±	10,2		0,471 ^{m}
Ketoasidoz Derecesi	Hafif	23		51,1%		14		42,4%		0,732 $^{X^2}$
	Orta	10		22,2%		8		24,2%		
	Ağır	12		26,7%		11		33,3%		
YBÜ İhtiyacı	(-)	42		93,3%		31		93,9%		0,914 $^{X^2}$
	(+)	3		6,7%		2		6,1%		
Covid-19 Aşısı	(-)	15		33,3%		10		30,3%		0,777 $^{X^2}$
	(+)	30		66,7%		23		69,7%		

^{m} Mann-whitney u test / $^{X^2}$ Ki-kare test

Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların Covid-19 enfeksiyonu geçirme durumlarına göre klinik ve laboratuvar durumları hakkında bilgi Tablo 9'da verilmiştir.

Pandemi sonrasındaki diyabetik ketoasidoz tanısı alan hastalarda (n=78) 45 hasta Covid-19 enfeksiyonu geçirmemiş olup 33 hasta Covid-19 enfeksiyonu geçirmiştir. Bu tabloda Covid-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen hasta grupları arasında hastaların klinik ve laboratuvar durumu incelenmiştir.

Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda %57,6 (n=19) hastanın ilk diyabetik ketoasidoz başvurusu iken %42,4 (n=14) hastanın rekürren başvurusu olduğu saptanmıştır. Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen grupta ise %66,7 (n=30) ilk başvuru iken %33,3 (n=15) rekürren başvuru olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,412). Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunun bilinç durumu incelendiğinde %78,8 (n=26) hastanın bilinci açık, %21,2 (n=7) hastanın bilinci dalgalı; Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda ise %73,3 (n=33) hastanın bilinci açık, %26,7 (n=12) hastanın bilinci dalgalı olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(p=0,579).

Laboratuvar bulguları incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda plazma glukozu ortalama 516,4 ± 226,6 olarak Covid-19 geçiren hasta grubunda ise 469,9 ± 176,2 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında plazma glukozu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır(p=0,330). C peptit incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda ortalama 0,76 ± 0,87 iken Covid-19 enfeksiyonu geçiren grupta ortalama 0,63 ± 0,95 olarak bulundu. Bu iki grup arasında c peptit açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,450). HbA1C incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen grupta ortalama 12 ± 2,3 olarak Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda ise 11,4 ± 2,2 olarak bulundu. Bu iki grup arasında HbA1C açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır(p=0,256). pH açısından incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda ortalama 7,22± 0,11 olarak bulunurken Covid-19 geçiren hasta grubunda ortalama 7,21 ± 0,12 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında pH açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır(p=0,935). HCO3 açısından incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda ortalama 12,5 ± 5,2 olarak bulunurken Covid-19 geçiren hasta grubunda ortalama 13,5 ± 5,9 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında HCO3 açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır(p=0,370). Anyon açığı incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda ortalama 14,7 ± 5,9 olarak bulunurken Covid-19 geçiren hasta grubunda 16,7±10,2 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında anyon açığı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır(p=0,471).

Ketoasidoz derecesi açısından hastalar incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda %51,1 (n=23) hastada hafif, %22,7 (n=10) hastada orta ve %26,7 (n=12) hastada ağır ketoasidoz görülürken; Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda %42,4 (n=14) hastada hafif, %24,2 (n=8) hastada orta ve %33,3 (n=11) hastada ağır ketoasidoz

bulunmuş olup bu iki grup birbiri arasında incelendiğinde ketoasidoz derecesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,732).

Hastaların klinik takibinde YBÜ ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hastalarda %6,7 (n=3) hastada YBÜ ihtiyacı gelişmiş olduğu bulunurken Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda ise YBÜ ihtiyacı gelişen hasta sayısı %6,1(n=2) olarak bulunmuş. Bu iki grup arasında YBÜ ihtiyacı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır(p=0,914).

Covid-19 aşısı açısından incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hastalarda Covid-19 aşısı olanlar %66,7 (n=30) olarak bulunmuşken Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda Covid-19 aşısı olan hastalar%69,7 (n=23) olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında Covid-19aşısı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır(p=0,777).

Tablo 10: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların Covid-19 enfeksiyonu geçirme durumuna göre tedaviye yanıt değerlendirmesi

		Covid-19 Geçirme (-) n (45)			Covid-19 Geçirme (+) n (33)			p
		Ort.		ss/n(%)	Ort.		ss/n(%)	
Ketoasidozdan Çıkış Süresi(saat)		32,7	±	17,0	34,2	±	14,5	0,387 [m]
Tedavi komplikasyonları	(-)	37		82,2%	29		87,9%	0,494 [X²]
	Beyin ödemi	2		4,4%	0		0%	
	Pulmoner ödem	1		2,2%	1		3%	
	Tromboemboli	5		11,2%	3		9,1%	
Mortalite	(-)	37		82,2%	31		93,9%	0,126 [X²]
	(+)	8		17,8%	2		6,1%	

[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test

Pandemi sonrası DKA tanısı alan hasta grubunda Covid-19 enfeksiyonu geçirme durumuna göre tedaviye yanıt değerlendirme Tablo 10' da gösterilmiştir.

Ketoasidozdan çıkış süresi Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen grupta ortalama 32,7± 17 olarak bulunmuşken Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda ise ortalama 34,3 ±

14,5 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında ketoasidozdan çıkış süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,387)

Tedavi komplikasyonları açısından incelendiğinde Covid-19 geçirmeyen hasta grubunda komplikasyon olmayan hasta sayısı %82,2 (n=37) olarak bulunmuşken bu oran Covid-19 geçiren hasta grubunda %87,9(n=29) olarak bulunmuştur. Tedavi komplikasyonları olan hastalar incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda beyin ödemi gelişen hasta sayısı %4,4(n=2) iken Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda bu oran %0 olarak saptanmıştır. Pulmoner ödem açısından incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda %2,2(n=1) hastada pulmoner ödem varken Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda bu oran %3 (n=1) olarak bulunmuştur. Tromboemboli faktörü incelendiğinde Covid-19enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda tromboemboli geçiren hasta sayısı%11,2(n=5) iken Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda bu sayı %9,1(n=3) olarak bulunmuştur. Tedavi komplikasyonları bakımından hastalar bu iki grup arasında incelendiğinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,494).

Mortalite açısından incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hasta grubunda mortalite sayısı %17,8 (n=8) iken Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda bu oran %6,1(n=2) olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,126).

Tablo 11: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların Covid-19 aşılanma durumuna göre kıyaslamalı demografik ve klinik özellikleri

		Covid-19 Aşısı (-) n=25				Covid-19 Aşısı (+) n=53			p
		Ort.		ss/n(%)		Ort.		ss/n(%)	
Yaş		51,2	±	19,7		45,4	±	18,7	0,268 [m]
Cinsiyet	Kadın	17		68,0%		22		41,5%	***0,029*** [X²]
	Erkek	8		32,0%		31		58,5%	
Diyabet Süresi		10,4	±	7,7		13,1	±	10,9	0,478 [m]
Diyabet Tip	Tip1	9		36,0%		28		52,8%	0,165 [X²]
	Tip2	16		64,0%		25		47,2%	
Kolaylaştırıcı Faktör	(-)	7		%28		18		%34	0,598 [X²]
	(+)	18		%72		35		%66	
Enfeksiyon		8		%32		19		%35,8	[X²]
	ÜSYE	1		%4		1		%1,8	0,426 [X²]
	Pnömoni	4		%16		6		%11,3	0,241 [X²]
	Covid-19 enf	1		%4		2		%3,7	0,436 [X²]
	Genitoüriner enf	1		%4		6		%11,3	***0,014*** [X²]
	Diyabetik ayak	1		%4		2		%3,7	0,462 [X²]
	Cilt enfeksiyonu	0		%0		2		%3,7	0,584 [X²]
Tedaviye uyumsuzluk		4		%16		7		%13,2	0,278 [X²]
Kardiyak nedenler		1		%4		1		%1,8	0,316 [X²]
SVO		1		%4		3		%5,6	0,452 [X²]
Diyabetojenik ilaç kullanımı		1		%4		1		%1,8	0,861 [X²]
Malignite		3		%12		3		%5,6	0,582 [X²]
Gebelik		0		%0		1		%1,8	0,475 [X²]
[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test									

*Kalın yazılan p değerleri istatistiksel olarak anlamlılığı belirtir.

Hastaların Covid-19 aşısı durumlarına göre demografik ve klinik özelliklerinin verileri Tablo 11' da verilmiştir.

Yaş incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta ortalama 51,2 ± 19,7 olarak bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta 45,4 ± 18,7 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmamıştır (0,268).
Cinsiyet incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta hastaların %68 i (n=17) kadın ve %32 si(n=8) erkek iken Covid-19 aşısı olan grupta %41,5 (n=22) hasta kadın ve %58,5 (n=31) erkek olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmuştur***(p=0,029)*.** Diyabet süresi incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta ortalama 10,4 ± 7,7 olarak bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta ise 13,1 ± 10,9 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında diyabet süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır(*p*=0,478). Kolaylaştırıcı faktör açısından incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta kolaylaştırıcı faktör bulunan hasta sayısı %72 (n=18) iken kolaylaştırıcı faktör bulunmayan hasta sayısı %28(n=7) olarak bulunmuştur. Covid-19 aşısı olan grupta kolaylaştırıcı faktör bulunan hasta sayısı %66 (n=35) iken kolaylaştırıcı faktör bulunmayan hasta sayısı %34(n=18) olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında kolaylaştırıcı faktör açısından anlamlı fark bulunmamıştır(*p*=0,598).

Kolaylaştırıcı faktör dağılımı incelendiğinde; Covid-19 aşısı olmayan grupta toplam %32 (n=8) hastada kolaylaştırıcı faktör olarak enfeksiyon bulunmuş olup enfeksiyon faktörleri arasında %4(n=1) ÜSYE, %16(n=4) pnömoni, %4 (n=1) Covid-19 enfeksiyonu, %4(n=1) genitoüriner enfeksiyon, %4 (n=1)diyabetik ayak görülmüş olup cilt enfeksiyonu görülmemiştir; Covid-19 aşısı olan grupta kolaylaştırıcı faktör olarak enfeksiyon mevcut olan hasta sayısı %35,8(n=19) olarak bulunurken bunların % 1,8(n=1) hastada ÜSYE , %11,3(n=6) pnömoni, %3,7(n=2) Covid-19 enfeksiyonu, %11,3(n=6) genitoüriner enfeksiyon, %^,7(n=2) diyabetik ayak ve %3,7(n=2) cilt enfeksiyonu bulunmuştur. Tedaviye uyumsuzluk incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta %16 (n=4) hastada tedaviye uyumsuzluk bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta %13,2(n=7) hastada tedaviye uyumsuzluk bulunmuştur. Kardiyak nedenler incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta %4(n=1) hastada kardiyak neden bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta %1,8(n=1) hastada kardiyak neden bulunmuştur. SVO incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta %4(n=1) hastada SVO bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta %5,6 (n=3) hastada SVO

bulunmuştur. Diyabetojenik ilaç kullanımı incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta %4(n=1) hastada diyabetojenik ilaç kullanımı bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta %1,8(n=1) hastada diyabetojenik ilaç kullanımı bulunmuştur. Malignite incelendiğinde %12 (n=3) hastada malignite bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta %5,6 (n=3) hastada malignite bulunmuştur. Gebelik incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta gebelik olan hasta bulunmazken Covid-19 aşısı olan grupta gebelik olan hasta sayısı %1,8 (n=1) olarak bulunmuştur.

Hastaların SGLT-2i kullanımları Covid-19 enfeksiyonuna karşı aşılanma durumlarına göre incelendiğinde; Covid-19 aşısı olmayan 25 hastadan 8'inin SGLT-2i kullandığı görülürken, Covid-19 aşısı olan 53 hastanın 8'inin SGLT-2i kullandığı görüldü. Yüzdesel olarak hesaplandığında aşılı olmayan grupta SGLT-2i kullanımı % 32 iken aşılı olan grupta bu oran %15 olarak hesaplandı.

Tablo 12: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların Covid-19 aşılanma durumuna göre klinik ve laboratuvar verileri

		Covid-19 Aşısı (-) n (25)				Covid-19 Aşısı (+) n (53)				p
		Ort.		ss/n(%)		Ort.		ss/n(%)		
Başvuru sayısı	(İlk)	16		64,0%		33		62,3%		0,882 $^{X^2}$
	(rekürren)	9		36,0%		20		37,7%		
Bilinç Durumu	Açık	16		64,0%		43		81,1%		0,100 $^{X^2}$
	Dalgalı	9		36,0%		10		18,9%		
Plazma Glukozu		501,3	±	225,9		494,5	±	199,4		0,893 ^{t}
C peptit		0,83	±	0,80		0,64	±	0,94		0,149 ^{m}
HbA1C		11,6	±	2,4		11,7	±	2,2		0,846 ^{t}
pH		7,20	±	0,13		7,22	±	0,11		0,499 ^{m}
HCO3		10,3	±	5,5		14,2	±	5,7		***0,005*** ^{t}
Anyon Açığı		16,6	±	7,0		15,1	±	8,5		0,096 ^{m}
Ketoasidoz Derecesi	Hafif	10		40,0%		27		50,9%		0,145 $^{X^2}$
	Orta	4		16,0%		14		26,4%		
	Ağır	11		44,0%		12		22,6%		
^{m} Mann-whitney u test / $^{X^2}$ Ki-kare test										

*Kalın yazılan p değerleri istatistiksel olarak anlamlılığı belirtir.

Covid-19 aşısına göre DKA tanılı hastaların klinik ve laboratuvar verileri Tablo 12' de verilmiştir.

Başvuru sayısı incelendiğinde ilk defa diyabetik ketoasidozla başvuran hastaların sayısı Covid-19 aşısı olmayanlarda %64 (n=16) ilen Covid-19 aşısı olanlarda bu sayı %62,3(n=33) olarak bulunmuştur; rekürren başvuran hasta sayısı Covid-19 aşısı olmayanlarda %36 (n=9) iken Covid-19 aşısı olanlarda %37,7 (n=20) olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında başvuru sayısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,882). Bilinç durumu incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayanlarda bilinç durumu açık olan %64 (n=16) hasta bulunurken Covid-19 aşısı olanlarda bu sayı%82(n=43) olarak bulunmuştur. Bilinci dalgalı olan hasta sayısı Covid-19 aşısı olmayan hasta grubunda %36 (n=9) iken Covid-19 aşısı olan hasta grubunda %18,9(n=10) olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında bilinç durumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,100). Plazma glukozu incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan hasta grubunda ortalama plazma glukozu 501,3 ± 225,9 olarak bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta ise 494,5 ± 199,4 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında plazma glukozu açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,893). C peptit incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayanlarda ortalama C peptit değeri 0,83 ± 0,8 olarak bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta 0,64 ± 0,94 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında c peptit açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,149) HbA1C incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayanlarda ortalama HbA1C 11,6 ± 2,4 olarak bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta ortalama 11,7 ± 2,2 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında HbA1C açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,846).

pH incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta ortalama pH 7,2 ± 0,13 olarak bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta ise ortalama 7,22 ± 0,11 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında pH açısından anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,499) HCO3 açısından incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta ortalama 10,3 ± 5,5 olarak bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta ortalama 14,2 ± 5,7 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında HCO3 açısından anlamlı fark bulunmuştur (p=0,005)

Anyon açığı açısından incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta ortalama 16,6 ± 7 olarak bulunurken Covid-19 aşısı olan grupta ortalama 15,1 ± 8,5 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında anyon açığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,096).

Ketoasidoz derecesi incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta %40(n=10) hastada hafif, %16(n=4) hastada orta, %44 (n=11) hastada ağır ketoasidoz bulunurken; Covid-19 aşısı olan grupta %50,9 (n=27) hastada hafif, %26,4 (n=14) hastada orta ve %22,6 (n=12)

hastada ağır ketoasidoz bulunmuş olup bu iki grup ketoasidoz açısından değerlendirildiğinde bulgularda anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,145)

Tablo 13: Pandemi sonrası DKA tanısı alan hastaların Covid-19 aşılanma durumuna göre tedaviye yanıt değerlendirmesi

		Covid -19 Aşısı (-) n (25)			Covid-19 Aşısı (+) n (53)			p
		Ort.		ss/n (%)	Ort.		ss/n(%)	
Ketoasidozdan Çıkış Süresi(saat)		31,4	±	12,9	34,2	±	17,1	0,348 [m]
Tedavi komplikasyonları	(-)	22		%88	44		%83	0,569 [X²]
	(+)	3		%12	9		%17	
	Beyin ödemi	2		%8	0		%0	
	Pulmoner ödem	0		%0	2		%3,7	
	Tromboemboli	1		%4	7		%13,2	
Mortalite	(-)	19		76,0%	49		92,5%	***0,043*** [X²]
	(+)	6		24,0%	4		7,5%	
[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test								

*Kalın yazılan p değerleri istatistiksel olarak anlamlılığı belirtir.

Covid-19 aşısına göre tedaviye yanıt değerlendirme verileri Tablo 13' te verilmiştir. Ketoasidozdan çıkış süresi açısından incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan grupta ortalama süre 31,4 ± 12,9 saat olarak bulunmuşken, bu ortalama Covid-19 aşısı olan grupta 34,2 ± 17,1 olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında ketoasidozdan çıkış açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0.348).

Tedavi komplikasyonları açısından incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan hasta grubunda toplam 25 hastanın %12'sinde(n=3) komplikasyon mevcuttu. Bu 3 hastanın %8 i(n=2) beyin ödemi, %4 ü(n=1) tromboemboli mevcuttu, pulmoner ödem Covid-19 aşısız grupta görülmedi. Covid-19 aşısı olan grupta ise toplam 53 hastanın %17'sinde(n=9)

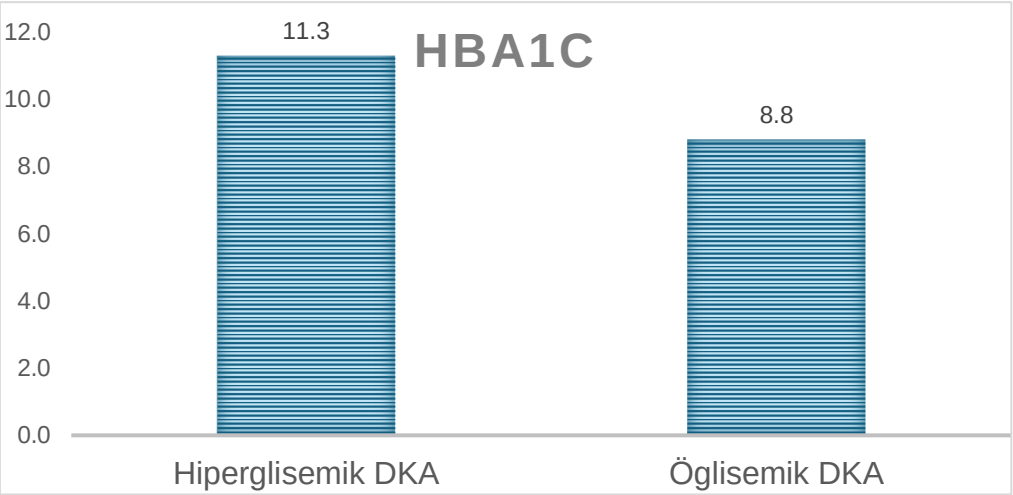
komplikasyon mevcuttu. Bu 9 hastanın içinde beyin ödemi görülen hasta yoktu, %3,7 sinde (n=2) pulmoner ödem, %13,2 sinde(n=7) tromboemboli mevcuttu.
Mortalite açısından incelendiğinde Covid-19 aşısı olmayan hasta grubunda mortalite görülen hasta sayısı %24 (n=6) iken Covid-19 aşısı olan hasta grubunda bu sayı %7,5 (n=4) olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında mortalite açısından değerlendirildiğinde Covid-19 aşısı olan grupta mortalite oranı Covid-19 aşısı olmayan gruptan anlamlı olarak düşük saptanmıştır(*p=0,043)*

Öglisemik hastalar ayrıca tüm hasta grubu içerinde incelendi. Toplam hasta grubu içerisinde 15 hastada öglisemik diyabetik ketoasidoz tanısı almış olarak bulundu. Bu hastaların öglisemik DKA sebepleri arasında 13'ü SGLT-2İ kullanımına bağlı, 1'i alkol kullanımına bağlı, 1'i gebeliğe bağlı olarak görüldü.

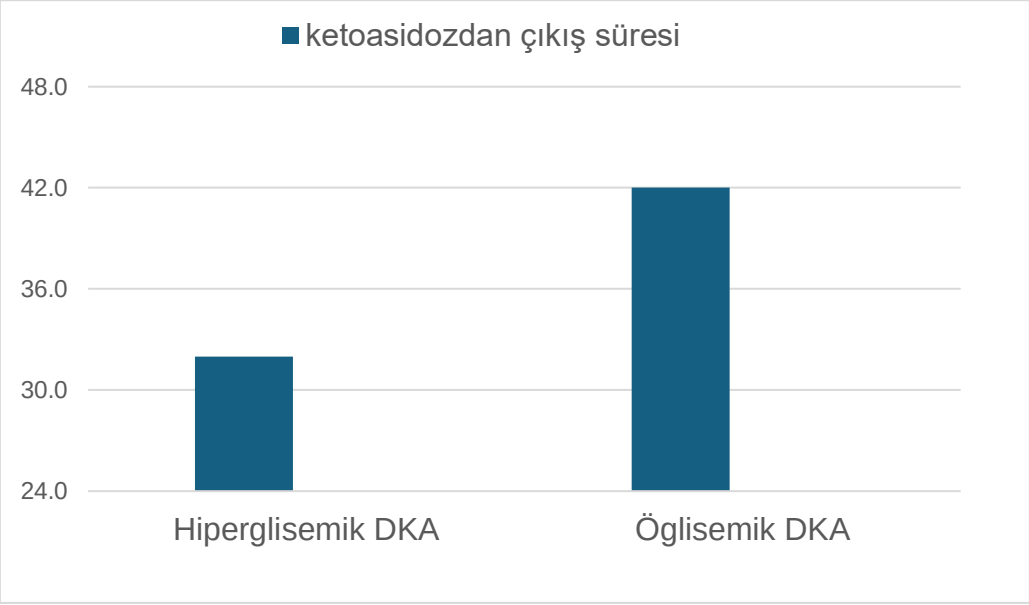
Şekil 4: Öglisemik DKA sebepleri

Öglisemik DKA nedenleri	Hasta sayısı (n=15)
SGLT-2İ kullanımı	13
Alkol	1
Gebelik	1

Öglisemik DKA tanısı alan 15 hastanın 13 tanesi SGLT-2İ kullanmaktadır. 13 hastanın 12 tanesi empagliflozin kullanırken sadece 1 tanesi dapagliflozin kullanmaktadır. Öglisemik DKA tanısı alan hastaların diyabetik ketoasidozdan çıkış süresi 42 saat olarak görülmüştür. Hiperglisemik DKA'lı hastalarda bakıldığı zaman bu süre 32 saat olarak görülmüş olup daha kısadır. Öglisemik DKA tanısı almış hastaların 13 tanesi tip 2 DM 2 tanesi tip 1 DM hastasıdır. Bu grubun HbA1c ortalaması 8,8 olarak görüldü. Hiperglisemik grupta ise 11,3 olarak görüldü. Öglisemik DKA ile gelen hastaların yaş ortalaması 55, diyabet yaşı ortalaması 10, geliş plazma glukozu ortalaması 190, C peptit ortalaması 0,91 olarak bulunmuştur. Bütün hasta grubunda SGLT-2İ kullanan hastalara bakıldığında toplam sayı 19 olarak bulundu. Bu hastaların 6'sı hiperglisemik, 13'ü öglisemik olarak görüldü.



Şekil 5: hiperglisemik hastalar ile öglisemik hastaların HbA1c kıyaslanması

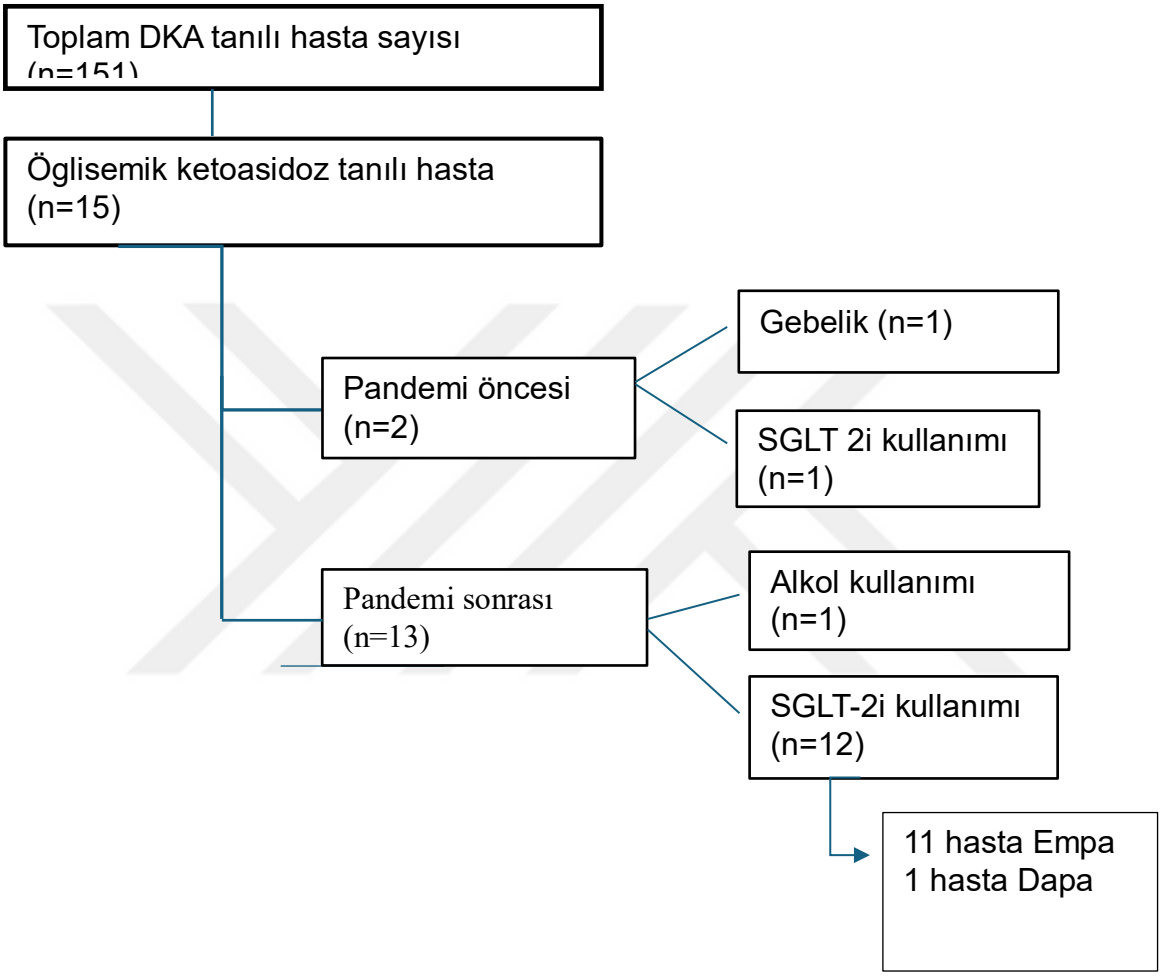


Şekil 6: Hiperglisemik hastalar ile öglisemik hastaların ketoasidozdan çıkış sürelerinin gösterilmesi

Tablo 14: Öglisemik diyabetik ketoasidozlu hastaların verileri (n=15)

		Ort. ± SS /n (%)
Yaş		55,0 ± 14,03
Diyabet Yaşı		10,0
SGLT-2İ kullanım	Empagliflozin	12 (%80)
	Dapagliflozin	1(%6,6)
	(-)	2(%13,3)
Ketoasidozdan çıkış süresi(saat)		42 ± 26,4
Diyabet Tip	Tip1	2 (%13,3)
	Tip2	13 (%86,6)
Başvuru plazma glukozu		190,0 ± 37,9
C Peptit		0,91 ±. 0,87
HbA1C		8,8 ± 1,6

Şekil 7: Öglisemik DKA tanılı hastalar



5.TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada DKA tanısı alan hastaları Covid-19 pandemisi öncesi ve pandemi sonrası olarak inceledik. Çalışma grupları pandemi öncesi ve sonrası dönem olarak ikiye ayrıldığında HbA1C değerleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı saptandı.Ayrıca bu gruplar arasında DKA gelişimini kolaylaştırıcı faktör olarak pnömoni, diyabet tipi ve cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı saptanan parametreler olduğu görüldü. Hastaların Covid-19 enfeksiyonunu geçirme durumlarına göre incelediğimizde DKA gelişimi kolaylaştırıcı faktörlerden genitoüriner enfeksiyonlar ve kardiyak sebepler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı görüldü. Hastaların Covid-19 aşı durumlarına göre incelendiğinde ise mortalite; DKA gelişimini kolaylaştırıcı faktörlerden ise genitoüriner enfeksiyonlar, bikarbonat düzeyi ve cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olarak saptandı.

Hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında pandemi sonrasındaki grupta erkek /kadın oranında pandemi öncesindeki gruba göre anlamlı derecede artış görüldü(*p*=0,033) Alhumaid S. ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında pandemi sonrası DKA'li hasta grubunda pandemi öncesi gruba göre erkek cinsiyette anlamlı artış görülmüş olup DKA'da görülen erkek cinsiyetin fazlalığının, öncelikle çalışma dahil edilme kriterlerindeki ve popülasyon yaş gruplarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmüşler. Bu veri bizim çalışmamızdaki bulguları destekler niteliktedir(114). Bu bulguya yol açan sebebi erkek hastaların kadın hastalara göre pandemik kapanma döneminde medikal tedavilerini daha sık aksatmış olabileceklerine ve hareketsiz yaşamın erkekler üzerinde daha yıkıcı etkileri olduğu hipotezine bağlayabiliriz.

Çalışmamızda pandemi öncesi ve pandemi sonrası hastaların diyabet tipleri açısından incelendiğinde pandemi sonrasındaki hasta grubunda tip 2 DM/ tip 1 DM oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(*p*=0,023) Shrama A. ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada pandemi öncesi ve pandemi sonrası hasta grupları kıyaslanmış ve pandemi sonrasında tip 2 DM tanılı hastalarda DKA sıklığında artış olduğu gösterilmiştir(115).Literatürdeki veriler çalışmamızdaki bulguları desteklediği görülmüştür. Bunun sebebi olarak da takipli olan tip 1 DM 'li hastaların kendi merkezimizdeki özellikle diyabet hemşirelerimiz tarafından pandemik kapanma döneminde bile online yöntemlerle takip edilmesi ve hastaların ilaçsız kalmamaları DKA gelişimi riskinde görece olarak tip 2 DM tanılı hastalara göre bir düşüşe sebep olabileceğini gösterebiliriz. Hayat tarzı ve davranış değişiklikleri glisemiyi etkiler ve metabolik dekompanzasyonu indüklediğinden pandemi süresince fiziksel aktivitede azalma, kilo artışı, sosyal izolasyon ile rutin kontrollere gidilmemesinin yeni tanı tip 2 diyabet oranları ve tip 2 DM tanılı hastalarda DKA gelişme riskinde artışa yol açmasının sebepleri arasında gösterilebilir.

Bu çalışmada pandemi öncesi ve pandemi sonrası hasta gruplarında diyabetik ketoasidoz gelişiminin kolaylaştırıcı faktörler incelendi ve pandemi sonrasın grupta enfeksiyon faktörlerinin özellikle de pnömoninin pandemi öncesine göre DKA açısından kolaylaştırıcı faktör olarak istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu belirlendi(p=0,028). Literatürde pandemi öncesi ve pandemi sonrası DKA'lı hastalarda kolaylaştırıcı faktörlerin incelendiği bir çalışma olmayıp genel DKA popülasyonunda yapılan çalışmalarda kolaylaştırıcı faktörler açısından en sık görülen enfektif faktörler pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları(İYE) olarak kabul görmüştür(116). Covid-19 pandemi döneminde pnömoni görülme sıklığında normal popülasyonda da artış yaşanmıştır(117).

Çalışmamızda iki hasta grubu arasında laboratuvar değerleri kıyaslandığında HbA1C değeri pandemi sonrası grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p=0,009) Bununla ilgili literatür incelendiğinde Sharma A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pandemi öncesi ve pandemi sonrası DKA'lı hasta grupları kıyaslanmış ve pandemi sonrası grupta HbA1C'nin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı belirlenmiştir (115). COVID-19 enfeksiyonu sonrası T2DM tanısı alma olasılığının artması, bu hastalara sağlanan bakımda pandemi sebebiyle meydana gelen aksamaya bağlı olabileceğini düşünmüşler.

Diğer bir çalışma olan Holland D. ve arkadaşlarının çalışmasında da literatürle ve bizim çalışma bulgularımızla uyumlu olacak şekilde pandemi sonrasında hastaların HbA1C değerlerinde yükselme olduğu gösterilmiştir(118).

DKA ile başvuran hastalar pandemi sonrasında Covid-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen olarak 2 gruba ayrılarak demografik, biyokimyasal, klinik ve tedaviye yanıt açısından değerlendirildi. Covid-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen her iki grupta hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabet tipi açısından anlamlı fark görülmedi. Hastaların DKA açısından kolaylaştırıcı faktörleri incelendiğinde Covid-19 enfeksiyonu geçiren grupta geçirmeyen gruba göre genitoüriner enfeksiyonlarda anlamlı yükseklik olduğu saptandı (*p*=0,042). Literatürde SGLT-2i kullanımının genitoüriner enfeksiyon riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur(119). Bu nedenle her iki grupta SGLT-2i kullanım sıklıkları da incelendi ve benzer oranlarda kullanım sıklığı olduğu görüldü. Literatürde ayrıca diyabetik ketoasidozla başvuran hastalarda kolaylaştırıcı enfeksiyon faktörleri arasında pnömoni ve İYE görülmektedir(120,121) Aynı şekilde pandemi sonrası dönemde Covid-19 aşısı olan ve olmayan hastaları incelediğimizde de DKA ya yönelimi kolaylaştıran enfeksiyon faktörleri arasında iki grup arasında Covid-19 aşısı olanlarda genitoüriner enfeksiyon sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır(*p*=0,014). Literatürde DKA'lı hastalarda Covid-19 aşısı olan ya da olmayan hasta gruplarını içerecek şekilde verisi olan çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple konuyla ilgili çalışma sayısı arttıkça daha anlamlı ve yol gösterici sonuçlar elde edilebilir. Covid-19 enfeksiyonu geçirip geçirmeme ayrımı yapılarak DKA kolaylaştırıcı faktörleri tam anlamıyla inceleyen bir çalışma literatürde olmaması nedeniyle hangi mekanizma ile bu sonuca neden olduğu konusunda net bir veri bulunmamaktadır. Pandemi sonrasında glisemik kontrolün kötüleşmesi, buna bağlı idrarda glukoz atılımının artması ve/veya hastaların genital hijyenine daha az dikkat etmesi gibi hipotezler bu bulgumuz ile ilişkilendirilebilinir. Bu konuyla ilgili çalışmalar arttıkça perspektifimiz genişleyecektir.

Covid-19 enfeksiyonu geçiren hasta grubunda geçirmeyen gruba göre DKA gelişimini kolaylaştırıcı faktörlerden biri olan kardiyak hastalık sıklığında anlamlı

derecede yükseklik saptandı(p=0,036) Pasquel f ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pandemi sonrası dönemde DKA'lı hastalar Covid-19 geçiren ve geçirmeyen olarak iki gruba ayrılmış ve Covid-19 geçiren grupta geçirmeyen gruba göre DKA gelişimini kolaylaştıran faktörler arasında kardiyovasküler sebeplerin daha fazla olduğu bulunmuştur(122) . Yapılan genel çalışmalarda (diyabet ayrımı yapılmaksızın alınan hastalarda) Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda kardiyak yan etkiler görülmüştür(123,124). Bu görülen kardiyovasküler durumlar DM tanılı hastalarda DKA'ya gidişi kolaylaştırabileceği kanısına varılabilinir.

Çalışmamızdaki DKA'lı hastaları pandemi sonrasında Covid-19 aşısı olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayırarak inceledik. Bu incelememizde öncelikle demografik planda bakıldığında Covid-19 aşısı olan erkeklerin oranı Covid -19 aşısı olmayan erkeklerin oranından anlamlı derecede yüksek saptandı(p=0,029). Joob B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda Covid-19 aşısı sonrasında DKA gelişimi incelenmiş ve erkek cinsiyette DKA gelişiminin kadın cinsiyete oranla daha fazla olduğu görülmüştür(125). Bu durumu diyabetik ketoasidozun normal populasyondaki sıklığında olduğu gibi erkeklerde daha fazla olduğununa bağlı düşünmüşler. Biz ise bu sonucu pandemi sonrası dönemde de erkeklerin iş hayatında daha aktif olması ve gün içinde toplum içinde daha fazla vakit geçirmeleri nedeniyle daha fazla aşılanmış olabilecekleri şeklinde yorumlamaktayız.

DKA'lı hastalarda mortalite oranlarına bakıldığında çalışmamızda pandemi öncesi hasta grubunda mortalite oranı %16,4 iken pandemi sonrası grupta %12,8 olarak bulunmuş olup istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır. Covid-19 aşısı durumuna göre incelendiğinde aşısı olmayan grupta olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şeklide daha yüksek oranda mortalite görülmüştür(p=0,043). Covid-19 enfeksiyonuna karşı aşılamanın DKA mevcut olan hastalarda pandemi döneminde mortaliteyi azalttığı çalışmamızda gösterilmiştir. Literatür incelendiğinde Pasquel F. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DKA'lı hastalar pandemi öncesi ve pandemi sonrası olarak incelenmiş ve pandemi sonrası hasta grubunda mortalite oranı daha

yüksek saptanmış(122). Bu duruma katkıda bulunan faktörler arasında obezite ve daha ciddi bir stres durumu (daha yüksek insülin gereksinimlerinin olduğu gibi vb.) yer alabileceğini düşünmüşler. Pandemi sonrası dönemde DKA mevcut olan hastalarda mortalite anlamlı yüksek değildi. Bunun sebepleri verisel anlamda rastlantısal olabileceği gibi hastaların pandemi döneminde metabolik rahatsızlıklarıyla ilgili farkındalıklarının artması, toplumun bu dönemde bilinçlenmesi gibi hasta bazlı nedenler olarak sıralanabilir. Ayrıca gerek bizim kliniğimizdeki gerek diğer kliniklerdeki sağlık personellerinin hastaları daha yakın takip etmesi, olumsuz sonuçlanabilecek durumların daha erken ve hızlıca fark edilmesine sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda, Covid-19 aşısı olan ya da olmayan DKA'lı hastaların klinik ve laboratuvar verileri incelendi. Literatürde Covid-19 aşısı olan ya da olmayan hastaların DKA ya sahip olma durumlarını inceleyen çalışmalar nadir olmakla beraber Albedaiwi F. ve arkadaşlarının yaptığı 49 DKA'lı hastayı içeren bir çalışmada Covid-19 aşısı olan ve olmayan DKA'lı hasta grupları incelenmiş; pH, HCO3 ve HbA1C parametrelerine bakılmıştır. pH değerleri incelendiğinde Covid-19 aşısı olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede pH yüksek saptanmıştır (126). HCO3 açısından incelendiğinde Covid-19 aşısı olan hastalarda olmayan hastalara göre oransal olarak HCO3 yüksek olmakla beraber istatistiksel planda anlamlı fark göstermemiştir. HbA1C perspektifinden bakıldığında ise Covid-19 aşısı olmayan DKA lı hastalarda Covid-19 aşısı olanlara göre sayısal olarak daha yüksek HbA1C ortalaması görülmüştür (11,4'e13,3), fakat istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise pH ve HbA1C açısından bakıldığında Covid-19 aşısı olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HCO3 açısından baktığımızda ise Covid-19 aşısı olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,005). Çalışmamızın verileri ve bu konudaki kısıtlı literatürü değerlendirdiğimizde Covid-19 aşısının metabolik süreçler açısından DKA' nın şiddetinin daha düşük seyretmesine faydası olduğu söylenebilir. Literatürde Covid-19 aşısı ve DKA ilişkisini inceleyen bir adet çalışma görülmüş olup(125) , Covid-19 aşısı ve diyabet ilişkisini araştıran çalışmaları inceleyen sistematik bir incelemede

Covid-19 aşılaması sonrası daha yüksek kan şekeri ve yeni başlangıçlı diyabet ortaya çıkabileceği gösterilmiş(110). Mevcut çalışmalar konunun aydınlatılması açısından yetersizdir; bu nedenle daha fazla çalışmaya ve daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

DKA'lı hastalar aşı durumlarına göre incelendiğinde SGLT-2i kullanım oranlarına bakıldığında aşı olmayan hastalarda oran %32 iken aşısı olan grupta bu oran %15 olarak saptandı. Literatürde spesifik olarak Covid-19 aşısı sonrası genitoüriner sistem enfeksiyonlarını araştıran bir çalışma bulunamadı, Covid-19 aşılamasının ürolojik yan etkilerini araştıran bir çalışmada aşılama sonrası İYE vakaları bildirilmiştir(127). Beklenilenin aksine SGLT-2i kullanımı düşük olan hastalarda genitoüriner enfeksiyonun fazla çıkması ise bununla ilgili bir çalışma olmamakla birlikte aşının olası koruyucu etkisiyle ilişkilendirilebilinir. Bu konuyla ilgili geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gera S. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada DKA ile başvuran hastaların ketoasidoz dereceleri hafif-orta ve ağır olacak şekilde gruplandırılarak pandemi öncesi ve pandemi sonrası olarak incelenmiş, pandemi sonrası olan hastalarda pandemi öncesine göre orta -ağır ketoasidoz vakaları hafif-orta vakalara göre oransal olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır(128) Bizim çalışmamızda pandemi öncesi ve sonrası olacak şekilde hastalar 2 gruba ayrıldığında gruplar arasında ketoasidoz derecelerine anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda pandemi öncesi ve sonrası hasta gruplarında YBÜ takibi gereken hasta sayısında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgumuzdan farklı olarak, bir çalışmada pandemi sonrasında DKA hastalarında daha yüksek yatış oranları olduğu belirtilmiştir(129). Hastanemizde YBÜ yatak sayısının sınırlı olması nedeniyle, pandemi süresince DKA tanılı hastaların YBÜ yatış endikasyonları sıkılaştırılmış olup bu durumu çalışmamızdaki bu bulgu ile ilişkilendirebiliriz. Benzer şekilde bir çalışmada, Covid-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen hastalarda YBÜ ihtiyacı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (130). Aynı çalışmada, bizim

çalışmamızın diğer bulgularıyla da benzer şekilde, bu gruplar arasında diyabetik ketoasidozdan çıkış süresi, mortalite ve rekürren başvuru oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalar geçirmeyen hastalarla kıyaslandığında bilinç durumu, HbA1C, c peptit, pH, HCO3, ketoasidoz şiddeti açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Ordooei M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DKA'lı hastalar Covid geçiren ve geçirmeyen olarak iki grupta incelenmiş; hastaların bilinç durumu, ketoasidoz şiddeti, pH açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (131). HbA1c açısından incelendiğinde bizim çalışmamızda Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarla geçirmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Literatüre baktığımızda bir çalışmada DKA'lı hastalar Covid-19 enfeksiyonu geçirip geçirmemelerine göre iki gruba ayrılmış ve Covid-19 enfeksiyonu geçiren grupla geçirmeyen grup arasında HbA1c açısından anlamlı fark bulunmamıştır (132) .Rapor edilen bu veriler bizim çalışmamızla örtüşmekte ve istatistiksel anlamda desteklemektedir.

Literatürde öglisemik diyabetik ketoasidozlarla (n=44) hiperglisemik diyabetik ketoasidozlu hastaların (n=585) dahil edildiği bir çalışmada hastaların serum belirteç değerleri ve demografik özellikleri, insülin infüzyonuyla ilgili verileri incelenmiştir. Öglisemik hastalarda başvuru sırasında daha yüksek pH ve bikarbonat ve daha düşük anyon açığı ile hiperglisemik hastalara kıyasla daha hafif DKA olduğunu ve öglisemik hastalarda ortalama IV insülin infüzyon süresinin daha kısa olduğunu gözlemlenmiştir (13,5'e 19,5 saat). Öglisemik DKA'lı hastalarda hiperglisemik DKA hastalarına göre hastanede total kalış süresinin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir (2,2 güne karşı 3,9 gün) ve iki hasta grubu arasında hastane mortalitesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (133).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli yürütülmüş olup retrospektif incelemeye dayanmaktadır. Hastaların tetkik edilen değerleri hastane sistemi ve e nabız tabanından elde edildiğinden, hastalar ile ilgili bilgiler epikrizlerden elde edilmiştir ve DKA ile başvuran hastaların elektronik sisteme aktarılmayan verileri epikrizleri yazan kişilere bağlı olması sebebiyle verilerde

eksiklikler bulunmaktadır. Hastaların hastaneye başvuru sırasında alınan anamnezlerinde kullandıkları ilaçlar sorgulanmakta ve not edilmektedir. DKA tanısı ile başvuran ve SGLT-2i kullanan 19 hasta bulunmakta ve bu hastaların 13'ünde öglisemik diyabetik ketoasidoz saptanmış olup oransal olarak yüksek gözükmekle beraber gerçeği yansıtmadığını düşünmekteyiz. Bu durumun iki sebebi olabilir. Birincisi öglisemik diyabetik ketoasidoz saptanan hastaların hastane başvurusu öncesinde insülin uygulayıp uygulamadıklarının bilinmemesidir. İkincisi ise SGLT-2i kullanan hasta sayısı muhtemelen daha fazla olup veri eksikliği sebebiyle gerçek sayıya ulaşılamamış olunabilir. Bu olası etkenler sırasıyla, olduğundan daha fazla öglisemik DKA tanısı konulmasına ya da SGLT-2i kullanan hasta sayısının olduğundan daha düşük bulunmasına yol açabilmektedir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda diyabetik ketoasidozun kolaylaştırıcı faktörleri, klinik ve laboratuvar verileri, tedaviye yanıt durumları, ketoasidozdan çıkış süresi, Covid-19 pandemisinin ve aşılama durumunun etkileri, mortalite üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık. Kesitsel hasta grubumuzda öglisemik diyabetik ketoasidoz tanısı alan hasta oranımızı saptamak, bu hastalarda SGLT-2i kullanımının etkili olup olmadığını göstermek hedeflenmiştir.

DKA tanılı pandemi sonrası gruptaki hastalarda HbA1C , erkek cinsiyet oranı ve DKA kolaylaştırıcı faktörlerinden pnömoni pandemi öncesi gruba göre anlamlı derecede yüksek görüldü. Mortalite ve komplikasyon oranlarımızın literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Covid-19 pandemisinin mortalite üzerine etkisi olmadığını ancak mortalite ile sonuçlanan hastalar incelendiğinde Covid-19 aşılı hastalarda mortalitenin daha düşük olduğunu saptadık.
Sonuç olarak pandeminin DKA gelişimi, ketoasidoz yönetimi, tedavisi, tedavi komplikasyonları üzerine olumsuz etkileri olmadığını gösterdik, bunun sebepleri olarak merkezimizin gelişmiş bir merkez olması, diyabet hemşirelerinin pandemi sırasında önceki dönem gibi hasta takiplerine devam etmesi, eğitimli diyabet ekibinin olması , pandemi süresinde online yöntemlerle eğitimlerin devam etmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli yürütülmüş olup retrospektif incelemeye dayanmaktadır. Hastaların tetkik edilen değerleri ve hastalar ile ilgili bilgiler hastane sistemi, e nabız tabanı ve özellikle epikrizlerden elde edildiğinden DKA ile başvuran hastaların elektronik sisteme aktarılmayan verileri epikrizleri yazan kişilere bağlı olması sebebiyle verilerde eksiklikler olabilmektedir. Pandeminin diyabet ve DKA üzerindeki olumsuz etkilerini daha iyi anlamak ve bu hastalıkların yönetimini optimize edebilmek adına daha fazla merkezden, daha geniş hasta grupları ile yapılacak güncel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmaların literatüre daha fazla katkı sağlayarak COVID-19 ve diyabet ilişkisi hakkında daha kapsamlı bir bilgi birikimi oluşturacağı düşünmekteyiz.

7.ÖZET

Amaç: Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki kusurların neden olduğu kronik hiperglisemi ile karakterize kronik geniş spektrumlu metabolik bir bozukluktur. Hastalığın akut ve kronik komplikasyon riskini azaltmak için hastaların ve tıbbi destek sağlayan ekibin eğitimi hastalığın yönetiminde çok önemli yer tutar. Diyabetik ketoasidoz diyabet hastalığının en önemli acil durumlarından biridir. Çalışmamızda Diyabetik Ketoasidoz ile hastanemize başvuran hastaları Covid-19 pandemisi öncesi ve sonrası olacak şekilde gruplandırarak DKA gelişiminde rol oynayan faktörler, hastaların DKA ile başvuru sıklığı, DKA sebebiyle verilen tedavinin sonlandırılma süresi, DKA ile yatırılan hastaların Covid-19 pandemisi ile ilgili özellikleri (aşı durumları, enfeksiyonu geçirip geçirmemeleri vb.), DKA şiddetleri, hastaların diyabet tipleri ve DKA sebepli mortalite gibi durumları incelemeyi amaçladık. Ayrıca Covid-19 geçirme ve aşı öykülerinin ketoasidoz ve seyri ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve yöntem: 01.01.2016-31.12.2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servis ve polikliniklerine başvurmuş, Endokrinoloji ve Metabolizma bilim dalı servisinde tedavi edilen DKA olguları dahil edildi. Hastane Nucleus sistemi üzerinden alınan verilerde, belirtilen tarihlerde yatırılan 2673 hasta tarandı. Çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayan 151 hasta çalışmaya dahil edildi. Ülkemizde ilk Covid-19 vakasının görüldüğü tarih 11.03.2020 olması sebebiyle 01.01.2016-10.03.2020 Covid-19 pandemi öncesi ve 11.03.2020-31.12.2023 Covid-19 pandemi dönemi ve sonrası olarak belirlendi Pandemi öncesi ve sonrası tanı alan tüm olguların demografik özellikleri, ortalama hastanede yatış süreleri, DKA'dan çıkış süreleri, klinik özellikleri, komorbidite durumları, mortalite oranları, YBÜ sevk durumları, presipite edici faktörler, tetkik ve tedavi ret oranları, komplikasyon özellikleri, laboratuvar verileri, DKA şiddeti (hafifi, orta ve ciddi DKA) ve sonlanım durumları (tedavi ret veya taburcu) karşılaştırıldı.

Bulgular: 2673 hasta tarandı, 151 hasta çalışmaya dahil edildi,151 hastanın 73'ü (%48) pandemi öncesi, 88'i (%52) pandemi sonrasında tanı alan hastalardı. Olguların 88'i (%58,3) kadın ,63'ü (%41,7) erkek; yaş ortalaması 48,5±18,8 yıl olarak saptandı. Hastaların 85'ini (%56,3) tip 1 diyabetli hastalar, 66'sını (%43,7) tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktaydı. En sık görülen DKA kolaylaştırıcı faktörü %27,2 (n=41) ile enfeksiyondu ve enfeksiyon grubu içerisinde de en sık neden pnömoni olarak görüldü. Pandemi sonrası dönemde DKA vakalarında pandemi öncesine göre erkek cinsiyette anlamlı yüksek saptandı(p=0,033). Pandemi sonrasındaki tip 2 diyabetli hastaların oranı pandemi öncesindeki orana göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (*p*=0,023). Pandemi sonrasındaki hastalarda pandemi öncesi gruba göre kolaylaştırıcı faktör olarak pnömonide anlamlı artış saptanmıştır (*p*=0,028). Pandemi sonrasındaki hasta grubunda pandemi öncesine göre pandemi sonrası lehine HbA1C değerinde artış anlamlı bulunmuştur(*p*=0,009). Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hastalarda Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalara göre DKA gelişiminde kolaylaştırıcı faktörler arasında genitoüriner enfeksiyonlarda anlamlı yükseklik saptanmıştır(p=0,042). Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen hastalara göre DKA gelişiminde kolaylaştırıcı faktörler arasında kardiyak nedenlerde anlamlı yükseklik bulunmuştur(p=0,036). Covid-19 aşısı olan hasta grubunda Covid-19 aşısı olmayan gruba göre mortalite oranı anlamlı olarak düşük saptanmıştır(*p=0,043)*

Sonuç: Covid-19 pandemisinin diyabet üzerindeki olumsuz etkilerinin ve enfeksiyona karşı aşılanmanın öneminin ortaya konduğu bu çalışmamızda, pandeminin multisistemik etkileri olmakla beraber kontrolsüz diyabet belirteci olan HbA1c gibi parametreleri yükselttiği, DKA gelişimini kolaylaştırabilecek enfektif ve kardiyak hadise gelişimini kolaylaştırdığı, DKA şiddeti üzerinde klinik ve biyokimyasal olumsuz etkilerinin olduğu, özellikle erkek cinsiyetin pandemi döneminde DKA açısından daha fazla etkilendiği, Covid-19 enfeksiyonuna karşı aşılamanın mortaliteyi azalttığını gösterdik. Daha fazla merkezden daha fazla hasta ile yapılacak olan çalışmalar literatüre bu konu hakkında daha çok katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabetes Mellitus, Diyabetik Ketoasidoz, Covid-19 enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: Diabetes mellitus (DM) is a chronic broad-spectrum metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia caused by defects in insulin secretion, insulin action or both. To reduce the risk of acute and chronic complications of the disease, education of patients and the medical support team is crucial in the management of the disease. Diabetic ketoacidosis is one of the most important emergencies of diabetes. In our study, we grouped the patients admitted to our hospital with diabetic ketoacidosis before and after the Covid-19 pandemic and analyzed the factors that play a role in the development of DKA, the frequency of admission of patients with DKA, the duration of the termination of the treatment given due to DKA, the characteristics of patients hospitalized with DKA related to the Covid-19 pandemic (vaccination status, whether they had the infection, etc.), the severity of DKA, the severity of DKA, and the characteristics of patients hospitalized with DKA. We also aimed to investigate the relationship between Covid-19 exposure and vaccination history with ketoacidosis and its course.

Materials and Methods: Between 01.01.2016 and 31.12.2023, DKA cases admitted to the emergency department and outpatient clinics of Kocaeli University Faculty of Medicine Hospital and treated in the department of Endocrinology and Metabolism were included. In the data obtained through the hospital Nucleus system, 2673 patients hospitalized on the specified dates were screened. A total of 151 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Since the date of the first Covid-19 case in our country was 11.03.2020, 01.01.2016-10.03.2020 Covid-19 pre-pandemic and 11.03.2020-31.12. 2023 Covid-19 pandemic period and post-pandemic period. Demographic characteristics, mean duration of hospitalization, duration of recovery from DKA, clinical characteristics, comorbidity status,

mortality rates, ICU referral status, precipitating factors, examination and treatment rejection rates, complication characteristics, laboratory data, DKA severity (mild, moderate and severe DKA) and outcome status (treatment refusal or discharge) of all cases diagnosed before and after the pandemic were compared.

Results: 2673 patients were screened, 151 patients were included in the study, 73 (48%) of 151 patients were diagnosed before the pandemic and 88 (52%) were diagnosed after the pandemic. Of the patients, 88 (58.3%) were female and 63 (41.7%) were male, with a mean age of 48.5±18.8 years. Of the patients, 85 (56.3%) were type 1 diabetics and 66 (43.7%) were type 2 diabetics. The most common facilitating factor of DKA was infection with 27.2% (n=41) and the most common cause within the infection group was pneumonia. In the post-pandemic period, DKA cases were significantly higher in the male gender compared to the pre-pandemic period (p=0.033). The proportion of patients with type 2 diabetes after the pandemic was significantly higher than before the pandemic (p=0.023). There was a significant increase in pneumonia as a facilitating factor in post-pandemic patients compared to the pre-pandemic group (p=0,028). In the post-pandemic patient group, a significant increase in HbA1C value was found in favor of the post-pandemic group compared to the pre-pandemic group (p=0.009). A significant increase was found in genitourinary infections among the facilitating factors in the development of DKA in patients who did not have Covid-19 infection compared to patients who had Covid-19 infection (p=0.042). Cardiac causes were found to be significantly higher among the facilitating factors in the development of DKA in patients with Covid-19 infection compared to patients without Covid-19 infection(p=0,036).The mortality rate was significantly lower in the patient group with Covid-19 vaccine compared to the group without Covid-19 vaccine(p=0,043).

Conclusion: In this study, in which the negative effects of the Covid-19 pandemic on diabetes and the importance of vaccination against infection were revealed, we showed that the pandemic has multisystemic effects, increases parameters such as HbA1c, which is a marker of uncontrolled diabetes, facilitates the development of

infective and cardiac events that may facilitate the development of DKA, has clinical and biochemical negative effects on the severity of DKA, especially the male gender is more affected in terms of DKA during the pandemic period, and vaccination against Covid-19 infection reduces mortality. It is thought that studies to be conducted with more patients from more centers may contribute more to the literature on this subject.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Ketoacidosis, Covid-19 infection

8.KAYNAKÇA

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 May 11];19(Suppl 27):7. Available from: /pmc/articles/PMC7521365/
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jul [cited 2024 May 11];32(7):1335. Available from: /pmc/articles/PMC2699725/
3. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. Arch Dis Child [Internet]. 1999 [cited 2024 May 11];81(4):318. Available from: /pmc/articles/PMC1718106/?report=abstract
4. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2000 [cited 2024 May 11];29(4):657–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149156/
5. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 May 11];45(Supplement_1):S17–38. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc22-S002
6. TEMD Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu. [cited 2024 Jul 18]; Available from: www.bayt.com.tr
7. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. The Lancet [Internet]. 1994 Feb 5 [cited 2024 May 11];343(8893):327–9. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673694911649/fulltext
8. Diabetes Risk Factors | CDC [Internet]. [cited 2024 May 11]. Available from: https://www.cdc.gov/diabetes/basics/risk-factors.html

9. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Med Clin North Am [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 May 11];101(3):587. Available from: /pmc/articles/PMC6535398/
10. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [cited 2024 May 11]; Available from: www.bayt.com.tr
11. Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 May 11];5(5):321–3. Available from: http://www.thelancet.com/article/S2213858717300931/fulltext
12. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in Hospital Admission for Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes in England, 1998–2013: A Retrospective Cohort Study. Diabetes Care [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 May 11];41(9):1870–7. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc17-1583
13. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. Diabetologia [Internet]. 2012 Nov [cited 2024 May 11];55(11):2878. Available from: /pmc/articles/PMC3464389/
14. Umpierrez GE. Ketosis-Prone Type 2 DiabetesTime to revise the classification of diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2024 May 11];29(12):2755–7. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc06-1870
15. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jun [cited 2024 May 11];32(6):1119. Available from: /pmc/articles/PMC2681039/
16. Dhatariya KK, Nunney I, Higgins K, Sampson MJ, Iceton G. National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014.

Diabetic Medicine [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 May 11];33(2):252–60. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dme.12875

17. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. BMC Public Health [Internet]. 2015 [cited 2024 May 11];15(1). Available from: /pmc/articles/PMC4381393/
18. Li J, Yang D, Yan J, Huang B, Zhang Y, Weng J. Secondary diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia in patients with established type 1 diabetes mellitus in China: a multicentre registration study. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2014 [cited 2024 May 11];30(6):497–504. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687395/
19. Farsani SF, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. BMJ Open [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 May 11];7(7). Available from: /pmc/articles/PMC5642652/
20. Miles JM, Rizza RA, Haymond MW, Gerich JE. 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 [Internet]. 1980 Nov 1 [cited 2024 May 11];29(11):926–30. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/diab.29.11.926
21. DeFronzo RA, Ferrannini E. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. Diabetes Metab Rev [Internet]. 1987 Apr 1 [cited 2024 May 11];3(2):415–59. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmr.5610030204
22. Flier JS, Moore MJ, Foster DW, McGarry JD. The Metabolic Derangements and Treatment of Diabetic Ketoacidosis. New England Journal of Medicine [Internet]. 1983 Jul 21 [cited 2024 May 11];309(3):159–69. Available from: https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198307213090307
23. Miles JM, Gerich JE. 3Glucose and ketone body kinetics in diabetic ketoacidosis. Clin Endocrinol Metab. 1983 Jul 1;12(2):303–19.

24. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. Metabolism [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 May 11];65(4):507–21. Available from: http://www.metabolismjournal.com/article/S0026049515003728/fulltext
25. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 May 11];22(10):1935. Available from: /pmc/articles/PMC7264681/
26. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 May 11];12(4):222–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26893262/
27. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. BMJ [Internet]. 2018 Nov 14 [cited 2024 May 11];363:4365. Available from: https://www.bmj.com/content/363/bmj.k4365
28. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. Curr Diabetes Rev [Internet]. 2016 Sep 16 [cited 2024 May 11];13(3):315–21. Available from: https://www.eurekaselect.com/article/75114
29. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. J Diabetes Complications [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 May 11];34(9):107637. Available from: /pmc/articles/PMC7242955/
30. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. J Crit Care [Internet]. 2002 [cited 2024 May 11];17(1):63–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12040551/
31. Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK, Singh A. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. World J Diabetes [Internet]. 2021 May 5 [cited 2024 May 11];12(5):514. Available from: /pmc/articles/PMC8107974/
32. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium–

Glucose Cotransporter 2 Inhibition. Diabetes Care [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 May 11];38(9):1687. Available from: /pmc/articles/PMC4542270/

33. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Euglycemic Ketoacidosis. Curr Diab Rep [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 May 11];20(7):1–7. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-020-01307-x
34. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor–associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. Clin Ther [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 May 11];38(12):2654-2664.e1. Available from: http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149291816308359/fulltext
35. Macfarlane J, Dhatariya K. Incidence of Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 Diabetes in the United Kingdom Before the Widespread Use of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. Mayo Clin Proc [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 May 11];94(9):1909–10. Available from: http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619619305750/fulltext
36. Janssens B, Caerels S, Mathieu C. SGLT inhibitors in type 1 diabetes: weighing efficacy and side effects. Ther Adv Endocrinol Metab [Internet]. 2020 [cited 2024 May 11];11. Available from: /pmc/articles/PMC7383636/
37. Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 May 11];155. Available from: http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822719305686/fulltext
38. Sherwood LM, Parris EE, Cahill GF. Starvation in Man. New England Journal of Medicine [Internet]. 1970 Mar 19 [cited 2024 May 11];282(12):668–75. Available from: https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197003192821209
39. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. Diabetes Metab Syndr Obes [Internet]. 2014 Jun 30 [cited 2024 May 11];7:255. Available from: /pmc/articles/PMC4085289/
40. Singh B, Kaur P, Patel P, Reid RJ, Kumar A, Kaur S, et al. COVID-19 and Diabetic Ketoacidosis: A Single Center Experience. Cureus [Internet]. 2021

Jan 30 [cited 2024 May 11];13(1). Available from: /pmc/articles/PMC7847783/

41. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2024 May 11];323(13):1239–42. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130
42. Bilgiler G, Tani VE, Danışma B, Çalışması K. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU).
43. McMichael TM, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Lewis J, Baer A, et al. COVID-19 in a Long-Term Care Facility — King County, Washington, February 27–March 9, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2024 May 11];69(12):339. Available from: /pmc/articles/PMC7725515/
44. Weekly epidemiological update - 15 December 2020 [Internet]. [cited 2024 May 11]. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---15-december-2020
45. Weekly operational update on COVID-19 - 3 November 2021 [Internet]. [cited 2024 May 11]. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---3-november-2021
46. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [cited 2024 May 11]. Available from: https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c
47. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases. Emerg Infect Dis [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 May 11];26(6):1341. Available from: /pmc/articles/PMC7258488/
48. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA [Internet]. 2020 May 5 [cited 2024 May 11];323(20):2052. Available from: /pmc/articles/PMC7177629/

49. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA [Internet]. 2020 May 12 [cited 2024 May 11];323(18):1775–6. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667
50. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. Nature [Internet]. 2020 Aug 8 [cited 2024 May 11];584(7821):430. Available from: /pmc/articles/PMC7611074/
51. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. The BMJ [Internet]. 2020 May 22 [cited 2024 May 11];369. Available from: /pmc/articles/PMC7243801/
52. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2024 May 11];368. Available from: https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1295
53. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness: A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 May 11];174(3):308–15. Available from: /pmc/articles/PMC7711653/
54. Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Van Den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. JAMA [Internet]. 2020 Aug 8 [cited 2024 May 11];324(7):1. Available from: /pmc/articles/PMC7382021/
55. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2024 May 11];382(18):1708–20. Available from: /pmc/articles/PMC7092819/
56. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment Compiled According to Clinical Experience.
57. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical,

laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 May 11];34:101623. Available from: /pmc/articles/PMC7102608/

58. COVID-19 Olgusunun Klinik Özellikleri ve Yaklaşım Sevda Şener Cömert.
59. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 May 11];87(4):281. Available from: /pmc/articles/PMC7090728/
60. Munõz-Price LS, Nattinger AB, Rivera F, Hanson R, Gmehlin CG, Perez A, et al. Racial Disparities in Incidence and Outcomes Among Patients With COVID-19. JAMA Netw Open [Internet]. 2020 Sep 25 [cited 2024 May 11];3(9). Available from: /pmc/articles/PMC7519420/
61. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 May 11];5(7):802. Available from: /pmc/articles/PMC7097841/
62. Çelik D, Köse Ş. COVID-19 in Adults: Clinical Findings. The journal of Tepecik Education and Research Hospital [Internet]. 2020 [cited 2024 May 11]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/342984071_COVID-19_in_Adults_Clinical_Findings
63. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2024 May 11];323(11):1061. Available from: /pmc/articles/PMC7042881/
64. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. Radiol Cardiothorac Imaging [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 May 11];2(2). Available from: /pmc/articles/PMC7233431/
65. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. Ann Clin Transl Neurol [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 May 11];7(11):2221. Available from: /pmc/articles/PMC7664279/

66. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 May 11];8(12):1233. Available from: /pmc/articles/PMC7567529/
67. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020 [Internet]. [cited 2024 May 11]. Available from: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020
68. Helleberg M, Niemann CU, Moestrup KS, Kirk O, Lebech AM, Lane C, et al. Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy. J Infect Dis [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 May 11];222(7):1103–7. Available from: /pmc/articles/PMC7454684/
69. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 May 11];5(11):1265. Available from: /pmc/articles/PMC7385689/
70. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. JAMA Cardiol [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 May 11];6(1):116. Available from: /pmc/articles/PMC7489396/
71. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. JAMA [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2024 May 11];323(15):1502. Available from: /pmc/articles/PMC7047852/
72. Susceptibility to infections in persons with diabetes mellitus - Uptodate Free [Internet]. [cited 2024 May 11]. Available from: https://pro.uptodatefree.ir/Show/2739
73. Knapp S. Diabetes and Infection: Is There a Link? - A Mini-Review. Gerontology [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2024 May 11];59(2):99–104. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000345107

74. Toniolo A, Cassani G, Puggioni A, Rossi A, Colombo A, Onodera T, et al. The diabetes pandemic and associated infections: suggestions for clinical microbiology. Reviews in Medical Microbiology [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 May 11];30(1):1. Available from: /pmc/articles/PMC6319590/
75. Hij T, Genç Ö, Aksu E, Paşali-Kilit T, Koçak FE, Korkut Y, et al. Araştırma Makalesi/Original Article Asymptomatic bacteriuria, urinary tract infection and risk factors in women with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance Tip 2 Diyabet hastalığı ve bozulmuş glikoz toleransı olan kadınlarda asemptomatik bakteriüri ve üriner sistem enfeksiyonları. Den Biyol Derg. 2018;75(4):365–74.
76. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble JM. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. BMC Infect Dis [Internet]. 2018 Feb 5 [cited 2024 May 11];18(1). Available from: /pmc/articles/PMC5800043/
77. Bartelink ML, Hoek L, Freriks JP, Rutten GEHM. Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 1998 Apr 1 [cited 2024 May 11];40(1):15–9. Available from: http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822798000230/fulltext
78. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. Annals of Thoracic Surgery [Internet]. 2003 May 1 [cited 2024 May 11];75(5):1392–9. Available from: http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003497502049974/fulltext
79. Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, et al. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2016 [cited 2024 May 11];37(1):88. Available from: /pmc/articles/PMC4914132/
80. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Annals of Thoracic Surgery [Internet]. 1999 Feb 1 [cited 2024 May 11];67(2):352–60. Available

from:
http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003497599000144/fulltext
81. Boreland L, Scott-Hudson M, Hetherington K, Frussinetty A, Slyer JT. The effectiveness of tight glycemic control on decreasing surgical site infections and readmission rates in adult patients with diabetes undergoing cardiac surgery: A systematic review. Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 May 11];44(5):430–40. Available from: http://www.heartandlung.org/article/S0147956315001703/fulltext
82. Kanafani ZA, Kourany WM, Fowler VG, Levine DP, Vigliani GA, Campion M, et al. Clinical characteristics and outcomes of diabetic patients with Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [Internet]. 2009 Dec 4 [cited 2024 May 11];28(12):1477–82. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-009-0808-3
83. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schønheyder HC, Sørensen HT. Type 2 Diabetes and Pneumonia OutcomesA population-based cohort study. Diabetes Care [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2024 Jul 30];30(9):2251–7. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc06-2417
84. KUTLUTÜRK F. COVID-19 Pandemisi ve Diabetes Mellitus. Turkish Journal of Diabetes and Obesity [Internet]. 2020 Aug 30 [cited 2024 Jul 30];4(2):130–7. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.25048/tudod.746139
85. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 May 11];36(7). Available from: /pmc/articles/PMC7228407/
86. Covid-19 Pandemi Diyabet İzlem ve Tedavi Kriteleri Uzlaşı Raporu 2020
87. Rarani FZ, Rashidi B, Jafari Najaf Abadi MH, Hamblin MR, Reza Hashemian SM, Mirzaei H. Cytokines and microRNAs in SARS-CoV-2: What do we know? Mol Ther Nucleic Acids [Internet]. 2022 Sep 9 [cited 2024 May 11];29:219. Available from: /pmc/articles/PMC9233348/

88. Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, et al. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. mBio [Internet]. 2015 May 26 [cited 2024 May 11];6(3):1–14. Available from: /pmc/articles/PMC4447251/
89. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Articles Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet [Internet]. 2020 [cited 2024 May 11];395:1054–62. Available from: https://doi.org/10.1016/
90. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? Hormone and Metabolic Research [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 May 11];52(5):257. Available from: /pmc/articles/PMC7339082/
91. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2024 May 11];367(6485):1444. Available from: /pmc/articles/PMC7164635/
92. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol [Internet]. 2004 Jun [cited 2024 May 11];203(2):631. Available from: /pmc/articles/PMC7167720/
93. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme–Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. Circ Res [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2024 May 11];87(5). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.res.87.5.e1
94. Nakayama T, Izumi Y, Soma M, Kanmatsuse K. Adrenal renin-angiotensin-aldosterone system in streptozotocin-diabetic rats. Horm Metab Res [Internet]. 1998 [cited 2024 May 11];30(1):12–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9503033/
95. Sadik NA hamid, Metwally NS, Shaker OG, Soliman MS, Mohamed AA, Abdelmoaty MM. Local renin-angiotensin system regulates the differentiation

of mesenchymal stem cells into insulin-producing cells through angiotensin type 2 receptor. Biochimie. 2017 Jun 1;137:132–8.

96. Henriksen EJ, Prasannarong M. The role of the renin-angiotensin system in the development of insulin resistance in skeletal muscle. Mol Cell Endocrinol. 2013 Sep 25;378(1–2):15–22.
97. Kawabe Y, Mori J, Morimoto H, Yamaguchi M, Miyagaki S, Ota T, et al. ACE2 exerts anti-obesity effect via stimulating brown adipose tissue and induction of browning in white adipose tissue. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 May 11];317(6):E1140–9. Available from: https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00311.2019
98. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 May 11];47(3):193. Available from: /pmc/articles/PMC7088164/
99. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. Diabetologia [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Jul 30];63(8):1440. Available from: /pmc/articles/PMC7220850/
100. BALCI MK. COVID-19 ve Diyabet Tedavi Yöntemi. Turkiye Klinikleri COVID - 19 [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 30];1(28):32–6. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-covid-19-ve-diyabet-tedavi-yontemi-89198.html
101. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. Endocr Rev [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 30];41(3):457–69. Available from: /pmc/articles/PMC7184382/?report=abstract
102. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Jul 30];162:108142. Available from: /pmc/articles/PMC7144611/
103. Toki S, Goleniewska K, Reiss S, Zhang J, Bloodworth MH, Stier MT, et al. Glucagon-like peptide 1 signaling inhibits allergen-induced lung IL-33

release and reduces group 2 innate lymphoid cell (ILC2) cytokine production in vivo. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Jul 30];142(5):1515. Available from: /pmc/articles/PMC9639650/

104. Bloodworth MH, Rusznak M, Pfister CC, Zhang J, Bastarache L, Calvillo SA, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling attenuates RSV-induced type 2 responses and immunopathology. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Jul 30];142(2):683. Available from: /pmc/articles/PMC6078807/
105. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Jul 30];8(6):546. Available from: /pmc/articles/PMC7180013/
106. Kar P, Jones KL, Horowitz M, Deane AM. Management of critically ill patients with type 2 diabetes: The need for personalised therapy. World J Diabetes [Internet]. 2015 Jun 6 [cited 2024 Jul 30];6(5):693. Available from: /pmc/articles/PMC4458498/
107. Wang W, Lu J, Gu W, Zhang Y, Liu J, Ning G. Care for diabetes with COVID-19: Advice from China. 2020 [cited 2024 Jul 30]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1753-0407.13036
108. Peric S, Stulnig TM. Diabetes and COVID-19: Disease—Management—People. Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Jul 30];132(13–14):356. Available from: /pmc/articles/PMC7238399/
109. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Jul 30];16(6):297. Available from: /pmc/articles/PMC7113912/
110. He YF, Ouyang J, Hu XD, Wu N, Jiang ZG, Bian N, et al. Correlation between COVID-19 vaccination and diabetes mellitus: A systematic review. World J Diabetes [Internet]. 2023 Jun 6 [cited 2024 Jul 30];14(6):892. Available from: /pmc/articles/PMC10294060/
111. Alsudais AS, Alkanani RS, Fathi AB, Almuntashiri SS, Jamjoom JN, Alzhrani MA, et al. Autoimmune diabetes mellitus after COVID-19 vaccination in adult

population: a systematic review of case reports. BMC Endocr Disord [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jul 30];23(1). Available from: /pmc/articles/PMC10403898/

112. Lamichhane P, Khalid H, Siviyachan CK, Zafar S, Prasanth M, Khanal K, et al. Immediate impacts of COVID-19 vaccination on glycemic control in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Annals of Medicine and Surgery [Internet]. 2024 Mar [cited 2024 Jul 30];86(3):1613. Available from: /pmc/articles/PMC10923380/
113. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2009. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jan [cited 2024 Sep 14];32(Suppl 1):S13. Available from: /pmc/articles/PMC2613589/
114. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Rabaan AA, Alomari MA, Al Salman SA, et al. Diabetic ketoacidosis in patients with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Diabetology & Metabolic Syndrome 2021 13:1 [Internet]. 2021 Oct 26 [cited 2024 Jul 20];13(1):1–22. Available from: https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-021-00740-6
115. Sharma A, Misra-Hebert AD, Mariam A, Milinovich A, Onuzuruike A, Koomson W, et al. Impacts of COVID-19 on Glycemia and Risk of Diabetic Ketoacidosis. Diabetes [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Jul 20];72(5):627–37. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/db22-0264
116. Seth P, Kaur H, Kaur M. Clinical Profile of Diabetic Ketoacidosis: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital. J Clin Diagn Res [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Jul 20];9(6):OC01. Available from: /pmc/articles/PMC4525534/
117. Sıtkı M, Üniversitesi K, Ve E, Hastanesi A, Kliniği A. Pandemi Döneminde ve Pandemi Öncesi Dönemde Acil Servise Başvuran Hastaların Karşılaştırılması. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi [Internet]. 2021 Dec 28 [cited 2024 Sep 22];8(3):195–8. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/muskutd/issue/67210/844037
118. Holland D, Heald AH, Stedman M, Green L, Scargill J, Duff CJ, et al. Ian Halsall 12 R E FE R E N C E S. [cited 2024 Jul 20]; Available from: https://orcid.org/0000-0001-8678-0404

119. Haghighi R, Samghabadi NZ, Jaski RR, Razmjou S, Habibzadeh A, Ahmadabadi AM, et al. Investigating the association between the administration of SGLT-2 inhibitors and the risk of urinary tract infection; a systematic review and meta-analysis. J Renal Inj Prev [Internet]. 2024 Jan 29 [cited 2024 Sep 18];13(1):e32276–e32276. Available from: https://journalrip.com/Article/jrip-32276
120. Ahuja W, Kumar N, Kumar S, Rizwan A. Precipitating Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes. Cureus [Internet]. 2019 May 31 [cited 2024 Jul 20];11(5). Available from: /pmc/articles/PMC6669022/
121. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. Diabetes Metab Syndr [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Jul 20];14(6):1563. Available from: /pmc/articles/PMC7434433/
122. Pasquel FJ, Messler J, Booth R, Kubacka B, Mumpower A, Umpierrez G, et al. Characteristics of and Mortality Associated With Diabetic Ketoacidosis Among US Patients Hospitalized With or Without COVID-19. JAMA Netw Open [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jul 20];4(3):e211091–e211091. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2777312
123. Raghavan S, Gayathri R, Kancharla S, Kolli P, Ranjitha J, Shankar V. Cardiovascular impacts on covid-19 infected patients. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2021 May 13 [cited 2024 Sep 22];8:670659. Available from: www.frontiersin.org
124. Ranard LS, Fried JA, Abdalla M, Anstey DE, Givens RC, Kumaraiah D, et al. Approach to Acute Cardiovascular Complications in COVID-19 Infection. Circ Heart Fail [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Sep 22];13(7):167–76. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007220
125. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 vaccination and diabetic ketoacidosis. World J Diabetes [Internet]. 2023 May 5 [cited 2024 Jul 21];14(5):560. Available from: /pmc/articles/PMC10236999/

126. Albedaiwi FB, Alshammari M, Algeffari M, Alfouzan A, Alfouzan Y, Siddiq H, et al. Diabetic Ketoacidosis After COVID-19 Vaccine in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. Int J Endocrinol Metab [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 21];21(4):135866. Available from: /pmc/articles/PMC11061715/
127. Zhao H, Souders C, Carmel M, Anger JT. Low Rates of Urologic Side Effects Following Coronavirus Disease Vaccination: An Analysis of the Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System. Urology. 2021 Jul 1;153:11–3.
128. Gera S, Longendyke RL, Minich NM, Malay S, Wood JR. The COVID-19 pandemic and associated worsening of diabetic ketoacidosis presentation in youth. Diabetic Medicine [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Jul 20];38(10). Available from: /pmc/articles/PMC8236905/
129. Gershengorn HB, Iwashyna TJ, Cooke CR, Scales DC, Kahn JM, Wunsch H. Variation in use of intensive care for adults with diabetic ketoacidosis* NIH Public Access. Crit Care Med. 2012;40(7):2009–15.
130. Kiran R, Saroch A, Pannu AK, Sharma N, Dutta P, Kumar M. Clinical Profile and Outcomes of Diabetic Ketoacidosis during the COVID-19 Pandemic in North India. https://doi.org/101177/00494755221076896 [Internet]. 2022 Mar 18 [cited 2024 Jul 20];52(3):375–81. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/00494755221076896
131. Ordooei M, Karimi M, Akbarian E, Rasoulizadeh Z. Diabetic Ketoacidosis in Children Before and During COVID-19 Pandemic: A Cross-sectional Study. Int J Endocrinol Metab [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Jul 20];21(2):132809. Available from: /pmc/articles/PMC10474797/
132. Beliard K, Ebekozien O, Demeterco-Berggren C, Alonso GT, Gallagher MP, Clements M, et al. Increased DKA at presentation among newly diagnosed type 1 diabetes patients with or without COVID-19: Data from a multi-site surveillance registry. J Diabetes [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jul 20];13(3):270–2. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1753-0407.13141
133. Sell J, Haas NL, Korley FK, Cranford JA, Bassin BS. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: Experience with 44 Patients and Comparison to

Hyperglycemic Diabetic Ketoacidosis. Western Journal of Emergency Medicine [Internet]. 2023 Nov 11 [cited 2024 Aug 14];24(6):1049. Available from: /pmc/articles/PMC10754195/