

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK KETOASİDOZLA BAŞVURAN
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.Sertan Karabiberoğlu

**Tez Yöneticisi
Prof.Dr.Kenan Haspolat**

DİYARBAKIR 2009

İÇİNDEKİLER

SAYFA

İçindekiler.....	1
Teşekkür.....	2
Kısaltmalar.....	3
Tablo Listesi.....	4
Grafik Listesi.....	5
Özet.....	6
Summary.....	7
Giriş ve Amaç.....	8
Genel Bilgiler.....	9
Diabetes Mellitus.....	9
Diabetes Mellitus'un tanımı.....	9
Diyabetes Mellitus'un sınıflandırılması.....	10
Tip 1 Diabetes Mellitus.....	16
Diabetes Mellitus'un komplikasyonları.....	36
Materyal ve Metod.....	51
Bulgular.....	52
Tartışma.....	64
Sonuçlar.....	71
Kaynaklar.....	72

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Ali TAŞ, Prof. Dr. Kenan HASPOLAT, Prof. Dr. Celal DEVECİOĞLU, Prof. Dr. Fuat GÜRKAN, Prof. Dr. Aydın ECE, Prof.Dr. Murat SÖKER, Prof.Dr. Ahmet YARAMIŞ, Prof. Dr. Mehmet KERVANCIOĞLU, Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK, Doç. Dr. Bünyamin DİKİCİ, Doç. Dr. Selahattin KATAR, Doç. Dr. Fatma ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Ayfer GÖZÜPİRİNÇCIOĞLU , Yrd. Doç. Dr. M.Nuri Özbek, Yrd. Doç. Dr. Sultan ECER MENTEŞ , Yrd. Doç. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Yrd. Doç.Dr.Selvi KELEKÇİ'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmamın planlanması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasındaki katkılarından dolayı tez hocam. Prof. Dr. Kenan HASPOLAT'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve hayatım boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen Babaanneme, aileme ve kayınvalidem Hacı Saliha ÇEKİÇ'e, her zaman ve her koşulda yanımda olan sevgili eşime ve biricik oğluma, tüm doktor, hemşire, personel çalışma arkadaşlarıma ilgi ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Sertan KARABİBEROĞLU

Diyarbakır-2009

KISALTMALAR

- ADA (American Diabetes Association) : Amerikan Diyabet Birliği
- ADH: Anti Diüretik Hormon
- DCCT (Diabetes Control ve Complications Trial): Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
- DKA: Diyabetik Ketoasidoz, diabetic ketoacidosis
- DM: Diyabetes Mellitus
- EKG: Elektro Kardiyo Grafi
- EURODIAB (The Epidemiology and Prevention of Diabetes) : Epidemiyolojik Temeli Çocukluk Çağı Diyabetinin Etiyolojisi Çalışması
- HbA1c: Glikozile Hemoglobin
- HLA: Human Leukocyte Antibody
- ISPAD (International Society for Pediatric And Adolescent Diabetes): Uluslar Arası Çocuk ve Adölesan Diyabeti Derneği
- İV: intra venöz
- MHC: Monoclonal Histocompatibility Complex
- MODY (Maturity Onset Diabetes of Young) : Gençlerin Erişkin Tıp Diyabeti
- NPH insülin (Neutral Protamine Hagedorn) : Orta etkili insülinin cilt altından emilimini geciktirmek amacıyla protamin ile modifiye edilmiş hali.
- OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
- SC: Subcutan
- SD: Standart Sapma
- UÇADİVET: Ulusal Diyabet Programı Çocuk- Adölesan Diyabeti İnsidansı Verileri Türkiye
- ÜS YE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
- WHO (World Health Organization): Dünya Sağlık Örgütü
- GKS:Glaskow Koma Skorlaması

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diyabetes Mellitusta Tanı Kriterleri (ADA 2003).....	14
Tablo 2: Yaşa Göre Hedeflenen HbA1c Değerleri.....	16
Tablo 3: İnsülin Tipleri ve Özellikleri.....	28
Tablo 4: HbA1c değerlerine göre metabolik kontrol sınıflandırılması	36
Tablo 5: Yaşlara göre idame sıvı volümünün hesaplanması.....	43
Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri	52
Tablo 7: Hastaların cinsiyet dağılımı.....	53
Tablo 8: Hastaların yatış nedenleri.....	54
Tablo 9: Hastaların yatış ayları.....	55
Tablo 10: Hastaların Glaskow koma skorlaması.....	56
Tablo 11: Hastaların asidozdan çıkma süreleri.....	57
Tablo 12: Ketoasidozlu hasta grubunda HbA1c değerlerinin dağılımı.....	58
Tablo 13: Hastaların dehidratasyonlarına göre derecelendirilmesi.....	59
Tablo 14: Ketoasidozla başvuran hastaların başvuru pH değerleri.....	60
Tablo 15: Ketoasidozlu hastalardaki başvuru anındaki HCO ₃ değerleri.....	61
Tablo 16: Hastaların diğer laboratuvar değerleri.....	63

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1.	Diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastaların yaş dağılımı.....	53
Grafik 2.	Ketoasidozla başvuran hasta grubunda yaşlara göre cinsiyet dağılımı...	54
Grafik 3.	Hastaların Diyabetik ketoasidozdan yatış nedenleri.....	55
Grafik 4.	Hastaların kan şekerlerinin dağılımı.....	56
Grafik 5.	Hastaların asidozdan çıkma süreleri.....	57
Grafik 6.	Ketoasidozlu hasta grubunda HbA1c değerlerinin dağılımı.....	58
Grafik 7.	Hastaların dehidratasyonlarına göre derecelendirilmesi.....	59
Grafik 8.	Ketoasidozla başvuran hastaların başvuru pH değerleri.....	60
Grafik 9.	Ketoasidozlu hastalardaki başvuru anındaki HCO ₃ değerleri.....	61
Grafik 10.	Ketoasidoz hastalarda beyin ödemi.....	62
Grafik 11.	Diyabetik ketoasidozlu hastaların geliş Sodyum değerleri.....	62
Grafik 12.	Diyabetik ketoasidozlu hastaların geliş Potasyum değerleri.....	63

ÖZET

Giriş ve Amaç: Diyabetik ketoasidoz (DKA) tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olan ciddi bir durumdur. Çocuklarda DKA nedeniyle tüm hastaneye yatışların % 2'si ile % 8 ini oluşturmaktadır. Bu çalışmada amacımız Diyabetik ketoasidoz nedeni ile yoğun bakımda takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini araştırmaktır.

Olgular ve yöntemler: Çalışmamıza Ocak 2005 ve Haziran 2009 yılları arasında Dicle Üniversitesi tıp Fakültesi yoğun Bakım ünitesinde yatan 64 olgu alındı. Hastaları yatış dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ayrıntılı olarak gözden geçirildi.

Bulgular: Diyabetik ketoasidoz nedeni ile yoğun bakımda takip ettiğimiz 64 olgunun ortalama yaşı $10,9 \pm 3,5$ idi. Diyabetik ketoasidoz en sık görüldüğü yaş 6–14 yaş grubunda görülmüştür. Hastalar cinsiyet açısından bakıldığında 64 olgunun 46'si (%71,9) kızlardan, 18'ü (%28,1) erkeklerden oluştuğu görülmektedir. Diyabetik ketoasidoz ataklarının ocak-şubat-mart ve eylül ekim-kasım dönemlerinde zirve yaptığı görülmüştür. Hastaları başvuru anındaki ortalama kan şekerleri $541,8 \pm 145,03$, asidozdan çıkma süreleri $31,66 \pm 21,25$ saat, ortalama HbA1c değerleri $10,98 \pm 2,41$ olarak saptanmıştır. Bu süre içerisinde 2 hasta kaybedilmiş olup mortalite oranı % 1,5 dir.

Sonuç: Diyabetik ketoasidozlu hastalar çeşitli metabolik komplikasyonlar ile başvurmaktadır. Bunlar arasında da en ölümcül komplikasyon beyin ödemidir. Hastaların tedavisi sırasında beyin ödemi bulguları açısından yakın takip etmek ve gerekli müdahaleleri yapmak hayat kurtarıcı olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, Beyin ödemi, Diyabetik ketoasidoz.

SUMMARY

Aim: Diabetic ketoacidosis (DKA) is a serious condition with high rates of morbidity and mortality in children with type 1 diabetes mellitus. Hospitalization due to DKA constitutes about 2 to 8 percent of all cause admissions. In this study, We aimed to evaluate clinical and laboratory characteristics of children admitted with DKA.

Materials and Method: Records of 64 children admitted with DKA between January 2005 and July 2009 were retrospectively reviewed and data on clinical and laboratory characteristics of 64 children with the diagnosis of DKA was investigated in detail.

Results: Of 64 children with DKA, The mean age was $10,9 \pm 3,5$, and DKA episodes were most frequently seen in 6–14 age group. DKA episodes peaked in the periods of January–February–March and September–October–November. The mean duration of recovery from acidosis $31,66 \pm 21,25$, the mean blood glucose level at baseline was $541,8 \pm 145,03$ and the mean initial HbA1c level was $10,98 \pm 2,41$. In this approximately four-year-period Two patients were lost and mortality rate was % 1,5.

Conclusion: The patients with DKA have applied with various metabolic complications. The brain edema is the most fatal among of them. Fulfilling necessary intervention and closely following up are saving of life. In terms of brain edema discovered through treatment.

Key words: Diabetes mellitus, Brain edema, Diabetic ketoacidosis

GİRİŞ VE AMAÇ

DM (Diyabetes Mellitus), insülin sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucunda protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. DM, hiperglisemi ve buna eşlik eden birçok metabolik bozuklukla, çeşitli komplikasyonlara (makrovasküler ve mikrovasküler) yol açar.

Diyabet, yaşam biçimi değişiklikleri gerektiren, uzun dönemde vücudun çeşitli organ ve sistemlerinde hasarlara, fonksiyon kayıplarına yol açarak bireyin yaşam kalitesini azaltan, yüksek tedavi harcamaları ve iş gücü kaybı nedeniyle birey, aile ve toplumu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (1–2). Çocukluk ve adölesan döneminin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan DM tek bir hastalık tablosu olmayıp etyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur (3–6). Tip 1 DM, cinse ve sosyoekonomik duruma göre bir farklılık göstermez. Diyabetin ortaya çıktığı doruk yaşlar 5–7 yaş ve puberte yaşlarıdır. Bu bulgu, okula başlama ile enfeksiyon ajanlarına maruz kalma, pubertede insülin antagonisti hormonların artışı ve puberte dönemi streslerinin etkisi ile açıklanmaktadır (3–6). Son yıllarda birçok ülkede çocukluk (İnsülin Depended Diabetes Mellitus) IDDM insidansında belirgin artış görülmüş ve bu durum endüstrileşmeyle yaşam tarzının değişmesine ve çevresel faktörlere bağlanmıştır (3–7). Diyabetik ketoasidoz (DKA), Tip 1 DM' li çocukların hospitalize edilmesinin en sık sebebidir. 6 yaşın altındaki çocuklarda sık (%64) ve ağır seyreder. Çocukluk çağındaki diyabete bağlı ölümlerin başlıca etmenidir (8–11).Diyabetik ketoasidoz, hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketonemi/ketonüri ile karakterizedir. Seyrek olarak yetersiz tedavi gören gençlerde ve gebe adolesanlarda normale yakın glukoz değerleri olan DKA tablosu ile karşılaşılabilir(12). Son yıllarda gerek yeni olgularda tanının erken konması gerekse bilinen diyabetli çocuklarda insülin tedavisi ve eğitim konusundaki ilerlemeler sonucu DKA sıklığı azalmıştır (13).

Bu çalışmanın amacı, hastanemizin Büyük Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Diyabetik ketoasidoz tanısı ile yatırılarak tedavisi yapılan hastaların klinik ve laboratuvar açısından incelemektir.

GENEL BİLGİLER

DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes Mellitus'un Tanımı

DM; hiperglisemi, glikozüri ve buna eşlik eden birçok klinik ve laboratuvar bulguları ile seyreden kronik bir hastalıktır. Klinik bulguları klasik olarak poliüri, polidipsi, polifaji ve zayıflama gibi semptomlardır. Kronik bir metabolizma hastalığı olan diyabetes mellitusta akut metabolik komplikasyonların yanı sıra, kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, hastalığa bağlı morbidite ve erken mortalitenin en önemli nedenidir (14). Diyabet gelişiminde pankreasta langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinin otoimmün hasarından insülin direncine dek farklı patolojik süreçler söz konusudur. (15). Birçok araştırmacıya göre diyabet otoimmün, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen bir hastalıktır (16,17).

Diyabetes Mellitus'un Tarihçesi

Diyabetes Grekçe' de 'sifon' anlamına gelmekte olup çok miktarda idrar çıkarımını tanımlamak için kullanılmıştır. Mellitus ise yine Grekçe 'bal' anlamına gelmekte olan 'mel' sözcüğünden üretilmiştir (18).

DM' un ilk tarifine milattan 1500 yıl önce Mısır Ebers papirüslerinde rastlanır. M.Ö 150 yıllarında, Kapadokyalı Arataeus çok su içme, çok idrara çıkmayı vurgulayarak hastalığı erime hastalığı olarak izah etmeye çalışmıştır (19). Büyük Türk İslam âlimi İbn- i Sina' da şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiştir. Thomas Willis adlı anatomist bir bilim adamı, 1674 yılında, ilk kez diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu göstermiştir. İlk kez 1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy, idrarla şeker atıldığını göstermiştir. İdrarı kaynatarak, buharlaştırmış sonra kurutmuş ve kristalleştirmeye terk etmiştir. 1777' de Pool ve 1778' de Cawley, kimyasal olarak idrarda şeker bulmuş ve idrardaki şekerin glikoz olduğunu kanıtlamışlardır. İdrarda kantitatif olarak şeker arama metodunu Fehling, 1850 yılında tarif etmiştir. Diyabetik komada idrarda aseton bulunduğunu ilk kez Prague' den Lerch tanımlamış, onu 1857 yıllarındaki çalışmalarıyla Williams Paters izlemiştir.

Claude Bernard 1849–1855 tarihleri arasında yaptığı çalışmalarda hastalığın klinik bulguları yanı sıra, biyokimyasal bulgularıyla da ilgilenmiş ve glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını göstermiştir. 1869 yılında Paul

Langerhans, pankreastaki hücre tiplerini belirlemiş ve Langerhans adacıklarını tanımlamıştır. 1889 yılında Minkowski, hayvan modelleri üzerinde yaptığı çalışmalarda pankreatektomi yapılan hayvanlarda diyabetes mellitus geliştiğini göstermişlerdir. 1922’ de Best ve Banting, pankreas ekstresi insülini izole etmişler ve hastalık tedavisinde yeni bir çıkış açmışlardır.

1926 yılında Frank, bugünkü oral anti diyabetiklerin atası Syntholini buldu. 1942’ de Laubatie, sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra Sulfanilüre türevleri tıp dünyasına girdi. 1946–1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulundu. 1973’ de Nova ve Leo firmaları, antikor oluşturmayan, ileri derecede saf insülini geliştirmişler, bu günümüzde kullanılan DNA teknolojisiyle yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir (20).

Diyabetes Mellitus’un Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) Temmuz 1997’ de, 1979’ da basılan Ulusal Diyabet Veri Grubunun kriterinin yerini alacak tanı ve sınıflama kriterini yayınlamıştır. Bu kriterler hastalığı anlamamızdaki iyileşme ve bir önceki önerilerdeki genel yanlış anlaşılmanın düzeltilmesi amacıyla 2003 yılında tekrar düzenlenmiştir.

Diyabetes Mellitusun sınıflaması beş klinik sınıfı içerir; Tip 1 DM, Tip 2 DM, diğer spesifik diyabet tipleri, gestasyonel diyabetes mellitus ve prediyabet.

Diyabet tanısı konulması için yeterli olmayan hiperglisemi, IFG (bozulmuş açlık glikozu) ve IGT (bozulmuş glikoz toleransı) ile karakterize iken, şimdi prediyabet olarak adlandırılmaktadır. Bunun nedeni epidemiyolojik kanıtların bu düşük düzeyde karbonhidrat intoleransının bile makrovasküler komplikasyonlarla birlikteliği ve sıklıkla diyabete ilerlemesidir.

Eski sınıflama sisteminde çocukta, gençte ve erişkinde diyabeti olan ve otozomal dominant geçişin gösterildiği aileler vardı. Diyabetin bu türüne erişkin yaşta ortaya çıkan gençlerin diyabeti (Maturity Onset Diabetes of the Young) MODY denilmekte ve Tip 2 DM bir alt tipi olarak düşünülmekteydi. Yeni sınıflama sisteminde ise MODY ‘diğer spesifik diyabet tipleri’ arasında yer almaktadır, çünkü beta hücre fonksiyonunda bu hastalığın meydana gelmesini sağlayan belirli bir genetik defekt vardır. Fakat Tip 2 diyabetin en önemli noktalarından biri olan insülin etkisinde defekt minimaldir veya hiç defekt yoktur (21).

Yeni sınıflama aynı zamanda ‘malnütrisyon ilişkili diyabet’ tanımını sınıflandırmadan çıkarmıştır, çünkü protein eksikliğinin diyabete yol açtığı konusunda bir delil bulunamamıştır.

Yeni sınıflamada prediyabet olarak sınıflandırılan grupta; açlık plazma glikozu 100–125 mg/dl ve oral glikoz tolerans testinin 2.saat ölçümü 140–199 mg/dl olan hastalar yer alır. Bu kategorinin önemi, gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk olmasıdır (20).

ADA (Amerikan Diyabet Birliği)’nın Diyabet Sınıflandırması

1. Tip 1 DM:

- a) İmmünolojik tip
- b) İdiopatik tip

2. Tip 2 DM:

İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu

3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus:

Glikoz intoleransının başlangıcı veya tanınması gebeliktedir.

4. Prediyabet:

Açlık glikoz seviyesi veya glikoz toleransı test sonuçları normalin üzerinde, ancak diyabet için tanısal değil.

5. Diğer Spesifik Tipler:

a) Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

b) İnsülin etkisinde genetik defekt;

- Tip A İnsülin Direnci
- Leprechaunism
- Rabson-Mendenhall Sendromu
- Lipoatrofik Diyabet
- Diğer

c) Ekzokrin pankreas hastalıkları;

- Pankreatektomi
- Pankreatit
- Hemokromatozis

- Travma
- Neoplazi
- Diğer

d) Endokrinopatiler;

- Akromegali
- Cushing sendromu
- Glukagonoma
- Feokromasitoma
- Hipertiroidi
- Karsinoid sendrom
- Primer hiperaldosteronizm
- Hiperprolaktinemi
- Otoimmün poliglandüler sendrom
- POEMS sendromu (Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal gammapati, deri bulguları)
- Büyüme hormonu eksikliği
- Hiperparatiroidi
- Somatostatinoma
- Pankreatik kolera sendromu
- Multiple Endokrin Neoplazi sendromları (MEN)

e) İlaç ya da kimyasallara bağlı;

- Diüretikler (tiyazid)
- Antihipertansifler (beta blokerler)
- Hormonlar (glukokortikoidler)
- Psikoaktif ajanlar, antikonvülzanlar
- Antineoplastik ajanlar (L-Asparaginaz)
- Antiprotozoal ajanlar
- Katyonlar

f) Enfeksiyonlar (Konjenital rubella, sitomegalovirus vb.)

g) İmmün diyabetin diğer şekilleri;

- Stiff-man sendromu
- Anti-insülin reseptör antikorları
- Diğer

h) Diğer genetik sendromlar;

- Tip A ve Tip B insülin direnci sendromları
- Kistik fibrozis
- Glikojen depo hastalıkları
- Laurence –Moon –Biedl sendromları
- Down, Klinefelter ve Turner sendromları
- DIDMOAD (Wolfram) sendromu
- Friedrich ataksisi
- Huntington koresi
- Myotonik distrofi
- Porfiri
- Prader-Willi sendromu
- Diğer

Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri:

ADA' nın 1997'de ve WHO' nun 1999 yılında yeniden belirlediği kriterlere göre, normal açlık glikozu 110 mg/dl' nin altındadır. 8 saatlik açlık sonrası kan şekeri, 110–126 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glikozu, oral glikoz tolerans testinde 2. saatte 140–200 mg/dl arasında ise glikoz intoleransı olarak tanımlanır. Açlıkta plazma glikoz değerinin 200 mg/dl' den büyük olması diyabet olarak kabul edilir (Tablo 1).

ADA; Oral Glikoz Tolerans Testini (OGTT) öncelikle açlık glikoz seviyesi iki defa 126 mg/dl' nin üzerinde olan hastalara tavsiye etmektedir (22,23).

Açlık plazma glikoz düzeyi 100 mg/dl altında olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde belirli aralıklarla OGTT yapılarak bozulmuş glikoz toleransı veya diyabet aranmalıdır. Açlık kan şekeri tek başına tanı kriterlerini sağlıyorsa OGTT' ne gerek yoktur. Eğer hastada semptomlar yok veya hafif var ise ve glisemi tanılarını zorluyor ise OGTT gerekebilir. Ayrıca bozulmuş glikoz tolerans

tanısı içinde OGTT' ne gerek vardır (24).OGTT karbonhidratlara karşı tolerans durumunu belirlemek için kullanılan tanı ve tarama testidir.

OGTT Endikasyonları:

Tarama testlerinde normal sınır değerlerinin üzerinde kan glukoz düzeylerinin bulunması, tip 2 diyabet, insülin direnci, jigantizm ve akromegali ön tanılarında kullanılır.

OGTT' nin Yapılması;

- 8–10 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00' de teste başlanır. (Açlık peryodunda sadece su içmesine izin verilir.)
- 1,75 gr/kg (en fazla 75 gr) glikoz, %20 dekstroz solüsyonu olarak 5 dakika içinde içirilir.
- 120. dakikada kan alınır (Ek olarak 30,60,90 ve180. dakikalarda da kan alınabilir.) (25).

Kan şekeri ölçüm zamanı	Sonuç	Plazma glikozu (mg/dl)
Açlık değeri:	Normal	< 110
	Bozulmuş açlık glikozu	110–126
	Diyabet	> 126
OGTT (2.saat):	Normal	< 140
	Bozulmuş glikoz toleransı	140–199
	Diyabet	> 200
Rastgele değer:(septom varsa)	Diyabet	> 200

Tablo 1: Diyabetes Mellitusta Tanı Kriterleri (ADA* 2003).

*ADA (American Diabetes Association) : Amerikan Diyabet Birliği

ADA; bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı durumlarında, 5–10 yıl içerisinde diyabet gelişme riski yüksek bulunduğundan, her ikisini de prediyabet olarak sınıflandırmıştır. Bunların arasından yılda %1,5 ila %7,3 oranında, 5–10 yıl içerisinde yaklaşık %33’ ünde Tip 2 DM vakası gelişmektedir (8,26,27).

Karbonhidrat metabolizmasındaki bozulma, kesintisiz bir süreçtir ve diyabet tablosuna doğru yavaş bir gelişim görülmektedir (27,28).

DM, yaygın bir hastalık olmasına rağmen rutin taramanın sadece risk altındaki kişilere yapılması önerilmektedir. Akut stres sırasında hiperglisemi gelişen çocukların çoğu genellikle diyabet hastası değildir. Acil birimlerinde tedavi edilen ve diyabetes mellitus hastalığı olmayan çocukların %3,8’ inde 150 mg/dl’ yi aşan hiperglisemiye rastlanmaktadır. Bu çocuklarda genellikle ciddi hastalık tablosu (ateş, hastaneye yatış gerektiren ağır hastalık, iv sıvı tedavisi verilmesini gerektiren durumlar) veya astımlı hastalarda olduğu gibi epinefrin ve steroid kullanımına bağlı geçici hiperglisemi tablosu mevcuttur ve sadece %2’ sinde diyabet vardır. Ciddi bir hastalık olmaksızın hiperglisemi görülen hastalar diyabet açısından çok daha büyük risk altındadır (6,8,29).

Klinik bulguların ve hipergliseminin yanı sıra idrarda glikoz ve keton cisimciklerinin saptanması da (glikozüri, ketonüri) tanı kriterleri içinde yer almaktadır. Çocuklarda renal glikoz eşik değeri olan 180 mg/dl’ nin aşılması sonucu glikozüri meydana gelmektedir. Ancak glikozüri bazen normal renal glikozüri yapan diğer nedenler (izole renal glikozüri, Fanconi sendromu veya diğer renal tübülopatiler) ve nadiren galaktozemi, pentozüri ve fruktozüri ile karışabilirse de hiperglisemi yokluğu ile DM tanısı kolaylıkla dışlanır.

Bazen travma veya enfeksiyona bağlı olarak hafif hiperglisemili glikozüriler görülebilir. Bu vakalar akut hastalık tablosu geçtikten haftalar sonra doğru teknikle yapılmış OGTT ile DM açısından araştırılmalıdır. Bu gibi durumlarda oto antikorların tayini de yararlıdır (6,8,30).

Tanı kriterleri içerisinde yer almayan ancak plazma glikozunun kontrolünü yansıtan glikozile hemoglobin (HbA1c), kan şekere karşı bir takım avantajlar sunar. Kişinin aç kalmasına veya OGTT için iki saat beklemesine gerek yoktur. Hem açlık hem de tokluk glikozunu, üç aylık süredeki kan glikoz kontrolünü yansıttığı için her ikisine karşı bir avantajı olabilir. Fakat HbA1c diyabet tanısı koymak için

yeterli değildir. HbA1c'nin ölçümündeki hassasiyet çok önemlidir. Çünkü HbA1c'deki % 1' lik yükselme ortalama kan şekeri düzeyinde %25–35 mg/dl' ye karşılık gelir (29,31).

HbA1c ölçümlerinde normal değer, diyabetli olmayanlara ait olan %4–6 arasındaki değerdir. ADA, çocuklarda ve adölesanlarda diyabetin takibinde normal değerleri yaş dönemlerine göre ayırmıştır (Tablo 2).

Buna göre süt çocukluğu ve 6 yaş altı okul öncesi dönemindeki çocuklarda, ağır hipoglisemi gelişmesini ve onun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki kalıcı olabilen etkilerini önlemek amacı ile HbA1c değerinin %8,5' in altında fakat %7,5' un üzerinde olmasını önermektedir. 6–12 yaş arasındaki preadölesanlar ve okul dönemi çocuklarda HbA1c değerinin %8' in altında olmasını önerirken, adölesanlar ve genç erişkinlerde bu değer %7,5' un altında, hipoglisemi riskinden dolayı %7,0' nin üstünde olmasını önermektedir (32).

Tablo 2: Yaşa Göre Hedeflenen HbA1C Değerleri *

Yaş	HbA1c (%)
<6	≤ 8.5
6–12	≤8.0
13–18	<7.5

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care 30,4–41, 2007.

TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip1 DM çocukluk çağında sık görülen kronik, endokrin ve metabolik bir hastalıktır. Genetik yatkınlığın ve otoimmünitenin etkisiyle çevresel faktörlerin pankreasta adacık hücrelerinde hasar oluşturmaya bağlı, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluk ile seyretmektedir (28).

Tip 1 DM çocuk ve adölesanlarda en sık görülen tiptir. Bu hastalarda insülin salgılanması yetersizdir, önceleri kan glikoz kontrolü ve ileri dönemde yaşam için insüline gereksinim vardır. Hastalığın % 95' i 25 yaşın altında ortaya çıkmakla beraber, 5–7 yaş ve adölesan döneminde pik yapmaktadır (33,34).

İlk zirve okula başlamakla birlikte enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına, puberte döneminde artış ise cins steroidleri, büyüme hormonu artışı ve ruhsal streslere bağlanmaktadır. Tip 1 diyabetin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar olmaktadır, sonbahar ve kış aylarında en sık görülmektedir. Erkek ve kızlar eşit olarak etkilenmektedir (22).

Etiyolojik olarak otoimmün ve idiyomatik olmak üzere ikiye ayrılır. Otoimmün Tip1 DM en sık görülen şeklidir. Diğer yandan Tip 1 diyabetin bir alt grubu genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan, yıllarca Tip 2 DM gibi seyreden ancak otoimmunitenin serolojik bulgularını gösteren ve nihayet insüline bağımlı olan formudur. Tip 2 DM vakalarının % 10–25' inin bu gruba dâhil olduğunun anlaşılmasından sonra Juvenil DM terimi yerine Tip 1 DM terimi kullanılmaktadır (22,35).

Epidemiyolojisi

Tip 1 DM, çocukluk çağında ortaya çıkan kronik hastalıklar arasında en sık görülenlerden biridir. Tüm dünyada, her yıl 50.000 yeni vakaya Tip 1 diyabet tanısı konmaktadır (36).

Ülkemizde 1996 yılında 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışma olan (Ulusal Diyabet Programı Çocuk- Adölesan Diyabeti İnsidansı Verileri Türkiye) UÇADİVET–1 sonuçlarına göre Türkiye’de 0–15 yaş arası Tip 1 diyabet insidansı 2.52/100.000/yıl olarak saptanmıştır (22). Ülkeler arası farkın yanısıra, bölgesel ve genetik farklılıklar da insidansı değiştirmektedir (37,38).

Son yıllarda 15 yaş altı Tip 1 DM görülme sıklığı yılda ortalama %2–5 artmaktadır. Ankara’da yapılan bir çalışmada 5 yaş altındakilerde diyabet oranının 10 yılda %9,4’ten %14,6’ya yükseldiği bildirilmiştir (39). EURODIAB ACE (The Epidemiology and Prevention of Diabetes: Epidemiyolojik Temeli Çocukluk Çağı Diyabetinin Etiyolojisi Çalışması) çalışma grubunun verilerine göre 0–14 yaş arası çocuklarda yıllık insidans artışı %3,4’tür. 0–4 yaş arası yıllık insidans artışı da %6,3 olarak bildirilmiştir (40).

Hemen tüm ülkelerde Tip 1 diyabet insidansı giderek artmakta olup, yıllık artışın ortalama %3 olduğu belirtilmektedir. Tip 1 diyabet, yaşamın ilk 6 ayında oldukça az görülür. İnsidans yaklaşık 9. ayda keskin bir şekilde artmaya başlar. 20 yaşından sonra ise insidans, sabit bir şekilde azalmaya başlamaktadır.

Tip 1 diyabet için ailesel bir eğilim söz konusu olmakla birlikte bilinen bir genetik geçiş yoktur. Tek yumurta ikizlerinin birisinde tip 1 diyabet varsa diğerinde olma riski % 35, baba diyabetli ise % 7, anne diyabetli ise % 2, kardeş diyabetli ise %3–6 ve genel nüfustaki risk ise % 0,5’ tir (41,42). Tanı yaşı 10 yaşın altında bulunan Tip I DM’lu çocukların kardeşlerinde risk % 6 olmasına karşın, 10 yaşından büyüklerde % 3’tür (9,10,43).

Sonbahar ve kış aylarında tip 1 diyabetin görülme sıklığı artmaktadır. Cotellessa ve ark.(44)’ nın 0–14 yaş arası tip 1 diyabetli çocuklarda, hastalığın mevsimlere göre görülme sıklığını inceledikleri çalışmada; hastalık tanısının konulduğu mevsimler; % 34,2 kış, % 18,7 ilkbahar, % 24,2 yaz ve % 22,8 sonbahar olarak saptanmıştır. Bu mevsimsel ilişki hemen tüm yaş gruplarında fark edilmekle birlikte, küçük yaş gruplarında her mevsimde görülebilmektedir Erkek ve kızlar hastalıktan eşit olarak etkilenmektedir ve sosyo-ekonomik durum ile tip 1 diyabetin görülme sıklığı arasında bir ilişki yoktur (22,42,45).

Etyopatogenezi

Etyolojide, genetik, çevresel ve otoimmün faktörler önemli rol oynamaktadır (8,46–50).

Genetik Faktörler

Birçok ülke tarafından rapor edilen tip 1 DM insidansının giderek artması, diyabete yatkınlık sağlayan genlerin günümüz toplumunda kuşaktan kuşağa aktarılması ile açıklanmaktadır (43,48,51,52). Ancak yapılan bazı çalışmalarda genetik havuzun stabil kalmasına rağmen bazı toplumlarda diyabet görülme insidansının arttığına ve görülme yaşının küçüldüğüne de dikkat çekilmiştir (8,53).

Bodansky ve arkadaşları, göçmen toplumlarda diyabetin görülme oranının, ülkelerine göre daha yüksek olduğunu ve çalışmalarında çevresel faktörlerin diyabet gelişiminde önemli bir faktör olduğunu vurgulamışlardır(12). Çocukluk çağı diyabetinin açık bir genetik geçişi olmadığı bildirilmesine karşın, tip 1 DM’de görülen bazı genetik belirleyicilerin bazı aile bireylerinde daha sık görüldüğü

saptanmıştır (49). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu bildirilmesine karşın, herhangi bir mendelian kalıtsal faktörün tek başına rol oynamadığı ve gelişiminin kompleks ve multifaktorial olduğu öne sürülmektedir (47,49). Şu ana kadar tip 1 DM gelişimi için resesif veya dominant geçiş tanımlanmamıştır (46,49). HLA (Human Leukocyte Antibody) genlerinin tip 1 DM gelişiminde önemli rollerinin olduğu bilinmesine karşın %20'sinde HLA dışındaki genlerin de (IDDM2, IDDM12 vs.) diyabete yatkınlık sağladığı saptanmıştır (43,46,54,55).

Tip 1 DM'li bir bireyin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riskinin 15–20 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (47,49). Bir çalışmada, tip 1 DM olgularının birinci derece akrabalarının %8,5'inde (141/1641) tip 1 DM öyküsünün olduğu saptanmıştır (56). İkiz çalışmalarında genetik ve çevresel faktörlerin önemli rolünün olduğu gösterilmiştir (57). Tek yumurta ikizlerinde tip 1 DM gelişme riskinin %30–50 olduğu bildirilmesine karşın ayrı yumurta ikizlerinde bu riskin %6–10, ikiz olmayan kardeşlerde ise bu riskin %6 olduğu bildirilmiştir (49,58,59). Anne tip 1 diyabetik ise çocuklarında diyabet görülme riskinin %2 olduğu bildirilirken baba diyabet ise çocukta diyabet görülme riskinin %7 olduğu bildirilmektedir (49,58). Tek yumurta ikizlerinin ikisinde de tip 1 DM gelişim oranının eşit olmaması genetik faktörlerin dışında çevresel faktörlerin de önemli rolü olduğunu gösteren bir kanıt olduğu öne sürülmektedir (48,59).

Tip 1 DM'de genetik yatkınlıktan ve koruyuculuktan sorumlu HLA (human leukocyte antigen) genleri, 6p21 kromozomda yer alan major histokompatibilite kompleksine (MHC) lokalize bölgelerdir (43,46,49,57,60). Bu genlerin tip 1 DM gelişim patogenezindeki fonksiyonlarının tam olarak rolünün ne olduğunun anlaşılamamasına karşın immün cevabın gelişiminde (T hücrelerine antijen sunumu gibi) önemli fonksiyonlarının olduğu düşünülmektedir (49,57,60). Tip 1 DM ile ilişkisi gösterilen ilk genler HLA class I genleri olup daha sonraki yapılan çalışmalarda HLA class II genlerinin de tip 1 DM ile daha yakın ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Şu an için tip 1 DM gelişiminde en önemli genetik faktör HLA class II genleri olup en önemli bilinenleri HLA DR, HLA DQ, HLA DP dir. Beyazlarda HLA-DR4-DQ8 ve HLA-DR3-DQ2 haplotipleri maksimum yatkınlık sağlarken, DR2-DQ6 ve DR5'in koruyucu genler olduğu saptanmıştır (47,59,61). HLA-DR3

veya DR4 antijenlerinin varlığında tip 1 DM gelişme riskinin 2–3 kat, her ikisinin varlığında ise riskin 7–10 kat arttığı saptanmıştır (22,46). Ancak HLA DR3/DR4 genleri genel toplumun %50'sinde görülmektedir. (49). Ayrıca tip 1 DM kişilerin yaklaşık %10'nunun HLA DR3 ve DR4 negatif olduğu saptanmıştır (46). Bu da tip 1 DM gelişiminde HLA dışındaki genlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir (49). Tip 1 DM'de yatkınlığı sağlayan ancak fonksiyonları tam olarak bilinmeyen HLA genleri ile ilişkisi olmayan yaklaşık 20 ilişkili gen ve bunlar içerisinde de fonksiyonları bilinen iki gen tanımlanmıştır. Bunlar, diyabete yatkınlığın %10'undan sorumlu olan ve 11p5.5. kromozomda yer alan IDDM2 ile 2q33 kromozomda yer alan ve T hücre aktivasyonundan sorumlu olan IDDM12 genleridir (46,49,62).

Otoimmünite

Genetik ve çevresel faktörler, pankreasın adacık hücrelerine karşı otoimmün sürecin başlamasında tetikleyicidirler (46,48,49). Otoimmün süreç ile birlikte pankreasın adacık hücrelerinde süregelen ve yavaş progresyonlu yıkım ile birlikte insülin sekresyonu azalmaktadır. Ancak, hücrel immün yanıtın tip 1 DM gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır (49). Pankreastaki mevcut adacık hücrelerinin %80-90'nın haraplanması durumunda diyabetin klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (46,49,59). Küçük yaş grubundaki diyabetik hastalarda hiperglisemi semptomları ortaya çıktıktan sonraki ilk 3 yılda pankreatik beta hücre yıkımı tamamlanırken, daha büyük yaş grubundaki bu sürecin 10 yılda tamamlandığı öne sürülmektedir (46).

Otoimmün kaynaklı tip 1 DM'de insülin sekresyonundaki azalma iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi pankreasın beta hücrelerinin haraplanması iken diğer mekanizma ise ortamdaki sitokinlerin pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmaları ile olmaktadır (46). Tip 1 DM geliştiren hastalardaki otoimmün yıkım sürecinin bireysel farklılıklar göstermesi nedeniyle balayı süreleri de bireysel değişkenlikler gösterebilmektedir (63,64). Küçük yaşta ve ağır klinik bulgu ile başvuran çocuklarda balayı süresinin daha kısa sürdüğü belirtilmektedir (64). Tek antikor pozitifliği olanlarda progresyon daha yavaş seyirli iken çoklu antikor pozitifliği olanlarda bu otoimmün yıkım sürecinin daha hızlı olduğu saptanmıştır (46,65). Tip 1 DM tanısı alan olguların %70-80'inde beta hücre antijenlerine karşı gelişen antikorların pozitif olduğu bildirilmektedir.

Ancak bu antikorların, ailesinde tip 1 DM öyküsü olanların %3'ünde de pozitif olabileceği bildirilirken, genel popülasyondaki pozitifliğin %0,3–0,4 olduğu saptanmıştır (49,57,65).

Tip 1 DM komplikasyonu nedeni ile ölen hastaların yapılan otopsilerinde ve hayvan çalışmalarında pankreasın beta hücrelerinde insülitis bulgusunu destekleyen lenfositik infiltrasyon bulguları saptanmıştır (59,66).

Diabet gelişiminde ilk tanımlanan antikor adacık hücre antikor (ICAs=Islet Cell Antibodies) olup, daha sonra yapılan araştırmalarda insülin (IAA=insuline autoantibodies), glutamik asit dekarboksilaz (GAD65A) ve transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) antikorları da tanımlanmıştır (48,49). Bu antikorlardan bir veya birkaçının diyabetin klinik bulguları başlamadan yıllar önce pozitifleştiği öne sürülmektedir (8,48,49). Adacık antikorunun uzun yıllar diyabet tanısında altın standart olduğu bildirilmektedir. Ancak, tanı aşamasında ve taramada daha sensitif, spesifik ve ucuz olan GAD65A antikorunun kullanılması önerilmektedir (48). Bir veya birden fazla antikorların varlığı veya persistansı diyabetin klinik bulgularının ilerlemesinde ve yerleşmesinde önemli rol oynamaktadır. Ancak bu antikorlardan hangisinin patogeneizde aktif rol oynadığı bilinmemektedir (8,48,49,67).

Küçük yaşlarda, ileri yaşlara göre adacık antikor pozitifliğinin diyabet gelişme riski açısından daha önemli olduğu bildirilmektedir. Genç yaşta adacık hücre antikor pozitif olanlarda diyabetin 10 yıllık süreçteki gelişim riski %90 iken 40 yaşta bu riskin %30'a düştüğü saptanmıştır (68).

Tip 1 DM tanılı hastaların 1. derece akrabalarında tip 1 DM gelişimi açısından bireyler antikorların varlığına göre araştırıldığında; beş yıllık süreçte, tek antikor pozitifliği olanlarda diyabet gelişme riskinin %20–25 olduğu bildirilirken, iki antikor pozitifliği gösterenlerde bu riskin %50–60, üç antikor pozitifliği gösterenlerde %70, dört antikor da pozitif olanlarda %80 olduğu saptanmıştır (68).

Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler tip 1 DM gelişiminde önemli olan otoimmünitenin başlamasında, süpresyonunda veya başlamış olan otoimmünitenin progresyonunun değişiminde önemli rol oynamaktadırlar (8,49). Bilinen en önemli olası çevresel

faktörler; diyet, hijyen ve toksinlerdir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tip 1 DM gelişimi çevresel faktörlere maruziyet sıklığına ve süresine de bağlıdır (59).

Tip 1 DM çevresel ve irksal faktörlerden etkilenmesinin yanında mevsimsel faktörlerden de etkilenmektedir. Dünyanın, güney ve kuzey yarım küresine yerleşmiş olan dünya ülkelerinde sonbahar ve kış aylarında tip 1 DM epidemilerinin daha sık gözlemlendiği saptanmıştır. Ayrıca, mevsimsel faktörlerin özellikle adolesan yaş grubu tip 1 DM gelişiminde daha önemli bir rol oynadığı saptanmıştır (46). Tip 1 DM, yaz dönemi daha az epidemiler yaparken kış ve sonbahar aylarında viral enfeksiyon sıklığındaki artışla ilişkili olarak epidemisi sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (8,22,46). Viral enfeksiyonlar, öncesinde tetiklenmiş olan otoimmün sürecin hızlanmasına veya enfeksiyon döneminde artan insülin ihtiyacını karşılayacak pankreatik rezervin azalması nedeniyle diyabet ile ilgili semptomlarının daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır (22,43).

Bunun dışında perinatal dönemde veya yaşamın erken döneminde enfeksiyonlara maruziyetin riski artırdığı öne sürülmüştür. Bugün için diyabet ve viral enfeksiyonlarla ilişkisi en iyi bilinen konjenital rubella enfeksiyonudur. Konjenital rubella enfeksiyonlarında tip 1 DM görülme sıklığının arttığı gözlemlenmiştir (8,48,49). Konjenital rubella enfeksiyonu geçiren olguların %12-20'sinde tip 1 DM geliştiği ve %40'ında da takiplerinde oral glukoz tolerans testlerinin bozulduğu gösterilmiştir (46,52,69). Enterovirüs ailesinden olan Cocksackie B3 ve Cocksackie B4'ün, Citomegalovirus, Rubella ve Kabakulak virüslerinin pankreasın beta hücrelerinde enfeksiyon oluşturdıkları bilinse de bu viral enfeksiyonların insanlarda tip 1 DM gelişimindeki etiyolojik rolü halen bilinmemektedir (46,52). İlk 2 yaşta geçirilen enteroviral enfeksiyonların diyabet gelişim riskini artırdığı rapor edilmiştir (70,71). Ancak yapılan başka bir çalışmada gebelikte geçirilen enterovirus enfeksiyonlarının tip 1 diyabet gelişimi için bir risk faktörü olmadığı öne sürülmüştür (72). Rotavirus enfeksiyonlarının ve erken süt çocukluğu döneminde maruz kalınan inek sütü proteinin de adacık hücre antikorlarının gelişiminde önemli rolü olduğu öne sürülmüş olmasına karşın bununla ilgili bilgiler halen net değildir (46,48,49,73). Mekanizma olarak, viral etkenlerin yapısında bulunan antijenlerin pankreasın beta hücreleri ile çapraz reaksiyona girerek otoimmüniteyi tetiklediği öne sürülmektedir (8,48).

Difteri-boğmaca-tetanoz ve Hemophilus influenzae aşılmasının tip 1 DM insidansını artırdığı da rapor edilmiştir (8,46). Özellikle 2. ayında aşılanelarda riskin doğumda aşılanelara ve aşılanelmayanlara göre yüksek olduğu hayvan çalışmasında gösterilmiştir (49). Ancak, Ulusal Sağlık Ensititüsünün raporunda ve bazı çalışmalarda tip 1 DM gelişme riski açısından ve çocukluk çağında yapılan aşılamanın zamanı açısından herhangi bir ilişkisinin olmadığı vurgulanmıştır.(8,46,74–76).

Süt çocukluğu dönemindeki beslenme alışkanlıklarının da otoimmüniteyi tetiklediği konusunda bilgiler mevcuttur. Popölasyona dayalı çalışmalarda anne sütünün otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu saptanırken erken süt çocukluğu döneminde eklenen suplementasyonların (inek sütü v.s) riski artırdığı öne sürölmüştür (8,46,48,49,77,78). Hayvan modellerinde inek sütünün tip 1 DM gelişim riskini artırdığı saptanmıştır (79,80). Gerstein tarafından yapılan bir meta-analiz sonucunda, inek sütünün yenidoğana 3–4 aydan önce verilmesinin diyabet gelişim riskini 1.5 kat artırdığı vurgulanmıştır (81).

Tip 1 DM gelişiminin immünmodulatör etkisi olan Vitamin D düzeyi ile de ilişkisinin olduğu öne sürölmüştür (49,82–84). Finlandiya, dünyada diyabet insidansının en sık göröldüğü ölke olup, özellikle daha az güneş ışınlarına maruz kalan kuzey kesimindeki insanlarda D vitamin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (82). Finlandiya’da vitamin D süplemantasyonun etkisi ile ilgili yapılan geniş serili bir süt çocukluğu çalışmasında, vitamin D süplemantasyonu yapılmayanlara göre göreceli riskin daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, 0.16 ve 1). Aynı çalışmada, infantlara yeterli vitamin D takviyesinin yapılması durumunda artma eğiliminde olan tip 1 DM insidansının azalabileceği öngörölmüştür (82).

Kimyasal ajanların ve ilaçların da pankreasın beta hücrelerinde hasara yol açarak tip 1 DM gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır. Alloxan, streptozotocin, pentamidin ve vacor gibi ilaçların diyabetojenik ilaçlar olduğu öne sürölmüştür. Bunlardan en önemlisi olan diyabetik hayvan modeli oluşturmak için kullanılan streptozotocindir. Streptozotocin, pankreasın beta hücrelerini direkt olarak ve otoimmüniteye neden olarak harabetmektedir (46,85,86).

Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Klinik

Çocukluk çağı diyabetinin klinik gidişi prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon (balayı) ve total diyabet evresi olarak sınıflandırılmaktadır. Çocukluk yaş grubunda diyabet tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir (12).

Çocukluk çağında tip 1 diyabet ya hızlı gelişen diyabetik ketoasidoz bulguları ile ya da poliüri, polidipsi, polifaji (“üç P belirtisi”) gibi klasik bulgular ile kendini gösterir. Hastaların çoğunda diyabet bulgularının süresi üç haftadan kısadır (44). Bazen başlangıç bulguları hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir. Bazı ülkelerde ve belirli durumlarda diyabetin klinik bulguları daha yavaş bir başlangıç gösterebilir ve bu durum tanıda güçlükler neden olabilmektedir. Buna karşın, bazı Tip 2 DM formlarının da akut olarak ve ketoasidoz bulguları ile karşımıza çıkabileceği bildirilmektedir (12).

Serum glikozunun renal eşiğin üzerine çıkması ile birlikte diyabetin klinik bulguları olan poliüri semptomu ortaya çıkmaktadır (12,51,54,87). Çocuk ve adolesan yaşlarda diyabetin en sık klasik başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur (8,12,51,54).

Diyabetin diğer klasik bulgularından olan polifaji belirtisi çocukluk döneminde ketozisin anoreksik etkisi nedeni ile sık görülmemektedir (8). Diyabet gelişmiş hastalarda, kalori kaynağı olan glikozun büyük bir çoğunluğunun idrar yolu ile kaybı sırasında oluşan osmatik diürez ve dehidratasyon ve artan lipolize bağlı olarak, subkutan yağ dokusunun azalması kilo kaybına neden olmaktadır (51,54).

Metabolik bozukluğun ilerlemesi durumunda hastalar kusma, solunum düzensizliği (kussmaul solunum), ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma bulguları ile başvurabilmektedirler (8,10,12,51).

Okul öncesi çocuklarda, beta hücrelerinin otoimmün tahribi daha saldırgan seyretmektedir. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocuklarda semptom sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmekte ve sıklıkla da ketoasidoz semptomları olan letarji ve kusma semptomları ile başvurmaktadırlar. Adolesan yaş grubunda ise; otoimmün tahribinin daha yavaş seyirli olması nedeniyle semptom sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmektedir (73).

Tuvalet alışkanlığı kazanmış olgularda poliürinin ilk bulgusu enürezis nokturna olabilmektedir (8,10,51). Pubertal dönemdeki kız olgularda diyabet tanısında mantar enfeksiyonlarına bağlı vulvovaginit sık görülen bir semptomdur. Bunun dışında piyogenik deri enfeksiyonları ve candidial enfeksiyonlar da görülebilmektedir (8,10,51,54). Karın ağrısı ile başvuran olguların bazıları akut batın veya akut apandisit ön tanısı ile cerrahi girişimlere de maruz kalabilmektedirler.

Yeni tanı Tip 1 DM hastaların %15–40' ı diyabetik ketoasidoz bulguları ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar. Bu olguların büyük çoğunluğunu, sosyoekonomik durumu iyi olmayan okul öncesi çocuklar oluşturmaktadır (8,51,54).

Diyabetik ketoasidoza bağlı mortalitenin % 0,5 olduğu ve ölümlerin %90' ının beyin ödeminden kaynaklandığı saptanmıştır (54). Yeni tanılı Tip 1 diyabetli olguların %30–60' ı ortalama 1–6 ay içinde insülin ihtiyacının azaldığı kısmi remisyon evresine girmektedir. İnsülin ihtiyacı 0,5 IU/kg/gün'ün altına indiği ve kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzeldiği bu dönem balayı dönemi olarak adlandırılmaktadır. Bu evrede insülin tedavisinin geçici olarak kesilmesine ilişkin görüşler farklılık göstermektedir. Bu dönemde, ailenin ve çocuğun kronik bir hastalık olan Tip 1 DM' i kabullenmesi açısından, insülin dozunun hipoglisemi oluşturmayacak minimum doza (0,1 U/kg/gün) inilmesi önerilmektedir (12). Eğer insülin tamamen kesilirse remisyon dönemi sonrası insülin ihtiyacı çok arttığı için ketoasidoz tablosuna girebilir. Remisyon dönemi tanı aldıktan sonraki ilk yıl içerisinde geliştiğinden sonraki yıllarda çıkabilecek remisyon dönemleri genelde altta yatan bir başka endokrin hastalığın habercisi olabileceğinden dikkatli olunması gerekmektedir (6,8,31,30).

Balayı evresi ortalama 1–2 yıl sürmektedir. Bu dönemi uzatmaya yönelik yapılan çalışmalarda başarı sağlanamamış ve bu kısmi remisyon evresini belirgin olarak uzatan herhangi bir tedavi stratejisine ilişkin kanıt bulunamamıştır (10,54).

Diyabet ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından birkaç yıl içinde, endojen insülin yapımının progressif olarak azalması sonucu klinik ve biyokimyasal bulguların daha hâkim olduğu total diyabet evresi başlamaktadır. Total diyabet evresi insülin tedavisinin zorunlu olarak uygulanması gerektiği ve uygulanmadığı takdirde diyabetik ketoasidozun ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (12).

Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Tedavisi

İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM tedavisi; uzman hekim, diyet uzmanı, diyabet hemşiresi ve psikoloğun katıldığı bir ekip tarafından yönetilmelidir. Diyabet ekibini oluşturan kişilere acil durumlarda telefonla ulaşılabilir olunmalıdır. Diyabetli çocuk, ailesi ve öğretmeni hastalık hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalığın tedavisinin ilk basamağı hasta ve ailenin sürekli eğitimidir (22). İnsülin tedavisinin tipi ve uygulama saatlerinin seçimi hastanın psikososyal gelişimini bozmayacak ve en uygun metabolik kontrol ile normal büyüme ve gelişmesini sağlayacak şekilde bireyselleştirilmelidir. Bunun için diyabet ekibi tarafından çocuğun yaşı uygun ise çocukta dâhil olmak üzere, aileye diyabet eğitimi verilmelidir (56,88).

Tedavideki genel amaç, metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati v.s) en aza indirmek, normal büyüme ve gelişmesini sağlamak, böylece hastanın sağlıklı bir hayat sürerek yaşam kalitesini artırmak olmalıdır (88).

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salgılanan, polipeptid yapıda bir hormondur. En önemli fonksiyonu glikozun hücre içine girişini sağlayarak kan glikoz düzeyini düşürmektir (89,90). İnsülin tip 1 diyabette tedavinin temel ögesidir. Normal kişilerde plazmadaki insülin sekresyonu kan glukozu değişikliklerini izler, bazal düzey ve besin alımına bağlı salgılanma epizodları şeklindedir. Tip 1 DM, insülinin mutlak yokluğu ile karakterize bir hastalık tablosu olup hastaların yaşamlarını devam ettirebilmeleri için devamlı olarak eksojen insülin tedavisi gerekmektedir. Ancak diyabetli kişilerde dışarıdan insülin verilmesi ile normal bireylerdekine eş bir düzen sağlanması zor olmaktadır (91).

1921 yılında Toronto'da Frederick Banting ve Charles Best tarafından insülinin tüm dünyaya tanıtılması ve 11 Ocak 1922'de Norveç'te diyabetik ketoasidoz komasındaki 14 yaşında Leonard Thompson adındaki çocuğa uygulanması ile insülin klinik kullanıma girmiştir (92–94). İnsülinin keşfi, tıp dünyasındaki önemli gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir. İnsülinin diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanması ile diyabet, ölümcül hastalıklar grubundan

ıkarak, kronik seyirli hastalıklar arasında yer almıştır (95,96). 1926 yılında kristalize (regüler), 1946 yılında NPH insülin geliştirilmiştir (95,97).

İnsülin molekül ağırlığı 5808 olan, 51 aminoasit ve A-B zincirleri ile bunları birleştiren C peptid bölümünden oluşmuş küçük bir proteindir. Fizyolojik olarak insülin beta hücrelerinden salındıktan sonra vena porta' ya ulaşarak karaciğerdeki metabolik etkileri oluşturduktan sonra periferik dolaşıma katılmaktadır.

Portal vendeki insülin düzeyi, perifere göre yaklaşık on kat daha yüksektir. İnsülin, besin-enerji homeostazını düzenleyen anabolik bir hormondur (98,99).

İnsülinin Vücuttaki Temel Etkileri;

- Glikozun yağ, kas ve karaciğer hücresine girişini sağlar,
- Hücrelerde glikoz yıkımını (glikoliz) artırır,
- Glikozun glikojene çevrilerek depolanmasını,
- Yağların yağ asitlerine çevrilmesi ve trigliserid şeklinde depolanmasını
- Protein sentezini artırarak depolanmasını sağlar (98,100).

İnsülin tedavisinin amacı; insülinin kantitatif ve fonksiyonel yetmezliği sonucu gelişen olayları, eksojen insülin uygulayarak beta hücresinin dinamiğine ve ritmine yakın bir model ile normale çevirmek esasına dayanır (91)

.İnsülin tedavisi ile normal insülin salınımı taklit edilerek, sağlıklı bireylerde olduğu gibi insülin ve kan glikozu arasındaki uyumu sağlamak amaçlanmaktadır (95,96).İnsülin tipleri; Diyabet tedavisinde kullanılan insülinler, elde edildikleri kaynaklara göre; domuz, sığır kaynaklı ve rekombinant DNA tekniği ile hazırlanan insan ve analog insülinlerdir (Tablo 3) (95,96).

Tablo 3: İnsülin Tipleri ve Özellikleri *

Tipi	Görünüm	EtkiBaşlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi
Hızlı Etkili İnsülinler				
Lispro (Humalog)	Berrak	10–15 dakika	30–60 dk.	4–5 saat
Aspart (NovoRapid)	Berrak	10–15 dakika	45 dk.	3–5 saat
Kısa Etkili İnsülinler				
Regüler	Berrak	30–60 dakika	2–4 saat	4- 8 saat
Orta Etkili İnsülinler				
NPH	Bulanık	2–4 saat	6–10 saat	14–18 saat
Lente	Bulanık	3–4 saat	6–12 saat	16–20 saat
Uzun Etkili İnsülinler				
Glargine (Lantus)	Berrak	4–6 saat	Yok	24 saat
Ultralente	Bulanık	4–6 saat	10–16 saat	20–24 saat
Detemir (Levemir)	Berrak	1–2 saat	4–10 saat	12–20 saat
Karışım İnsülinler				
70/30	Bulanık	30 dakika	2–12 saat	24 saat
50/50	Bulanık	30 dakika	3–5 saat	24 saat
Humalog 25/75	Bulanık	15 dakika	30–90 dk.	24 saat

* <http://www.clinical.diabetesjournals.org> (2002).

Hayvan kaynaklı ve insan insülinleri arasında aminoasit dizilimi yönünden farklılıklar vardır. Domuz insülini 1, sığır insülini ise 3 aminoasit yönünden insan insülininden farklıdır (98,101,102). Sığır ve domuz insülininin antijenik özellikte olması ve immün yanıtı tetiklemesi (gamma globülin üretimini uyarması), özellikle sığır insülininin insülin alerjisi ve insülin direncini arttırması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir (103). Mikrobiyolojik tekniklerin gelişmesiyle 1980’ lerin başında biyosentetik insan insülini ticari olarak elde edilir hale gelmiştir. İnsan insülinleri daha az allerjeniktir ve antikör yapımını uyarma olasılıkları daha azdır.

İnsülin tedavisi için hastaya etkin kan glikoz kontrolü sağlayacak ve hastanın uygulayabileceği yöntem önerilmelidir. Her hastaya uygun tedavi rejimi seçilmeli ve bu tedavi sürekli güncelleştirilmelidir (101).

İnsülin tedavisinde kullanılan yöntemler;

Konvansiyonel İnsülin Tedavisi

Günde 1 ya da 2 doz NPH (Neutral Protamine Hagedorn: Orta etkili insülinin cilt altından emilimini geciktirmek amacıyla protamin ile modifiye edilmiş hali) veya karışım insülin uygulanan tedavi rejimidir. Günlük insülin dozu hastanın kilosuna göre 0,5–1,0 ünite/kg/gün olarak hesaplanarak dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam dozu olarak uygulanır. Konvansiyonel insülin tedavisinde genellikle karışım insülinler tercih edilmektedir. Sabah dozu % 70 NPH % 30 Regüler, akşam dozu % 50 NPH % 50 Regüler insülin olarak düzenlenir.

Tedavi planı, kan glikoz değerlerine göre her hasta için özel olarak düzenlenmelidir (104). Nadir olarak günde 1 kez insülin enjeksiyonu ile de kontrol sağlanabilir, bu durum sıklıkla kısmi remisyon döneminde geçerlidir.

Çocuk ve adölesanların uzun dönemde iyi bir glisemik kontrol için yoğun insülin tedavisine gereksinim vardır (101). Konvansiyonel tedavi rejiminde akut enfeksiyonlar ve stres durumlarında doz ayarlaması güçtür (95,105)

Çoklu Doz İnsülin Tedavisi (Multipl enjection)

Günümüzde insülin tedavisinde endojen insülin salınımını en iyi taklit eden, günlük yaşamda en fazla esneklik sağlayan ve daha iyi glisemik kontrol elde edilen en seçkin tedavi yöntemidir. Çoklu doz insülin tedavisi, ana öğün öncesi günde 3 kez uygulanan hızlı veya kısa etkili insülin ve gece yatmadan önce uygulanan NPH ya da uzun etkili insülin tedavi rejimidir. Bu tedavi yönteminde diyabetli bireyler, yemek öncesi kan glikoz düzeyini ölçmekte ve alacakları besin miktarını belirleyerek insülin dozlarını ayarlayabilmektedirler (105).

Yoğun insülin tedavisinin bir diğer uygulama biçimi de insülin pompası kullanılmasıdır. İnsülin pompaları 24 saat boyunca bazal insülin dozunu veren aletlerdir. Pompa ile uygulanan insüline ek olarak yemek öncesi saatlerde hastaya bolus olarak ek insülin verilir. Çoklu doz insülin tedavisi kullanmak ve metabolik

hedeflere ulaşmak için, diyabetlinin kendi kendine kan glikoz düzeyini izlemesi oldukça önemlidir.

Amerika’da 1983–1993 yılları arasında yapılan ve 13–39 yaşları arasındaki 1441 tip 1 diyabetliyi kapsayan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasında (Diabetes Control ve Complications Trial – DCCT) yoğun insülin tedavisinin diyabet kontrolü üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Konvansiyonel tedavi uygulanan gruba orta etkili ve regüler insülin karışım olarak 1 veya 2 kez uygulanmış, günde 1 kez kan glikozu kontrol edilmiş, 3 ayda bir HbA1c kontrolü ve klinik takibi yapılmıştır. Yoğun insülin tedavisi alan gruba ise insülin, günde 3–4 kez enjeksiyon şeklinde ya da pompa ile devamlı olarak verilmiştir. Günde 4 kez kan glikoz düzeyi ölçülmüş, beslenme, egzersiz ve insülinin kombinasyonu sağlanmış ve ayda bir kez HbA1c bakılarak klinik takibi yapılmıştır. Çalışmada metabolik kontrol kriteri olarak HbA1c alınmış olup, çalışma başlangıcında her iki grupta da % 9 olan HbA1c değeri yoğun insülin tedavisi alan grupta 6. ayda % 7’ ye düşmüş, geleneksel tedavi uygulanan grupta ise % 9 olarak çalışma sonuna kadar devam etmiştir. Ayrıca yoğun insülin tedavisi alan grupta komplikasyonların gelişme riski de (nefropati %50, nöropati % 60, retinopati % 76) önemli derecede azalmıştır. Ancak tüm bu olumlu etkilerin yanında yoğun insülin tedavisinde şiddetli hipoglisemi riski 2–3 kat artmış ve hastalarda ortalama olarak 4,6 kg ağırlık artışı saptanmıştır (106–108).

Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) çalışmasında da DCCT’ ye benzer sonuçlar elde edilmiştir (109).

Çoklu doz insülin tedavisi, daha iyi bir metabolik kontrol sağlaması bakımından tercih edilmekle birlikte bu uygulamada aile ve çocuğun tedaviye uyumu çok önemlidir. Çoklu doz insülin tedavisi, konvansiyonel tedaviye göre daha yakından izlem gerektirir. Yoğun insülin tedavisinde hipoglisemi riski daha fazladır ve bu hastalarda şişmanlık oranı daha yüksektir (50).

Diyet Tedavisi

Diyabette diyetin amacı, çocuğun yaşı, cinsi, ağırlığı, beslenme alışkanlıkları ve aktivitesine uygun bir beslenme ile en uygun büyüme ve gelişmeyi sağlamak, ideal vücut ağırlığını korumak, obeziteden kaçınmak, hipo-hiperglisemi ve kronik komplikasyonları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini yükseltmektir (28,110).

Bu nedenle büyümekte ve gelişmekte olan diyabetlilerin beslenme düzenleri önemlidir. Nutrisyonel destek verilirken hastanın yaşam biçimi, alışkanlıkları ve ailenin sosyoekonomik durumu dikkate alınmalıdır. Diyabetik olmayan diğer sağlıklı çocukların ihtiyacından farklı bir diyet uygulanması gerekliliği ile ilgili bir kanıt yoktur. Yaşına, boyuna ve ihtiyacına göre verilen kalori hastanın takiplerindeki büyüme ve gelişme ihtiyacına göre tekrar gözden geçirilmeli ve düzenlenmelidir (54,68,88).

Alınan kalenin %50-60'ini karbonhidratlar, %30'unu yağlar, %15-20' ini proteinler oluşturmaldır (10,51,89). Yüksek protein alımı, böbrek fonksiyonunu etkileyeceğinden toplam kalenin %10-20' sinin proteinden sağlanması önerilir. Diyabetik nefropatili çocuklarda bu oran %8' e düşürölür. Alınan karbonhidratlarında %70' nin kompleks karbonhidratlar olması ve basit şeker gibi karbonhidratlardan uzak durulması önerilmektedir (10,51,68).

Kompleks karbonhidratların daha çok tüketilmesindeki amaç, bu karbonhidratların intestinal sistemden daha yavaş emilmesini sağlamak ve daha stabil kan şekerleri elde etmektir. Basit şekerler, kompleks karbonhidratların aksine daha hızlı emilmekte ve kan şekerinde öngöröllemeyen yüksekliklere ve düşükölölklere (rebound hipoglisemilere) neden olmaktadır (10,22).

Diyabetli hastalarda kan şekerlerinin hedef aralıkta seyretmesi açısından fibrin içeriği yüksek gıdaları tüketmeleri ve bu amaçla hayvansal kaynaklı yağların yerine daha çok bitkisel yağların kullanımı önerilmektedir. Yağlardan elde edilen kalenin %10' nunun doymamış yağ asitlerinden %10' nundan azının ise doymuş yağ asitlerinden alınması ve diğer kısmının ise monosatüre yağlardan alınması önerilmektedir (10,51).

Alınması önerilen total kalenin %20' sinin sabah, %20' sinin öğlen, %30' nun akşam ana öğünlerde, geri kalan kalenin %30' nun ise ara öğünlere [sabah-öğle arası (kuşluk), akşamüstü ve gece yatmadan önce kalenin %10'u şeklinde] eşit olarak paylaştırılması önerilirken, daha büyük çocuklarda sabah ile akşam alması gereken ara öğün alınmadığı takdirde öğünün öğlen öğününe eklenmesi önerilmektedir (6).

Egzersiz

Tip 1 DM' lu çocuklarda egzersizin HbA1c'yi %1 oranında düşürerek, glisemik kontrolü sağladığı gibi, aşırı kilo alımından koruduğu, plazma kolesterolünde %10–15 oranında düşme ve HDL kolesterolünde artış sağlayarak, geç kardiyovasküler hastalıkların gelişmesini önleyici bir faktör olarak rol oynadığı gösterilmiştir.

Bununla birlikte ara vermeden ve kalori alımına dikkat etmeden ağır sporlarla uğraşanlarda hipogliseminin ciddi nöroglisemik komplikasyonlarının sık tekrarması halinde santral sinir sistemine kalıcı hasar verilebilir. Bazen de egzersizden sonra geç ortaya çıkan, uykuda gelen hipoglisemiler görülebilir. Ayrıca proliferatif retinopatisi olanlarda kan basıncını arttıran sporlar intraoküler kanamaya neden olabilir. Bu nedenle retinopatisi olanlarda ve hipertansiyonu olanlarda egzersiz öncesi fizik muayene ile değerlendirilmesi gereklidir. Hipoglisemiden korunmak için de ağır egzersizlerden 1 gün önce yüksek karbonhidrat içeren diyetlerin alınması önemlidir. Çok ciddi bir komplikasyon olmadıkça çocuğun egzersiz yapması engellenmemelidir (6,111–113).

Eğitim

Diyabetli bireye ve onların bakımından sorumlu olan aile bireyelerine, diyabetin bakımını ve yönetimini öğretmek tedavi planının bir parçasıdır. Diyabetlinin eğitimi; kendi kendine bakma gücünü kullanmasına yardım etmektir (114).

Her diyabetli birey, farklı kültürel, psikososyal, demografik özelliklere sahiptir. Bu nedenle hedeflenen bilgi ve beceriyi kazandıracak eğitim programı bireyin özellikleri ve öz-bakım gereksinimleri dikkate alınarak, bireye özgü düzenlenmelidir. Eğitim planı; her bireyin yaşına, diyabetinin evresine, olgunluk düzeyine, yaşam biçimine uygun ve ayrıca bireyin kültürüne duyarlı olmalı ve kişisel gereksinime uygun bir tempoda uygulanmalıdır (42).

Diyabet eğitimi planlamada dikkate alınması gereken en önemli özelliklerden birisi yaştır. Eğitimde çocukların yaşı, büyüme-gelişme ve zihinsel gelişim düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır. Küçük çocuklarda, görsel-işitsel araçların kullanılması eğitimin inandırıcı ve etkileyici olmasını sağlayabilir (115)

Diyabetli Hastanın İzlenmesi

Yeni tanı almış Tip1 diyabet hastası taburcu edildikten sonra ilk ay haftada bir, sonraki üç ay ayda bir, daha sonra ise 3–6 ayda bir çağrılmalıdır. Diyabetli çocuğun uzun süreli klinik izleminde 3 aylık aralıklarla büyüme ve gelişme, beslenme, spor aktivitelerine katılımı ve psikolojik durumu değerlendirilir. 3–6 ay arayla hastanın tartı, boy ölçümü ve puberte değerlendirmesi yapılır. İyi metabolik kontrol sağlanan bir çocuk, normal bir büyüme ve puberte gelişimi gösterir. Her fizik muayenede kan basıncı ölçülmelidir. Tiroid bezi guatr açısından kontrol edilmelidir. Ayrıca eklem hareketinde kısıtlılık olup olmadığına bakılmalıdır. İyi bir metabolik kontrolün sağlanması için hastanın evde kan şekerini izlemesi gerektiği tartışmasız kabul edilen bir gerçektir. Glukozun nonenzimatik yolla hemoglobine bağlanması ile oluşan glukozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ölçümü ile yaklaşık 2–3 aylık bir dönemdeki ortalama glukoz düzeyi değerlendirilebilir. HbA1c düzeyleri ölçüm yöntemlerine göre değişmekle birlikte genellikle normal kişilerde %6,0'nın altındadır. (9)

Diyabetli Hastanın Metabolik Kontrolü

DM'lu hastanın metabolik kontrolünün sağlanmasında bireysel izlem önemlidir. Bireysel izlem; diyabetli bireyin glisemi, glikozüri, kanda/ idrarda keton ölçümleri yaparak diyabet bakımının sorumluluğunu almasıdır. Hastanın kendisi tarafından sık aralarla ve doğru bir şekilde yapılan ölçümler glisemik kontrolün değerlendirilmesi için en iyi yoldur (116–118).

DM bireyin bireysel izlemde kullanacağı yöntemler; Kan glikozu ölçümü, Glikozüri ölçümü, Keton ölçümü, Glukozillenmiş Hemoglobin ölçümüdür (HbA1c).

Kan Glikozu Ölçümü:

Günümüzde iyi bir metabolik kontrolün sağlanması için hastanın evde kan şekerini izlemesi gerektiği tartışmasız kabul edilen bir gerçektir. Genelde açlık kan şekerinin 80–120 mg/dl arası, postprandiyal kan şekerinin ise 150–180 mg/dl arasında tutulması istenir Ancak 6 yaş altı çocuklarda hipoglisemiden kaçınmak için açlık kan şekerinin 100–140 mg/dl gibi daha yüksek sınırlarda tutulması önerilir (24,119).

ADA (Amerikan Diyabet Derneği), adolesan ve erişkinler için bu değerleri hedef olarak belirlemiştir.

Buna göre olması hedeflenen değerler şöyledir:

- 1 - Preprandiyal glukoz konsantrasyonu 80–120 mg/dl arasında;
- 2 - Postprandiyal 2. saatte < 180 mg/dl'nin altında;
- 3 - Yatmadan önceki glukoz konsantrasyonu: 100–140 mg/dl;
- 4 - HbA1c değeri en yüksek normal değerin bir persantil üst sınırlarında.

DCCT çalışmasına göre HbA1c'deki %10'luk düşüş, retinopati gelişimini %45 oranında azaltır (120). Diyabetli birey tarafından gerçekleştirilen sık ve doğru kan glikozu ölçümleri, yoğun insülin tedavisi protokolleri ile en uygun glisemik kontrolün başarılabilirdiği tek yöntemdir (42).

ADA; Tip 1 diyabetli çocuklar için günde 4 kez veya daha sık aralıklarla kan glikozu ölçümünü önermektedir. Gün içinde multiple glisemi kontrolü ile insülin dozları uygun şekilde ayarlanarak oluşabilecek hipo/hiperglisemi tablosu engellenmiş olur. Kan glikozu ölçümünün ne sıklıkla yapılacağı; insülin rejimine, çocuğun yaşına ve diyabetin stabilitesine göre ayarlanmalıdır. Oyun çocuğu ve okul öncesi dönemde çocuklar hipoglisemi epizodlarını tanımlayamayabilirler. Bu dönemde glisemi kontrolünün daha sık aralarla yapılması gerekir (90,109).

Günlük kan glikozu takibi;

- Kan glikoz düzeyinin gün içinde ve günlük izlenmesine yardım eder,
- Hipo/hiperglisemiye belirler,
- Hipo/hipergliseminin uygun şekilde tedavisine yardımcı olur,
- İnsülin, beslenme ve egzersiz kan glikozu yanıtlarının değerlendirilmesini sağlar (42).

Glikozüri Ölçümü

İdrarda glikoz ölçümleri, kan ve idrardaki glikoz düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon olduğundan glisemik kontrolün takibinde tavsiye edilmemektedir. İdrardaki glikoz seviyesi hipoglisemi ile ilgili hiçbir bilgi vermez (91).

Keton Ölçümü

Ketonlar, insülin yetersizliğinde enerji için glikoz yerine yağ asitlerinin yıkımından oluşan artık ürünlerdir. Kanda biriken ketonlar vücudun dengesini bozarak ketoasidoz tablosuna yol açar (116,118).

Keton düzeyi kanda ve idrarda keton ölçümü ile belirlenir. Kan glikoz değeri 300 mg/dl' nin üzerine çıktığı durumlarda, akut hastalıklar, enfeksiyon, stres durumları ve bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi ketoasidoz tablosu semptomları olduğunda kanda / idrarda keton bakılmalıdır. İdrarda keton, keton stripleri ile bakılmaktadır. Son yıllarda geliştirilen glukometreler ile kan keton düzeyi ölçülebilmektedir (121,122)

Glukozillenmiş Hemoglobin (HbA1c)

Glisemik kontrolün uzun dönemde değerlendirilmesi için en kullanışlı ölçüm glukozillenmiş hemoglobindir (90). Glikoz, dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi boyunca hemoglobin molekülüne yapışır ve glikozile hemoglobini (HbA1c) oluşturur (22). Kanda ne kadar çok glikoz varsa o kadar çok glukozillenmiş hemoglobin oluşur. HbA1c testi ile eritrositlerin içinde hemoglobine bağlı olarak taşınan kan glikozunun yüzdesi ölçülür. HbA1c düzeyi, önceki 2–3 aylık glisemi düzeylerini yansıtır. HbA1c ölçümlerinin sonuçları, diyabet ekibine kan glikozunun uzun süreli değerlendirilmesinde ve tedavi planında değişiklik yapılmasında rehberlik eder (118). Glukoz nonenzimatik yollarla diğer plazma proteinlerine de bağlanır. Daha kısa yarılanma süreli bu glukozillenmiş proteinlerin, örneğin fruktozamin düzeyi 2–3 haftalık bir glisemi düzeyini gösterir (10). HbA1c düzeyleri ölçüm yöntemlerine göre değişmekle birlikte sağlıklı bireylerde % 6'nın altındadır. Diyabetli bireylerde ise % 6,5–7,5 arası değerler iyi metabolik kontrolü, % 7,5–9,0 arası değerler orta metabolik kontrolü % 9,0' nun üzerindeki değerler ise kötü metabolik kontrolü gösterir (Tablo 4) (22).

Tablo 4: HbA1c değerlerine göre metabolik kontrol sınıflandırılması.

Metabolik kontrol sınıflandırılması	HbA1c değerleri
İyi metabolik kontrol (optimal)	% 6,5-%7,5
Orta metabolik kontrol (suboptimal)	%7,5-%9,0
Kötü metabolik kontrol (non-optimal)	%9,0

DİYABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI

Diyabetes mellitusun komplikasyonları, akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere sınıflandırılır;

1-Akut metabolik Komplikasyonlar

- A- Ketoasidoz koması
- B- Hipoglisemi koması
- C- Nonketotik hiperosmolar koma
- D- Laktik asidoz koması
- E- Öglisemik hiperosmolar ketotik koma

2-Kronik komplikasyonlar

A-Makrovasküler Komplikasyonlar

- Serebrovasküler hastalıklar
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalıkları
- Diyabetik ayak

B-Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Tip1 DM hastaları yaşamlarının devamı için insülin kullanmak zorundadırlar. İnsülin kullanımı yaygınlaşmadan önce, hastalar 50 yaşından önce ketoasidoz

nedeniyle kaybediliyordu. İnsülin kullanımının glisemi kontrolünü sağlamasıyla birlikte yaşam süreleri uzamış ama kronik komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Diyabetin akut komplikasyonları ciddi olsalar da, hastaların morbidite ve mortalitesinden uzun dönemdeki mikro ve makrovasküler komplikasyonları sorumludur (8).

Akut Metabolik Komplikasyonlar

Diyabetik Ketoasidoz Koması

Diyabetik ketoasidoz (DKA), Tip 1 DM' li çocukların hospitalize edilmesinin en sık sebebidir. 6 yaşın altındaki çocuklarda sık (%64) ve ağır seyreder. Çocukluk çağındaki diyabete bağlı ölümlerin başlıca etmenidir. (8–11).

Bununla beraber, DKA mortalitesinde son yıllarda ciddi bir azalma söz konusudur. Bunun nedenleri arasında, erken tanı, DKA tedavisinin büyük ölçüde standardize edilmesi, özellikle insülin infüzyonunun standart tedavi haline dönüşmesi, yakın izlem ve yoğun bakım olanaklarının giderek yaygınlaşması yer almaktadır. Zamanında ve doğru tedavi hayat kurtarıcıdır. Bu nedenle her çocuk hekiminin DKA tedavisi ilkelerini iyi bilmesi gereklidir. Yakın zamanda yayımlanan araştırmalara göre DKA'ya bağlı mortalite %0.21–0.25 arasındadır (123). Bu oran, DKA tablosundaki hastaların sağlık kurumlarına geç başvurduğu ve/veya tedavi imkanlarının yetersiz olduğu ülke (124) ve bölgelerde artmakta, örneğin Hindistan'da DKA ile başvuran çocukların %13,2'sinin kaybedildiği bildirilmektedir (125).

Çocukluk çağında Tip 1 diyabet vakalarının DKA tablosu ile başvuru sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte bu oran Avrupa ve Kuzey Amerika'da %15-67 arasında değişmekte, Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde DKA vakalarının üçte ikisini yeni tanı vakalar oluşturmaktadır (125,126). DKA, dört yaşından küçük çocuklarda, ailesinde tip1 olmayanlarda ve düşük sosyoekonomik gruptaki ailelerin çocuklarında daha sık görülmektedir (127,128). Eski tanı diyabetlilerde DKA sıklığı yılda hasta başına %1–10 arasında değişmekte, kötü metabolik kontrollü hastalarda, peripubertal ve adolesan döneminde, ruhsal bozuklukları olan diyabetlilerde, aile içi huzursuzluğu olanlarda, düşük sosyoekonomik düzeydeki ailelerin çocuklarında ve sağlık güvencesi olmayanlarda DKA tekrarlama riski artmaktadır (127).

EURODİAB çalışmasında 3250 Tip 1 DM' li hastada bir yılda DKA nedeniyle hastaneye yatırma sıklığı %8,6 olarak bulunmuştur. Buna karşın DKA'lu vakalarda ölüm oranı %1–2' ler civarında rapor edilmektedir (6,8,129).

Tip 1 DM' lilerin % 5–14' ü DKA ile başvurarak yeni tanı alır. Yapılan bir çalışmada DKA nedeni ile hastaneye başvurma insidansı 21,4/100000 olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında belirgin bir fark bulunmasa da bu çalışmada özellikle adölesan kızlarda DKA sıklığı belirgin olarak fazla bulunmuştur (130). Şimşek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 1 DM' li çocukların %32' sinin tanı anında DKA tablosunda oldukları tespit edilmiştir (131).

Diyabetik ketoasidoz tanısı klasik belirti, bulgu ve biyokimyasal kriterlerin varlığı ile konulmaktadır;

Diyabetik ketosidozunun tanı kriterleri:

- Plazma glukozu >250 mg/dl
- pH <7,3
- Serum bikarbonatı <15 mEq/L
- İdrar ketonu $\geq 3+$
- Serum ketonu 1/2 dilüsyonda pozitif
- Serum osmolalitesi değişken

Derecesine göre:

- Hafif: pH <7,30; bikarbonat konsantrasyonu <15 mmol/l
- Orta: pH <7,2; bikarbonat <10
- Şiddetli: pH <7,1; bikarbonat <5

olarak derecelendirilebilir (127).

Diyabetik ketoasidoz vakaları sıklıkla iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı ile başvurur. Fizik muayenede değişik derecelerde dehidratasyon (nadiren şok), inatçı kusma, sıvı kaybına, yağ ve kas dokusu yıkımına bağlı kilo kaybı, ketoasidoza bağlı yanaklarda kızarma, nefeste aseton kokusu, metabolik asidoza bağlı derin ve hızlı solunum, değişik derecelerde bilinç bozuklukları ensefalopati gibi bulgular saptanır (12).

Karın ağrısı akut karın tablosunu telkin edecek kadar şiddetli olabilir ve seyrek olmayarak muayenede hassasiyet, sertlik ve lökosit sayısında artma ile birlikte olduğu için akut karın olarak değerlendirilip hasta bir cerraha gönderilebilir. DKA'ya bağlı karın ağrısının tedavinin başlamasından sonraki ilk altı saat içinde hemen tamamen kaybolması altta yatan gerçek bir cerrahi sorundan ayırt edilmesinde yararlı bir kriterdir. İyi sorgulandığında DKA hemen daima süresi değişmekle beraber poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve mental fonksiyonlarda küntleşme ile karakterize bir dönemden sonra gelişir. Buna rağmen DKA akut başlar ve tüm klinik tablonun gelişmesi çoğunlukla 24 saatten daha az bir süre alır (12).

Diyabetik ketoasidozun patogeneğinde rol oynayan faktörler:

- İnsülin yetersizliği
- Periferik insülin kullanımında azalma
- Katekolamin ve kortizol düzeylerinde artma
- Kas dokusunda glikojenoliziste artma ($\uparrow$ laktat)
- Kas dokusunda glukoz kullanımında azalma
- İskelet kasındaki hızlı katabolizmaya bağlı olarak alanin düzeylerinde artma
- Lipolizde artma
- Artmış lipolize bağlı olarak serbest yağ asitleri (SYA) ve gliserolun artması
- Glukagon salınımında artma
- Karaciğerde glukoneogeneze artma (alanin ve gliserol).
- Serbest yağ asitlerinin karaciğerde beta-oksidasyonu ile keton yapımında artma
- Vazopressin salınımında artma (12)

DKA, enfeksiyon ya da emosyonel düzensizlik nedeniyle, artan insülin ihtiyacı, insülinin yetersiz alımı veya tam kesilmesi sonucunda gelişmektedir. İnsülin eksikliği halinde, karışık düzenleyici hormonlar olan büyüme hormonu, adrenalin ve glukagon miktarları artar. Birlikte hiperglisemi, lipoliz ve keton cisimleri oluşumu görülür. İnsülin eksikliği ve asidoz nedeniyle potasyum ve fosfat kaybı olur. Eritrosit 2,3-difosfoglisarat düzeyinin düşmesiyle beyin oksijenlenmesi azalır, bilinç

bulanıklığı artar. Aynı zamanda idrarla sodyum kaybı olur, aldosteron ve ADH artışı potasyum kaybını artırır (6,8,30).

DKA'da klinik tablo insülin eksikliğinin şiddeti ve süresine bağlı olarak değişen metabolik bozukluğun derecesine bağlıdır. Hipovoleminin derecesine göre bulgular mukozalarda kuruluk, nabızda hızlanma, ortostatik hipotansiyon, turgorda azalma ve kapiller dolum zamanında uzama, ekstremitelerde soğukluk ve şok tablosuna kadar değişebilmektedir.

Asidozun solunum merkezini baskılaması nedeniyle solunum yavaş ve düzensiz bir hal alır ve kussmaul solunumu ortaya çıkar. Hastanın bilinci açık veya değişik derecelerde bulanık olabilir. Bilinç düzeyi genellikle serum osmolaritesindeki artış ile korelasyon göstermektedir.

Hiperglisemi, glikozüri, ketonemi, ketonüri, artmış anyon açığı ile birlikte metabolik asidoz, hipovolemiye bağlı kan üre azotunda artış, hiperlipidemi, hemokonsantrasyona bağlı olarak hematokritte artış ve stres hormonlarının etkisi ile lökositoz beklenen laboratuvar bulgularıdır (8). Tedavide amaç sıvı ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi, insülin eksikliğinin giderilmesi ve altta yatan etkenlerin tespit edilerek ortadan kaldırılmasıdır. Bu hastalarda glikoz 300 mg/dl' nin altına ininceye kadar saat başı, daha sonra 2–4 saat arayla plazma glikoz ölçümü tekrarlanır. Kan pH' sı, elektrolitler, bikarbonat (gerekirse üre, kreatinin) ilk 12 saatte 4 saat arayla, idrarda keton ve glikoz 6 saatte bir değerlendirilmelidir (30).

Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi

Acil değerlendirme: İlk başvuruda şok tedavisi veya acil sıvı replasmanı ihtiyacı, yoğun bakım ünitesinde izlenmesine ihtiyaç olup olmadığı, intravenöz insülin tedavisi ihtiyacı, merkezi sinir sistemi komplikasyonu bakımından riskli olup olmadığı bakımından değerlendirilmesi gereklidir (125).

Hastaya, acil ilk müdahaleler yapıldıktan sonra tanıyı kesinleştirmek için;

- Hastalığa yönelik tipik öykü: polidipsi, poliüri
- Biokimyasal kanıtlar: glükozüri, ketonüri, kan glükoz düzeyi, pH
- Klinik değerlendirme: tam bir fizik muayene, özel dikkat gerektiren durumlar araştırılır.

Şok ve acil sıvı tedavisi için hastanın dehidratasyon şiddetine bakılır.

Dehidratasyonun şiddeti:

- %3 belli belirsiz farkedilir
- %5 kuru mukoza membranları, azalmış deri turgoru
- %10 kapiller geri dolumun 3 saniye ya da daha uzun olması, göz kürelerinin çökmesi
- %10+ şok, periferik nabızların zayıflaması

Dehidratasyonun klinik değerlendirilmesi özellikle küçük çocuklarda güç olabilir. Dehidratasyon çoğu kez olduğundan daha ağır olarak değerlendirilmektedir. Bilinç durumunun değerlendirilmesi (ve pupillaların, retinal fundusların muayenesi) Asidoz belirtileri (hiperventilasyon) değerlendirilerek tedaviye yön verilir. Şiddetli DKA olan ($\text{pH} < 7,1$, hiperventilasyon, şok, bilinç durumu deprese, sürekli kusan, yaşı < 5 yaş) çocukların optimal tedavisi, yoğun bakım ünitelerinde veya en azından diyabet tedavisinde uzmanlaşmış çocuk servislerinde yapılmalıdır.

Acil incelemeler:

Hastanın genel durumu-vital bulguları stabil hale geldikten sonra,

- Mümkün olur olmaz ağırlık ölçümü (ya da son muayenelerdeki kayıtlara bakılır)
- Kapiler kan glükozu (ağır asidoz ve zayıf periferik dolaşım nedeni ile çok zaman hatalıdır)
- Venöz kan glükozu, elektrolitler ve üre
- Kapiler, venöz ya da arteriyel kan gazları
- Tam kan sayımı (lökositöz DKA'un sık bir bulgusudur), HbA1c, idrar kültürü, boğaz yayması, akciğer grafisi, kan kültürleri, vücut yüzeyi hesaplanması için boy ölçümü (Geriye dönük olarak günlük sıvı alımının $> 4 \text{ L/m}^2/\text{gün}$ olması serebral ödem için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir)

yapılarak hastanın mai ve insülin tedavisi dışında ek tedaviye ihtiyacı olup olmadığına karar verilir.

Canlandırma (resüsitasyon):

Hastanın periferik nabızları zayıf, yüzeysel, hasta şokta ya da komada ise

- Yüz maskesi ile % 100 Oksijen
- % 0.9 luk NaCl, 10 ml/kg, 10–30 dakikada (periferik nabızların zayıflığı devam ederse tekrarlanmalıdır) (% 4–5 albümin solüsyonu 10ml/kg veya diğer volüm genişleticiler kullanılabilir fakat daha iyi etki yaptıklarını kanıtlayan bir sonuç yoktur)

- Bilinç durumunda bozukluk $\pm$ kusma varsa nazogastrik sonda ile mide drenajı uygulanır.

Böylece hastaya oksijen desteği sağlanır, hastanın volüm açığı giderilir, kusarak mide içeriğini aspire etmesi önlenmiş olur.

DKA protokollerinin birçoğunda resüsitasyon için kullanılan sıvı, daha sonra defisit hesaplanırken dikkate alınmaz. Eğer çocuk bir uzmanlık merkezine 1 saatlik ya da daha fazla uzaklıkta bir yerde ise, % 0,9'luk NaCl 10 ml/kg/saatlik hızla 1–2 saat verilmeye devam edilmelidir (daha sonra 5 ml/kg/saat).

Klinik Gözlem ve İzlem:

Sık ve dikkatli bir klinik izlem, komplikasyonların zamanında farkedilmesi açısından büyük önem taşır:

- Bir saatlik aralarla: nabız hızı, solunum hızı, kan basıncı, alınan ve çıkarılan sıvı dikkatle kaydedilir (bilinci kapalı hastalarda idrar sondası gerekebilir). Her idrar örneğinde glükoz ve keton bakılmalıdır.
- Saatlik veya daha sık nörolojik değerlendirme
- Şiddetli DKA da T- dalgalarını değerlendirmek için EKG izlemesi (kanıt olmamakla birlikte, resüsitasyondan sonra serebrospinal sıvı basıncını azaltmak için yatağın başının yükseltilmesinin yararlı olabileceği mantıklı görünmektedir)

Rehidratasyon ve İnsülin Tedavisi:

Diyabetik ketoasidoz ile başvuran çocuklarda osmotik diürece bağlı değişik derecelerde su ve elektrolit kaybı vardır. Genel olarak sodyum kaybının izotonik dehidratasyonlardaki kadar yani 80 mEq/L civarında olduğu kabul edilmektedir. Dehidratasyon derecesi ise kaybedilen ağırlık miktarına veya klinik bulgulara göre belirlenir (42). Tedavi sırasında ortaya çıkan serabral ödemin nedeni belli değildir. Genel olarak sıvı açığının hızlı ve/veya hipotonik (%0.45 NaCl'dan daha dilüe) sıvılarla kapatılmasının beyin ödemi riskini artırdığı, bununla birlikte fazla miktarda SF verilmesinin de hiperkloremik asidoza neden olduğu bilinmektedir (127). Bu nedenle DKA'lu çocuklarda rehidratasyonun diğer nedenlerle olan dehidratasyonların tedavisinden daha yavaş yapılması çok daha güvenli olabilir. Tedavi acil olarak ancak, dikkatle sürdürülmelidir.

Sıvı hesaplaması (model -1):

Sıvı gereksinimi= Defisit + idame

- Defisit miktarının hesaplanması = tahmin edilen % dehidratasyon x vücut ağırlığı (kg ve buna eşdeğer ml)
- İdame miktarının (ml) hesaplanması (Tablo5)
- Sonra hesaplanan defisit miktarı 48 saatlik idame sıvısı miktarına ilave edilir ve bu volüm başlangıçta % 0,9' luk NaCl olarak 48 saatte aynı hızda perfüzyonla yerine konur.

Tablo 5: Yaşlara göre idame sıvı volümünün hesaplanması

Yaklaşık yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	İdame sıvısı (ml/kg/24 sa)
<1	3–9	80
1–5	10–19	70
6–9	20–29	60
10–14	30–50	50
>15	>50	35

*** ISPAD (Uluslar Arası Çocuk ve Adölesan Diyabeti Derneği) Uzlaş Rehberi 2000**

Sıvı hesaplaması (model - 2):

Bu formüle göre hesaplanan miktar 48 saatlik bir sürede aynı hızda verildiğinde her büyüklükteki çocukta idame + %10' luk bir defisiti karşılar.

- 3-9 kg ağırlığındaki çocuklar için 6 ml/kg/sa
- 10-19 ağırlığındaki kg çocuklar için 5ml/kg/sa
- >20 kg ağırlığındaki çocuklar için 4 ml/kg/sa (en fazla 250ml/sa)

Bu hesaplamalara göre verilen sıvı genellikle devam eden kayıpları da karşılar ve vakaların çoğunda ilave sıvı vermeye gerek kalmaz, ancak devam eden aşırı sıvı kaybı ile birlikte dehidratasyonun şiddetinin azalmadığı durumlarda bu kayıpların yerine konması gerekebilir.

Kan glikozu 12–15 mmol/l (216–270 mg/dl) düzeyine düştüğü zaman infüzyon glikoz içeren bir sıvı ile değiştirilmelidir. En sıklıkla önerilen % 4–5 glikoz içeren % 0,45' lik (veya % 0,9' luk) NaCl solüsyonudur. (% 5 glikoz ile 80 mmol/l ya da daha fazla NaCl içeren bir solüsyon da verilebilir)

Oral sıvılar: Hastanın şuuru açılmadıkça oral herhangi bir şey verilmemelidir.

- Şiddetli dehidratasyon ve asidozda yalnızca yudum yudum soğuk su veya buz emdirilir.
- Oral sıvılar (örn. meyve suyu / oral rehidratasyon sıvısı) ancak kusma kesildikten ve yeterince klinik düzelme sağlandıktan sonra verilmelidir.
- Ağızdan alınan sıvı İV sıvı miktarı hesaplamasından çıkarılmalıdır.

İnsülin:

Şok ve acil resüsitasyon tedavisi başarı ile tamamlanıp fizyolojik serum / potasyum karışımı ile perfüzyona başlanana kadar insülin tedavisine başlanmamalıdır (bu şekilde potasyumun plazmadan ani olarak hücre içine kaçıışı ve dolayısıyla tehlikeli kardiyak aritmilerin oluşması önlenir). Başlangıç rehidratasyonunun ilk 60–90 dakikasında insülin verilmese bile kan glikozu belirgin olarak düşebilir. İnsülinin en uygun verilme biçimi sürekli düşük doz İV infüzyondur (başlangıçta bolus dozu verilmesi önerilmemektedir). Fizyolojik serum içine 1Ü/ml insülin konsantrasyonunda ilave edilen kristalize insülinin elektronik pompa ile verilmesi en uygun yöntemdir. Önerilen başlangıç insülin dozu = 0.1Ü/kg/saat'tir (özellikle çok küçük çocuklarda 0.05 Ü/kg/sa dozunu önerenler de vardır). Enjektör pompa yoksa insülin ayrı bir damardan düşük doz infüzyonla verilebilir. Örneğin, 500 ml fizyolojik serum içine 50 Ü solübl insülin katılır.(1 ünite insülin/10 ml fizyolojik serum), insülinin inaktivasyonunu önlemek için torba her 24 saatte bir değiştirilmelidir. İnsülin infüzyon metodlarının uygulanamadığı durumlarda, solübl ya da kısa etkili insülinin 0.1Ü/kg/sa dozda İM ya da SC uygulanmasının

etkiliolduğu gösterilmiştir. Resüsitasyondan sonra kan glükozunun tipik düşme hızı saatte 4-5 mmol'dür.

- Kan glikoz düzeyi 12-15 mmol/L' ye (216-270 mg/dl) düştüğü zaman, bu düzeyin istenilen sınırlarda, 8-12 mmol/l (144-216 mg/dl) kalmasını sürdürebilmek için infüzyon (yukarıda anlatıldığı gibi) glikoz fizyolojik serum karışımına değiştirilir.
- Eğer kan glikozu tekrar 15 mmol/L 'ye (270 mg/dl) yükselirse insülin infüzyon hızı %25 artırılır.
- Eğer kan glikozu, < 8 mmol/l (144 mg/dl) olursa ya da çok hızlı düşerse fizyolojik seruma ilave edilen glükoz konsantrasyonu %10 (veya daha fazla) artırılır.
- İnsülin infüzyon hızı ancak glikoz ilavesine karşın kan şekerinin hedef sınırların altında kaldığı durumlarda azaltılabilir.
- İnsülin infüzyonunu kesilmemeli ya da hızı 0.05 ünite/sa altına indirilmemelidir.
- Anabolizmayı hızlandırmak ve ketozisi azaltmak için insülinin ve substrat olarak glikozun sürekli olarak verilmesi gereklidir (42).

Subkutan insülin enjeksiyonlarına ve ağızdan beslenmeye geçiş;

Genel olarak asidoz düzeldikten (pH >7.30, HCO₃ >15 mEq/L ve/veya anyon açığının kapanması) veya keton negatif olduktan sonra intravenöz insülin infüzyonu sonlandırılır. Hastanın asit-baz dengesindeki düzelme kan pH'sı veya serum HCO₃ düzeyi ile izlenir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda plazma ketonu asit-baz dengesi hakkında bir fikir verebilir. Plazma ketonu ölçülürken, Ketostix ile ölçülen asetonun, beta-hidroksibütirik gibi aseton dışındaki keton cisimlerini göstermediğini unutmamak gereklidir. İnsülin infüzyonunu sonlandırmak açısından önemli bir diğer kriter de hastanın ağızdan beslenmeye hazır olup olmadığıdır. Plazma ketonunun pozitif olması, bulantı ve kusmaya yol açtığından ağızdan beslenmeye engel olabilir. Bu durumda insülin infüzyonunu plazma ketonu negatifleşinceye kadar sürdürmek gerekebilir. Şüphesiz bu durumda hipoglisemi riski nedeni ile intravenöz insülin dozu azaltılırken, sıvıdaki glikoz konsantrasyonu arttırılmalıdır. İnsülin infüzyonunu öğün öncesi sonlandırmak SC insülin saatlerini ayarlama kolaylığı sağlar. İntavenöz insülin SC regülerinsülin yapıldıktan 30 dakika

sonra sonlandırılmalıdır. Yeni hastalara 1–1,5 ünite / kg regüler insülinin dörtte biri ilk doz subkütan olarak yapılır. Daha sonra insülin dozları kan şekeri göre (kan şekeri > 200 mg/dl insülin dozu %10 arttırılır, kan şekeri 100–200 mg/dl ise aynı doz verilir, kan şekeri <100 mg/dl ise insülin dozu %10 azaltılır) ayarlanır. Ketoasidoz sonrasına hastalar genellikle günde 2 ünite / kg'a kadar çıkan insülin ihtiyacı gösterirler. Bu nedenle bu dönemde insülin dozlarını arttırmaktan çekinilmemelidir. Hastalar günde dört doz kısa etkili insülin ile 1–2 gün izlendikten sonra uzun süreli insülin tedavisi rejimine geçilir. Yeni tanı diyabetlilerde başlangıç döneminde normoglisemi sağlamanın remisyon ihtimalini arttırdığı bilinmektedir. Diyabetik ketoasidozun akut döneminde ketozise bağlı bulantı nedeniyle hastalar ağızdan alamazlar. Subkutan insüline geçildiğinde ketozis çözülmüş olacağından hastaların hemen hepsi ağızdan almayı tolere edebilecek duruma gelirler. Ağızdan beslenmeye geçişde önce 40 kal / kg / gün olarak hesaplanan kaloringin dörtte biri ilk altı saatte “basit karbonhidrat içeren sıvı” (%10 dekstroza ile hazırlanmış limonata), saat başı verilir. Daha sonraki altı saat için ilk altı saat için hesaplanan kalori %25–30 arttırılır. İkinci altı saatte hesaplanan kalori, seyreltik çorba, et suyu gibi besinlerle iki saat aralıklarla verilir. Üçüncü altı saatteki kalori ikinci altı saatteki hesaplanan kaloringin %25–30 arttırılması ile saptanır. Bu dönemde yumuşak diyet (meyve püresi, sebze püresi gibi) verilir. Daha sonraki altı saatte ise normal beslenmeye geçilir. Bu dönemdeki kalori hastanın boy yaşına göre alması gereken günlük kaloringin dörtte biri olarak hesaplanabilir. Hasta ağızdan tam olarak almaya başladıktan sonra günlük total kalori dört ana öğünde verilir.

Özetle;

- Ağızdan sıvılar ancak yeterince klinik düzelme sağlandıktan sonra (hafif asidoz / ketozis hala devam ediyor olabilir) verilebilir.
- Ağızdan verilen sıvılar iyi tolere edildiği zaman İV sıvı azaltılmalıdır.
- İnsülin infüzyonuna oral karbonhidrat alımı yeterli oluncaya kadar devam edilebilir ya da oral alım iyi tolere edilince subkutan insülin enjeksiyonlarına geçilebilir.
- Verilecek SC insülinin doz ve tipi yerel koşullara göre farklı olabilir.
- 'Rebound' hiperglisemi önlemek için, İV insülin infüzyonuna ilk SC kısa veya hızlı etkili insülin dozundan sonra 60 dakika daha devam edilmelidir (42).

DKA ile İlgili Elektrolit Bozuklukları

Sodyum: DKA'lı hastalarda yaygın görülen bir sorundur. Üriner veya gastrointestinal kayıplarla 5–25 mEq/kg'a kadar sodyum kayıpları olabilir. Hiperglisemi ve takibinde gelişen hiperosmolaliteyi dengelemek için intrasellüler kompartmandan ekstrasellüler kompartmana su geçişi olur. Hiperglisemi ve hiperlipidemi de psödohiponatremi tablosuna yol açar. İntravenöz sıvı uygulanması ile beraber serum sodyum düzeyi yavaş olarak yükselir. İnsülin infüzyonu ile kan glukoz düzeyi azalır ve lipoliz inhibe edilir, bu da sodyumun normale yaklaşmasına katkıda bulunur. Serum sodyum düzeyi artmadığında uygunsuz ADH (Anti Diüretik Hormon) sendromu gelişimi veya fazla miktarda serbest sıvı uygulandığı düşünülür ki bunlar da beyin ödemine işaret edebilir (3,4).

Potasyum: DKA' da vücut potasyum depoları 4–10 mEq / kg oranında azalmasına rağmen, başvuru anında serum potasyum düzeyi normal veya hafif artmış olarak bulunur. Potasyum intrasellüler katyon olduğundan serum düzeyi total vücut potasyum depolarını yansıtmaz. DKA'da potasyum, tampon sisteminin bir parçası olarak H⁺ iyonları ile değişerek, intrasellüler alandan ekstrasellüler alana geçiş yapar; ek olarak insülin eksikliğinde glukoz aracılı intrasellüler potasyum transportu azalır. Kusma ve böbrekler yoluyla da belirgin potasyum kaybı gelişebilir. DKA tedavisi başlatıldığında bahsedilen mekanizmalar tersine işler ve insülin potasyumun glukozla birlikte hücre içine geçmesine neden olur. Asidozun gerilemesi ile beraber, potasyum tekrar intrasellüler alana geçeceğinden mutlaka idame sıvısına potasyum uygun dozda eklenmelidir. Eğer hastanın idrar çıkışı varsa ve serum potasyum değeri 5 mEq / L ve üzerinde ise, 40 mEq / L olacak şekilde hastaya verilmelidir. Hipokalemi veya hiperkalemi hayatı tehdit edici kardiyak aritmilere yol açabilir. Bu nedenle tüm DKA' lu hastalar monitörize edilmelidir.

Metabolik Asidoz: Seri olarak alınan kan örnekleri ile asidoz durumu izlenmelidir. Plazma veya idrarda keton cisimlerinin ölçümü ilk tanı anında yararlıdır ancak tedavinin değerlendirilmesinde kullanılamaz. Keton cisimlerinin ölçümü birçok laboratuvar da nitroprüssid deneyi ile yapılmaktadır ve bu yöntemle sadece asetoasetat tesbit edilebilirken beta-hidroksibütirat saptanamaz. Normalde beta-hidroksibütirat / asetoasetat oranı 3/1 iken DKA'da bu oran 8/1 hatta daha yüksek

olabilir. Hasta iyileşme fazına girdiğinde, keton cisimlerinin idrarla atılımı artar. Bu hastalığın ağırlaştığı anlamında yorumlanmamalıdır.

Sodyum bikarbonat verilmesi nadir olarak endikedir. Hastanın prognozunda iyileşme yapmadığı kanıtlanmıştır, tersine hepatik ketogenezi artırmaktadır. Bikarbonatın kan beyin bariyerinden geçişi yavaştır, fakat periferde bikarbonatın dönüşümüyle oluşan CO₂ serbest olarak kan beyin bariyerinden geçer. Bu da paradoksik olarak santral sinir sisteminde asidoza yol açar ve bilinç küntleşmesine neden olur. Yine hızlı NaHCO₃⁻ verilerek alkalinizasyon kontrendikedir,

Çünkü:

1- Potasyumu intrasellüler alana yönlendirerek hipokalemiye yol açar, kardiyak aritmi riski artar,

2- İyonize kalsiyum değerini düşürür, hipokalsemi belirtileri ortaya çıkar. Oksijen-hemoglobin dissosiasyon eğrisini sola kaydırır ve periferik dokulara oksijen verilmesini, dolayısıyla perfüzyonu azaltır, laktik asidoz artar.

Yeterli sıvı ve insülin tedavisi uygulanması durumunda HCO₃⁻ verilmesine gerek yoktur. Bununla birlikte; ağır, persistan asidozu olan olgularda, pH<7,1 olması halinde metabolik asidozun kardiyovasküler fonksiyonları olumsuz etkileyeceği düşünüldüğünden dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Tavsiye edilen doz: 1-2 meq/L NaHCO₃⁻'in 2 saatte yavaş olarak verilmesidir. Eğer pH >7,1' in üstüne ve HCO₃⁻ da 10 meq/L'nin üstüne çıkarsa HCO₃⁻ uygulamasına 2 saat bitmeden son verilmelidir.

DKA Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar

Hiponatremi: Tedavi sırasında uygun olmayan hipotonik sıvı uygulanması sonucunda hiponatremi gelişebilir. Hiperglisemiye bağlı psödohiponatremi tablosu da gözönüne alınarak elektrolit değişiklikleri yakından izlenmeli, uygun konsantrasyonda sıvı seçilmelidir.

Hipopotasemi: Metabolik asidozda hücre içindeki potasyum hidrojen iyonu ile yer değiştirerek hücre dışına çıkar. Tedaviye başladıktan sonra insülinin potasyumu hücre içine sokucu etkisi ve asidoz tablosunun düzelmesi sonucunda potasyum tekrar hücre içine girer ve ekstrasellüler alanı terkeder. Hipopotasemi tablosu belirginleşir. Kas zayıflığı, parestesiler, ileus, kardiyak disritmi ve EKG

(Elektro Kardiyo Grafi) değişiklikleri gelişebilir. Yeterli potasyumun sıvıya eklenmesi ile bu komplikasyon gelişmeyebilir.

Akut respiratuar distres sendromu: Agresif sıvı tedavisine bağlı olarak bazı çocuklarda akciğerlerde sıvı toplanmasına bağlı olarak gelişebilmektedir.

Pnömomediastinum: Hiperventilasyon, öğürme ve kusma sırasında alveolle interstisyum arasında oluşan basınç gradienti nedeni ile gelişebilir.

Beyin ödemi: DKA'un en önemli komplikasyonu beyin ödemidir; çocuklarda %3 oranında görülür ve 20 yaş üzerinde nadiren gelişir (4–7, 132–135). En çok tedavinin 3–12. saatleri arasında görülür. 4 L/m²/gün üzeri sıvı verilmesi beyin ödemi açısından risklidir. Kesin olarak oluş mekanizması bilinmemektedir, ancak (Santral Sinir Sistemi) SSS'de intrasellüler kompartmanla ekstrasellüler alan arasındaki osmolalite farkına bağlı olduğu düşünülmektedir (136,137). Hücre içi volümü korumak amacı ile intrasellüler osmolaliteyi arttırmak için idiyojenik osmoller adı verilen glisin, taurin ve polioller salgılanır. Sıvı ve insülin tedavisi sırasında serum osmolalitesinde aşırı düşüşler yaşanabilir, ancak beyin hücreleri bu hızlı değişikliğe uyum sağlayamayacağından SSS'de intrasellüler osmolalite idiyojenik osmollere bağlı olarak yüksek kalır. Bunun sonucunda ekstrasellüler alandan intrasellüler kompartmana serbest su geçişi olur ve beyin ödemi gelişir. Yapılan araştırmalarda klinik belirti vermeden beyin ödemi geliştiği gösterilmiştir (136,137).

Çok hızlı, hipotonik ve fazla miktarda sıvı verilerek ozmotik dengenin hızlı değiştirilmesi, fazla bikarbonat verilmesi ve glikoz düzeyi düşerken serum sodyum düzeyinin yükselmemesi beyin ödeminin başlıca nedenleridir. Beyin ödemi diyabetik ketoasidozun çoğu kez ölümcül olan ve en korkulan, nadir olarak DKA tablosundaki çocukların %0,2–1' inde görülen komplikasyonudur (6,8).

Tedavi başlangıcında çekilen (Bilgisayarlı Beyin Tomografisi) BBT serilerinde bazı hastalarda beyin ödemi belirtileri görüldüğünden beyin ödeminin diyabetik ketoasidoz tablosuna mı yoksa tedavi komplikasyonuna mı bağlı olduğu kesin değildir. İlk tanı anında DKA tablosunda olan hastalarda ve 5 yaşın altındaki çocuklarda beyin ödemi riski daha fazladır. Beyin ödemi şüphesi varsa hızlı hareket edilerek herniasyon önlenmeye çalışılmalıdır (132–137).

MSS komplikasyonu riski yüksekliği için aşağıdaki tler kullanılabilir:

- Yeni tanı diyabet
- Yaş <5 yıl
- Uzamış ketoasidoz
- Başlangıçta parsiyel CO₂ basıncının düşük olması
- Başlangıçta re yüksekliği
- Koma ile başvuru
- Başlangıçta dzeltiľmiř Na⁺ düzeyinin yüksek olması
- Çok yüksek kan şekeri (>1000 mg/dl) (124)

Baş ağrısı, davranış değişikliği, üriner inkontinansı, kan basıncında değişiklik, bradikardi, anizokori, pupilla refleksinin kaybı, papil ödemi başlıca bulgulardır. Tedavi edilmezse herniasyon gelişebilir. Bilgisayarlı tomografi ile beyin ödemi saptanabilir, ancak klinik bulgular destekliyorsa tedaviye başlamak için tomografi zorunlu değildir. Bulgular ortaya çıkmışsa intravenöz sıvının hızı azaltılmalıdır. Gerekirse hasta entübe edilir, mannitol 1g/kg intravenöz yolla uygulanır ve yoğun bakımda izlenir (6,8).

Hastanın kliniği stabilize edilip asidoz tablosu dzelineceye ve kusmaları dzeliپ oral beslenmeye geçebilecek duruma gelinceye kadar intravenöz sıvıya devam edilir. Kan şekeri 300 mg/dl altına inip asidoz düzeline subkutan insüline geçilir, ancak ilk subkutan insülin enjeksiyonundan 1 saat sonraya kadar intravenöz insüline devam edilir. Deri altı insülin uygulamasına öğünlerden 30 dakika önce 0,25 / kg dozda kristalize insülinle başlanır ve 6 saat aralarla tekrarlanır. Sık aralarla plazma glikozu kontrolü ile 1–2 gün süreyle kristalize insülinle tedaviye devam edilir, sonra ikili veya çoklu insülin uygulamasına geçilir (6,8).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Diyabetik ketoasidoz (DKA) tanısı ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak–2006 ile Haziran–2009 tarihleri arasında yatmış 64 olguların dosyaları geriye dönük incelendi. Hasta dosyaları taranarak her olgunun yaşı, cinsiyeti, yatış ayı, yatış nedeni, HbA1c, hastaların geliş pH değeri, geliş kan şekeri, asidozdan çıkma süreleri, geliş glaskow koma skorları, laboratuvar anormallikleri ve beyin ödemi açısından incelendi.

Diyabetik ketoasidoz tablosu ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine gelen hastalar ilk müdahalenin ardından Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine alındı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Büyük Çocuk Servisi içinde yer alan Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi; 5 mekanik ventilatör, 7 monitör, 1 kardiyoversiyon cihazı, 7 hasta yatağı, 5 hemşire, 1 intörn doktor, 2 asistan doktor ve 1 öğretim görevlisi ile hizmet vermektedir. Burada ISPAD 2000 protokolüne göre (12); uygun sıvı, insülin ve gerekli diğer tedavileri düzenlenerek yoğun bakım şartlarında; yakın vital bulgu, kan şekeri düzeyi, saatlik idrar çıkışı ve tam kan, biyokimya, kan gazı değerleri takibi yapıldı. Dehidratasyon ve asidoz tablosu düzeltildikten ve bilinci açıldıktan sonra, hastalara subkutan insülin tedavisi düzenlendi ve oral yolla diyabetik diyetle uygun beslenmesi sağlanıp Çocuk Endokrin Ünitesine transfer edildi. Takip ve tedavisine orada devam edildi.

İstatistiksel analiz

Tüm nümerik değerler ortalama $\pm$ standart sapma, nümerik olmaya değerler frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Nümerik değerler arasındaki istatistiksel farklar student's t, mann-Whitney u-fisher exact test ve ki-kare testleri ile saptanmıştır. İstatistiksel analiz SPSS for Windows programı yardımı ile yapıldı. P değeri 0,05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. P değeri 0,05 üstünde istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi.

BULGULAR

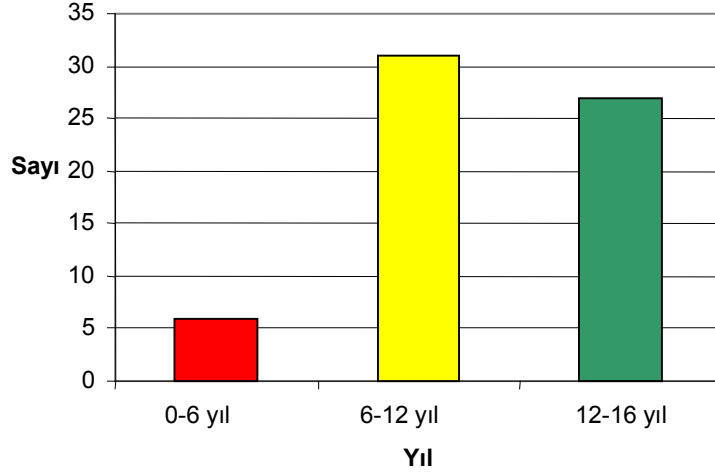
Olguların özellikleri:

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun bakım ünitesinde yatan diyabetik ketoasidoz tanısı almış 64 çocuk olgu alındı.

Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri

Ketoasidoz (4) olgular (n=64)	
Yaş (yıl)	10,9±3,5
Cinsiyet	Kız =46 Erkek = 18
Geldikleri yer	Merkez=29 İlçe=24 Köy=11

Çalışmaya katılan olgularımızın en küçüğü 1,5 yaşında en büyüğü 16 yaşındaydı. Yoğun bakım ünitesine alınan ketoasidozlu grup yaş ortalaması $10,9 \pm 3,5$ yıldı. Ketoasidoz tanısı ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda en az hasta sayısı 0–6 yaş grubun da görülüyor iken en sık hasta grubu 6–12 yaşlarda olmak üzere pik değer yaptıktan sonra 12–16 yaş arasında da bu sayı azalmakla birlikte yığılma devam etmektedir.(grafik 1)



Grafik 1: Diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastaların yaş dağılımı

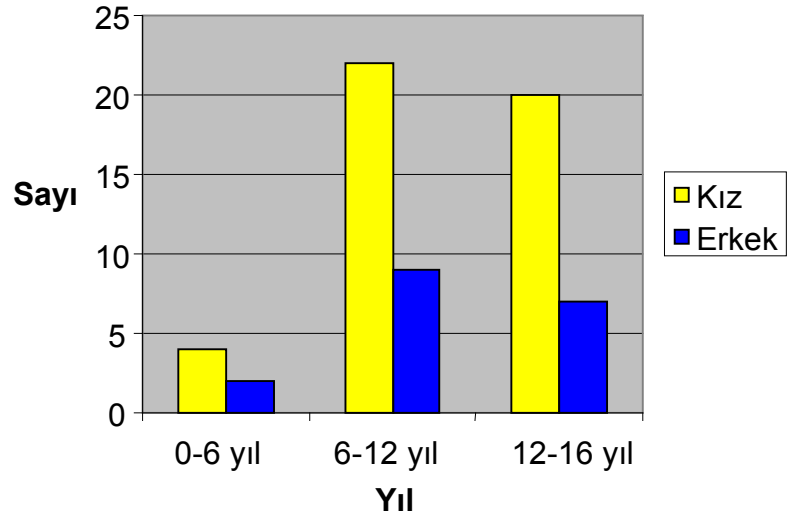
Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında;

Ketoasidozlu hasta grubundaki 64 olgunun 46'si (%71,9) kızlardan, 18'ü (%28,1) erkeklerden oluştuğu görülmektedir (Tablo 7).

Grupların yaş-cinsiyet dağılımına bakıldığında ketoasidozla gelen grupta 0-3 yaş arasında 2 tane hasta olduğu ve bunun bir tanesinin kız bir tanesinin erkek olduğu görülmektedir.6-12 yaş arasında kızların erkeklere göre başvuru sayısının belirgin olarak arttığını ve 12-16 yaş arasında da kız dağılımını belirgin olarak yüksek olduğu görülmektedir. (Grafik 2,3)

Tablo 7: Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Ketoasidoz(+)
Erkek	18 (%28,1)
Kız	46 (%71,9)



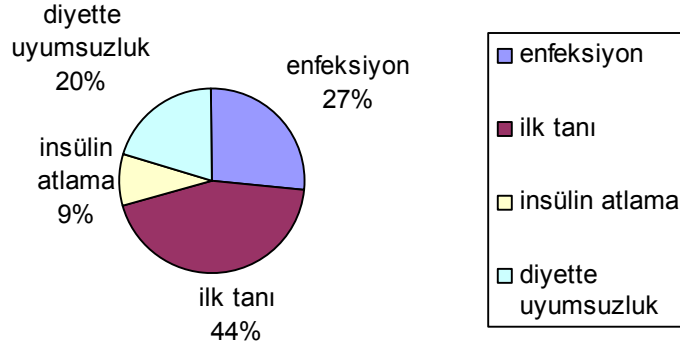
Grafik 2. Ketoasidozla başvuran hasta grubunda yaşlara göre cinsiyet dağılımı

Hastaların yatış nedenine bakıldığında;

Ketoasidozlu gruptaki 64 hastadan 17'si (%26,6) enfeksiyon, 23'i (%43,8) ilk tanı, 6'sı (%9,6) insülin tedavisini atlama, 13'u (%20,1) diyetle uyumsuzluk nedeniyle yatırılmıştır. (Tablo 8)

Tablo 8: Hastaların yatış nedenleri

Yatış Nedeni	Ketoasidoz (+) Hasta grubu
Enfeksiyon	17 (%26,6)
İlk tanı	28 (%43,8)
İnsülin atlama	6 (%9,6)
Diyete uyumsuzluk	13 (%20,1)



Grafik 3:Hastaların Diyabetik ketoasidozdan yatış nedenleri

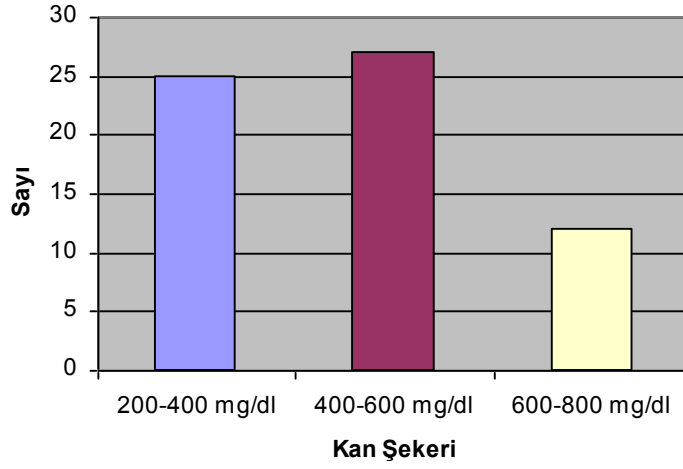
Tablo 9: Hastaların yatış ayları

Aylar	Ketoasidoz (+)
1	8
2	6
3	9
4	2
5	3
6	1
7	0
8	6
9	7
10	8
11	7
12	6

Hastaların yatış aylarına bakıldığında daha çok sonbahar ve kış aylarında yatış oranlarının arttığı gözlemlenmektedir.

Hastaların geliş kan şekerlerine bakıldığında;

64 hastanın kan şekerlerinin 25'i (%39,1) 200–400 mg/dl arasında, 27'si (42,2) 400–600 mg/dl arasında, 12'si (18,8) 600–800 mg/dl arasında olduğu saptanmıştır. En düşük geliş kan şekeri 215 mg/dl olduğu saptanır iken en yüksek kan şekeri değerinin 800 mg/dl olduğu saptanmıştır.



Grafik 4:Hastaların kan şekerlerinin dağılımı

Hastaların geliş Glasgow koma skorlamasına göre değerlendirildiğinde;

Yoğun bakım ünitesine yatırılan 64 hastanın 1'i (%1,6) GKS<8, 10'u (%15,6) GKS=8–12, 53'ü (%82,8) GKS=12–15 arasında olduğu görülmüştür.

Tablo 10:Hastaların Glasgow koma skorlaması

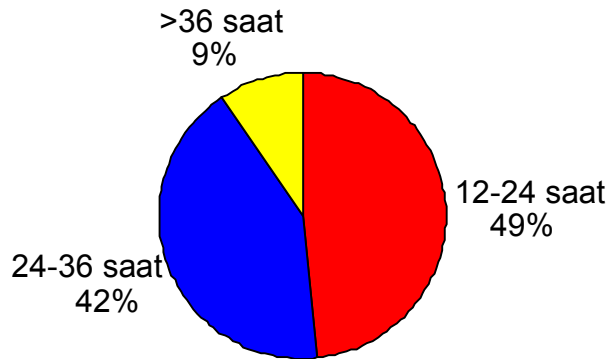
GKS(Glasgow koma skorlaması)	Hasta sayısı (n=64)
GKS<8	1
GKS=8–12	10
GKS=12–15	53

Diyabetik ketoasidoz nedeniyle takip edilen 64 olgunun olgunun asidozdan çıkma sürelerine bakıldığında

Olguların 31'i (%32) 12–24 saatte,27'si (%27,8) 24–36 saatte,6'sı(%6,2) >36 saatte asidozdan çıktıkları saptanmıştır. Hastaların en erken asidozdan çıkma süresi 8 saat olarak görülüyor iken en geç olarak ta 136 saat olduğu saptanmıştır. Ortalama asidozdan çıkma süreleri $31,66 \pm 21,25$ saat olarak saptandı.

Tablo 11: Hastaların asidozdan çıkma süreleri

Asidozdan Çıkma süreleri	Olgu sayısı(n=64)
12–24 saat	31 (% 49)
24–36 saat	27 (% 42)
>36 saat	6 (% 9)
Ortalama	$31,66 \pm 21,25$ saat

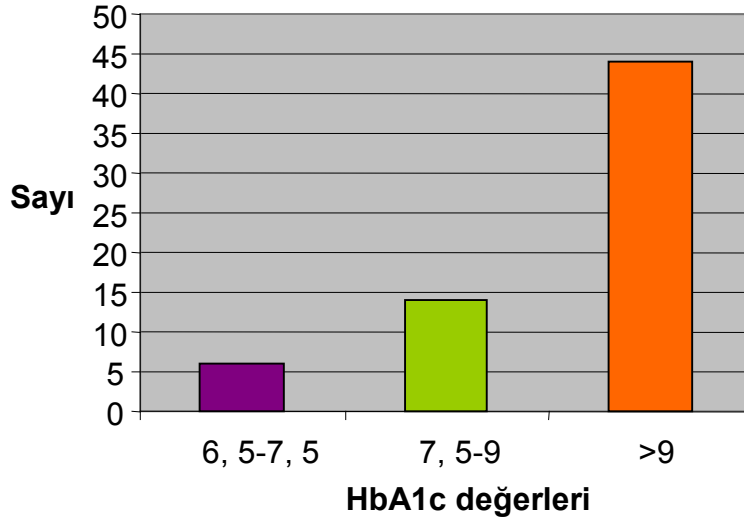


Grafik 5: Hastaların asidozdan çıkma süreleri

Diyabetik ketoasidoz nedeniyle takip edilen 64 olgunun olgunun HbA1c değerleri açısından değerlendirildiğinde 6,5–7,5 arasında 6'sı (%9,4), 7,6–9,0 arasında 14'ü (%21,8), >9 olarak 44'ü (%68,75) olarak saptanmıştır.

Tablo 12: Ketoasidozlu hasta grubunda HbA1c değerlerinin dağılımı

Olguların HbA1c değerleri	Olgu sayısı (n=64)
6,5–7,5	6 (%9,4)
7,6–9,0	14 (%21,8)
>9	44 (%68,75)



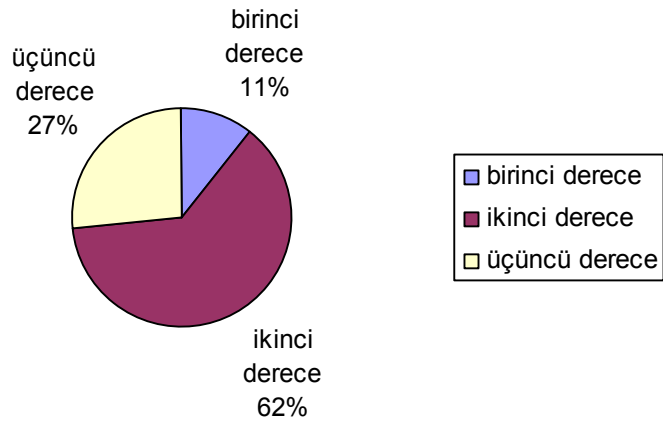
Grafik 6: Ketoasidozlu hasta grubunda HbA1c değerlerinin dağılımı

Hastalar başvuru anındaki dehidratasyon derecelerine göre;

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen 64 olgudan 7'si (%10,9) birinci derece dehidratasyon, 40'ı (%62,5) ikinci derece dehidratasyon, 17'i (%26,6) üçüncü derece dehidratasyon olarak görülmüştür.

Tablo13: Hastaların dehidratasyonlarına göre derecelendirilmesi

Dehidratasyonun derecelendirilmesi	Hasta sayısı N=64
Birinci derece	7 (%10,9)
İkinci derece	40 (%62,5)
Üçüncü derece	17 (%26,6)



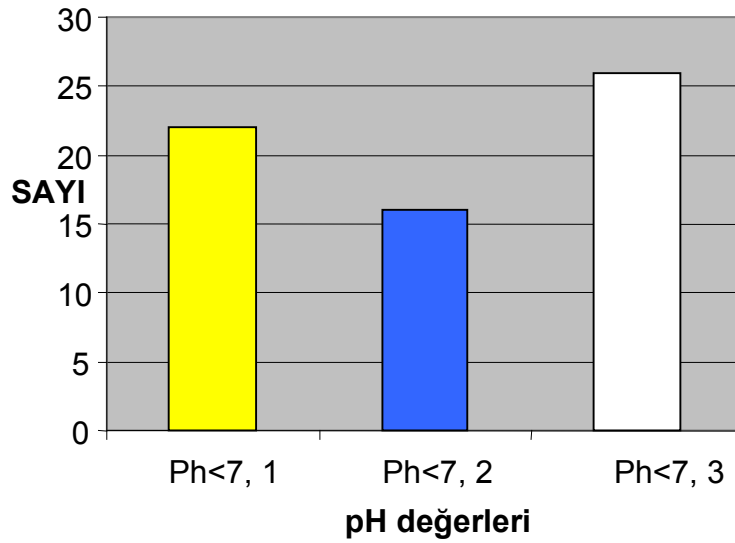
Grafik 7: Hastaların dehidratasyonlarına göre derecelendirilmesi

Hastalar başvuru anındaki pH'a göre değerlendirildiğinde;

64 olgunun 22'si (%34,4) $pH < 7,1$ yani ağır asidozda, 16'sı (%25) $pH < 7,2$ yani hafif asidozda, 26'sı (%40,6) $pH < 7,3$ yani hafif asidozda olduğu saptandı. En ağır asidoz olarak bir tane $Ph=6,8$ olarak saptandı.

Tablo 14: Ketoasidozla başvuran hastaların başvuru pH değerleri

pH Değerleri	Ketoasidoz'lu hastalar
$pH < 7,1$	22 (%34,4)
$pH < 7,2$	16 (%25)
$pH < 7,3$	26 (%40,6)



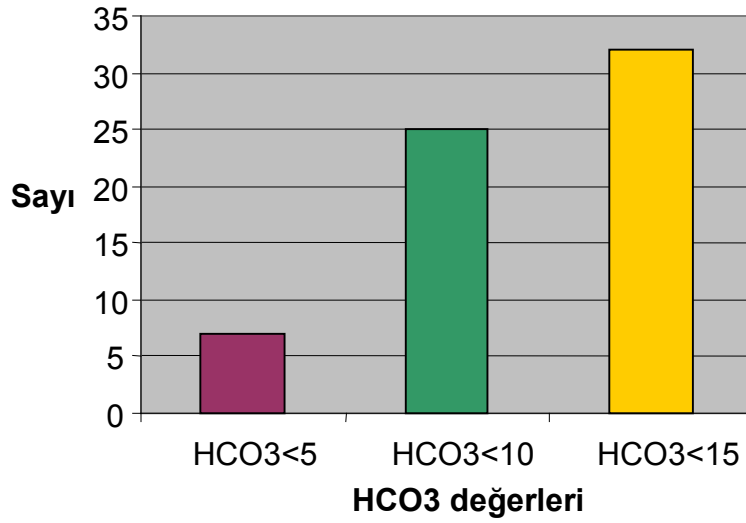
Grafik 8: Ketoasidozla başvuran hastaların başvuru pH değerleri

Hastalar başvuru anındaki HCO₃ değerlerine göre

64 olgunun 7'si (%10,9) HCO₃<5 yani ağır asidozda,25'i (%39,1) HCO₃<10 yani orta sidozda,32'i (%50) HCO₃<15 yani hafif asidozda olduğu saptandı.

Tablo 15: Ketoasidozlu hastalardaki başvuru anındaki HCO₃ değerleri

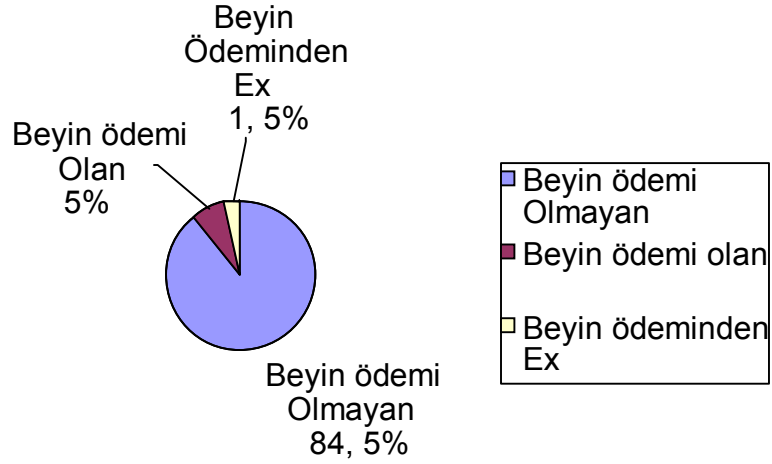
HCO ₃ değerleri	Ketoasidozlu hastalar
HCO ₃ <5	7 (%10,9)
HCO ₃ <10	25 (%39,1)
HCO ₃ <15	32 (%50)



Grafik 9: Ketoasidozlu hastalardaki başvuru anındaki HCO₃ değerleri

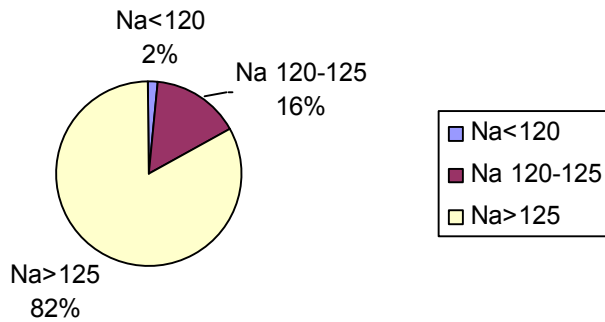
Hastalar başvuru anındaki metabolik komplikasyonlara ve laboratuvar bulguların göre değerlendirildiğinde;

En korkutucu ölümcül komplikasyon beyin ödemidir. Yoğun bakım ünitesinde yatan 64 olgudan klinik ve görüntüleme yöntemleri ile 3 (% 5) tane olguda beyin ödemi saptanmıştır. Bunlarda bir (% 33,3) tanesi mekanik ventilatör ihtiyacı duymuş ve hastalar ex olmuştur. Diğer üç hastamız uygun tedavi ile beyin ödemi tablosunu mekanik ventilatöre gerek duymadan atlattırmışlardır.



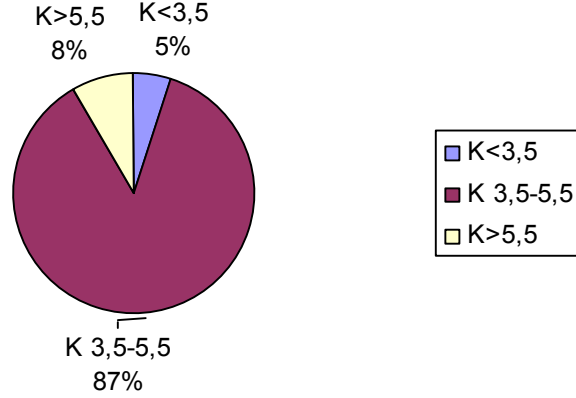
Grafik 10: Ketoasidoz hastalarda beyin ödemi

Diyabetik ketoasidoz tanısı ile yoğun bakıma alınana 64 olgunun Na (Sodyum) değerlerine bakıldığında 1'i (% 1,5) Na <120, 10'u (%15,6) Na=120–125,53'ü (% 82,8) Na>125 olduğu görülmüştür. Hastaların en düşük Sodyum değeri 117 (düzeltilmiş Na=124) iken en yüksek Sodyum değerinin 152 olduğu görülmüştür.



Grafik 11: Diyabetik ketoasidozlu hastaların geliş Sodyum değerleri

Diyabetik ketoasidoz tanısı ile yoğun bakıma alınana 64 olgunun K (Potasyum) değerlerine bakıldığında 3'ü (% 4,6) $K < 3,5$, 56'sı (% 87,5) $K = 3,5 - 5,5$, 5'i (% 7,9) $K > 5,5$ olduğu görülmüştür. Hastaların en düşük potasyum değeri 2,1 iken en yüksek değerin 6,3 olduğu görülmüştür.



Grafik 12: Diyabetik ketoasidozlu hastaların geliş Potasyum değerleri

Tablo 16: Hastaların diğer laboratuvar değerleri

Laboratuvar değerleri	En düşük	En yüksek	Ortalama
Kalsiyum	6,8	12,3	$9,6 \pm 0,6$
Klor	87	129	$103,2 \pm 7,51$
Üre	18	97	$39,53 \pm 17,01$
WBC(Beyaz küre)	2	37	$17,2 \pm 8,2$
HBG(Hemoglobin)	7	17	$14,01 \pm 1,7$
Platelet(Trombosit)	150	846	$416,7 \pm 136,12$
HCT(Hematokrit)	21	52	$41,2 \pm 5,26$
Kretain	0,33	1,81	$0,97 \pm 0,28$
Anion gap	10	27,4	$16 \pm 4,3$

TARTIŞMA

Diabetes Mellitus (DM); hiperglisemi, glikozüri ve buna eşlik eden birçok klinik ve laboratuvar bulgusu ile seyreden kronik bir hastalıktır. Diyabetik ketoasidoz (DKA) , diyabetli çocuklarda hastaneye yatışların en sık nedenlerinden olmasının yanısıra çocukluk çağındaki diyabete bağlı ölümlerin başlıca etmenidir (1).

Bu çalışmada amacımız; Tip 1 DM'a bağlı ketoasidoz nedeniyle başvuran hastalarımız açısından klinik ve laboratuvar değerlerini araştırmaktır.

Tip 1 DM çocuk ve adölesanlarda en sık görülen tiptir. Bu hastalarda insülin salgılanması yetersizdir ve önceleri kan glikoz kontrolü ve ileri dönemde yaşam için insüline gereksinim vardır. En sık görülme yaşı 5–7 yaş ve pubertenin başladığı adölesan yaş grubudur.

İlk zirve okula başlamakla birlikte enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına, puberte döneminde artış ise cins steroidleri, büyüme hormonu artışı ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (22). Tip 1 diyabetin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar olmaktadır, sonbahar ve kış aylarında en sık görülmektedir. Erkek ve kızlar eşit olarak etkilenmektedir (22). DKA, dört yaşından küçük çocuklarda, ailesinde tip1 diyabet olmayanlarda ve düşük sosyoekonomik gruptaki ailelerin çocuklarında daha sık görülmektedir (127,128).

Ketoasidozu olan gruptaki hastalarımız 6–14 yaş aralığında toplanmakla birlikte 6–12 yaşlarda ilk pik, 12–14 yaşlarda 2. pik değere ulaşmaktaydı. Ketoasidozlu vakaların toplandığı dönem okul çağı ve puberte başlangıcına tekabül etmekte olup nedeni okul çağında enfeksiyonlara sık maruziyet ve puberte öncesi cins steroidleri, büyüme hormonu artışı ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (22)

Çalışmamızdaki hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında ketoasidozlu hasta grubundaki 64 olgunun 46'sı (%71,9) kızlardan, 18'ü (%28,1) erkeklerden oluştuğu görülmektedir..Hastaların yaş grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.(p>0,05)

Neu ve ark.1–15 yaş arası 2121 diabet olgusunu incelemişve bu olguları % 26,3'ünün DKA ile başvurduğunu DKA kızlarda daha fazla görüldüğünü 0–4 yaş arasında ağır DKA olguların daha sık görüldüğünü bildirmiştir.(146)

Yapılan bir çalışmada DKA nedeni ile hastaneye başvurma insidansı 21,4/100000 olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında belirgin bir fark bulunmasa da

bu çalışmada özellikle adölesan kızlarda DKA sıklığı belirgin olarak fazla bulunmuştur (130).

2006'da Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde yapılan bir çalışmada diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastaların [toplam 85 (%19) hasta ketoasidoz ile cinsiyete göre dağılımı Erkek: 53 (%62,3), kız: 32 (%37,6) olduğu saptanmıştır (141).

Almanya' da 31 pediatrik ünite ve bir diyabet merkezinden toplanan verilerle yapılan çalışmada 0–15 yaş arasındaki 2121 hastanın geriye dönük incelemesi sonucunda DKA tablosu ile presantasyon oranı %26,3 olarak bulunmuştur. DKA, kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmüştür (142).

Çalışmamızdaki grupların yaş-cinsiyet dağılımına bakıldığında ketoasidozla gelen grupta erkeklerde pik değer olmadığı, kız hasta sayısının ise 6–12 yaşlarda çok hafif ve 12 yaş ve üstünde esas pik değer yaptığı, 12 yaş ve üzerini kızların oluşturduğu saptanmıştır.

Ketoasidozla başvuran hasta grubumuzdaki kız hastaların çokluğunun sebep olduğu cinsiyet farkının, kızların ruhsal yönden daha hassas olmaları, bölgenin sosyo-kültürel özelliği nedeniyle daha fazla psikolojik strese maruz kalmaları ve erkeklere oranla daha az önemsenmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Diyabetik ketoasidoz nedeni ile yoğun bakımda takip ettiğimiz hastaların yaş grupları arasında cinsiyet açısından kızların daha belirgin sayıda olmasına rağmen istatistiksel anlamda bir fark saptanmadı.($p>0,05$)

Sağlam H ve arkadaşları yaptığı araştırmada 2003–2008 yılları arasında çalışmaya alınan 163 Diyabetik ketoasidoz hastasının 85'i (%52,1) kız, 78'i (%47,9) erkek olarak yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.(143)

Bizim çalışmamızdaki hastaların yatış nedenine bakıldığında;

Ketoasidozlu gruptaki 64 hastadan 17'i (%26,6) enfeksiyon, 28'i (%43,8) ilk tanı, 6'sı (%6,6) insülin atlama, 13'u (%20,1) diyetle uyumsuzluk nedeniyle yatırılmıştır. İlk tanı olarak başvuran hastalarda kız hasta üstünlüğü saptanmıştır. Yapılan yaş grupları ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.($p>0,05$)

Diyabetik ketoasidoz nedeni ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların yaklaşık yarısını 28 hasta (%43,8) 'i ilk tanı almış vakalar oluşturmaktaydı. İlk tanı alan vakalar arasında kız olguların fazla bulunmasına rağmen cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sağlam H ve arkadaşları yaptığı araştırmada 2003–2008 yılları arasında çalışmaya alınan 163 Diyabetik ketoasidoz hastasının % 33,2 sinin yeni atanı almış olarak başvurduğunu ve yapılan cinsiyetler arasında istatistiksel anlamda bir fark bulunamamıştır.(143)

Neu ve ark.1–15 yaş arası 2121 diabet olgusunu değerlendirmiş ve olguların %26,6 sının diabetik ketoasidoz ile başvurduğunu, DKA'nın kızlarda daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.(146)

Diyabetik ketoasidoz nedeni ile yoğun bakıma takip edilen hastanın yatış ayları karşılaştırıldığında ketoasidozla başvuran grupta 2.3.4.10.11.12. aylarda pik yaptığı görüldü. Olguların yaş grupları arasında ve mevsimler arasında birilişki saptanamamıştır.($p>0,05$)

Sağlam H ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada Hastalar 1,2,3 aylarda ilk zirve yaptığı daha sonra ikinci zirvesini 9,10,11. aylarda gösterdiği tespit edilmiştir. Ve yapılan yaş grupları ve mevsimler arasında bir ilişki saptanamamıştır.($p>0,57$) (163)

Diyabetik ketoasidoz nedeni ile yoğun bakımda takip ettiğimiz 64 olguyu HbA1c değerleri karşılaştırıldığında $HbA1c = \%10,98 \pm 2,41$ olarak saptandı. Ketoasidoz oluşumu için risk faktörü olmadığı saptandı. Olguların HbA1c dağılımları grafik halinde gösterilmiştir (Grafik 6).

HbA1c ölçümlerinde normal değer, diyabetli olmayanlara ait olan %4–6 arasındaki değerdir. ADA, çocuklarda ve adölesanlarda diyabetin takibinde normal değerleri yaş dönemlerine göre ayırmıştır (Tablo 4).

Buna göre süt çocukluğu ve 6 yaş altı okul öncesi dönemindeki çocuklarda, ağır hipoglisemi gelişmesini ve onun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki kalıcı olabilen etkilerini önlemek amacı ile HbA1c değerinin %8,5'in altında fakat %7,5'un üzerinde olmasını önermektedir. 6–12 yaş arasındaki preadölesanlar ve okul dönemi çocuklarda HbA1c değerinin %8' in altında olmasını önerirken, adölesanlar ve genç

erişkinlerde bu değerin %7,5' un altında, hipoglisemi riskinden dolayı %7,0' nin üstünde olmasını önermektedir (32).

HbA1c düzeyleri ölçüm yöntemlerine göre değişmekle birlikte sağlıklı bireylerde % 6'nın altındadır. Diyabetli bireylerde ise % 6,5–7,5 arası değerler iyi metabolik kontrolü, % 7,5–9,0 arası değerler orta metabolik kontrolü % 9,0'nun üzerindeki değerler ise kötü metabolik kontrolü gösterir (22) (Tablo 4).

Şimşek E. ve arkadaşlarının (131) Batı Karadeniz bölgesinde tip 1 DM'lu hastalarda yaptığı çalışmada glikozile hemoglobin (%HbA1c olarak) %8,2 ile %18 arasında dağılım gösterdiği bildirilmiştir.

Sağlam H. ve arkadaşlarının diyabetik ketoasidozla başvuran çocukların klinik ve laboratuvar özelliklerini incelediği çalışmalarında ortalama HbA1c düzeyini $12,04 \pm 2,42$ olarak bulduklarını ifade etmişlerdir (143).

Ayrıca tekrarlayan DKA atağı olan olguların ailelerinin sosyoekonomik durumlarının iyi olmadığı, eğitim düzeylerinin düşük olduğu, ortalama HbA1c seviyesinin %9'u aştığı ve çoğunun adölesan çağıda olduğunu belirtmişlerdir.

Gül A. ve Adal E.'nin 2006'da yaptığı tip 1 DM'lu çocuk ve adölesanların retrospektif değerlendirilmesi çalışmasında hastaların son bir yılda bakılan HbA1c düzeylerinin ortalamaları alındığı, en düşük değerin %4,7 en yüksek değerin %17,4 saptandığı, ortalama HbA1c düzeyinde %9.2 bulunduğu belirtilmiştir (141).

Vanelli M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 3560 diyabetli çocuğun verileri incelenmiş, ortalama HbA1c $8,87 \pm 1,77$ olarak bulunmuştur (144).

Tailand'da 1996 yılında pediatrik endokrinologlar, diyetisyen, psikolog, hemşireler, bilim adamları ve gönüllülerden oluşan multidisipliner bir ekip oluşturulduktan sonra elde edilen metabolik veriler önceki yıllara göre karşılaştırılmış. Buna göre ortalama internasyon süresinin anlamlı olarak azaldığı (36,4 gün iken 17,63 güne gerilemiş) ve tekrar hastaneye yatanların oranının da %17,8'den %4'lere kadar gerilediği görülmüştür. Yine HbA1c düzeylerinin de anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Bu çalışma ile gelişmemiş ülkelerde de en önemli faktörün sağlık personelinin eğitilmiş olmasının ve ekip çalışması olduğu gösterilmiştir (145).

Çalışmamızdaki hastalarımızın HbA1c değerlerindeki yüksekliğin bölgenin sosyo-kültürel olarak geri kalmışlığından, hastaların takip ve tedavilerini aksatmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ayrıca hastaların yaş ve HbA1c değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,231$ $p = 0,001$). Yine hastaların tanı yaşı ile HbA1c değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. ($r = 0,340$ $p < 0,001$)

HbA1c'nin hasta yaşı ve tanı yaşı ile anlamlı pozitif korelasyonu küçük yaşlarda ketoasidozun çabuk fark edilmesi ya da olayın daha akut gelişmesine veya daha ileri yaş gruplarında hiperglisemi - ketoasidoz sürecinin daha yavaş seyrine veya ketoasidozun daha geç fark edilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Diyabetik ketoasidoz nedeni ile yoğun bakımda takip ettiğimiz 64 olgunun kan şekerleri açısından incelendiğinde 64 olgunun 25'i (%39,1) 200–400 mg/dl, 27'si (%42,2) 400–600 mg/dl, 12'si (18,8) 600–800 mg/dl arasında seyretmiş olup en düşük başvuru kan şekeri 215 mg/dl saptanır iken en yüksek kan şekeri 800 mg/dl olduğu saptanmıştır. Olguların ortalama kan şekerleri $541,8 \pm 145,03$ idi. Hastaların yaş grubu ve cinsiyete göre anlamlı bir fark saptanmadı. ($p > 0,50$)

Sağlam H ve arkadaşları yaptığı araştırmada 2003–2008 yılları arasında çalışmaya alınan 163 Diyabetik ketoasidoz hastasının ortalama kan şekerleri $473,09 \pm 141,047$ olarak saptanmış yaş grubu ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0,48$) (143)

Diyabetik ketoasidoz nedeni ile yoğun bakımda takip ettiğimiz 64 ketoasidozdan çıkış saatleri açısından incelendiğinde;

Olguların 31'i (%32) 12–24 saatte, 27'si (%27,8) 24–36 saatte, 6'sı (%6,2) >36 saatte asidozdan çıktıkları saptanmıştır. Hastaların en erken asidozdan çıkma süresi 8 saat olarak görülüyor iken en geç olarak ta 136 saat olduğu saptanmıştır. Ortalama asidozdan çıkma süreleri $31,66 \pm 21,25$ saat olarak saptandı.

Hastaları yaş grupları ve cinsiyet açısından yapılan asidozdan çıkma süreleri 0–6 yaş arasında $32,17 \pm 21,25$ saat, 6–12 yaş arasında $29,03 \pm 21,25$ saat, 12–15 yaş arasında $30,22 \pm 21,25$ saat oldukları saptanmıştır. Yaş grupları arasında anlamlı bir istatistiksel bir fark saptanmadı. ($p > 0,05$)

Hastaları asidozdan çıkma süreleri cinsiyete göre bakıldığında kızlarda $33,98 \pm 23,9$ saat erkeklerde $25,13 \pm 8,18$ saat oldukları saptanmıştır. Hastaların

asidozdan çıkma süreleri açısından cinsiyet olarak anlamlı bir fark saptanmadı.($p>0,05$)

Sağlam H ve arkadaşları yaptığı araştırmada 2003–2008 yılları arasında çalışmaya alınan 163 Diyabetik ketoasidoz hastasının cinsiyetler arasında bir fark yok iken yaş grupları arasında özellikle 0–5 yaş grubunda anlamlı fark saptanmıştır.(143)

Diyabetik ketoasidoz nedeni ile yoğun bakımda takip ettiğimiz 64 olgunun başvuru anında ki GKS'leri açısından incelendiğinde 1'i (%1,6) $GKS<8$, 10'u (%15,6) $GKS=8-12$, 53,ü % (82,8) $GKS=12-15$ arasında olduğu görülmüştür. Hastaların başvuru anındaki GKS'ları yaş ve cinsiyet açısından incelendiğinde aralarında anlamlı bir fark bulunamadı.($p>0,05$)

Hastalar geliş dehidratasyon bulguların göre değerlendirildiğinde

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen 64 olgudan 7'si (%10,9) birinci derece dehidratasyon, 40'ı (%62,5) ikinci derece dehidratasyon,17'i (%26,6) üçüncü derece dehidratasyon olarak görülmüştür. Hastalar yaş, cinsiyetve geliş GKS açısından incelendiğinde yaş ve cinsiyet açısından incelendiğinde aralarında anlamlı bir fark bulunamadı.($p>0,05$)

Hastalar başvuru anındaki pH'ave HCO_3 'e göre değerlendirildiğinde

64 olgunun 22'si (%34,4) $pH<7,1$ yani ağır asidozda,16'sı (%25) $pH<7,2$ yani hafif asidozda, 26'sı (%40,6) $pH<7,3$ yani hafif asidozda olduğu saptandı. En ağır asidoz olarak bir tane $Ph=6,8$ olarak saptandı.

64 olgunun 7'si (%10,9) $HCO_3<5$ yani ağır asidozda,25'i (%39,1) $HCO_3<10$ yani orta asidozda,32'i (%50) $HCO_3<15$ yani hafif asidozda olduğu saptandı.

Hastaları HCO_3 ve pH değerleri, yaş grupları ve cinsiyet açısından incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.($p>0,50$)

En korkutucu ölümcül komplikasyon beyin ödemidir. Yoğun bakım ünitesinde yatan 64 olgudan klinik ve görüntüleme yöntemleri ile 3 (% 5) tane olguda beyin ödemi saptanmıştır. Bunlarda 2 (% 60) tanesi mekanik ventilatör ihtiyacı duymuş ve hastalar ex olmuştur.

Diğer hastamız uygun tedavi ile beyin ödemi tablosunu mekanik ventilatöre gerek duymadan atlatmıştır.

Diyabetik ketoasidozlu hastalarda beyin ödemi komplikasyon olarak % 0,5–0,9 arasındadır. Bizim olgu grubumuzda da beyin ödemi % 5 olarak saptanmıştır.

Sağlam H ve arkadaşları yaptığı araştırmada 2003–2008 yılları arasında çalışmaya alınan 163 Diyabetik ketoasidoz hastasında 6 yıl içinde bir tane hasta Diyabetik ketoasidozdan kaybedilmiş olup bu oran %0,5 dir.(143)

SONUÇLAR

1) Diyabetik ketoasidoz nedeni ile yoğun bakımda takip ettiğimiz tüm olgular arasında kız hastaları daha ağırlıklı olduğunu görmekteyiz.

2) Hastalarımızın laboratuvar değerleri açısından bakıldığında herhangi metabolik anormallikler saptanmadı.

3) Hastalarımızın çoğunluğu 6–12 yaşlarda toplanmıştır.

4) Hastalarımızı büyük bir çoğunluğu sonbahar ve kış aylarında başvurmaktadır.

5) Diyabetik ketoasidoz nedeni ile başvuru nedenleri arasında ilk sırayı ilk tanı almakla birlikte bu ilk tanılar arasında da büyük bir çoğunluğunu kızlar oluşturmaktadır.

6) Hastalarımızda klinik komplikasyonu açısından bakıldığında 64 olgunun 3'ünde beyin ödemi saptanmış olup bu hastaların 1'inde ex görülmüştür. Beyin ödeminin görülmesi açısından oran yüksek bulunmuştur. Beyin ödeminde exitus olma oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur. Beyin ödeminde ölüm nedenleri arasında hastaların yoğun bakımımıza alınışına karda dış merkezlerdeki tedavilerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ex olan 2 hastada yoğun bakıma kabul edilişlerinde ağır asidoz da idi ve GKS 8 ile 10 arasında idi. Beyin ödemi açısından hastaları yakın takip etmek ve hastaları beyin ödemi bulguları açısından yakından takip etmek beyin ödemi komplikasyonları açısından azaltacaktır.

KAYNAKLAR*

(*Kaynaklar çalışma içerisindeki geçiş sırasına göre sıralanmıştır.)

1. Satman İ. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi. Ed: Yenigün M., Altuntaş Y., Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001. 69-83,
2. Yılmaz T. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri ve Sınıflandırması. Ed. Yenigün M., Altuntaş Y.,Büyükmüş M., Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi s. 1-9, Türkiye Diyabet Vakfı Yayını, İstanbul, 2003.
3. Lifshitz F Pediatric Endocrinology fourth edition University of Miami School of Medicine 2003 (5) – 25/27: 611 – 680.
4. Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ. Rudolph 's Pediatric's textbook 21'st edition University of California 2002. 24 – 10
5. Özalp İ, Tuncer M, Çocuklarda diyabetes mellitus. Katkı Pediatri Dergisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayını 1997; 18: 1-48
6. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 16. edition Philadelphia 2000 : (25) – 6; 1767 – 1792
7. Burden AC, Hearnshaw JR, Swift PG Childhood diabetes mellitus: an increasing incidence . Diabet Med.1989;6(4):334-6
8. Rosenbloom A, Silverstein J:Diabetes in the child and adolescent. In Pediatric Endocrinology.4th edition.Lifshitz F, Ed. NewYork, Marcel Dekker, 2004, (25-27).611-651.
9. Court J: The Management of Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (ed). Clinical Pediatric Endocrinology. 3'rd edition. London: Blackwell Science Ltd, 1995; 654-677.

10. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In. Pediatric Endocrinology. 2nd ed. (ed Sperling MA). Saunders. Elsevier Science. Philadelphia, 2002; p. 323–366.
11. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of DM. Diab. Care 2004;27, Supp 1, S5-S10.
12. ISPAD. Consensus guidelines. <http://www.ispad.org/>, 2000.
13. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. Hospital Admission Guidelines for Diabetes Mellitus. Diabetes Care Suppl. 1. 1996; 19: 537.
14. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co. P:3 1996.
15. Svenson M., Eriksson JW. , Dahlquist G. Early Glycemic Control, Age at Onset and Development of Microvascular Complications in Childhood-onset Type 1 Diabetes. 2004 Diabetes Care 27:955–962
16. Eisenbarth GS 1986 Type I DM: a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360–1368
17. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Higertova J, Prazna J, Jaresova M, Strize I. Screening for Associated Autoimmunity in Type 1 DM With Respect to Diabetes Control. Physiol. Res. 2005;54:41–48
18. Sodeman WA, Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenler: V.Cesur, N.Kemal. 1. Baskı, Hekimler Birliği Vak. Türkiye Klinikleri yayınevi. Ankara 1992, Cilt 2.
19. Hatemi H: Diabetes mellitus tarihçesi. Aktüel Tıp dergisi 1996;7:497–499
20. Erdoğan G: Diabetes mellitusun tedavisi 1. Baskı. Bilimsel tıp yayınevi. Ankara 1997.
21. World Health Organization: Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727, Geneva, 1985.

22. Saka HN. Diabetes mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N (Eds), *Pediatric Endocrinology* (1th edition) *Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara; 2003: s. 415–457.
23. American Diabetes Association: The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 5–20.
24. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(Suppl.1):1183–97
25. Devecioğlu Ö., Öneş S.Ü, Ünüvar E. *Pediatric Rutinler İstanbul Medikal Yayıncılık*. 2. Baskı, 2005; 432-433.
26. Fleegler FM, Rogers KD, Drash AL. Age, sex, and seasonal onset of juvenile diabetes in different geographic areas. *Pediatrics* 1979; 63: 374–9.
27. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine* 2001. 344:1343–1350.
28. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1999; 22 (s01):s5 - s19.
29. Prepared by the Australasian Pediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing *Clinical practice guidelines* 2005. Type 1 diabetes in children and adolescents.
30. Neyzi O., Ertuğrul T. *Pediatric Nobel Tıp Kitabevi* 1993. Cilt (2), Bölüm: 19(7); 623–650.

31. WHO: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification. WHO/NCD/NCS/99, 2. 1999. Geneva
32. Tzaneva V, Iotova V, Yotov Y. ; Significant urban/rural differences in the incidence of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus among Bulgarian children (1982–1998). *Ped. Diab.* 2001 Sep; 2(3):103–8.
33. Drenth JPH, Engels LGIB. Diabetic gastroparesis. *Drugs* 1992; 44(4): 537–553.
34. Perdichizzi G, Bottari M, Pallio S, Ferra MT, Carbone M, Barresi G. Gastric infection by *Helicobacter pylori* and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. *New Microbial* 1996; 19(2): 149–54.
35. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J. Et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 55: 65–85.
36. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30 (Suppl.1):42–47, 2007.
37. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1516–20
38. King H, Aubert R, Herman W: Global burden of diabetes,1995–2025,Prevalance, numerical estimates and projections. *Diabetes Care*,1998;21: 1414–31
39. Bideci A., Demirel F, Çamurdan O, Cinaz P.Tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvuru bulgularının değerlendirilmesi.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:112-116
40. EURODIAB ACE Study Group, Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *lancet* 2000;355:873–876.

41. Hatun Ş. Çocukluk Çağında Diyabet. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi, 1 (3)185–197, 2003.
42. ISPAD Uzlaşa Rehberi 2000. Çeviri: Akçurin S. Baş F. Bircan İ. Bundak R.Darendeliler F. Garipoğlu M. Günöz H. Orbak Z. Ökten A. Özkan B. Saka N. Uluslararası Çocuk ve Adölesan Diyabeti Derneği, 2000.
43. Karaçorlu M, İlkova H. Diyabetes Mellitus İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimleri Etkinlikleri, Diyabetes Mellitus Sempozyumu 1997; 69-77
44. Cotellessa M., Barbieri P., Mazzella M., Bonassi S., Minicucci L., Lorini R.: High Incidence of Childhood Type 1 Diabetes in Liguria, Italy, From 1989 to 1998. Diabetes Care, 26 (6):1786–1789, 2003.
45. Hatun Ş. Çocukluk Çağı Diyabeti, Ed: Yenigün M. Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. S.173–210, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001.
46. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. 1947–72.
47. Morales A.E, She J.X, Schatz D.A. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.403–10.
48. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Patophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.411-26 .
49. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr. Clin. North Am. 2005; 52:1553-78 .
50. Escobar O, Becker D.J, Drash A.L. Manangment of the Child with Diabetes. In:

Lifshitz F, (eds). Pediatric Endocrinology. 4 edition. NewYork (USA): Marcel Dekker;2003.p.653–67.

51. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes-the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42: 1395–403.

52. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, et al. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 429–37.

53. Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989–1998.*Diabetologia* 2001; 44:B3-B8.

54. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-dependent Diabetes in Childhood and Adolescence. 2000. <http://www.ispad.org/>

55. Todd JA. From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *Bioessays* 1999; 21:164-74

56. Douek IF, Gillespie KM, Bingley PJ, Gale EA. Diabetes in the parents of children with Type I diabetes. *Diabetologia* 2002; 45:495-501

57. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res*2001;56.69–89.

58. Hamalainen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 347–53.

59. Norris A.W, Wolfsdorf J.I. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D. C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5 edition. Massachussetts (USA): BlackwellPublishingLtd;2005.436–91.

60. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nistico L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 111–28.

61. Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetics of type 1 diabetes. *Best Pract Res ClinEndocrinol.Metab.*2001;15:279–91.
62. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type1 diabetes.*Diabetes* 2005; 54:125–36.
63. Anjos SM, Tessier MC, Polychronakos C. Association of the cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 gene with type 1 diabetes: evidence for independent effects of two polymorphisms on the same haplotype block. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6257–65.
64. Bober E, Dunder B, Buyukgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 435–41.
65. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:101–7.
66. Schatz D, Krischer J, Horne G, et al. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *J Clin. Invest*1994;93: 2403–7.
67. Yang M, Charlton B, Gautam AM. Development of insulitis and diabetes in B cell-deficient NOD mice. *J Autoimmun* 1997; 10: 257–60.
68. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221–9.
69. Winter WE, Haris N, Schatz D. Immunological Markers in the Diagnosis and Prediction of Autoimmune Type 1a Diabetes. 2002; 20:183-91
70. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, Taub F, Dobersen MJ, McEvoy RC, et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect.Dis.*1985;7:170-6 .
71. Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, Lonnrot M, Koskela P, Virtanen SM, et al. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a

- dietary intervention trial. *Clin. Exp. Immunol.* 2003; 132:271-7 .
72. Sadeharju K, Lonnrot M, Kimpimaki T, Savola K, Erkkila S, Kalliokoski T, et al. Enterovirus antibody levels during the first two years of life in prediabetic autoantibody-positive children. *Diabetologia* 2001; 44: 818–23.
73. Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A, et al. Maternal first-trimester enterovirus infection and future risk of type 1 diabetes in the exposed fetus. *Diabetes* 2002; 51: 2568–71.
74. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000;49:1319-24
75. Hviid A, Wohlfahrt J, Stellfeld M, Melbye M. Childhood vaccination and nontargeted infectious disease hospitalization. *JAMA* 2005;294:699-705 .
76. Hiltunen M, Lonnrot M, Hyoty H. Immunisation and type 1 diabetes mellitus: is there a link? *Drug Saf* 1999;20:207-12 .
77. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001;108:E112 .
78. Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Savitz DA, Klingensmith GJ. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes* 1988; 37: 1625–32.
79. Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, et al. Infant feeding in Finnish children less than 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care* 1991; 14:415-7 .
80. Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, et al. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 288–95.
81. Johnston CS, Monte WC. Infant formula ingestion is associated with the development of diabetes in the BB/Wor rat. *Life Sci* 2000; 66:1501-7 .
82. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17: 13–9
83. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358:1500–3.

84. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003; 417: 77–80.
85. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42:51–4.
86. Collins J, Pien FD, Houk JH. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. *Am J Med Sci* 1989; 297:174–5.
87. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *DiabetMed* 2005;22:359–70.
88. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. *Pediatric Diabetes* 2006; 7:341–342.
89. Cooke D.W, Plotnick L.P. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 427–449.
90. American Diabetes Association: Insulin Administration. *Diabetes Care*, 27 (Suppl.1):106–107, 2004.
91. Silink M. Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Tip 1 Diyabet El Kitabı. Çev. Ed. Y. Dünder, Ş. Hatun, Medico Graphics Ajans ve Matbaacılık Hizmetleri, Ankara, 1997.
92. İmamoğlu Ş.: Tip 1 Diyabette İnsülin Tedavisi. *Aktüel Tıp Diyabet Forumu*, 7 (6):22–25, 2002.
93. Bereket A.: Tip 1 Diyabette İnsülin Tedavisi. Sertifikalı Diyabet Hemşiresi Yetiştirme Programı, Marmara Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi Hemşirelik Yüksekokulu, 31 Ocak- 25 Şubat, İstanbul, 2005.
94. Pek H. İnsülin Uygulamaları. Sertifikalı Diyabet Hemşiresi Yetiştirme Programı. Marmara Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi, İstanbul, 2005.
95. Yetkin İ. İnsülin Tedavi İlkeleri. *Türk Diabet Yıllığı 2002–2003*. s.55 68, Türk Diabet Cemiyeti Yayını, İstanbul, 2003.

96. İmamoğlu Ş. İnsülin Tedavisinde Genel Prensipler. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi.1 (3): 180–197, 2003.
97. Owens R. D. Zinman B. Bolli B. G. Insulin's Today and Beyond. The Lancet, 358 (1): 739–746, 2001.
98. Salman S. Yılmaz M.T. İnsülin Tedavisi ve Tedavi Protokolleri, Ed. Yenigün M. Altuntaş Y.Büyükmeşe M. Diabetes Mellitusun Modern Tedavisi. S.11–20, Türkiye Diyabet Vakfı Yayını, İstanbul, 2003.
99. Pınar R. Diyabet ve Yönetimi. Merve Matbaacılık, İstanbul, 1998.
100. Tuncel E. İmamoğlu Ş. İnsülin Tedavi Prensipleri. Ed: Yenigün M. Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus, s. 951–960, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001.
101. Özcan Ş. İnsülin Tedavisinin Yönetimi. Ed: Erdoğan S. Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler. S.39–52, Yüce Reklâm/ Yayım/ Dağıtım AŞ. İstanbul, 2002.
102. Drexler A.J. Robertson C. Tip 1 Diabetes Mellitusun Tedavisi. Diyabet Forumu, 1.21–30, 2005.
103. American Diabetes Association: Insulin Administration. Diabetes Care, 26 (Suppl.1):121- 124, 2003.
104. Canadian Diabetes Association: Toth L.E. Yale F.J. Dawson K.G. Insulin Therapy in Type 1 Diabetes Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2003.
105. İnsulin Management Know- How. The Diabetes Educator, 30 (2), 2004.
106. Herbest K. L. Hirsch I. B. Insulin Strategies for Primary Care Providers. Clinical Diabetes. 20: 11–17, 2002.
107. American Diabetes Association: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. New England Journal of Medicine. Abstract. 30(14): 977–986, 1993.

108. Duman E. Yılmaz C. Tip1 Diyabet ve İnsülin Kullanımı. Diyabet Forumu, 2, 9-13, 2005.
109. Vazquez – Carrera M. Silvestre J. S. Insulin analogues in the management of diabetes. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacology. 26 (6). S 1–17, 2004.
110. Silverstein J. et al. Care of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. Diabetes Care, 2005;28 (1):186–212.
111. Slama G. Type 1 Diabetes: An Overview. In Textbook of Diabetes 1 (eds. JC Pickup and G Williams) 3rd edition, Blackwell Publishing, 2003;3, 1–3,17.
112. Chiarelli F, Mohn A. Angiopathy in children with diabetes. Minerva Ped. 2002;5(3):187–201
113. De Block CEM., DeLeeuw IH, Vertommen JJF, Roman RPA, DuCaju MVL, van Campenhout CM, Weyler JJ, Winnock F, van Autreve J, Gorus FK. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes, 2001;126:236-241
114. Menon PSN, Khatwa UA. Diabetes Mellitus in Newborns and infants. Indian J. Pediatr. 2000; 67:443–8
115. Erdoğan S: Diyabet Eğitimi ve Danışmanlık. Ed: Erdoğan S. Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler. S.163–182, Yüce Reklâm/ Yayım/ Dağıtım A.Ş. İstanbul, 2002.
116. Kavaklı A. Pek H. Bahçecik N. Çocuk Hastalıkları Hemşireliği. 2. Basım, s.102–119, Yüce Reklâm/ Yayım/ Dağıtım A.Ş. İstanbul, 1998.
117. Altuntaş Y. Diabetes Mellitus'ta Laboratuvar, Tanı İzleme Testleri ve Metotları. Ed: Yenigün M. Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. S. 63–65, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001.
118. Olgun N. Gedik S. Diyabet Tedavisinde Evde Glisemi ve Glikozüri Takibi. Aktüel Tıp Diyabet Forumu, 8 (2): 25–29, 2003.

119. Olgun N. Kendi Kendine İzlem. Ed: Erdoğan S. Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler. S.67–799, Yüce Reklâm/ Yayım/ Dağıtım A.Ş. İstanbul, 2002.
120. World Health Organization Consultation Definition. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2000; 23 (Suppl): S4.
121. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT / EDIC) Study. Diabetes 2006; 55 (12): 3556 – 65
122. American Diabetes Association: Test of Glisemia in Diabetes. Diabetes Care, 25 (Suppl.1): 97–99, 2002.
123. Goldstein D.E., Little R.R.,Lorenz R.A.,Malone J. I., Nathan D.,Peterson C.M., Sacks D.B.: Tests of Glycemia in Diabetes. Diabetes Care, 27 (7):1761–1773, 2004.
124. Daneman D. Diabetes related mortality.Diabetes Care 2001; 24: 801-802.
125. Hatun Ş., Çizmecioğlu F., Çalıkoğlu AS. Çocukluk çağında diyabetik ketoasidoz ve tedavisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:50–59 (Derleme)
126. Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. Pediatr Crit Care Med 2004;5: 427–433.
127. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al; European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Pediatrics. 2004; 113: e133–140.
128. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor

residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. Arch Dis Child 1996; 75: 410–415.

129. Maniatis AK, Goehrig SH, Gao D, Rewers A, Walravens P, Klingensmith GJ. Increased incidence and severity of diabetic ketoacidosis among uninsured children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2005; 6: 79–83.

130. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 DM. Diabetic med 1994; 11: 182–7.

131. Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocukluklarda insüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri The epidemiological features of insulin dependent diabetes mellitus in children living in West Black Sea Region Türk Pediatri Arşivi 2003; 38: 216–222.

132. Alaghebandana R, Collinsa KD, Newhookb NA, MacDonalda D. Child-hood type 1 diabetes mellitus in Newfoundland and Labrador, Canada 2006,74 (1); 82–89.

133. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Diabetic ketoacidosis in children : the problems continue .Pediatr Diab 2005: 6 : 67 – 68

134. Muir AB, Quisling RG, Yang MC, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radyographic findings and early identification. Pediatr Diab 2005 6 (2); 67–68

135. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population – based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. J Pediatr 2005; 146 (5) : 688 – 92

136. Glaser NS, Wooton – Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Diacrlö J, Neely EK, Barnes P, Bottomly J, Kuppermann N. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. J Pediatr. 2004; 145 (2) : 164 – 71

137. Brown TB. Cerabral edema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? Emerg Med J 2004; 21: 141 – 144

138. Muir A. Do Doctors cause or prevent cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab* 2000; 1: 209 – 216
139. Strudwick SK, Carne C, Gardiner J, Foster JK, Davis EA, Jones TW, Cognitive Functioning in Children with Early Onset Type 1 Diabetes and Severe Hypoglycemia. *J.Pediatr.* 2005. 147(5): 680–685.
140. Dahlquist G., Källén B.; On behalf of the Swedish Childhood Diabetes Study Group School performance in children with type 1 diabetes-a population-based register study *Diabetologia* 2007;50:5.
141. Gül A. , Adal E. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuk ve Adölesan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, 2006.
142. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children – frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes*. 2003;4 (2): 77 – 81
143. Sağlam H, Eren E, Çakır E.D, Yüce N, Yıldız N, Çakır S, Özgür T, Tarım Ö. Diyabetik Ketoasidozla Başvuran Çocukların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *The Journal of Current Pediatrics*. Cilt:6 Sayı:3 Aralık 2008
144. Vanelli M, Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F; MCDC-Italy Group. Nationwide cross-sectional survey of 3560 children and adolescents with diabetes in Italy. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(8):692–9.
145. Likitmaskul S, Wekawanich J, Wongarn R, Chaichaiwatanakul K, Kiattisakthave P, Nimkarn S, et al Intensive diabetes education program and multidisciplinary team approach in management of newly diagnosed type 1 diabetes mellitus: a greater patient benefit, experience at Siriraj hospital. *J Med Assoc Thai*. 2002; 85: 2.488 – 95
146. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB, Ketoacidozis at onset of type 1 diabetes mellitus in children-frequency and clinical presentation *Pediatric diabetes* 2003; 4.77–81