



T.C. Sağlık Bakanlığı
Konya Şehir Hastanesi

T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**DİYABETİK KETOASİDOZ İLE BAŞVURAN HASTALARIN KLİNİK,
DEMOGRAFİK VE ETİYOLOJİK VERİLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Muhammet Taha DEMİRCİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2021



T.C. Sağlık Bakanlığı
Konya Şehir Hastanesi

T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**DİYABETİK KETOASİDOZ İLE BAŞVURAN HASTALARIN KLİNİK,
DEMOGRAFİK VE ETİYOLOJİK VERİLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Muhammet Taha DEMİRCİ

Tez Danıőmanı: Doç. Dr. Muammer BÜYÜKİNAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2021

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tasarımında ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan ve asistanlık eğitimimin başından sonuna kadar desteğini benden esirgemeyen, değerli tez hocam Doç. Dr. Muammer BÜYÜKİNAN'a,

Tez çalışmamda katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Nesibe AKYÜREK'e,

Birlikte çalıştığımız süreçte tüm sıcaklıklarıyla bana hep yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Konya Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ailesine, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Derya ARSLAN, Doç. Dr. Çelebi KOCAOĞLU, Doç. Dr. Fatma DUKSAL, Dr. Öğr. Üyesi Zafer BAĞCI, Dr. Öğr. Üyesi Cüneyt UĞUR, Uzm. Dr. Mustafa SORAN, Doç. Dr. Murat SÜTÇÜ, Uzm. Dr. Miraç YILDIRIM, Uzm. Dr. Hilal AKBAŞ, Uzm. Dr. Melih Timuçin DOĞAN, Uzm. Dr. Avni Merter KEÇELİ, Uzm. Dr. Aylin YÜCEL, Uzm. Dr. Serkan TÜRKUÇAR, Uzm. Dr. Banu KADIOĞLU YILMAZ, Uzm. Dr. Özlem TEMEL KÖKSOY ve Uzm. Dr. Beyza ÖZCAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, yardımcı sağlık çalışanlarına,

Hayatım boyunca desteğini benden esirgemeyen, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan değerli annem ve babama,

Tezimin her aşamasında benden desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen sevgili eşim ve oğlum'a, sonsuz desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Dr. Muhammet Taha DEMİRCİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
4.BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA.....	36
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	44
7.KAYNAKLAR.....	46
8.EKLER.....	54
EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	54
EK 2. ETİK KURUL KARARI.....	57
EK 3. ÖZGEÇMİŞ.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

AGA: Anti gliadin antikor

ANOVA: Analysis of variances

Anti GAD: Glutamik asit dekarboksilaz antikor

BUN: Kan üre azotu

CRP: Serum C reaktif protein

ÇH: Çölyak Hastalığı

DCCT: Diabetes control and complications trial

DKA: Diyabetik ketoasidoz

GKS: Glaskow koma skoru

GLUT-2: Kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcı-2

IA-2: Anti tirozin fosfataz

IA-2β: Anti fogrin

IAA: Anti insülin antikor

ICA: Adacık hücre antikor

ISPAD: Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabet Topluluğu

IV:İntravenoz

MODY: Monogenik diyabet

SC:Subkütan

SD: Standart deviasyon

SDS: Standart deviasyon skoru

SUAM: Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Tip 1 DM: Tip 1 diyabetes mellitus

Tip 2 DM: Tip 2 diyabetes mellitus

VKİ: Vücut kitle indeksi

ZnT8A: Çinko transporter antikorları

β : Beta



TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Tip 1 DM gelişiminde rol oynayan otoantikorlar.....	6
Tablo 2. Tip 1A diyabette olası otoantikorlar.....	8
Tablo 3. Diabetes mellitus tanı kriterleri 2018.....	11
Tablo 4. ISPAD DKA kriterleri.....	12
Tablo 5. DKA sınıflama kriterleri.....	12
Tablo 6. DKA patogenezinde rol oynayan faktörler.....	13
Tablo 7. Tip 1 DM komplikasyonları.....	18
Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların yaş grubuna göre dağılımı.....	25
Tablo 9. Tüm hastaların antropometrik verileri.....	26
Tablo 10. Hastaların başvuru sırasındaki biyokimyasal değerleri.....	26
Tablo 11. Başvuruların yıllara ve mevsimlere göre dağılımı.....	28
Tablo 12. Hastalarda asidoz ağırlığı ve ilişkili faktörler.....	29
Tablo 13. Hastalarda asidoz durumunu etkileyen biyokimyasal değişkenlerin analizi.....	30
Tablo 14. Asidoz düzeyine göre biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması.....	31
Tablo 15. Asidoz düzeyi ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki.....	31
Tablo 16. Takipli Tip 1 DM hasta ve yeni tanı diyabetli DKA’lu hastaların klinik ve biyokimyasal değişkenlerle ilişkisi yönünden karşılaştırılması.....	32
Tablo 17. Takipli Tip 1 DM hasta ve yeni tanı almış DKA’lu hastaların biyokimyasal değerler yönünden karşılaştırılması.....	33
Tablo 18. Takipli Tip 1 DM’li hasta ve yeni tanı diyabetli DKA’lu hastaların antropometrik ölçümler yönünden karşılaştırılması.....	33
Tablo 19. Aynı hastada tekrarlayan DKA atak sıklığı ile ilişkili faktörler.....	34

Tablo 20. Atak sayısına göre yaş ve biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması.....	35
Tablo 21. Atak sayısına göre fiziksel ölçüm değerlerinin karşılaştırılması....	35



ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Grafik	Sayfa
Grafik 1. Hastaların başvuruda asidoz ağırlığı ve dehidratasyon derecesi.....	25
Grafik 2. Hastaların tanı durumlarının dağılımı.....	26
Grafik 3. Başvuru zamanındaki mevsime göre hastaların dağılımı.....	27



ÖZET

DİYABETİK KETOASİDOZ İLE BAŞVURAN HASTALARIN KLİNİK, DEMOGRAFİK VE ETİYOLOJİK VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızda DKA ile başvuran hastaların demografik özelliklerini, hastaların başvurusundaki asidoz şiddeti ile demografik özelliklerini karşılaştırmayı, başvurusundaki asidoz şiddetinin diğer biyokimyasal parametreler ile nasıl değişkenlik gösterdiğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2017 ile Kasım 2020 tarihleri arasında Konya SUAM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji servisinde 6 ay-17 yaş aralığında DKA tablosunda yatırılarak takip edilen 103 Tip 1 DM’li hasta alındı. Hastaların demografik verileri, muayene bulguları, antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal parametreleri hasta dosya kayıtları ve Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi otomasyon sistemi olan Deva veri tabanı enformasyon sistemine kayıtlı veriler retrospektif olarak alındı. Dosyalarına ulaşamayan veya dosya verileri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $11,4 \pm 3,9$ yıldır. Hastaların %52,4 (n=54) erkek, %47,6 (n=49) kız olarak saptandı. Hastaların %5,8’i 1-4 yaş (n=6), %40,8’i 5-11 yaş (n=42), %53,4’ü 12-17 yaş (n=55) aralığındaydı. Çalışmaya alınan DKA’lu hastaların hiçbirinde bilinç bozukluğu ve koma saptanmadı. DKA’lu hastaların %64,2’si yeni tanı almış hastalardan (n=61), %35,8 (n=34) Tip 1 DM tanısıyla takipli DKA ile başvuran hastalardan oluşmuştu. Hastaların %31,1’i (n=32) kış, %29,1’i (n=30) sonbahar, %20,4’ü (n=21) ilkbahar, %19,4’ü (n=20) yaz mevsiminde başvurmuştu.

Hastaların en sık orta ağırlık düzeyinde asidoz (%66) ve orta ağırlık düzeyinde dehidratasyon (%75,7) tablosunda başvurdukları tespit edildi. Dehidratasyon ağırlığı ile asidoz ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı (p=0,001). Asidoz şiddeti ile başvuru anındaki HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı. HbA1c düzeyleri orta şiddette asidozu olan hastalarda diğer 2 gruba göre daha düşük olarak saptandı.

Yeni tanıli Tip 1 DM'lilerde CRP düzeyi daha yüksekti ($p=0,010$). DKA'lu hastaların yaşı küçüldükçe yeni tanıli ilk başvuru olma sıklığı daha daha yüksekti ($p=0,002$). Takipli Tip 1 DM hastalarında ortalama HbA1c değeri daha yüksek ($12,1 \pm 2,4$ ve $13,2 \pm 2,7$ $p=0,048$), ağırlık SDS anlamlı olarak daha düşük saptandı ($0,26$ ve $-0,26$ $p=0,031$). Atak sayısı ile ağırlık SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Atak sayısı birden fazla olanların ağırlık SDS değerleri ortalaması daha düşüktü ($0,30 \pm 0,97$ ve $-0,35 \pm 1,64$ $p=0,041$). Atak sayısı ile VKİ SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Atak sayısı birden fazla olanların VKİ SDS değerleri ortalaması daha düşüktü ($0,28 \pm 0,91$ ve $-0,32 \pm 1,36$ $p=0,031$).

Sonuç ve Öneriler: Diyabetin erken tanısı ve farkındalığının artırılması için okul çağı çocuklarına yönelik eğitim programları düzenlenmeli, ailelere yönelik her tür kitle iletişim araçları ve online platformlar kullanılarak eğitim programları oluşturulmalıdır. Eski tanıli izlemdeki Tip 1 DM'li hastaların tedavi uyumunu arttıracak bireyselleştirilmiş insülin tedavi, egzersiz ve beslenme programları uygulanmalı, psikolojik destek sağlanmalı, diyabet eğitimleri belli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Diyabet farkındalığı artırılarak DKA ile başvuru sıklığı ve hastaların daha hafif asidoz tablosunda hastaların başvurmaları sağlanarak DKA'da mortalite ve morbiditeye sebep olan beyin ödemi ve santral sinir sistemi komplikasyonlarının önüne geçilebilir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabetes mellitus, ketoasidoz, ağır asidoz, diyabette erken tanı

ABSTRACT

ANALYSIS OF CLINICAL, DEMOGRAPHIC AND ETIOLOGICAL DATA OF PATIENTS WITH DIABETIC KETOACIDOSIS PRESENTATION

Objective: In our study, we aimed to investigate the demographic characteristics of patients presenting with DKA, the relationship between the severity of acidosis and demographic characteristics of the patients at admission, and how the severity of acidosis at admission varies with other biochemical data.

Materials and Methods : 103 patients with type 1 DM who were hospitalized in DKA between the ages of 6 months and 17 years in Konya SUAM Department of Pediatrics Department of Pediatric Endocrinology between January 2017 and November 2020 were included in our study. Demographic data, examination findings, anthropometric measurements and biochemical parameters of the patients, patient file records and data registered in the Deva database information system, which is the automation system of Konya SUAM, were obtained retrospectively. Patients whose files could not be accessed or whose file data were insufficient were excluded from the study.

Results: The mean age of the patients included in the study was 11.4 ± 3.9 years. 52.4% (n=54) of the patients were male and 47.6% (n=49) were female. Of the patients, 5.8% (n=6) were 1-4 years old, 40.8% (n=42) 5-11 years old, 53.4% (n=55) 12-17 years old. Coma was not detected in any of the patients with DKA included in the study. 64.2% of the patients with DKA consisted of newly diagnosed patients (n=61) and 35.8% (n=34) of patients with type 1 DM who applied with DKA under follow-up. 31.1% (n=32) of the patients were winter, 29.1% (n=30) were autumn, 20.4% (n=21) were spring, 19.4% (n=20) were summer applied during the season.

It was determined that the patients most frequently applied with moderate acidosis (66%) and moderate dehydration (75.7%). A statistically significant was found between the severity of dehydration and the severity of acidosis ($p=0.001$). A statistically significant was found between the severity of acidosis and the HbA1c values at the time of admission. HbA1c levels were found to be lower in patients with moderate acidosis compared to the other 2 groups.

CRP level was higher in newly diagnosed Type 1 DM patients ($p=0.010$). As the age of the patients with DKA decreased, the frequency of being newly diagnosed as the first admission was found to be higher ($p=0.002$). Mean HbA1c value was higher (12.1 ± 2.4 and 13.2 ± 2.7 $p=0.048$), weight SDS was found to be significantly lower (0.26 and -0.26 $p=0.031$) in Type 1 DM patients with follow-up. A statistically significant difference was found between the number of attacks and the weight SDS values. The mean weight sds values of those with more than one attack were lower (0.30 ± 0.97 and -0.35 ± 1.64 $p=0.041$). A statistically significant difference was found between the number of attacks and BMI SDS values. The mean BMI SDS values of those with more than one attack were lower (0.28 ± 0.91 and -0.32 ± 1.36 , $p=0.031$).

Conclusion: In order to increase the awareness and early diagnosis of diabetes, education programs should be organized for school-age children, and education programs should be created by using all kinds of mass media and online platforms for families. Individualized insulin therapy, exercise and nutrition programs should be applied, psychological support should be provided, and diabetes education should be repeated at regular intervals to increase treatment compliance of patients with type 1 diabetes who were under follow-up. Brain edema and central nervous system complications, which cause mortality and morbidity in DKA, can be prevented by increasing the awareness of diabetes..

Key words: type 1 diabetes mellitus, ketoacidosis, severe acidosis, early diagnosis in diabetes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetes mellitus (Tip 1 DM) çocukluk yaş grubunda sık görülen, pankreatik beta (β) hücrelerinin yıkımı sonucunda yetersiz insülin sekresyonu ile sonuçlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Vakaların büyük kısmında β hücrelerinin otoimmün yıkımı (Tip 1A), az bir kısmında ise β hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği söz konusudur (Tip 1B) (1,2).

Tip 1 DM esas olarak çocukluk çağı hastalığı olup, özellikle 4-6 yaş ve 10-14 yaşlarında pik yapmaktadır (3). Dünyada beş yaşında sıklık ortalama 1/1430, 16 yaşında ise 1/360 olarak bildirilmektedir (4). Kandemir ve arkadaşları, 477 Tip 1 DM'li çocuk üzerinde yapmış oldukları çalışmada diyabet insidansının 4-6 yaş aralığında pik yaptığını, esas piki ise 12-14 yaş aralığında yaptığını göstermişlerdir (5).

Tip 1 DM insidansı farklı coğrafik bölgelerde, hatta aynı bölge içerisinde farklı etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Bu sebeple genetik faktörlerle beraber çevresel faktörlerin de hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu belirtilmiştir (6).

Son yıllarda tüm dünyada ve Türkiye'de Tip 1 DM sıklığında bir artış gözlenmektedir. Ülkemizdeki 18 yaş altı çocuklarda Tip 1 DM insidansı 100.000 çocukta 10,8 prevalansı ise 1000'de 0,75 olarak raporlanmıştır. 5 yaş altı çocuklarda son dönemde sıklığının arttığı bilinmektedir (7).

Gelişmiş ülkelerde Tip 1 DM'nin en sık başvuru şekli asidozun eşlik etmediği poliüri, polidipsi, polifaji, ve idrar kaçırma gibi hiperglisemik semptomlar iken az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başvuru sıklığı daha yüksektir (8). DKA'ya neden olan sebepler enfeksiyonlar, insülin tedavisinin kesilmesi veya insülin dozunun yetersizliği ve yeni tanı Tip 1 DM olarak sayılabilir. ABD'de DKA nedeniyle hastaneye yatış yapan çocuk hasta sayısının tüm yatışların %2 ile %8'ini kapsadığı saptanmıştır (2).

Diyabetli çocukların eğitiminde amaç; tedavide ve günlük yaşamda gerekli bilgi ve beceriyi kazandırarak bireyin kendi tedavisinde etkin rol almasını sağlamak,

akut ve kronik komplikasyonları önlemek, tedavi maliyetini azaltmak ve bireyin yaşam kalitesini arttırmaktır (9).

Tip 1 DM tedavisi; çocuk endokrin uzmanı, diyetisyen, diyabet hemşiresi ve psikologdan oluşan bir ekip tarafından yönetilmelidir. Diyabetli birey veya yakınları tedavi ekibini oluşturan kişilere acil durumlarda ulaşılabilmesi ve gerekli tıbbi desteği alabilmelidir. Bununla birlikte diyabetli çocuğun ailesi ve öğretmeni de hastalık hakkında mutlaka bilgilendirilmelidir. Diyabet tedavisinin ilk basamağının hasta ve ailenin yeterli ve sürekli eğitimi olduğu unutulmamalıdır (10).

Bu çalışmada, DKA ile başvuran hastaların demografik ve klinik özelliklerini belirlemek, hastaların başvurusundaki asidoz şiddeti ile demografik özellikler arasındaki ilişki ve başvurusundaki asidoz şiddetinin diğer biyokimyasal veriler ile nasıl değişkenlik gösterdiğini araştırmak amaçlanmıştır. İlk tanıda DKA sıklığı ve ağırlığı ile ilgili faktörleri araştırmak, Tip 1 DM’li hastalarda en önemli mortalite ve morbidite sebebi olan DKA sıklığını veya şiddetini azaltmak için yapılması gerekli hususlar açısından yol gösterici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİYABETİN TANIMI

Tip 1 DM pankreasın β otoantijenlerine yönelik abartılı immün yanıt sonucu mutlak veya göreceli insülin eksiliğine bağlı olarak gelişen uygunsuz açlık veya tokluk hiperglisemisi ile birlikte protein ve yağ metabolizmasında bozulma ile karakterize çocukluk döneminin en önemli endokrin ve metabolik hastalığıdır (11,12).

En sık görüldüğü yaş grubu 7-15 yaş arası olmakla birlikte çocukluk çağında herhangi bir yaş grubunda görülebilmektedir (13).

Tip 1 DM otoimmünite varlığına göre iki gruba ayrılmaktadır. Olguların büyük kısmını (%90) β hücrelerinin otoimmün yıkımı ile oluşan Tip 1A oluştururken az bir kısmında (%10) ise otoimmün belirleyicileri negatif olan β hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği ile sonuçlanan Tip 1B oluşturmaktadır (14).

Tip 1 DM'li hastalar adacık hücre antikor (ICA), anti insülin antikor (IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikor (anti GAD), insülinoma ile ilişkili otoantijen 2 ve çinko taşıyıcı 8 (ZnT8A) 'e karşı antikorlardan en az birinin varlığıyla tanımlanır (15).

Çocukluk ve gençlerde ortaya çıkan Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) ise β hücre disfonksiyonu ve insüline karşı direnç gelişimi ile karakterize, daha çok obez bireylerde görülen metabolik bir hastalıktır. Tip 2 DM genetik yatkınlık ve çevresel faktörler gibi çoklu etiyolojik faktörlerin etkisi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Yaşam tarzı değişikliği, oral antidiyabetik tedavi ve bazı gerekli durumlarda insülin, Tip 2 DM'nin ana tedavisini oluşturmaktadır (16).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklarda en sık görülen endokrinolojik ve metabolik hastalık olan Tip 1 DM'nin görülme sıklığı farklı coğrafik bölgelerde ve farklı etnik gruplar içerisinde değişkenlik göstermektedir. Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar Tip 1 DM insidansı ve prevalansında belirgin değişikliklerin olduğunu ortaya koymuştur (17). Halen dünya genelinde 20 yaş altı bir milyon üzerinde çocuğun Tip 1 DM'li olduğu sanılmaktadır. Yıllık insidansının tüm dünyada 15 yaş altı çocuklarda %3 olduğu

tahmin edilmektedir. Tip 1 DM insidansındaki artışın yanı sıra, 5 yaş altı Tip 1 DM sayısı da orantısız olarak artmaktadır (18).

Tip 1 DM çocukluk döneminde her yaşta görülebilmekle beraber insidansı 4-6 yaş arasında okul öncesi dönemde ve 10-14 yaş arası erken puberte döneminde olmak üzere 2 yaş grubunda pik yaptığı bildirilmekte ve hastaların yaklaşık %45'i 10 yaşından önce tanı almaktadır (19-21).

Otoimmün hastalıklar kız cinsiyette sık görülmekle birlikte Tip 1 DM de kız ve erkek cinsiyet arasında sıklık açısından farklılık bulunmamaktadır (22).

Tip 1 DM'nin Dünya üzerinde farklı coğrafik bölgelerde de sıklığı değişkenlik göstermektedir. Ekvatora yakın ve gelişmekte olan bölgelerde görülme sıklığı daha düşükken gelişmiş ülkelerde, özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde insidansın yüksek olduğu saptanmıştır (23). İnsidansın en yüksek olduğu ülke olan Finlandiya'da oran 63/100.000'e kadar çıkmışken, Japonya'da bu oran 2/100.000 olarak belirtilmiştir (7).

Ülkemizde 2014 yılında yapılan bir çalışmada Tip 1 DM insidansı 10,8/100.000, prevalansı 0,75/1000 olduğu gösterilmiştir (7).

Avrupa diyabet merkezine göre Tip 1 DM için yıllık insidans %2-5 iken bazı Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde bu oran %9'a kadar artış göstermektedir. Bu artışın en fazla 5 yaş altındaki çocuklarda olduğu görülmektedir. ABD'de 2001-2009 yılları arasında 20 yaş altında Tip 1 DM tanısında %21 artış saptanmıştır. İngiltere'de 0-14 yaş arası her 100.000 çocukta yaklaşık 22 artış saptanmışken, Almanya'da 0-14 yaş arası her 100.000 çocukta 18 artış, Arjantin'de 0-14 yaş arası her 100.000 çocukta 7 artış raporlanmıştır. Meksika'da bu artış 2000-2010 yılları arasında 19 yaş altında 100.000'de 3,4'den 6,2'ye, İspanya'da 0-14 yaş arası her 100.000 çocukta 9,5' ten 16' ya kadar yükseldiği raporlanmıştır (35).

2.3 ETİYOLOJİ

Tip 1 DM'nin etiyolojisini genetik, çevresel ve otoimmün faktörler oluşturmaktadır (22,28,37).

2.3.1 Genetik duyarlılık

Tip 1 DM etiyolojisinde genetik faktörler önemli oranda yer bulmasına karşın, diyabete yatkınlığın non mendeliyal kalıtımla ilgili olduğu gösterilmiştir ve diyabet gelişiminin kompleks ve multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (34). Tip 1 DM'li bir hastanın birinci derece yakınlarında hastalığın gelişme riski normal topluma göre 15 kata kadar yükselmekle birlikte çoğu vakada Tip 1 DM sporadik olarak gelişmektedir (23).

Altıncı kromozomun kısa kolundaki histokompatibilite (HLA) genleri ile Tip 1 DM gelişimi arasında önemli bir bağ olması da Tip 1 DM'nin genetik kalıtımla ilgili olduğunu göstermektedir. Babada diyabet olması çocuğunun diyabetli olma riskini artırmaktadır (24). Bu risk anneninkine oranla babada daha yüksektir. Nitekim tanı anında diyabetli çocukların annelerinde Tip 1 DM oranı %2-3 iken babalarında bu oran %5-6'lara kadar çıkmaktadır. Hem anne hem de babada Tip 1 DM olması durumunda ise %30'a kadar yükselmektedir. Tip 1 DM'li bir çocuğun ikiz olmayan kardeşinde Tip 1 DM gelişme riski 20 yaşına kadar %3-6 iken 60 yaşına kadar bu oran %10'a yükselmektedir. Tip 1 DM'li çocuğun çift yumurta ikizinde Tip 1 DM görülme oranı %8, tek yumurta ikizinde ise bu risk artarak ilk 10 yılda %30 ve 60 yaşına kadar %55 oranında görülmektedir (25,26).

2.3.2 Çevresel faktörler

Tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin olduğu kadar çevresel faktörlerinde rolü de büyüktür. Bazı kimyasal maddeler, virüsler ve çeşitli çevresel faktörlerin genetik yatkınlık ile birlikteliği sonucunda Tip 1 DM gelişmektedir. Virüsler otoimmün olayı tetikleyerek veya doğrudan sitoliz yolu ile pankreasta β hücre hasarına yol açarlar. Konjenital rubella, sitomegalovirüs, kabakulak enfeksiyonları, koksaki ve retrovirüs gibi patojenlerin, β hücrelerinde enfeksiyon oluşturdıkları bilinmektedir. Özellikle konjenital rubella vakalarında %20 oranında Tip 1 DM geliştiği bildirilmiştir (27-30).

Toksik etkenlere maruziyet, düzensiz beslenme, nitrit ve nitratların aşırı tüketimi, anne sütü ile beslenememe gibi faktörler de Tip 1 DM gelişiminde rol oynayan diğer çevresel etmenlerdir (31).

Bütün bu genetik ve çevresel faktörler, pankreasın adacık hücrelerine karşı otoimmün süreci başlatarak β hücrelerinde progresif hasar oluştururlar. Bunun sonucunda insülin sekresyonundaki azalma ile birlikte klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Klinik bulguların ortaya çıkması için pankreastaki β hücrelerinin %90'ının hasarlanması gerekmektedir (23).

2.3.3 Otoimmünite

β hücrelerine karşı otoantikorların varlığı, tanı anında çoğu hastada pankreasta adacık hücrelerinde inflamasyonun görülmesi, hastalığın pankreas transplantasyonundan sonra tekrar oluşması, immünosupresif tedaviye duyarlılığı ve diğer otoimmün olaylar ile birliktelik göstermesi Tip 1 DM'nin otoimmün bir hastalık olduğunun kanıtları olarak gösterilebilir (32).

Tip 1 DM gelişiminde rol oynayan otoantikorlar tablo 1'de gösterilmiştir (17,23,33).

Tablo 1. Tip 1 DM gelişiminde rol oynayan otoantikorlar

Adacık hücre sitoplazmik antikorları (ICA)
Glutamik asit dekarboksilaz antikorları (Anti GAD)
İnsülin otoantikorları (IAA)
İnsülinoma ile ilişkili otoantikorlar (Alfa ve Beta/ IA-2)
Adacık β hücrelerinin çinko taşıyıcısına karşı gelişen otoantikor (ZnT8A)

Adacık sitoplazmik antikor (ICA): Adacık hücre sitoplazmasına karşı antikorların ilk olarak tanımlanması Bottazzo ve arkadaşları tarafından 1974 yılında yapılmıştır (34,50). Yeni tanı konulan Tip 1 DM'de %80-90 gibi oldukça yüksek orandaki çocuk olguda ICA pozitif bulunur (35).

ICA değerinin yüksek olması hastanın pankreasında β hücresinin halen mevcut olduğunu ve hücre yıkımının devam ettiğini gösterir, bu nedenle tanı anında

yüksek oranda pozitiflik mevcuttur, zamanla doku kaybının artmasına bağlı olarak pozitiflik azalır ve 10 yıl sonunda ölçülemeyecek düzeylere düşer (36).

İnsülin otoantikorları (IAA): Pankreasın β hücresine spesifik otoantijendir. Endojen insüline karşı otoantikör varlığı ilk kez Palmer ve arkadaşları tarafından 1983 yılında gösterilmiştir (37). Erişkin hastaların sadece %20-30' sinde insüline karşı otoantikörler varken yeni tanı Tip 1 DM'li çocukların %50-70'inde (IAA) pozitif bulunur (35).

Glutamik asit dekarboksilaz antikörleri (GADA): GADA ilk olarak 1990 yılında tanımlanmış olup esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunmakla birlikte testis, over, adrenal bez ve pankreasın adacık hücrelerinde de sentezlenir. Diğer otoantijenlerin aksine GADA hücressel ve humoral immüniteyi uyardığı saptanmış, bu nedenle otoimmün bir belirteç olmasının ötesinde etiyolojik bir faktör olduğu kabul edilmektedir (36).

GADA ICA'ya benzer şekilde Tip 1 DM'li hastaların %70-80 gibi bir kısmında pozitif bulunmaktadır (35).

Anti tirozin fosfataz (IA-2) ve Anti fogrin (IA-2 β) antikörleri: IA-2 antikörleri IAA'ya göre daha yüksek duyarlılık gösterirken GADA'ya göre daha az duyarlılığa sahiptir. Çocukluk çağında yeni tanı Tip 1 DM'li olgularda %60-70, erişkinlerde ise %30-50 oranında pozitiflik saptanmaktadır (35).

Çinko transporter antikörleri (ZnT8A): 2007 yılından bu yana diyabet tanısında otoimmün bir belirteç olarak kullanılmaya başlanan ZnT8A pankreas adacık hücresinde bir transmembran otoantikördür (36). ZnT8 antikoru yeni tanı Tip 1 DM'de %60-80 oranında pozitif saptanmıştır. GAD ve IA2'nin aksine β hücresine spesifik olması önemli avantajıdır. Bu özelliği ile adacık hücrelerinde yıkım miktarının takibinde kullanılabilir (38).

Tablo 2. Tip 1A diyabette olası otoantikokorlar

Antikaraboksipeptidaz H
51-kDa Aromatik L-aminoasit dekarboksilaz
Kromotripsinojenle ilişkili 30-Kd pankreas antijen
DNA topoizomeraz II
Glima 38
Glutamik asit dekarboksilaz
Glikolipid
GLUT-2
Isı şoku protienleri
IA-2 beta
ICA512/ IA-2
ICA 69
İnsülin
Adacık hücre sitoplazması
Adacık hücre spesifik 38 Kd protein
Adacık hücre yüzeyi
Proinsülin
37000-40000 M (r) adacık triptik fragmanları
ZnT8 Çinko transporter

2.4 PATOFİZYOLOJİ

İnsülin, pankreasın β hücreleri tarafından salgılanan ve kan şeker düzeyinin normal sınırlar içinde kalmasını sağlayan bir hormondur. İnsülinin en önemli görevi kandaki şekerin hücre içine girmesini sağlamak ve hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamaktır. Hücrenin içine giren şeker, enerjiye dönüşerek vücudun ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlar. İnsülin sekresyonu besinlerin alımını takiben nöronal, hormonal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altındadır. Açlıkta insülin sekresyonu değişkenlik göstererek normal metabolik kontrolü sağlar. β hücrelerinde depolanmış halde bulunan insülin, kan şekeri yükselince kana verilir; kan şekeri halen yüksekse β hücreleri hızla insülin yapmaya devam eder. Açlıkta ise karaciğerden kana geçen glukozu kontrol etmek üzere sürekli ve az miktarda insülin salgılanır. Tip 1 DM'de ilerleyici β hücre hasarına bağlı olarak insülin üretiminde kayıp olur. İnsülin eksiliği nedeniyle yağ ve kas dokusu glukozu enerji kaynağı olarak kullanamaz veya karaciğerde glikojen halinde depolayamaz, aminoasitler protein sentezinde kullanılamaz bunun sonucunda ise hiperglisemi hiperlipidemi ve hiperaminoasidemi

gelişir. Hiperglisemiye rağmen hücrelerde ve dokularda glukoz açlığı vardır. Bu durum glukagon, kortizol, katekolaminler gibi anti insülin hormonların salınmasına yol açar ve bu hormonal etki ile kas ve karaciğerde glikojen yıkımı (glikojenoliz), yağ dokuda trigliserid yıkımı (lipoliz) ve kas dokuda protein yıkımına (proteoliz) yol açar. Gelişen insülopeni sonucunda, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenez artarak kan glukozu daha da artar. Hiperglisemi renal eşiği aştığında (>180 mg/dL) glukozüriye bağlı olarak osmotik diürez başlar ve poliüri sonucunda dehidratasyon ve elektrolit bozukluğu gelişir. Dehidratasyonun ve elektrolit dengesizliğinin artması fizyolojik strese yol açarak anti insülin hormonların daha da artması ve metabolik kompanzasyonun bozulmasına neden olur. İnsülin karşıtı hormonların artması lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total kolesterol, trigliserid, ve serbest yağ asitlerinde artmasına neden olmaktadır. Artan serbest yağ asitleri, dokuların kullanabileceği miktarı geçince fazlası karaciğerde aseton, asetoasetik asit ve β -hidroksi bütirik asit denilen keton cisimlerine dönüşür. Bu keton cisimleri kaslar ve beyin tarafından yakıt olarak kullanılmaktadır fakat keton cisimlerinin aşırı miktarda artış göstermesi ile dokuların kullanım kapasitesini aşması ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması durumunda ketoasidoz tablosu gelişir (40-42).

2.5 KLİNİK BULGULAR

Çocukluk döneminde Tip 1 DM 4 evrede sınıflandırılmaktadır;

- 1- Prediyabet evresi (presemptomatik evre)
- 2- Diyabetin ortaya çıkış evresi
- 3- Kısmi remisyon dönemi (balayı dönemi)
- 4- Aşık diyabet evresi (total insüline bağımlılık evresi)

Tip 1 DM genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisi ile pankreatik β hücrelerin hasarlanması sonucu ortaya çıkan otoimmün bir durumdur. β hücrelerine karşı ilerleyici otoimmün saldırı ile insülin sekresyonu azalır, glisemik bozukluk meydana gelir ve prediyabetik döneme girilir. Semptomların başlangıcı ise haftalar ve aylar sonra ortaya çıkabilir. Tip 1 DM tanısı alan %30-60 çocuk hastada tanı sonrası ortalama 1-6 ay içerisinde insülin ihtiyacında azalma görülür. Balayı dönemi olarak adlandırılan bu dönemde eksojen insülin kullanımı ile beraber pankreasta kalan β

hücrelerin kısmi iyileşmesi sonucu metabolik bozukluk geçici olarak düzelir. Bu geçici remisyon dönemi 2 yıla kadar uzayabilmektedir. Kısmi remisyon döneminin sonlanması ve endojen insülin yapımının progresif olarak azalması sonucu total diyabet dönemi başlar. Aşkar diyabet dönemi hayat boyu devam eden ve mutlak insülin kullanımı gerektiren evredir. Bu dönemde insülin kullanılmaması DKA ve koma tablosuna yol açabilir (40,41).

Tip 1 DM klinik bulguları aşağıda listelenmiştir (31,42-45).

- 1- Poliüri, polidipsi, enürezis
- 2- Kilo alımının durması veya kilo kaybı
- 3- Yorgunluk, halsizlik
- 4- Tekrarlayan cilt enfeksiyonları
- 5- Vajinal kandidiyazis
- 6- Kusma, kussmaull solunumu, ağızda aseton kokusu
- 7- Değişken derecelerde dehidratasyon
- 8- Bilinç bulanıklığı, koma

2.6 TANI

Tip 1 DM tanısı klinik semptomlar ve laboratuvar bulguları eşliğinde Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabet Cemiyeti (ISPAD) tarafından tanımlanan tanı kriterleri kullanılarak konur.

Tablo 3. Diabetes mellitus tanı kriterleri 2018

- 1- Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (En az 8 saatlik açlık sonrası ölçülmelidir) veya
- 2- Oral glukoz tolerans testi 2.saatte plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği gibi 75 gr glukoz suda çözülerek hazırlanmalıdır) veya
- 3- HbA1c $\geq 6,5\%$ veya
- 4- Hastada klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemik kriz varlığında rastgele ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL

*HbA1c $< 6,5$ olması çocuklarda DM tanısını dışlamadığı gibi, tek başına tanı koymak için yeterli değildir

Tip 1 DM tanısı için hiperglisemi (plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dL) ve diyabetin klasik semptomları olan poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve uzun süreli insülin tedavisine gereksinim duyulması esas alınır. Ayrıca semptomatik dönem öncesi pankreas β hücrelerdeki yıkımın göstergesi olan otoantikörlerin saptanması (ICA, IAA, GADA) ile prelinik dönemde tanı konması mümkündür. Bununla birlikte Tip 1 DM açısından otoantikörleri negatif saptanan ancak diyabetin klasik semptomları ile laboratuvar ve klinik bulguları uyumlu olan ve sürekli ekzojen insülin gereksinimi olan hastalar da Tip 1 DM tanısı alır. Bir diğer tanı kriteri olan HbA1c'nin yüksekliği ise tek başına tanı koymada yeterli değildir (46-48).

2.7 DİYABETİK KETOASİDOZ

DKA insülin yetersizliği veya eksikliği ve artmış insülin karşıtı hormonların ortak etkisi sonucunda karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasının bozulduğu hiperglisemi, ketoz ve metabolik asidozun birlikte bulunduğu diyabetin en önemli akut komplikasyonudur. DKA'ya bağlı mortalite azalmakla birlikte DKA çocukluk çağında diyabete bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir. DKA hastalığının ilk başvuru kliniği olabilmekle birlikte bilinen diyabeti olan hastalarda insülin uygulamadaki sorunlardan ve hastalık, stres, travma gibi faktörlerin araya girmesi ile de ortaya çıkabilir.

2.7.1 DKA tanı kriterleri

DKA tanısı ve sınıflaması ISPAD kriterlerine göre yapılmaktadır (45).

Tablo 4. ISPAD DKA tanı kriterleri

- Hiperglisemi (kan şekeri > 200 mg/dL)
- Venöz kan gazı pH < 7,3 ve/veya HCO_3^- < 15 mmol/L
- Ketonemi veya ketonüri varlığı (eğer ölçülmesi mümkün ise kan β hidroksibütirat ≥ 3 mmol/L olması, idrar ketonu tipik olarak ≥ 2 pozitifdir)

2.7.2 DKA sınıflaması

DKA orta ağır ve hafif olarak aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 5) (46).

Tablo 5. DKA sınıflama kriterleri

- Hafif DKA : Venöz kan gazında pH 7,2-7,3 veya HCO_3^- 10-15 mmol/L
- Orta DKA : Venöz kan gazında pH 7,1-7,2 veya HCO_3^- 5-10 mmol/L
- Ağır DKA : Venöz kan gazında pH < 7,1 veya HCO_3^- < 5 mmol/L

2.7.3 DKA’da patogeneze

DKA hiperglisemi, ketonemi/ketonüri ve metabolik asidoz ile karakterize bir tablodur. Patogeneze insülin eksikliği ana rol oynar. İnsülin yetersizliği ve artmış insülin direnci sebebiyle hücre içerisinde glukoz miktarında azalma meydana gelir ve başta glukagon olmak üzere insülin karşıtı hormonlar ve katekolaminler belirgin ölçüde artış gösterir. Karaciğerde glikojenolizin başlaması ile karaciğerden glukoz çıkışı olur ve değişken derecelerde hiperglisemi meydana gelir. Yine insülin eksikliğinde lipoliz başlar ve serbest yağ asitleri glukoneogeneze için kullanılır bunun sonucunda özellikle glukagonun da etkisi ile ketoasit üretimi artar. DKA’da asidozun ana sebebi bu keton cisimlerinin birikimidir. DKA’da genellikle artmış anyon açıklıklı metabolik asidoz bulunur. DKA patogenezinde rol oynayan faktörler Tablo 6’da sunulmuştur (47).

Tablo 6. DKA patogenezinde rol oynayan faktörler

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

2.7.4 DKA klinik belirti ve bulgular

DKA'nın klinik belirti ve bulguları: Hafiften ağır dereceye kadar değişen dehidratasyon, taşikardi, takipne, asidotik solunum (kussmaul solunumu), karın ağrısı, bulantı-kusma, bilinç değişikliği ve komadır (47).

2.7.5 DKA risk faktörleri

DKA sıklığı yeni tanı hastalar ve diyabet tanılı hastalarda risk faktörlerine göre değişkenlik gösterir (48,49).

Yeni tanı hastalarda risk faktörleri:

- Tanıda geç kalınması

- Düşük sosyoekonomik durum
- 5 yaş altındaki hastalar
- Tip 1 DM prevalansı düşük bir bölgede yaşamak

Dişabet tanılı ve takipli hastalarda risk faktörleri:

- Kullanılan insülin dozlarının atlanması veya eksik yapılması
- Metabolik kontrolü kötü olan çocuklar
- Kusmanın devam ettiği hidrasyonu sürdüremeyen gastroenterit ve enfeksiyonlar
- Yeme bozukluğu olanlar dahil, psikiyatrik bozukluğu olan çocuklar
- Zor veya dengesiz aile koşullarına sahip çocuklar (ebeveyn istismarı vb.)
- Peripubertal ve adolesan kız çocuklar
- Aşırı alkol tüketimi
- Sağlık hizmetlerine sınırlı erişimi olan çocuklar

2.7.6 DKA tedavisi

DKA hızlı tanı ve tedavi gerektiren dişabetin en önemli akut komplikasyonlarından biridir. Tedavideki amaç sıvı ve elektrolit bozukluğunu, asidoz ve ketozisi düzelterek normal bir osmolarite ve kan glukoz düzeyi elde etmektir. Tedavide en önemli basamak sıvı replasması ve insülin tedavisidir. Bununla birlikte tedavi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar açısından (beyin ödemi, hiperglisemi, hipokalemi) dikkatli olmak gerekmektedir. DKA tedavisi laboratuvar bulgularının ve hasta kliniğinin yakından ve sık izlenebileceği deneyimli bir merkezde yapılmalıdır (23,31,44,49).

Sıvı tedavisi: Sıvı tedavisindeki amaç oluşan elektrolit bozukluklarını düzeltmek ve intra ve ekstrasvasküler volümün düzeltilerek renal perfüzyonun normale dönmesini sağlamaktır. Sıvı açığı hesaplanırken ISPAD önerilerine göre dehidratasyon dereceleri hafif ve orta DKA'da %5-7 ve şiddetli DKA'da %7-10 dehidratasyon olarak kabul edilmektedir. Şoka eğilimi olmayan ve kardiyak bir sorunu olmayan hastalarda tedaviye %0,9 NaCl ile başlanır. Önerilen sıvı miktarı 10-20 ml/kg 30-60 dakika infüzyon olarak verilmesidir. Hipovolemik şokta olan hastalara %0,9

NaCl 20 ml/kg hızında verilmelidir. Sıvı yüklemesine rağmen şok durumu devam eden hastalara pozitif inotrop desteği uygulanabilir.

Bikarbonat tedavisi: Bikarbonat DKA tedavisinde tartışmalıdır. Asidozun hızlı düzeltilmesine bağlı olarak potasyumun hücre içine hızlı girişi ile hipokalemi meydana gelebilir. Yine asidozun hızlı düzeltilmesi ile hemoglobin-oksijen dissosiasyon eğrisinde sola kayma nedeniyle doku hipoksisi gelişebilir. Uygun ve yeterli sıvı replasmanı ile renal perfüzyon sağlanarak ve insülin tedavisi ile de ketoasit oluşumu azaltılarak metabolik asidozun düzelmesi sağlanır. Fakat ağır asidoz durumlarında (kan pH $\leq$ 6,9) ise yukarıda sayılan durumlar göz ardı edilebilir ve bikarbonat infüzyonu 1-2 meq/kg'dan 1 saat süreyle verilebilir.

Potasyum tedavisi: DKA hastalarında tedaviye başlamadan önce potasyum düzeyi mutlaka görülmelidir. Serum potasyum düzeyi 2,5-3,5 mmol/L ise 40-60 mmol/L, 3,5-5,5 mmol/L ise 30-40 mmol/L potasyum desteği verilmesi gerekir. Hasta hiperpotasemik ise, idrar çıkışı görülene kadar potasyum replasman tedavisi ertelenir.

İnsülin tedavisi: Sıvı tedavisi ile doku perfüzyonu bir miktar sağlanır ve kan şekeri belirli ölçüde düşer fakat DKA tablosunun düzelmesini sağlayacak olan esas tedavi insülin tedavisidir. Hafif seyirli vakalar dışında sürekli intravenöz insülin infüzyonu tercih edilir. İntravenöz sıvı ve insülin farklı damar yollarından gönderilir ve hazırlanan insülin 4-6 saatte bir tekrar hazırlanır. Sıvı replasmanı başladıktan hemen sonra 5 yaş altındaki hastalarda 0,05 IU/kg/saat, 5 yaş üzerindeki hastalarda 0,1 IU/kg/saat regüler insülin infüzyonu tedaviye eklenir ve takibinde dozu artırılabilir. İnsülin tedavisin ilk 2 saatinde plazma kan şekerinde yeterli düşüş sağlanamazsa (50 mg/dL veya %10 düşüş) insülin dozu kademeli olarak artırılmalıdır. İnsülin dozu kan şekerini saatte 50-75 mg/dL düşürecek şekilde ayarlanmalıdır. Kan şekerinde ani düşüş riskini engellemek için sıvı içeriğine %5 dekstroz eklenebilir ve plazma kan şekeri 250-300 mg/dL değerlerine düştüğünde hipoglisemiye önlemek için mix mayideki dekstroz konsantrasyonu %10 hatta %12,5'a kadar artırılması gerekebilir. Plazma kan şekeri 150-200 mg/dL civarında tutulmaya çalışılır.

Subkutan (SC) insülin tedavisine geçiş: Subkutan insülin tedavisine geçişte hastanın oral alım isteğinin bulunmasına ve DKA düzelme ölçütlerinin (glukoz < 200 mg/dL, kan gazında venöz pH > 7,3 ve HCO₃ düzeyi >15 mmol/L olması)

sağlanmış olması gerekir. Rebound hiperglisemiği önlemek için İV insülin perfüzyonu kesilmeden 30 dakika kadar önce SC insülin yapılmalıdır. Subkutan insülin dozu 1-1,5 IU/kg/gün regüler insülin olarak ayarlanmalıdır. Birkaç günlük regüler insülin tedavisi sonrası kan şekeri regülasyonu ile hastanın uzun süreli kullanacağı insülin tedavisine geçilir.

2.7.7 DKA komplikasyonları

DKA tedavisinde uygun ve zamanında yapılan tedaviye rağmen komplikasyonlar oluşabilir. Aşırı insülin verilmesine bağlı hipoglisemi, asidozun hızlı düzeltilmesine bağlı hipokalemi, yetersiz sıvı replasmanına bağlı hipovolemi ve renal yetmezlik, subkutan insülin tedavisine geçmeden İV insülin kesilmesine bağlı hiperglisemi ve beyin ödemi görülebilir (50,51).

Beyin ödemi: DKA tedavisinde nadir fakat mortalitenin en önemli sebebidir. Genellikle yeni tanı alan hastalarda ve çocuklarda daha sık görülür. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte plazma osmolalitesinin hızlı düşüşü sonrası sıvının santral sinir sistemine geçmesi ile açıklanmaktadır. Belirtileri ve semptomları:

- Baş ağrısı,
- Bilinç değişiklikleri (irritabilite, uyandırılmama, konfüzyon),
- Spesifik nörolojik belirtiler (kranial sinir felçleri, papil ödem),
- Cushing triadı (hipertansiyon, bradikardi, solunum depresyonu),
- Desaturasyon, dispne.

2.8 TİP 1 DM TEDAVİSİ

Tip 1 DM tedavisindeki amaç:

- 1- Kan glukoz düzeyini normal sınırlar içerisinde tutmak
- 2- Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi gelişimini önlemek
- 3- Diyabetin uzun süreli komplikasyonlarını önlemek
- 4- Normal büyüme ve gelişmenin devamını sağlamaktır.

Böylelikle diyabetli bireyin yaşam kalitesini arttırarak sağlıklı bir yaşam sürmesini sağlamaktır.

Bu amaçla uygun tedavi rejimleri geliştirmek adına çok sayıda araştırma yapılmıştır (52-54). Bu çalışmalardan en önemlisi ileriye yönelik, çok merkezli ve 9 yıllık bir çalışma olan Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasıdır. Bu çalışmada konvansiyonel tedavi yöntemi ve yoğun tedavi yönteminin sonuçları karşılaştırılmıştır. Yoğun tedavi programı uygulanan hasta grupları daha yakın ve sık kontrol edilmiş, kan şekerleri günlük olarak ölçülmüş, günde 3 veya daha fazla enjeksiyon uygulanmış, ayda en az bir kez kontrole çağrılmış, haftada bir kez telefon ile aranıp yakından takip edilmiş ve düzenli beslenme konusunda sürekli bilgilendirilmiştir. Konvansiyonel tedavi programı uygulanan hasta grupları ise daha az takip edilmiş, 3 ayda bir kontrole çağrılmış, günde 1-2 kez enjeksiyon uygulanmış ve kan şekerleri günlük takip edilmemiştir. Çalışmanın sonucunda yakın takip edilen hasta gruplarında diyabetin uzun dönem komplikasyonlarının ve mikrovasküler komplikasyon riskinin daha az olduğu gösterilmiş ve bu gruptaki hastalarda ortalama kan şekeri değerinin 155 mg/dL olduğu gösterilmiştir.

Tip 1 DM'li hastaların insülin tedavisi, hastaya ve aile düzenine özgül olmalıdır (33). Sağlıklı bireylerde postprandiyal insülin sekresyonuna ek olarak açlık durumunda bazal insülin salgısı olur. Diyabetik bireylerde gün içerisinde fizyolojik insülin salınımını sağlamak için çoklu insülin enjeksiyonu yada ciltaltı insülin infüzyonu kullanımı gerekmektedir. Günlük insülin ihtiyacı yaşamın farklı dönemlerinde farklı dozlar gerektirmekle birlikte ortalama 1 IU/kg/gün insülin uygulanmalıdır.

2.8.1 Tip 1 DM'de beslenme

Çocuk ve adolesanların günlük enerji ve besin gereksinimi yaşı, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, aktivite düzeyine göre değişiklik gösterdiği için beslenme planı bireye göre özgülleştirilmelidir. Bununla birlikte beslenme önerileri; çocuk ve ailenin kültürel alışkanlıkları, yaşam tarzı ve psikososyal durumları göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Pediatrik diyabet hemşiresi ve diyetisyeni öğün planını, her diyabetlinin yaşam tarzını, beslenme alışkanlıklarını,

insülin tedavisini, diyabete eşlik eden hastalıklarını (çölyak hastalığı, mikroalbüminüri, dislipidemi vb.), fiziksel aktivite düzeyini dikkate alarak yapmalıdır.

2.8.2 Tip 1 DM’de egzersiz

Tip 1 DM tedavisinde egzersiz, kan şekerinin düzenlenmesinde insülin ve beslenmeden sonra en önemli üçüncü bileşendir. Egzersiz yapan bireylerde HbA1c değerinde iyileşme görüldüğü ve ileriye yönelik komplikasyonlarda azalma olduğu gözlemlenmiştir. Egzersizin olumlu etkileri:

- Dokularda insülin duyarlılığını artırarak insülin direncini azaltır
- Kullanılan insülinin etkisini artırır ve insülin ihtiyacını azaltır
- Kan şekeri düzeyini düşürür, metabolik kontrolü sağlar
- Keton oluşumunu azaltır
- Kilo kontrolünü ve kilo vermeyi sağlayarak obeziteyi önler.

Bununla birlikte yüksek enerji gerektiren egzersizlerin tehlikeli olabileceği unutulmamalı ve hipoglisemi riskine dikkat edilmelidir (55).

2.8.3 Tip 1 DM’nin akut ve kronik komplikasyonları

Tablo 7. Tip 1 DM’nin komplikasyonları

Akut komplikasyonlar	Subakut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
- Diyabetik ketoasidoz - Hipoglisemi - Serebral ödem - İnsülin alerjisi - Enfeksiyonlara yatkınlık - Serebral tromboz -ARDS	-Osteopeni, eklem hareket kısıtlılığı -Pubertal gelişim ve menstruasyon bozukluğu -Hiperlipidemi -Emosyonel bozukluk -Büyüme geriliği -Lipodistrofi	-Mikrovasküler komplikasyonlar - Retinopati - Nefropati - Nöropati -Makrovasküler komplikasyonlar - Koroner kalp hastalığı - Serebrovasküler hastalık - Hipertansiyon

Çocukluk çağındaki diyabet komplikasyonlarının büyük bir bölümü düzenli klinik takip ile önlenebilen metabolik bozukluklardır.

Hipoglisemi: Hipoglisemi kan glukozunun 70 mg/dL'in altına düşmesi, şiddetli hipoglisemi ise bilişsel bozuklukla (tutarsız davranış, konfüzyon, koma) beraber kan glukozunun ≤ 50 mg/dL olması olarak tanımlanmaktadır. Küçük yaşlarda hipoglisemi riski daha fazladır (56). Başlıca hipoglisemi nedenleri, insülin enjeksiyonu uygulamasındaki hatalar, beslenme bozuklukları ve egzersiz ile ilişkili düzensizliklerdir (57). Hipoglisemi diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Klinik bulguları; tremor, soğuk terleme, halsizlik, çarpıntı, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, irritabilite, görme bulanıklığı ve konvülziyondur. Hipoglisemi tedavisinde hasta oral beslenebiliyorsa 5-20 gr glukoz (meyve suyu, limonata, glukoz tabletleri) verilmelidir (33). Hasta oral yolla beslenemiyor, kusuyor veya bilinci kapalı ise intravenöz yolla 0,2 gr/kg İV bolus %10'luk dekstroz verilir. Hastane ortamında değilse ağırlığı 20 kg altındaki çocuklarda 0,02-0,03 mg/kg veya 0,5 mg, 20 kg üzerindeki çocuklarda 1 mg subkutan veya intramusküler glukagon uygulanır (58).

Kronik komplikasyonlar: Diyabetin kronik komplikasyonları daha çok erişkin hastalarda görülmektedir. Retinopati ve nefropati çocukluk çağında nadir olarak görülebilen komplikasyonlardır. Semptomatik diyabetik nöropati de Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda sık görülmemekle birlikte tanı sonrası ilk 4-5 yıldan sonra yıllık aralarla elektromiyografi ile sinir ileti hızı değerlendirilmelidir (59).

2.9 TİP 1 DM VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Tip 1 DM'li hastalarda otoimmün tiroid hastalığı, çölyak hastalığı, addison hastalığı ve otoimmün gastrit, dermatomyozit, vitiligo, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (60). Otoimmün hastalıkların birlikte görülmesi, HLA kompleksi içindeki genlerle ilgilidir ve yaşa, farklı coğrafik bölgelere göre görülme sıklıkları değişmektedir (61,62).

2.9.1 Otoimmün tiroidit

Kronik lenfositik tiroidit ve Hashimoto tiroiditi olarak ta bilinen otoimmün tiroidit çocuklarda ve ergenlerde görülen tiroid hastalıklarının ve edinsel hipotiroidinin en sık nedenidir. Tip 1 DM'de en sık görülen otoimmün hastalık otoimmün tiroidit

olup hastaların %17-30'unda görülür ve genel popülasyona (%1-4) göre belirgin olarak daha yüksektir. Görülme sıklığı yaş ve diyabet süresi ile pozitif koreledir (63).

2.9.2 Çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen immün aracılı bir hastalıktır. Genellikle klinik olarak malabsorpsiyonla seyreder ve ince bağırsakta karakteristik lezyonlara yol açar. Glutenin diyetten çıkarılmasıyla kontrol altına alınan familyal bir hastalıktır (64). Tip 1 DM'li hastaların %5'inde ince barsak biyopsisi ile doğrulanan ÇH geliştirir. Tip 1 DM'li hastalar ÇH'nın klasik bulguları olan dispepsi, malabsorbsiyon, karın ağrısını daha nadir göstermekle birlikte açıklanamayan hipoglisemi, gecikmiş puberte, demir eksikliği anemisi gibi gastrointestinal sistem dışı bulgularını da gösterebilirler (33). Tarama amacıyla anti doku transglutaminaz antikorlar (DTG IgA ve IgG) ve anti gliadin antikorlar (AGA) kullanılır (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2017- Kasım 2020 tarihleri arasında Konya SUAM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji servisinde 6 ay-17 yaş aralığında DKA tablosunda yatırılarak takip edilen 103 Tip 1 DM tanılı hasta alındı.

Hastaların demografik verileri, muayene bulguları, antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal parametreleri hasta dosya kayıtları ve Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi otomasyon sistemi olan Deva veri tabanı enformasyon sistemine kayıtlı veriler retrospektif olarak alındı.

Çalışmamıza DKA tablosunda başvuran yeni tanı ve tanılı Tip 1 DM'li, ilk değerlendirme, tedavileri ve laboratuvar testleri hastanemizde yapılmış olan hastalar dahil edildi. Tip 2 diyabetes mellitus, sendromik diyabet (Down sendromu, Turner sendromu, Prader Willi sendromu, Klinefelter sendromu, Wolcott-Rallison sendromu, DIDMOAD sendromu), monogenik diyabet (MODY), hayatın ilk altı ayı içerisinde diyabet tanısı almış olan neonatal diyabet tanılı olgular çalışmaya alınmadı. Dosyalarına ulaşılamayan veya dosya verileri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen olguların ilk başvuruda; başvuru zamanı, yaş, cinsiyet, ağırlık ve boy ölçümleri, klinik dehidratasyon bulguları, bilinç düzeyleri (glaskow koma skalası) kaydedildi. Biyokimyasal parametrelerden ilk başvurudaki serum glukoz düzeyi, kan gazı serum pH, bikarbonat, sodyum, potasyum, fosfor, serum C reaktif protein (CRP), HbA1c düzeyleri; diyabetes mellitus ayırıcı tanısı için istenmiş olan diyabet otoantikorları Anti GAD, ICA, İAA, serum C peptid düzeyleri kaydedildi. DKA tablosu düzeldikten sonra Tip 1 DM'li hastalarda eşlik eden hastalıklar açısından yapılan değerlendirmede elde edilen, otoimmün tiroid hastalığı açısından serum TSH, serbest tiroksin (sT4), tiroid otoantikorları (Anti TPO, Anti TG); çölyak hastalığı açısından çölyak otoantikorları DTG IgA, EMA IgA, AGA IgA; eşlik edebilecek D vitamin eksikliği açısından bakılmış olan 25 OH vitamin D düzeyleri kaydedildi. Hastaların boy, ağırlık ve ağırlık/boy² ile hesaplanan VKİ değerlerini kullanarak Olcay Neyzi ve ark. tarafından ülkemiz çocukları için

hazırlanan ağırlık, boy ve VKİ referans değerleri kullanılarak boy SDS, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS değerleri belirlendi.

Hastalar yaş gruplarına göre 1-4, 5-11 ve 12-17 yaş arası olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

İlk başvuruda serum glukoz >200 mg/dL, kan gazı venöz pH $< 7,3$ veya $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/L, ketonemi (kan β hidroksibütirat ≥ 3 mmol/L) veya orta-ağır ketonürisi olan hastalar diyabetik ketoasidoz olarak değerlendirildi (66). Serum glukozu > 200 mg/dL, kan gazı venöz pH $> 7,3$ veya $\text{HCO}_3^- > 15$ mmol/L, idrar veya kan ketonu pozitif saptanan hastalar diyabetik ketozis; serum glukozu >200 mg/dL, kan gazı venöz pH $>7,3$ veya bikarbonat >15 mmol/L, idrar veya kan ketonu negatif saptanan hastalar ise hiperglisemi olarak değerlendirildi (46).

DKA'lı hastaların venöz kan gazı pH ve bikarbonat düzeylerine göre asidoz ağırlığı sınıflandırıldı (Tablo 5).

DKA ile başvuran tüm hastaların ve yaş grubuna göre demografik verileri, başvurudaki mevsim dağılımı, yeni tanı-izlemde diyabet tanılı hasta sıklığı, başvurudaki asidoz ağırlığı ve dehidratasyon dereceleri, GKS; ağırlık, boy, VKİ, boy SDS, ağırlık SDS, VKİ SDS değerleri, biyokimyasal parametreleri kaydedildi.

Yaş grupları, başvuruda asidoz ağırlığı, yeni tanı- izlemdeki eski tanıli diyabetli hastalar ve başvuru mevsimine göre gruplandırılan hastalarda klinik ve biyokimyasal parametreler açısından farklılıklar araştırıldı. Başvurudaki asidoz ağırlığı ile ilişkili faktörler ve yeni tanı-izlemde diyabetes mellituslu DKA ile başvuran hastalar arasındaki klinik ve biyokimyasal faktörler açısından farklılıklar araştırıldı.

Tüm hastaların laboratuvar tetkikleri Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Çalışmanın yapıldığı zaman aralığında biyokimyasal analiz için kullanılan kitler ve yöntemler: Serum 25 OH vitamin D, TSH, sT4 düzeyleri Siemens marka ticari kitler kullanılarak kemilüminesans immunoassay methodu ile ADVIA Centaur XP (Siemens Healthcare iagnostic, Camberley, UK); serum insülin, ACTH, Anti-TPO düzeyleri IMMULTE 2000 XPİ immunassay system (Siemens Healthcare Diagnostic Camberley, UK) ile; serum glukoz, sodyum, potasyum, fosfor düzeyleri Beckman ticari kitleri ile Beckman AU5800 (Beckman

coulter fullerton, CA, USA) klinik kimya otoanalizörü ile; serum HbA1C ölçümleri boronat afinite kromotografi yöntemi ile Premier Hb9210 (Trinity Biontech Plc, Bray, Ireland) marka analizörde; serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri BNII (Siemens, Germany) cihazında nefolometrik yöntemle; tam kan sayımı testleri Sysmex XN-1000 (Sysmex Europe GmbH, Sysmex Corporation, Hamburg, Germany) analizörü ile; serum C peptid düzeyi Packard Cobra 2 gama cihazında RIA yöntemi ile; kan gazı testleri Siemens Rapidpoint RP500 (Siemens Corporation, Tarrytown, NY USA) cihazı ile çalışılmıştı.

Serum C peptid normal değer aralığı 0,9-7,1 ng/mL, plazma insülin düzeyi normal aralığı 0-27 µIU/mL, 25 OH vitamin D düzeyi için alt sınır 20 ug/L , serum CRP için normal değer aralığı 0-3 mg/L olarak kabul edildi.

Anti TPO ve/veya anti TG antikoları pozitif saptanan olgulara otoimmün tiroidit tanısı konuldu. Hastaların tanı ve izleminde tiroid fonksiyon testleri bakıldı. Serum TSH ve sT4 düzeylerine göre hastalar 4 farklı sınıfta değerlendirildi (33).

- 1) Ötiroidi: TSH ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda,
- 2) Subklinik hipotiroidi: Normal sT4, yüksek TSH,
- 3) Hipotiroidi: Düşük sT4, yüksek TSH,
- 4) Hipertiroidi: Yüksek sT4, baskılanmış TSH.

Çölyak hastalığı tanısı için AGA IgA- IgG, DTG IgA- IgG ve EMA IgA müspetliği kayıt edildi. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğunun (ESPGHAN) önerileri doğrultusunda pozitif seroloji veya kuvvetli klinik şüphe olan hastalar ÇH olarak değerlendirildi ve daha ileri inceleme için Pediatrik Gastroenterolojiye yönlendirildi (67).

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan onay alındı (Kayıt no 21/277 18/06/2021).

İstatistik analizler için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, ortanca, frekans ve yüzde dağılımı olarak sunuldu. Ortalamalar “ortalama± standart sapma” olarak verildi. İstatistiksel analiz olarak

Pearson ki-kare, Fisher'in kesin testi, Yates düzeltmeli ki-kare, Student T testi, One-way ANOVA testleri kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



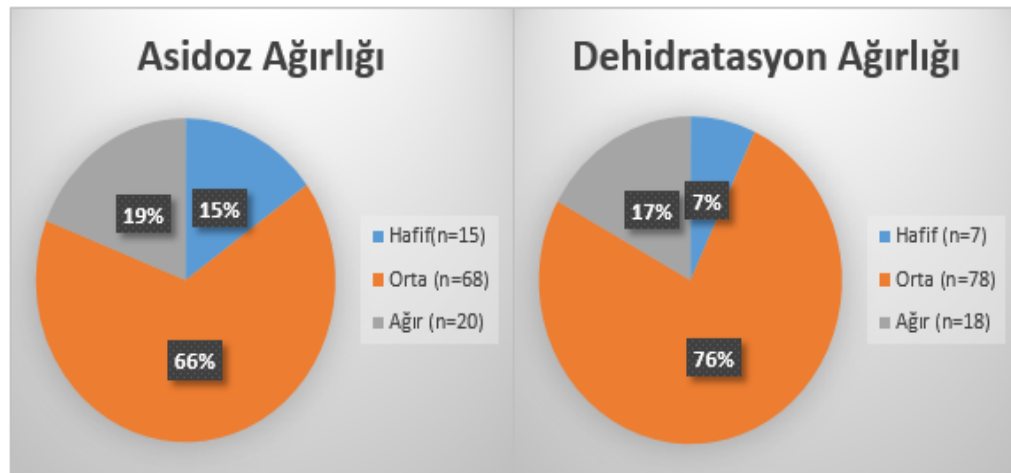
4. BULGULAR

Çalışmaya 6 ay-17 yaş arasında DKA ile başvuran 103 Tip 1 DM tanılı hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $11,4 \pm 3,9$ yıl; hastaların %52,4'ü (n=54) erkek, %47,6'sı (n=49) kız olarak saptandı. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde hastaların, %5,8 (n=6) 1-4 yaş, %40,8'i (n=42) 5-11 yaş, %53,4'ü (n=55) 12-17 yaş aralığındaydı (tablo 8). Yıllara göre değerlendirildiğinde 24 hasta 2017, 29 hasta 2018, 15 hasta 2019, 35 hasta 2020 yılında başvurmuştu. Çalışmaya alınan DKA'lu hastaların hiçbirinde koma saptanmadı, ortalama Glasgow koma skoru $14,8 \pm 0,3$ (min:14 maks:15) saptandı.

Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların yaş grubuna göre dağılımı

Yaş grupları	n	%
1-4 yaş	6	5,8
5-11 yaş	42	40,8
12-17 yaş	55	53,4

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvurudaki asidoz ağırlığı ve dehidratasyon derecesi değerlendirildiğinde en sık orta ağırlık düzeyinde asidoz (%66) ve orta ağırlık düzeyinde dehidratasyon (%75,7) tablosunda başvurdukları tespit edildi (Grafik 1).



Grafik 1. Hastaların başvuruda asidoz ağırlığı ve dehidratasyon derecesi

Hastaların antropometrik verilerinden boy SDS, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS, VKİ persantil değerleri Tablo 9’da; hastaların ilk başvuruda alınan biyokimyasal değerlerinden kan gazı pH, bikarbonat, serum glukoz, HbA1c, serum C peptid, sodyum, potasyum, fosfor, hemoglobin (ortalama ve ortanca değerleri) tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 9. Tüm hastaların antropometrik verileri

	Ortalama ± standart sapma
Boy SDS	-0,02 ± 1,40
Ağırlık SDS	0,65 ± 1,14
VKİ	18,7 ± 2,6
VKİ SDS	0,12 ± 0,97
VKİ persantil	54 ± 24

Tablo 10. Hastaların başvuru sırasındaki biyokimyasal değerleri

	Ortalama ± SD	Ortanca	Değer aralığı (Minimum-maksimum)
Kan pH düzeyi	7,12 ± 0,08	7,14	(6,86-7,24)
Serum HCO₃ (mmol/L)	6,8 ± 2,3	6,80	(3,15-12,90)
Glukoz (mg/dL)	388 ± 139	360	(181-796)
HbA1c (%)	12,5 ± 2,5	12,7	(7,1-18,5)
C Peptid (ng/mL)	0,29 ± 0,28	0,19	(0,01-1,60)
Sodyum (mmol/L)	133,7 ± 4,6	134	(122-150)
Potasyum (mmol/L)	4,1 ± 0,6	4,19	(2,70-5,90)
Fosfor (mg/dL)	3,7 ± 1,0	3,67	(1,30-7,50)
Hemoglobin (g/dL)	14,0 ± 1,6	14,0	(8,6-18,7)

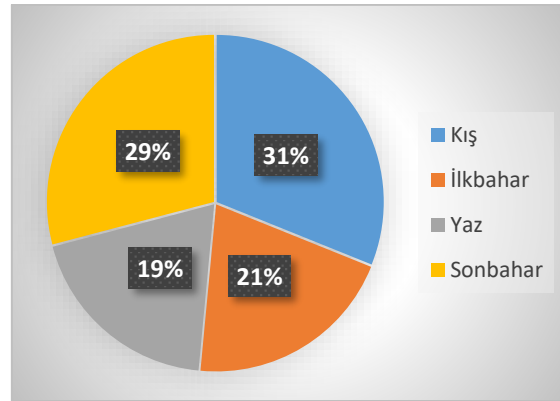
DKA’lu hastaların %64,2’si yeni tanı diyabetli (n=66), %35,8 (n=37) tip 1 DM tanısıyla takipli DKA ile başvuran hastalardan oluştu (Grafik 2).



Grafik 2. Hastaların tanı durumlarının dağılımı

DKA ile başvuran Tip 1 DM hastalarının %6,3'ünde (n=6) tiroid fonksiyon bozukluğu %12,8'inde (n=12) çölyak antikor müspetliği saptandı.

Başvuru zamanı mevsime göre değerlendirildiğinde hastaların %31,1'i (n=32) kış, %29,1'i (n=30) sonbahar, %20,4'ü (n=21) ilkbahar, %19,4'ü (n=20) yaz mevsiminde başvurmuştu (Grafik 3).



Grafik 3. Başvuru zamanındaki mevsime göre hastaların dağılımı

Tablo 11'de başvuruların yıllara göre dağılımı sunulmuştur. 2017, 2018 ve 2019 yıllarında en çok başvuru kış mevsiminde, 2020 yılında ise en çok başvuru sonbahar mevsiminde olmuştur.

Tablo 11. Başvuruların yıllara ve mevsimlere göre dağılımı

	n (%)			
Yıl / Mevsim	2017	2018	2019	2020
Kış	13 (%54,2)	10 (%34,5)	5 (%33,3)	4 (%11,4)
İlkbahar	3 (%12,5)	6 (%20,7)	4 (%26,7)	8 (%22,9)
Yaz	3 (%12,5)	6 (%20,7)	2 (%13,3)	9 (%25,7)
Sonbahar	5 (%20,8)	7 (%24,1)	4 (%26,7)	14 (%40,0)

Hastalarda asidoz durumunu etkileyen klinik değişkenler incelendiğinde dehidratasyon ağırlığı ile asidoz ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$) (Tablo 12). Dehidratasyon ağırlaştıkça asidoz seviyesi de ağırlaşmaktaydı. Tablo 13'te hastalardaki asidoz durumu ile biyokimyasal değişkenler arasındaki ilişki düzeyi sunulmuştur.

Tablo 12. Hastalarda asidoz ağırlığı ve ilişkili faktörler

	Asidoz durumu			p
	Ağır asidoz	Orta asidoz	Hafif asidoz	
	n (%)	n (%)	n (%)	

Cinsiyet					
	Kız	12 (22,2)	37 (68,5)	5 (9,3)	0,252
	Erkek	8 (16,3)	31 (63,3)	10 (20,4)	
Mevsim dağılımı					
	Kış	3 (9,4)	23 (71,9)	6 (18,8)	0,237
	İlkbahar	7 (33,3)	14 (66,7)	-	
	Yaz	4 (20,0)	12 (60,0)	4 (20,0)	
	Sonbahar	6 (20,0)	19 (63,3)	5 (16,7)	
Dehidratasyon durumu					
	Ağır	18 (100,0)	-	-	0,001
	Orta	2 (2,6)	66 (84,6)	10 (12,8)	
	Hafif	-	2 (28,6)	5 (71,4)	
Tanı durumu					
	Yeni	14 (23,0)	39 (63,9)	8 (13,1)	0,579
	Eski	5 (14,7)	23 (67,6)	6 (17,6)	
Dişabet otoantikor durumu					
	Pozitif	7 (17,1)	25 (61,0)	9 (22,0)	0,456
	Negatif	8 (28,6)	16 (57,1)	4 (14,3)	
Yaş grubu					
	1-4 yaş	2 (33,3)	4 (66,7)	-	0,448
	5-11 yaş	8 (19,0)	30 (71,4)	4 (9,5)	
	12-17 yaş	10 (18,2)	34 (61,8)	11 (20,0)	

Tüm değişkenlere Pearson ki-kare analizi uygulanmıştır.

Tablo 13. Hastalarda asidoz durumunu etkileyen biyokimyasal değerler

	Asidoz durumu			p
	Ağır asidoz	Orta asidoz	Hafif asidoz	

		n (%)	n (%)	n (%)	
Çölyak antikorları					
	Var	3 (25,0)	7 (58,3)	2 (16,7)	0,820
	Yok	15 (18,3)	55 (67,1)	12 (14,6)	
25 OH D Vit Düzeyi					
	Düşük	13 (21,7)	37 (61,6)	10 (16,7)	0,855
	Normal	2 (15,4)	9 (69,2)	2 (15,4)	
Serum CRP düzeyi					
	Normal	11 (22,9)	28 (58,3)	9 (18,8)	0,293
	Yüksek	9 (16,4)	40 (72,7)	6 (10,9)	
Hipotiroidi durumu					
	Var	1 (16,7)	4 (66,6)	1 (16,7)	0,990
	Yok	17 (18,9)	59 (65,6)	14 (15,6)	

Tüm değişkenlere Pearson ki-kare analizi uygulanmıştır. 25OH D Vit: 25 hidroksi vitamin D, CRP: C reaktif protein

Hastalarda asidoz ağırlığı ile DKA tedavi ve takibinde önemli olan bazı iyonların ve glisemik parametrelerin ortalama değerleri (Tablo 14) ve antropometrik ölçümler ile olan ilişkisi (Tablo 15) verilmiştir. Asidoz derecesi ile başvuru anındaki serum glukoz ve HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ağır asidozu olan hastalarda serum glikoz düzeyi diğer 2 gruba göre daha yüksek saptandı. HbA1c düzeyleri orta derecede asidozu olan hastalarda diğer 2 gruba göre daha düşük olarak saptandı

Tablo 14. Asidoz düzeyi ile biyokimyasal değerlerinin ilişkisi

	Ağır asidoz	Orta asidoz	Hafif asidoz	p*
Glukoz (mg/dL)	472 ± 113	367 ± 136	373 ± 152	0,011
HbA1c (%)	13,1 ± 2,6	12,0 ± 2,5	13,9 ± 1,98	0,014
Sodyum (mmol/L)	132 ± 4,2	134 ± 4,7	133,6 ± 4,6	0,163
Potasyum (mmol/L)	4,0 ± 0,8	4,1 ± 0,6	4,2 ± 0,6	0,546
Fosfor (mg/dL)	3,5 ± 0,9	3,7 ± 1,0	3,9 ± 1,1	0,487
Serum c peptid	0,39 ± 0,30	0,28 ± 0,29	0,22 ± 0,17	0,418

* One-way ANOVA testi yapılmıştır, HbA1c: Hemoglobin A1c

Tablo 15. Asidoz düzeyi ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki

	Ağır asidoz	Orta asidoz	Hafif asidoz	p*
--	-------------	-------------	--------------	----

Boy SDS	-0,57 ± 1,11	0,16 ± 1,44	-0,15 ± 1,44	0,107
Ağırlık SDS	-0,18 ± 0,86	0,14 ± 1,25	0,04 ± 0,95	0,519
VKİ p	53 ± 28	53 ± 24	57 ± 19	0,174

*One-way ANOVA testi yapılmıştır. SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi, p: persantil

Tablo 16’da yeni tanı DKA ve takipte olan Tip 1 DM’li DKA ile başvuran hasta gruplarındaki demografik verilerin karşılaştırılması sunulmuştur. Serum CRP düzeyi, başvuru yılı ve hasta yaşının yeni tanı DKA ve takipli Tip 1 DKA’lu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı ($p<0,05$). Yeni tanı Tip 1 DM’lilerde serum CRP düzeyi daha yüksek ($p=0,010$); 2020 yılında diğer yıllara göre yeni tanı DKA’lu hastalar daha fazla olduğu saptandı ($p=0,004$). Yeni tanı DKA hastalar takipli Tip 1 DM’li DKA ile başvuran hastalara göre daha küçük yaş grubunda oldukları, yaş grubu arttıkça takipli hastalarda DKA’nın daha sık görüldüğü saptandı ($p=0.002$).

Tablo 16. Takipli Tip 1 DM hasta ve yeni tanı diyabetli DKA’lı hastaların klinik ve biyokimyasal değişkenlerle ilişkisi

	Tanı alma durumu	
--	-------------------------	--

Değişkenler		Yeni tanı	Tip 1 DM takipli hasta	p
		n (%)	n (%)	
Yaş grubu				0,002
	1-4 yaş	6 (100,0)	-	
	5-11 yaş	30 (78,9)	8 (21,1)	
	12-17 yaş	25 (49,0)	26 (51,0)	
Cinsiyet				0,174*
	Kız	34 (70,8)	14 (29,2)	
	Erkek	27 (57,4)	20 (42,6)	
Başvuru mevsimi				0,165
	Kış	14 (48,3)	15 (51,7)	
	İlkbahar	12 (63,2)	7 (36,8)	
	Yaz	16 (80,0)	4 (20,0)	
	Sonbahar	19 (70,4)	8 (29,6)	
Başvurulan yıl				0,004
	2017	10 (43,5)	13 (56,5)	
	2018	16 (61,5)	10 (38,5)	
	2019	7 (50,0)	7 (50,0)	
	2020	28 (87,5)	4 (12,5)	
Serum CRP düzeyi				0,010*
	Normal	23 (50,0)	23 (50,0)	
	Yüksek	38 (77,6)	11 (22,4)	
Hipotiroidi durumu				0,664†
	Var	3 (50,0)	3 (50,0)	
	Yok	53 (64,6)	29 (35,4)	

*Yates düzeltilmeli ki-kare testi, † Fisherin kesin testi, diğer tüm değişkenlere Pearson ki-kare testi uygulanmıştır. CRP:Serum C reaktif protein.

Tablo 17’de takipli Tip 1 DM ve yeni tanı almış DKA’lu hasta gruplarında biyokimyasal değerlerin ilişkisi ve tablo 18’de antropometrik ölçümler ile ilişkisi sunulmuştur. Çalışmaya alınan takipli ve yeni tanılı Tip 1 DM hastalarında ortalama serum glukoz, sodyum, potasyum, fosfor, değerleri arasında fark saptanmazken takipli Tip 1 DM hastalarında ortalama HbA1c değeri daha yüksek ($12,1 \pm 2,4$ ve $13,2 \pm 2,7$ $p=0,048$), ağırlık SDS anlamlı olarak daha düşük saptandı ($0,26$ ve $-0,26$ $p=0,031$).

Tablo 17. Eski tanı, takipli Tip 1 DM hasta ve yeni tanı DKA’lu hastaların biyokimyasal değerler ile ilişkisi

	Yeni tanı	Eski tanı	p*
Glukoz (mg/dL)	400 ± 135	380 ± 132	0,485
HbA1C (%)	12,1 ± 2,4	13,2 ± 2,7	0,048
Sodyum (mmol/L)	133 ± 4,6	134 ± 4,3	0,328
Potasyum (mmol/L)	4,0 ± 0,6	4,1 ± 0,7	0,872
Fosfor (mg/dL)	3,6 ± 0,9	3,8 ± 1,0	0,601

*Student T testi uygulanmıştır. HbA1c: Hemoglobin A1c

Tablo 18. Takipli Tip 1 DM’li hasta ve yeni tanı diyabetli DKA’lu hastaların antropometrik ölçümler ile ilişkisi

	Yeni tanı	Eski tanı	p*
Boy SDS	0,14 ± 1,3	-0,28 ± 1,4	0,152
Ağırlık SDS	0,26 ± 0,9	-0,26 ± 1,3	0,031
VKİ SDS	0,26 ± 0,8	-0,12 ± 1,1	0,065

*Student T testi uygulanmıştır. VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Sık tekrarlayan DKA ile ilişkili faktörlerin analizi Tablo 19’da sunulmuştur. Yaş grupları ile tekrarlayan DKA atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,019). Yaş arttıkça tekrarlayan DKA atak geçirme sıklığında artış olduğu belirlendi.

Tablo 19. Aynı hastada tekrarlayan DKA atak sıklığı ile ilişkili faktörler

Değişkenler		Atak sayısı		p
		Tek atak	1< atak	
		n (%)	n (%)	
Yaş grubu				
	1-4 yaş	6 (100,0)	-	0,019
	5-11 yaş	27 (79,4)	7 (20,6)	
	12-17 yaş	16 (53,3)	14 (46,7)	
Cinsiyet				
	Kız	29 (74,4)	10 (25,6)	0,529
	Erkek	20 (64,5)	11 (35,5)	
Başvuru mevsimi				
	Kış	10 (52,6)	9 (47,4)	0,171
	İlkbahar	10 (66,7)	5 (33,3)	
	Yaz	12 (85,7)	2 (14,3)	
	Sonbahar	17 (77,3)	5 (22,7)	
Asidoz derecesi				
	Ağır	14 (87,5)	2 (12,5)	0,204
	Orta	28 (63,6)	16 (36,4)	
	Hafif	7 (70,0)	3 (30,0)	
Çölyak antikor				
	Pozitif	6 (75,0)	2 (25,0)	0,801
	Negatif	41 (70,7)	17 (29,3)	

Tüm değişkenlere Pearson ki-kare testi uygulanmıştır.

Tablo 20’de atak sayısına göre bazı biyokimyasal parametreler, Tablo 21’de antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması sunulmuştur. Atak sayısı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Atak sayısı birden fazla olanların yaş ortalaması daha yüksekti ($12,8 \pm 3,1$ ve $9,3 \pm 3,8$, $p=0,001$). Atak sayısı ile serum glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Atak sayısı birden fazla olanların serum glukoz değerleri ortalaması daha düşüktü ($406,6 \pm 124,8$ ve $342,6 \pm 117,0$, $p= 0,049$). Atak sayısı ile ağırlık SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Atak sayısı birden fazla olanların ağırlık SDS değerleri ortalaması daha düşüktü ($0,30 \pm 0,97$ ve $-0,35 \pm 1,64$, $p=0,041$). Atak sayısı ile VKİ SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Atak sayısı birden fazla olanların VKİ SDS değerleri ortalaması daha düşüktü ($0,28 \pm 0,91$ ve $-0,32 \pm 1,36$, $p=0,031$).

Tablo 20. Atak sayısına göre yaş ve biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması

	İlk atak	>1 DKA atak	p*
Yaş	9,3 ± 3,8	12,8 ± 3,1	0,001
Sodyum (mmol/L)	133,3 ± 4,5	134,5 ± 3,3	0,266
Glukoz (mg/dL)	406,6 ± 124,8	342,6 ± 117,0	0,049
HbA1c (%)	12,1 ± 2,5	12,3 ± 2,6	0,766

*Student t testi uygulanmıştır. DKA: Diyabetik ketoasidoz, HbA1c: Hemoglobin A1c

Tablo 21. Atak sayısına göre fiziksel ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	İlk atak	>1 DKA atak	p*
Ağırlık SDS	0,30 ± 0,97	-0,35 ± 1,64	0,041
Boy SDS	0,16 ± 1,41	-0,19 ± 1,61	0,351
VKİ SDS	0,28 ± 0,91	-0,32 ± 1,36	0,031

*Student t testi uygulanmıştır. VKİ: Vücut kitle indeksi DKA: Diyabetik ketoasidoz

5.TARTIŞMA

Tip 1 DM çocukluk çağının sık görülen kronik hastalıklarından birisidir. Klasik semptomları poliüri, polidipsi ve kilo kaybı olan diyabetli hastaların bazıları semptomların hemen başlangıcında hiperglisemi aşamasında tanı alırken, bazı hastalar da insülin eksikliğinin ağırlığı ve süresi ile ilişkili olarak diyabetik ketoz ve DKA tablosunda kliniğe başvurmaktadırlar. Tip 1 DM’li hastaların en sık başvuru tablosundan birisi olan DKA, mortalite ve morbiditeye sebep olabilir. DKA ile ilişkili faktörlerin araştırılması, DKA tablosu gelişmeden hastalara tanı konması, DKA tablosuyla başvuran olgularda ise uygun klinik yaklaşım ile DKA ilişkili komplikasyonların önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamızda DKA atağı ile gelen çocukların ortalama yaşı 11,4 yıl olarak saptandı. Literatürde benzer yöntemle yapılan araştırmalar incelendiğinde çocukların ortalama başvuru yaşının 7,4 ile 11,1 yıl arasında değiştiği görülmüştür (68-84). Yaş gruplarına göre bakıldığında bu araştırmada başvuran hastaların %90’dan fazlası 4 yaşından büyük bulunmuştur. Trakya bölgesinde yapılan benzer bir çalışmada da başvuranların %70’ini 5 yaşından büyük çocuklar oluşturmaktadır (79). Diyarbakır’da yapılan bir başka araştırmada da 5 yaşından büyük çocuklar başvuranların %80’e yakınıni oluşturmaktadır (69). Bu bulgular ışığında özellikle çocukluk çağında gelişen DKA atağının 5 yaşından büyük çocuklarda daha sık görüldüğü söylenebilir. 5 yaş altındaki çocukların muhtemelen ebeveynlerinin sürekli gözetimi altında olmaları ve poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi klasik semptomların erken farkedilmesi ile DKA gelişmeden hiperglisemi, diyabetik ketoz aşamasında sağlık kuruluşuna başvurmaları sebebiyle DKA ile başvuru sıklığının bu yaş grubunda daha düşük saptandığı düşünüldü. Çalışmamızda DKA ile başvuran olguların %93,8’i okul çağı çocuğudur. Örgün eğitim sürecinde olan bu çocuklara eğitim sürecinde poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi diyabet semptomlarına dair eğitim verilmesi yeni tanı diyabetlilerde DKA ile başvuru sıklığını azaltacak; DKA tablosunda başvursa bile daha hafif DKA tablosuyla başvurması sağlanabilecektir. Bu amaçla 2019 yılından itibaren hayata geçirilen Milli Eğitim Bakanlığı ile Sağlık Bakanlığı ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği’ nin ortaklaşa yürüttüğü “Okulda Diyabet Eğitim Programı” izleyen yıllarda diyabetli çocukların DKA ile başvuru sıklığını azalarak daha erken dönemde hiperglisemi veya diyabetik ketoz aşamasında hastaların tanı almasına katkıda bulunacaktır. İtalya’da okullarda yapılan farkındalık kampanyası sonrasında DKA

sıklığı %78'ten sıfıra indirilmiştir (85). Diyabetin erken tanısına yönelik bu tür eğitim faaliyetlerinin yanısıra her tür kitle iletişim araçları ve online platformların kullanıldığı, ailelerin bilinçlendirilmesine yönelik eğitim programlarına da önem verilmeli ve bu eğitimin sürekliliği sağlanmalıdır.

Çalışmamızda DKA'lu hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların %52,4'ü erkekti. Diyarbakır'da 2009 yılında yapılan bir araştırmada DKA ile başvuran vakaların %71'inin kız olduğu bildirilmişti. (74). Birkaç çalışma haricinde DKA atağı ile başvuranlarda cinsiyet açısından anlamlı farklılık olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızda hastaların mevsimlere göre dağılımına bakıldığında her yıl yaklaşık %60 hastanın sonbahar ve kış mevsiminde başvurduğu saptandı. Literatürdeki diğer çalışmaların da sonuçları benzer bulunmuştur (68-70,72,73,76) Demirebilek ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise en çok başvurunun ilkbahar aylarında olduğu bildirilmiştir (80). Mevsimsel geçiş aylarında yeni tanı diyabet ve DKA sıklığı daha fazladır. Literatürde de bildirilen mevsimsel farklılıklar özellikle sonbahar ve kış aylarında, özellikle üst solunum yolları enfeksiyonlarındaki sıklığın artmasına paralel enfeksiyonla tetiklenen pankreas β hücre yetersizliğinin aşikar hale gelmesi ile ilişkilidir.

Çalışmamızda DKA'lu hastaların %66'sı orta derecede, %19'u ise ağır derecede asidozla başvurdukları saptandı. Literatürde yeni tanı alan DKA'lu hastaların ilk başvuruda en sık hafif derecede asidoz ile başvurdukları saptanmıştır (68,72,76-78). Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada ise yeni tanı DKA'lu hastaların en sık olarak %36 ağır asidozla başvurdukları bildirilmiştir (69). İzmir'de yapılan 15 yılı kapsayan bir başka çalışmada DKA'lu hastaların %22'sinin ağır asidozla başvurdukları bildirilmiştir (70). Bursa'da yapılan bir çalışmada ise DKA ile başvuran hastaların %26'sının ağır asidoz ile başvurdukları saptanmıştır (72). Bizim çalışmamızda bu çalışmalara benzer sıklıkta ağır derecede asidozla başvuru saptanmıştır. Demirebilek ve ark. tarafından yapılan araştırmada ise ağır asidozlu hasta oranı %63 bulunmuştur (80). Literatürde bildirilen, ilk başvuru DKA ağırlığı ile ilgili farklılıklar bölgesel sosyokültürel farklılıklardan hatta çalışmanın yapıldığı hastanenin hitap ettiği bölgenin sosyokültürel farklılıklarından kaynaklanması muhtemeldir.

DKA’da ağır asidoz, dehidratasyon veya beyin ödemi ile ilişkili santral sinir sistemi komplikasyonları diyabetik çocuklarda en sık mortalite ve morbidite nedenidir. DKA’lu hastalarda izlemde gelişebilecek en tehlikeli ve korkulan komplikasyon beyin ödemidir. Günümüzde DKA ve tedavisi konusunda çok ilerlemeler kaydedilmesine rağmen hala DKA’lu çocuklarda beyin ödeminin altta yatan patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır (86). Beyin ödemi komplikasyonu gelişimini önlemedeki temel strateji hastaların ağır asidoz ile başvuru sıklığını azaltmak, hastaların asidozda geçirdiği süreyi olabildiğince kısaltmaya yönelik stratejiler geliştirmektir.

Ankara’da bir üniversite hastanesinde DKA ile başvuran hastaların değerlendirildiği 1995-2004 yıllarını kapsayan bir çalışmada hastaların %25 bilinç düzey değişiklikleri, %9 koma ile başvurduğu (73); benzer şekilde Diyarbakır’da 2013-2016 yılları arasını kapsayan DKA’lu hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada hastaların %45’inde bilinç düzey değişiklikleri, %6,3’ünde koma tablosunda başvurduğu bildirilmiştir (69). 2009 yılında Diyarbakır’da yapılan başka bir çalışmada ise DKA’lu olguların %5’inde beyin ödemi ile başvurdukları bildirilmiştir (76). Ege bölgesinde 2008 yılında DKA’lu 139 hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların ilk başvuruda %4’ünün koma tablosunda acil servise başvurduğu saptanmıştır (75). Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde bilinç bozukluğu, koma ve beyin ödemi saptanmadı. Eski yıllardaki çalışmalara kıyasla bilinç bozukluğu ile gelen hasta sayısındaki azalma 2019 yılından itibaren yürütülen ‘‘Okulda Diyabet Eğitimi Programı’’ ve sosyal medya platformlarında ebeveynlerin konu hakkında bilinçlendirilmesi sayesinde olabilir. Ancak yine de orta ve ağır asidoz tablosunda gelen çocukların sıklıklarının fazla olması diyabet tanısı için toplumsal farkındalığının artırılmasına yönelik eğitim faaliyetlerine önem vermemiz gerektiğinin bir göstergesidir.

Çalışmamızdaki hastaların %70’i tek DKA atağı geçiren hastalardı. Tek DKA atağı geçiren hastalar ile birden fazla tekrarlayan DKA atağı olan hastaların demografik, laboratuvar ve antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında iki grup arasında ortalama yaş, serum glukoz düzeyi, ağırlık SDS ve VKİ SDS istatistiksel olarak farklı saptandı. Birden fazla atak geçirmiş olanların başvuru serum glukoz düzeyleri bir kez atak geçirenlerle oranla daha düşük bulunmuştur. Bu durum diyabet

tanısıyla takipli hastaların suboptimalde olsa insülin kullanmasına, rölatif insülin eksikliğine bağlı nispeten daha düşük düzeylerdeki serum glukoz düzeylerine sebep olmuş olabilir veya ailelerin ketoasidoza gidiş ile ilgili olarak aldıkları eğitim nedeniyle daha erken dönemde başvurusuyla açıklanabilir. Birden fazla DKA atağı geçiren çocukların ağırlık SDS ve VKİ SDS değerlerinin daha düşük bulunması kötü kontrollü Tip 1 DM'de insülin eksikliğine bağlı vücut ağırlık artışının olmaması veya ağırlık kaybına bağlı olduğu düşünüldü. İnsülin anabolik bir hormondur, eksikliğinde vücut enerji kaynağı olarak glukozu kullanamadığı için enerji elde etmek üzere yağ ve proteinleri alternatif enerji üretmek için kullanır. Bu da hastalarda ağırlık kaybı ve büyüme geriliğine sebep olur. Kötü kontrollü diyabetlilerde suboptimal insülin tedavisi yetersiz ağırlık artışı ve büyüme geriliğine sebep olabilir.

Çalışmamızda DKA ile başvuran hastaların %35,8'i takipli Tip 1 DM'li hastalardan oluştu. Bursa'da yapılan 1997-2012 yıllarını kapsayan, DKA atağı ile başvuran hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %29'unun takipli Tip 1 DM hastası olduğu belirtilmiş (77); benzer şekilde Adana'da 2009-2018 yıllarını kapsayan bir başka araştırmada hastaların %15'inin takipli Tip 1 DM hastası olduğu bildirilmiştir (78).

Çalışmamızda hastaların %30'unun tekrarlayan DKA ile başvurmuş olduğu görülmektedir. Bursa ilinde 2003-2008 yıllarını kapsayan bir araştırmada tekrarlayan DKA atağı %14 olarak bulunmuştur (72). Daha önce tanı almış Tip 1 DM'li hastaların tekrarlayan DKA tablosunda başvurması hastaların uyum sorunları, ailenin ilgisizliği veya sağlık hizmetlerine ulaşımın yetersiz olması ile ilişkili olabilir ve önemli bir soruna işaret etmektedir. İlk tanıdan sonra hastalar ve ailelerine diyabetle ilgili eğitimler verilmektedir. Ancak bu bulgular ışığında eğitimlerin güncel bilgilerle tekrarlanması gerektiği ve bu sayede takipli hastaların DKA ile başvuru sıklığının azalacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Tip 1 DM'ye eşlik eden hipotiroidi sıklığına bakıldığında %6,3 olarak bulunmuştur. Karaca Aydoğan ve ark. tarafından yapılan araştırmada da benzer şekilde Tip 1 DM'li %4,3 hastada hipotiroidinin diyabete eşlik ettiği bildirilmiştir (74). Çalışmamızda hastaların %12,8'inde çölyak antikorları pozitif çıkmıştır. Literatürdeki 2 çalışmada da benzer şekilde sırasıyla %10,5 ve %8,6 hastada çölyak antikorları

pozitif bulunmuştur (69,78). Karaca Aydoğan ve ark. tarafından yapılan araştırmada hastaların %1'inde çölyak hastalığı olduğu bildirilmiştir (74). Ankara'da 2007-2013 yıllarını kapsayan bir araştırmada Tip 1 DM tanılı çocuklarda %11 sıklıkla hipotiroidi ve %10 sıklıkla çölyak hastalığının eşlik ettiği gösterilmiştir (87). Literatürdeki çalışmalarda hipotiroidi ve çölyak hastalığının DKA'nın şiddeti ile ilişkisi gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir. Farklı merkezler arasında diyabete eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar açısından farklı oranların görülmesi, yapılan testlerin duyarlılıkların farklı olması ve tetkiklerin yapılma zamanındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Tip 1 DM tanısı alan hastalarda ÇH ve otoimmün tiroid hastalıklarının ilerleyen yıllarda da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu sebeple rutin semptom takibi ve düzenli aralıklarla bu hastalıklara karşı tarama yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda dehidratasyon şiddeti ile asidoz şiddeti arasında benzerlik görülmüştür. Benzer durum 15 yıl boyunca DKA ile başvuranların incelendiği Koyuncu ve ark. tarafından yapılan çalışmada da gösterilmiştir (77). DKA'da insülin eksikliği bir yandan kanda glukoz seviyelerinin artması ile birlikte glukozüriye sekonder osmotik diürez ile sıvı kaybı ve dehidratasyona neden olurken, aynı zamanda keton cisimlerinin oluşumunun artmasıyla kandaki pH dengesini asit yönüne doğru kaymaya neden olur. Dehidratasyon arttıkça efektif dolaşım volümü azalır bu da keton cisimlerinin atılımını azaltarak kan keton düzeylerini daha da arttırır. Artan keton cisimleri de asidozun ağırlaşmasına ve klinik tablonun daha da kötüleşmesine neden olur.

Çalışmamızda ortalama serum glukoz düzeyi ağır asidozlularda hafif ve orta asidozlularda göre daha yüksek değerlerde saptandı. Hafif asidozlu hastaların kan glukoz seviyeleri daha yüksek saptanmıştır. Esen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DKA ile başvuran hastalar ağır ve ağır olmayan asidoz şeklinde sınıflandırılmış başvuru anındaki kan glukoz düzeyleri ile asidoz ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış ancak ağır asidozlu DKA'lu olgularda ortalama serum glukoz düzeylerinin daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir (68). Koyuncu ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada çalışmamıza benzer şekilde sadece ağır asidozlu DKA'lu olgularda ortalama serum glukoz seviyesi yüksek bulunurken orta ve hafif DKA grupları arasında ayırdedici fark bulunmamış (77) bu

çalışmanın aksine Demir ve ark'nın yaptığı DKA'lu hastalarda başvuru asidoz ağırlığı ile serum glukoz düzeyleri arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir (78). Çalışmamızda HbA1c düzeyleri hafif asidozlu DKA'larda yüksek olarak saptandı. HbA1c düzeyleri ile asidoz ağırlığı arasında doğrusal bir ilişki saptanmadı. Benzer yöntemle yapılan diğer çalışmalarda da HbA1c düzeyleri ile asidoz ağırlığı arasında istatistiksel fark saptanmadığı bildirilmiştir (68,77,78). Her ne kadar çalışmamızda ağır asidozda ortalama serum glukoz değeri, hafif asidozda ortalama HbA1c değerleri daha yüksek bulunmuş olsa da DKA'da başvuru serum glukoz düzeyi veya 3 aylık ortalama glukoz düzeyinin göstergesi olan HbA1c düzeyi ile klinik tablonun ağırlığı arasında ilişki kurmak serum glukoz değerlerini belirleyen bir çok değişken olması nedeniyle klinik bir anlam taşımamaktadır.

Çalışmamızda yeni tanı DKA ve tip 1 DM tanısıyla takipli DKA ile başvuran hastaların antropometrik ölçümleri arasındaki fark incelenmiştir. Buna göre yeni tanı alan hastaların antropometrik ölçümleri takipli Tip 1 DM hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak sadece ağırlık SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Eski tanıli çocuklarda ağırlık SDS değerlerinin yeni tanıli çocuklara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu da hastalığı bir süredir devam eden ve kontrol altında olmayan çocukların gelişimlerinin kötü etkilendiğinin bir işaretidir. Demir ve ark. tarafından yapılan çalışmada da Tip 1 DM tanıli DKA ile başvuran hastalarda boy ve ağırlık SDS değerlerinin yeni tanı DKA ile başvuran hastalara göre daha düşük değerlerde olduğu bildirilmiştir (78). Bizim araştırmamızda boy SDS değerleri iki grup arasında farksızdı. Bu da diyabetik çocuklarda özellikle tanıya kadar geçen süre kısa olduğu için büyümeyi henüz çok etkilemediğine işaret etmektedir. Literatür ile benzer şekilde çalışmamızda da asidozun şiddeti ile çocukların antropometrik ölçümleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda yeni tanı almış çocukların yaş ortalaması Tip 1 DM tanıli DKA ile başvuran hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Nitekim literatürdeki diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (77,78). Özellikle puberte döneminde tedavi uyumsuzluğunun sık olması, insülin dozlarının atlanması, enfeksiyon, travma gibi insülin ihtiyacının arttığı dönemlerde gerekli insülin doz artışlarının yapılmaması DKA gelişimine zemin hazırlayan faktörlerdir. Bu yaş grubu çocuklara uyum sorunları nedeniyle psikiyatri, psikolog desteği verilmesi ve ebeveynler tarafından uyum

açısından yakın takip önemlidir. Tip 1 DM tanılı hastalarda tedavi uyumunu arttıracak ve glisemik takibi kolaylaştıracak sensörler, insülin pompası gibi teknolojik cihazlardan faydalanılması, uyumu arttıracak insülin tedavisi ve beslenme düzeninin bireyselleştirilmesi özellikle bu dönemde hastalarda DKA gelişimi ve tekrarlayan DKA ataklarını önlemek için alınacak önlemler arasında sayılabilir.

Çalışmamızda eski ve yeni tanılı hastalar arasında cinsiyet açısından fark bulunmamıştır. Koyuncu ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda Tip 1 DM tanılı DKA ile başvuran hastalarda kız ocuk sıklığının anlamlı derecede yüksek bulunduğu, Demir ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise da eski ve yeni tanılı hastalar arasında cinsiyet açısından fark olmadığı bildirilmiştir (77,78).

Çalışmamızda yeni tanı almış hastalar ile daha önce de atak geçirmiş hastaların HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak eski tanılı hastaların HbA1c değeri ortalamaları görece olarak daha yüksek bulunmuştur. Daha uzun süredir insülin eksikliği yaşanması ve tedavi uyumsuzlukları bu durumu açıklamaktadır.

Çalışmamızda hastaların ortalama serum sodyum düzeyi 133,7 mmol/L bulunmuştur. Yapılan çalışmaların hepsinde serum sodyum düzeyleri bizim bulgularımıza yakın ve normalden düşük değerlerde saptanmıştır (69,72,78) Serum glukoz seviyelerinin arttığı durumlarda hiperglisemik düzeyle ilişkili hiponatremik değerler saptanması beklenen bir bulgu olup hastaların gerçek sodyum düzeylerinin saptanması için düzeltilmiş sodyum düzeyi hesaplanır. Orta derecede hiponatremi diyabetik ketoasidoz olgularında beklenen bir bulgudur.

Serum C peptid düzeyleri Tip 1 DM'li hastalarda ayırıcı tanı için kullanılan, endojen insülin sekresyonunu gösteren bir testtir. Çalışmamızda başvuru anında ortalama serum C peptid düzeyi 0,29 ng/ml, ortanca değer 0,19 ng/ml olarak bulunmuştur. Oldukça düşük seviyeleri işaret eden bu değerler endojen insülin salınımının yetersizliğine bağlı DKA ile başvuruda beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda asidoz ağırlığı ile C peptid düzeyleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde Karaca Aydoğan ve ark.'nın yaptığı 92 Tip 1 DM tanılı hastanın incelendiği çalışmada DKA ile başvuran hastalarda serum C peptid düzeyleri ortalama 0,32 ng/ml olarak saptanmıştır. DKA tablosu

dışında hiperglisemi ve diyabetik ketoz tablosunda başvuran yeni tanı Tip 1 DM'li hastalarda DKA tablosunda başvuranlara göre ortalama serum C peptid düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (74). Literatürdeki DKA atağı geçiren çocukların incelendiği çalışmalarda da serum C peptid düzeyleri çalışmamıza benzer şekilde düşük bulunmuştur (68-70,72,78).



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda 6 ay-17 yaş arasında DKA ile başvuran 66 yeni tanı diyabetli (%64,2), 37 eski tanıli DKA ile başvuran Tip1 DM (%35,8) olmak üzere toplam 103

Tip 1 DM tanılı hasta alındı. DKA ile başvuran hastaların demografik, antropometrik, biyokimyasal verileri analiz edildi. DKA'lı hastalarda başvurudaki asidoz ağırlığı ile ilişkili faktörler araştırıldı. Eski tanılı, DKA ile başvuran Tip1 DM'li hasta ile yeni tanı DKA ile başvuran hastaların klinik ve biyokimyasal verileri karşılaştırıldı.

- 1) Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $11,4 \pm 3,9$ yıl; hastaların %52,4'ü (n=54) erkek, %47,6'sı (n=49) kız olarak saptandı.
- 2) Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde hastaların, %5,8'i 1-4 yaş (n=6), %40,8'i 5-11 yaş (n=42), %53,4 12-17 yaş aralığında (n=55) saptandı. Hastaların %94,2'si 5 yaşın üzerindeydi.
- 3) Hastaların en sık kış ve sonbahar mevsimlerinde başvurduğu saptandı.
- 4) DKA'lu hastaların en sık orta ağırlık düzeyinde asidoz (%66) ve orta ağırlık düzeyinde dehidratasyon (%75,7) tablosunda başvurdukları tespit edildi. Dehidratasyon ağırlığı ile asidoz ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı (p=0,001).
- 5) Asidoz ağırlığı ile başvuru anındaki HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı. HbA1c düzeyleri orta şiddette asidozu olan hastalarda diğer 2 gruba göre daha düşük olarak saptandı.
- 6) Takipli Tip 1 DM DKA ile başvuran hastaların yeni tanı DKA'lu hastalara göre ortalama yaşları daha daha büyüktü ($13,6 \pm 2,8$ ve $10,1 \pm 4,0$ yıl p=0,001).
- 7) Takipli Tip 1 DM hastalarında ortalama HbA1c değeri yeni tanı tip-1 DM'li hastalara göre daha yüksek ($12,1 \pm 2,4$ ve $13,2 \pm 2,7$, p=0,048), ağırlık SDS daha düşük saptandı ($0,26$ ve $-0,26$, p=0,031)
- 8) Atak sayısı ile ağırlık SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Atak sayısı birden fazla olanların ağırlık SDS değerleri ortalaması daha düşüktü ($0,30 \pm 0,97$ ve $-0,35 \pm 1,64$, p=0,041).
- 9) Atak sayısı ile VKİ SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Atak sayısı birden fazla olanların VKİ SDS değerleri ortalaması daha düşüktü ($0,28 \pm 0,91$ ve $-0,32 \pm 1,36$, p=0,031).

10) Çalışmamızda hiçbir hastada beyin ödemi veya bilinç bozukluğu kaydedilmedi.



7. KAYNAKLAR

1. Atkinson MA, GS Eisenbarth. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet. 2001; 358: 221-29.

2. Eledrisi MS, Alshanti MS, Shah MF, Brolosy B, Jaha N. Overview of the diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 2006; 331: 243-51.
3. Vurallı D, Kandemir N. Tip 1 diabetes mellitus. In: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T(eds). *Çocuk Endokrinolojisi* (4. Baskı). *Pediatric Endocrinology and Diabetes Society Publications*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2014; 399-452.
4. Aydın N. Evde diabet takibi. “Yenigün M, Altuntaş Y (eds). *Her yönüyle diyabetes mellitus*” 2011;1003.
5. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *Turk J Pediatr*. 1994;36(3):191-5.
6. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014; 42: 698-702.
7. T.C Sağlık Bakanlığı. Birinci basamak sağlık kurumlarında tip-1 diyabet tanı ve tedavi izlem rehberi. 2018. Sağlık Bakanlığı Yayın no:1079.
8. Vurallı D, Kandemir N. Tip 1 diabetes mellitus. In: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T(eds). *Çocuk Endokrinolojisi*(4. Baskı). *Pediatric Endocrinology and Diabetes Society Publications*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2014; 399-452.
9. Ekim A. Tip 1 diyabetli çocukların yaş dönemlerine göre insülin uygulama becerileri. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yayınlanmamış Yüksek lisans Tezi, 2007.
10. Saka HN. Diabetes mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N (Eds), *Pediatric Endocrinology* (1th edition) *Pediatric Endocrinology and Oksoloji Society Publications*, Ankara; 2003: s. 415-457.
11. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmunity reviews*. 2015;14(9):781-797.
12. Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, et al. Diabetes Mellitus. In: Sperling M, ed. *Pediatric Endocrinology*, Fourth ed, 2014: 846-900.

13. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. Nelson Textbook of Pediatrics 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. p.1947-72.
14. Rewers M, Norris J, Dabelea D. Epidemiology Of Type 1 Diabetes Mellitus Adv Exp Med Biol. 2004;552:219-46.
15. Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and Pathogenesis in Type 1 Diabetes. Immunity. Elsevier Inc.; 2010;32:468-78.
16. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. Pediatrics 2013;131:364-82.
17. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin North Am. 2005;52:1553-78.
18. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2018; 19 (27): 7-19.
19. Felner EI, Klitz W, Ham M, Et Al. Genetic Interaction Among Three Genomic Regions Creates Distinct Contributions To Early- And Late-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. Pediatr Diabetes 2005; 6:213-220.
20. Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T. Epidemiology Of Childhood Type I Diabetes In Sudan, 1987-1990. Diabetes Care 1992; 15:1556-1559.
21. Dabelea D, Bell RA, Et Al. Incidence Of Diabetes In Youth In The United States. Writing Group For The SEARCH For Diabetes In Youth Study Group JAMA. 2007; 297:2716-2724.
22. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Et Al. Prevalence Of Type 1 And Type 2 Diabetes Among Children And Adolescents From 2001 To 2009. JAMA 2014; 311:1778-1786.
23. Robert Kliegman Joseph St. Geme Nelson Textbook Of Pediatrics, 21st Edition, April 2019;3019-42.
24. Eroğlu Altınova A, Yetkin I. Possible genetic factors associated with type 1 diabetes mellitus susceptibility. Marmara Medical Journal 2011, 24(2): 126-130.

25. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Et Al. Secondary Attack Rate Of Type 1 Diabetes İn Colorado Families. Diabetes Care 2005; 28:296-300.
26. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Et Al. Concordance For İslet Autoimmunity Among Monozygotic Twins. N Engl J Med. 2008; 359:2849-2850.
27. Dahlquist G, Blow LG, Persson LA. Dietary Factors and The Risk of Developing İnsülin. Dependent Diabetes in Childhood BMJ 1990;300:1302-06.
28. Saka HN. Diabetes Mellitus. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, Editör. 1. Baskı. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara: Kalkan Matbaacılık 2003. p. 415-55.
29. Lifshitz F Pediatric Endocrinology Fourth edition University of Miami School of Medicine 2003;(5)25/27:611-680.
30. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 16. edition Philadelphia 2000;(25)6:1767-1792.
31. Bilginturan N, Peditarik Endokrinoloji, Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 2014; 383-415.
32. Kukreja A, McLaren NK. Autoimmunity and Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4371-78.
33. Cinaz P., Darendeliler F., Akıncı A., Özkan B., Dünder B.N, Abacı A., Akçay T. Temel Çocuk Endokrinoloji. 2014; Bölüm15.1 S:413-66.
34. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiency. Lancet 1974;2:1279-83.
35. Seissler J, Scherbaum WA. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus. Clin Chem Lab Med. 2006;44:133-7.
36. Salman S, Satman İ. Diyabete Özgü Antikorlar Ve Klinik Pratikte Kullanımları. Turk Jem 2011; 15:8-12.
37. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. Science. 1983;222:1337-9.
38. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton JC. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:17040-5.

39. Winter WE. The use of islet autoantibody markers in the prediction of autoimmune type 1 diabetes. *Clinical immunology Newsletter* 1999;19:25-39.
40. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Et Al. Diabetic Ketoacidosis İn Children And Adolescents With Diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10(12):118-33.
41. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 Diyabetes Mellitus: Etiology, Presentation, And Management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553- 1578.
42. Yurdakök M. Çocukluk Çağında Diyabetes Mellitus. *Yurdakök Pediatri*. 2017;1.
43. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H . Clinical presentation of type 1 diabetes .*Pediatric Diabetes* 2005;6:75-78.
44. Cinaz P., Darendeliler F., Akıncı A., Özkan B., Dünder B.N, Abacı A., Akçay T. Temel Çocuk Endokrinoloji. 2014; Bölüm15.1 S:413-66.
45. Robert Kliegman Joseph St. Geme Nelson Textbook Of Pediatrics,21st Edition, April 2019;3019-42.
46. Elizabeth J. Mayer-Davis Et Al. Definition, Epidemiology, Diagnosis And Classification Of Diabetes İn Children And Adolescents ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 10; 19 Suppl 27:7-19.
47. Silink M. Practical management of diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425: 63-66.
48. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Et Al. Predictors Of Acute CompliCations İn Children With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2002;287(19): 2511- 2518.
49. Taşcılar ME. Kandemir N. Pediatrik Endokrinolojide Aciller. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2005;(27):6.
50. Edge, J, A, Et Al. The Risk And Outcome Of Cerebral Oedema Developing Duruing Diabetic Ketoacidosis.*Archives Of Disease in Childhood* 2001;85(1):16-22.
51. Glaser N, Barnett P, Mc Caslin I, Et Al. Risk Factors For Cerebral Edema in Children With Diabetic Ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of The American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med*. 2001;344(4):264-26.
52. Clearly PA et al. "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 55.12 (2006): 3556-3565. Tan SH , Monitoring of diabetes in children . Indian J Pediatr. 1989;56(1):57-62.

53. Tan SH , Monitoring of diabetes in children . Indian J Pediatr. 1989;56(1):57-62.

54. Levine BS, Anderson BJ, Butler DA, Antisdel JE, Brackett J, Laffel LM . Predictors of glycemic control and short – term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. J Pediatr. 2001; 139(2):197-203.

55. T.C Sağlık Bakanlığı. Çocukluk Çağı Diyabeti Eğitimci Rehberi. 2020. Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1178.

56. Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycemia , metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the DCCT a large scale multicentre study. Eur J Pediatr. 2005;164(2):73-9.

57. Davis S, Alonso MD . Hypoglycemia as a barrier to glycemic control. J Diabetes Complications. 2004;18(1):60-8.

58. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L Et Al. Care Of Children And Adolescents With Type 1 Diabetes: A Statement Of The American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28:186-212.

59. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta cell function and the development of diabetes related complications in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care. 2003;26(3):832-6.

60. Van den Driessche, A., V. Eenkhoorn, L. Van Gaal, et al., Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. Neth J Med, 2009. 67(11): p. 376-87.

61. Gönç E. N., Yordam N. Çocuk Ve Adolesanda Tiroid Hastalıkları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S, Editor. Pediatrik Endokrinoloji'de. Ankara: Kalkan Matbaacılık,2003;318-25.

62. Krzewska A. And Skowronek I.B, Effect Of Associated Autoimmune Diseases On Type 1 Diabetes Mellitus Incidence And Metabolic Control İn Children And Adolescents, Review Article, Hindawi Publishing Corporationbiomed Research Internationalv. 2016;1-12.

63. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 Diabetes Associated Autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2016; 15:644-8.
64. Chiang, J.L., M.S. Kirkman, L.M. Laffel, et al., Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014;37(7):2034-2054.
65. Revised Criteria For Diagnosis Of Coeliac Disease. Report Of Working Group Of European Society Of Paediatric Gastroenterology And Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
66. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, Sperling MA, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(27):155-177.
67. Fatourehchi A., Ardakani H.M., Hypothyroidism Among Pediatric Patients With Type 1 Diabetes Mellitus, From Patients' Characteristics To Disease Severity *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26(2):73–80.
68. Esen İ, Ökdemir D. The Frequency of Ketoacidosis and Associated Factors at the Diagnosis of Type 1 Diabetes in Turkish Children: A Single-center Experience and Literature Review. *Pediatr Res*. 2021;8(3):309-19.
69. Aras B, Akın A, Yıldırım R, Unal E, Haspolat YK. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tanı Anındaki Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Dicle Med J*. 2019;46(1):11-17.
70. Acar S ve ark. Tip I Diabetes Mellitus Olgularının Tanı Anındaki Diyabetik Ketoasidoz Sıklığının Değişimi: On Beş Yıllık Tek Merkez Deneyimi. *J Pediatr Res*. 2017;4(3):143-8.
71. Eren E, Oymak Y, ÖzgürT, Sağlam H, Tarım Ö. Diyabetik ketoasidozlu olgularda hematolojik bulgular. *Smyrna Tıp Dergisi*. 2012;(2):5-9.
72. Sağlam H ve ark. Diyabetik Ketoasidozla Başvuran Çocukların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Güncel Pediatri*. 2008;6:94-8.
73. 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.

74. Karaca Aydoğan Z ve ark. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Tanı ve Tedavilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. Turk J Diab Obes 2021;2: 111-117.
75. Demir K ve ark. Tip 1 diyabetli çocuklarda tanıda diyabetik ketoasidoz sıklığı ve ilişkili faktörler. Güncel Pediatri. 2010;8(3):52-55.
76. Karabiberoğlu S, Haspolat K. Diyabetik Ketoasidozla Başvuran Hastaların Klinik ve Laboratuvar Değerlendirilmesi. T.C. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2009. Tıpta Uzmanlık Tezi.
77. Koyuncu E, Sağlam H. Diyabetik Ketoasidozla Başvuran Çocuk Olguların Değerlendirilmesi. T.C. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2013. Tıpta Uzmanlık Tezi.
78. Demir İ, Yüksel B. ÇÜTF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Son 10 Yılda Diyabetik Ketoasidoz Tanısıyla İzlenen Hastaların İncelenmesi. T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2019. Tıpta Uzmanlık Tezi.
79. Dilek E, Bezen D, Ozguc CF, Ozkaya B, Tutunculer F. Clinical and Laboratory Features at the Onset of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus in the Northwest Region (Trakya) of Turkey. 2018 ESPE Abstracts, 89.
80. Demirbilek H, Özbek MN, Baran RT. Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in Turkish Children from the Southeastern Region of the Country: A Regional Report. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(2):98-103.
81. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Zhu H, Sharp SJ, Walter FM. The pathway to diagnosis of type 1 diabetes in children: A questionnaire study. BMJ Open. 2015;5:e006470.
82. Yeşilkaya E et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. Diabet Med. 2017;34(3):405-410.
83. Baran RT, et al. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran yeni tanı tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda ötiroid hasta sendromu sıklığının incelenmesi Proceedings of the 18th National Congress of Pediatric Endocrinology and Diabetes; 2014 Nov 04-08; Bursa-Turkey. p. 400.
84. Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. J Paediatr Child Health. 2010;46(4):171-175.

- 85.** Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999; (22):7-9.
- 86.** Hatun Ş, Çizmecioğlu F, Çalıkoğlu AS. Çocukluk çağında diyabetik ketoasidoz ve tedavisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006; 49: 50-59.
- 87.** Aydın H, Andıran N, Buluş D, Yağlı E. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastaların Klinik, Laboratuvar, Sosyokültürel ve Demografik Özellikleri. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2016; 10(2): 112-119.

