

171596

T.C.

S.B. Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk

Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**DİYABETİK KETOASİDOZ TABLOSU İLE
BAŞVURAN TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA PRODRAM SÜRESİ
UZUNLUĞUNUN İLK İKİ YILDAKİ
METABOLİK KONTROL ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra Murat

Tez Yöneticisi:

Klinik şefi Uzm. Dr. S.Erdal ADAL

İstanbul-2007

TEŞEKKÜR

Hastanemizde eğitimimizi sistemli ve huzurlu bir şekilde yürütebilmemiz için gerekli ortamı sağlayan başhekimimiz Dr. Hüseyin Aldemir'e, eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen ve tez çalışmamı değerli katkılarıyla zenginleştiren klinik şefim Dr. Erdal Adal'a başta olmak üzere; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım klinik şefleri Dr. Gönül Aydoğan, Dr. Rengin Şiraneci ve Dr. Sultan Kavuncuoğlu'na içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez yapım aşamasında fikirlerinden esinlendiğim Dr. Hasan Önal'a ve yardımları ile bana destek olan Dr.Suat Biçer'e, başasistan ve uzman doktorlara, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Dr. Zehra Murat

KISALTMALAR

2,3 DPG: 2,3 Difosfogliserat

DCCT: Diabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışma Grubu

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GADA: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru

HbA1c: Glikozile hemoglobin

HCO₃: Bikarbonat

IAA: İnsulin otoantikoru

ICA: Adacık hücre antikoru

IDDM: İnsüline bağımlı diabetes mellitus

IM: İntramüsküler

KCL: Potasyum klorür

KD: Kilodalton

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid

SC: Subkütan

Tip 1 DM: Tip 1 Diyabetes mellitus

U: Ünite

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç:	4
Genel Bilgiler:	6
Materyal ve Metod:	35
Bulgular:	38
Tartışma:	54
Özet:	71
Kaynaklar:	73

GİRİŞ VE AMAÇLAR

Çocukluk ve adolesan döneminin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan diabetes mellitus (DM) tek bir hastalık tablosu olmayıp etyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur ve insülinin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozuklukla karakterizedir (1-4).

Tip 1 DM insidansında son yıllarda progresif bir artış görülmektedir. Beyaz ırkta, özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık olarak görülmektedir. En yüksek insidans Finlandiya'da bildirilmiştir (35/100000). Buna karşılık siyah ırkta, Hispanik ve Asya ırklarında daha seyrektiler. En düşük insidans Kore ve Mexico City'de bildirilmiştir (<1 /100000). Türkiye'de yapılmış sınırlı çalışmalar, insidansın yüksek olmadığı ve komşu ülkelere benzer olduğu izlenimini vermektedir (Yunanistan'da 4,5 /100000/yıl).

Tip 1 DM, cinse ve sosyoekonomik duruma göre bir farklılık göstermez. Diyabetin ortaya çıktığı doruk yaşlar 5-7 yaş ve puberte yaşlarıdır. Bu bulgu, okula başlama ile enfeksiyon ajanlarına maruz kalma ve pubertede insülin antagonisti hormonların artışı ve puberte dönemi streslerinin etkisi ile açıklanmaktadır (1-4).

Son yıllarda birçok ülkede çocukluk IDDM insidansında belirgin artış görülmüş ve bu durum endüstrileşmeyle yaşam tarzının değişmesine ve çevresel faktörlere bağlanmıştır (1-4, 11).

Tip 1 DM etiyolojisinde genetik, otoimmün ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Hastalığın ortaya çıkışında viral enfeksiyonlar ve beslenmeye bağlı faktörler, toksinler ve stres gibi çevresel etkilerin de önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Diyabetlilerin anne, baba ve kardeşlerinde diyabet sıklığının diyabetli olmayanlara göre daha yüksek oluşu, biri diyabetli olan tek yumurta ikizlerinden diğerinde % 50'ye yakın olasılıkla hastalık gelişmesi, kalıtımın etkisini kanıtlayan klasik gözlemlerdir. Tip 1 diyabetin ortaya çıkışında ototimmünitenin bir göstergesi yeni tanı konan diyabetlilerin %80-90'ında adacık hücrelerinin bazı yüzey ve sitoplazmik bileşenlerine

karşı antikorların görülmesidir. Tip 1 DM otoimmün tiroid hastalığı, çölyaki ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir(1-4, 12-16).

IDDM insidansında mevsimsel farklılıklar da vardır. En yüksek insidans ilkbahar ve sonbaharda, en düşük yaz aylarında görülmektedir (17-23).

2001 yılından bu yana endokrinoloji ünitemiz aralıksız olarak poliklinik ve servis olmak üzere hastalarına hizmet vermektedir. Yeni tanı konulan veya ilk kez başvuran diabetes mellitus hastaları gerek tedavisinin düzenlenmesi, gerekse ayrıntılı tetkiklerinin yapılması amacı ile hastaneye yatırılmaktadır. Bunlardan diyabetik ketoasidoz tablosu ile gelenler, uygun sıvı ve insülin tedavisi düzenlenerek yakından izlenmektedir. Dehidratasyon ve asidoz tablosu düzeltildikten ve bilinç durumu kontrol edildikten sonra, subkütan insülin tedavisi düzenlenmekte ve oral yolla diyabetik diyetle uygun beslenmesi sağlanmaktadır. Ünitemizde çalışan pediatrik endokrinolog ekibine yardımcı olarak 2 diyabet hemşiresi de hasta ve annelerinin bilinçlendirilmesi, insülin enjeksiyonlarının doğru olarak evde uygulanması, kan şekeri düzeylerinin hastane dışında da izlenmesi, olası komplikasyon durumunda yapılması gerekenler konularında hastalara eğitim vermektedir. Ekibimize dahil olan diyetisyen tarafından hastalara uygun diyet düzenlenmekte ve hastane içinde bu diyetin benimsenmesi sağlanmaktadır. Tüm hastalar ve anneleri eğitim sürecini tamamladıktan sonra; ihtiyaç duyulan insülin, uygulama gereçleri ve kan şekeri ölçüm cihazları temin edilerek taburcu edilmektedir.

Hastaların ve ailelerin hastane dışında yaşayabilecekleri olası sorunlar düşünülerek eğitilmiş diyabet hemşirelerine 24 saat ulaşmaları sağlanmaktadır.

Daha sonraki dönemde poliklinikten düzenli izlemleri yapılmaktadır. Kısa ve uzun dönemli komplikasyonlar açısından periyodik olarak tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, glikozile hemoglobin düzeyleri ölçülmekte; idrar mikroalbumin değerleri, göz muayenesi ve EMG tetkikleri yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, hastanemizin endokrinoloji kliniğinde diyabetik ketoasidoz tanısı ile yatırılarak tedavisi uygulanan, sonrasında endokrinoloji polikliniğinde izlenen hastaların başvuru anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri ile birinci ve ikinci yılındaki metabolik kontrolü arasındaki korelasyonu araştırmaktır. Özellikle prodrom süresi ile bazal insülin ve C-peptid değerleri, hastanede kalış süreleri, glikozile hemoglobin değerleri ve tekrar hastaneye yatırılma oranları arasında ilişki olup olmadığına bakılarak sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi

GENEL BİLGİLER

Diabetes mellitus, karbohidrat metabolizmasındaki bozukluktan kaynaklanan bir heterojen hastalıklar grubudur. Sözkonusu bozukluk insulin salgılanmasında veya etkisindeki defekten kaynaklanmaktadır. Bu hastalık seyrinde diyabetik ketoasidoz gibi acil müdahale gerektiren akut tablolar gelişebildiği gibi uzun süreli hiperglisemiye maruziyet sonucunda oluşan hedef organ hasarı ile birlikte ortaya çıkan kronik komplikasyonlar görülmektedir. ABD’de astımdan sonra, çocuklarda görülen en yaygın kronik hastalık diabetes mellitustur ve her yıl yeni tanı konulan 13000 hasta ile birlikte 125000 toplam vaka bulunmaktadır. Bu ülkedeki sağlık bütçesinin %15’inin diabetes mellitus ve komplikasyonlarına ayrıldığı bildirilmiştir. Uzun dönem komplikasyonlarının önlenmesi için kan glukoz değerlerinin normale yakın sınırlarda tutulması çok önemlidir. Bu hastalığın optimal düzeyde tedavisinin sağlanması için diabetes mellitus konusunda yetişmiş sağlık ekibinin yanı sıra, hastaya ve ailesine de sorumluluk düşmektedir (1- 4).

TANI KRİTERLERİ

Diabetes Mellitus tanısı koymak için aşağıda sıralanan kriterlerden herhangi birinin bulunması yeterlidir (1- 4):

- 1- Rastgele ölçülen plazma glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl veya üstünde bulunması ve yanısıra poliüri, polidipsi tartı kaybı, yorgunluk gibi klasik semptomların eşlik etmesi,

- 2- En az 8 saat açlık sonrası bakılan plazma glukoz değerinin 126 mg/dl veya üstünde bulunması,
- 3- Oral glukoz tolerans testinde anormallik saptanması ve glukoz yüklemesi sonundaki glukoz değerinin 200 mg/dl bulunması (1.75 mg/kg-maksimum 75 gram glukozun sulandırılarak içirilmesi).

Akut metabolik dekompanseasyonun eşlik ettiği hiperglisemi durumu dışında (DKA) bu kriterlerin takip eden günlerde de doğrulanması gereklidir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, açlıkta 125 mg/dl'yi aşan kronik hiperglisemi olması halinde uzun dönemde vasküler hastalık riski artmaktadır.

Karbohidrat metabolizmasındaki bozulma olayı, kesintisiz bir süreçtir ve öglisemi tablosundan diabetes mellitus tablosuna doğru yavaş bir gelişim görülmektedir.Buna göre:

Normoglisemi: açlık kan glukoz değeri <110 mg/dl

Hiperglisemi: açlık kan glukoz değeri >126 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı: açlık kan glukoz değeri 110-126 mg/dl şeklinde tanımlanmıştır.

Oral glukoz tolerans testi değerlendirilirken:

≤140 mg/dl: normal değer;

>200 mg/dl: diabetes mellitus;

140-199 mg/dl: bozulmuş glukoz toleransı olarak belirlenmektedir.

Bozulmuş glukoz toleransı saptanan kişiler, ileri dönemde aşikar diabetes mellitus hastalığı gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar. Bunların arasında yılda %1.5 ila %7.3 oranında yeni diyabet vakası ortaya çıkmaktadır (1-4).

Diabetes Mellitus, yaygın bir hastalık olmasına rağmen rutin taramanın sadece risk altındaki kişilere yapılması önerilmektedir. Akut stres sırasında hiperglisemi gelişen çocukların çoğu genellikle diyabet hastası değildir. Acil birimlerinde tedavi edilen ve diabetes mellitus hastalığı olmayan çocukların %3.8'inde 150 mg/dl'yi aşan hiperglisemiye rastlanmaktadır. Bu çocuklarda genellikle ciddi hastalık mevcuttur. (ateş, hastaneye yatış gerektiren ağır hastalık, iv sıvı tedavisi verilmesini gerektiren durumlar) ve sadece %2 'sinde diyabet hastalığı vardır. Ciddi bir hastalık olmaksızın hiperglisemi görülen hastalar diabetes mellitus açısından çok daha büyük risk altındadır.

DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRMASI

TİP 1 DİABETES MELLİTUS: Tip 1 diabetes mellitus beta hücrelerinin yıkımına neden olmaktadır. Bu hasar genellikle HLA tipleri ile bağlantılı olarak hücre aracılıklı otoimmün süreç nedeniyle olmaktadır ve beta hücrelerine karşı oluşan otoantikorların kanda ölçülmesi ile gösterilebilir. Diyabetin bu formu juvenil başlangıçlı olarak belirlenmiştir, fakat her yaşta oluşabilir. İnsulin eksikliği katabolitik metabolizmaya eğilim, tartı kaybı ve diyabetik ketoasidoza neden olur. Bu hastalar ilk tanı aldıkları dönemde nadiren obez olurlar. Bununla beraber obezite çelişki yaratmaz. Bazı kimselerde atipik diabetes mellitus olarak tanımlanan değişik formu görülmektedir. Bu kişilerde hastalık akut stres sırasında diyabetik ketoasidoz formunda ortaya çıkmakta ve insulin tedavisi gerektirmektedir. Ara dönemlerde insulin ihtiyacı azalmakta ve hastanın durumu stabilleşmektedir. Diyabetin bu formu genelde Afrika kökenli Amerikalılarda ve Asyalılarda görülmektedir ve otosomal dominant kalıtım söz konusudur. Atipik diabetes mellitus HLA tipleri ile ilişkili değildir ve otoantikorlar görülmez (1-6).

TİP 2 DİABETES MELLİTUS : Tip 1'e oranla 10 kat daha sık görülmektedir. Erişkin dönem başlangıçlı diabetes mellitus olarak tarif edilmiştir ancak çocuklarda ve adolesanlarda gitgide artan sıklıkta görülmektedir (1- 4, 7). Güçlü bir genetik predispozisyon söz konusudur. Tip 2 diabetes mellitus insulin direnci ile (genellikle obezite eşlik eder) insülin salgısında defekt sonucu oluşmaktadır. İnsülin direncinin belirtileri: akantozis nigrikans, hiperpigmentasyon, ensede ve intertrijinöz bölgelerde derinin kalınlaşmasıdır. Tip 2 diabetes mellitusta insülin düzeyleri oldukça yüksek düzeylerde ölçülebilmektedir. Hastalarda akut stres sırasında sadece hiperglisemi veya hafif diyabetik ketoasidoz görülebilir. Bununla birlikte prezantasyon sırasında diyabetik ketoasidoz tablosu görülmesi tip 2 diyabet tanısını ekarte ettirmez. Sinsi başlangıçlı olması nedeni ile tip 2 diabetes mellituslu hastaların %50'sinin durumunun farkına varılamamaktadır. Erişkinlerde hastalığın başlangıcından ortalama 7 yıl sonra tanı konulmaktadır. Diyabetik ketoasidoz tablosu dışında insülin ihtiyacı yoktur.

BETA HÜCRE FONKSİYONLARINDA GENETİK DEFEKT: En iyi tanımlanmış olan genetik defekt, tüm diyabetler içinde %2-5 oranında rastlanan MODY (maturity onset diabetes of the young) formudur. Bu formda insulin sekresyonunda bozukluğa yol açan bir otozomal dominant geçişli tek gen mutasyonu sözkonusudur (1-4, 8-10). Genellikle başlangıç yaşı 25 yaşın altıdır ve obezite yoktur. Günümüzde 5 adet MODY lokusu tanımlanmıştır. Bunlardan ilk mutasyon glukokinaz enziminin inaktivasyonudur. Şu ana kadar bu mutasyon en fazla Fransız popülasyonunda kaydedilmiştir. Bu enzim glukozu glukoz-6-fosfata dönüştürür ve glukoz metabolizmasının ilk basamağıdır. Beta hücrelerinin içindeki glikoliz ATP oranını artırır. Bunun sonucunda K duyarlı ATP kanalları açılarak insulin sekresyonu uyarılır. Glukokinaz beta hücrelerindeki glukoz duyarlılığından sorumludur. Bu enzimin bozukluğunda insulin salgısındaki eşik değer yükselir ve mevcut hiperglisemiye karşılık salgılanan insulin miktarı yetersiz kalır. Bilinen 4 farklı MODY defekti de transkripsiyon faktörleri ile ilişkilidir. Avrupa popülasyonundaki MODY hastalarının %25'inde ve Avrupa dışındakilerin de çoğunda bilinen bir genetik defekt saptanamamıştır.

Mitokondriyal DNA defektlerinde de diyabete rastlanmaktadır. Hastalarda yaygın olarak sensorinöral işitme kaybı vardır. Aynı genetik defektin rastlandığı MELAS (mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz, strok benzeri epizodlar) sendromunda diyabetes mellitusa rastlanmaz. Progresif oftalmopleji, pigmenter retinopati, kardiyak ileti defektleri ile karakterize olan Kearns-Sayre sendromu da diyabetle ilişkilidir. Bu sendromlardaki diyabetin mekanizmasının glukokinaz eksikliğindeki ile aynı olduğu sanılmaktadır.

Wolfram sendromu adı da verilen DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık) mitokondriyal defektile ilgilidir. Ancak bu nörodejeneratif hastalık 4.kromozomun kısa kolundaki beta hücrelerinin sürvisini etkileyen transmembran proteini defekti ile ilişkilidir. Bu sendrom nonotoimmün kaynaklı insulin eksikliği ile karakterizedir ve diyabetik çocukların arasında 1:150 oranında rastlanır. Ortalama başlangıç yaşı 6 yaştır.

İNSULİN ETKİSİ İLE İLGİLİ GENETİK DEFEKTLER: İnsulin molekülünün yapısal bozuklukları nadir rastlanan otozomal dominant durumlardır. Proinsülinin insüline dönüşümünde defektin saptandığı vakalar bulunmaktadır. Çoğunlukla insülin direnci reseptör yada postreseptör iletimi düzeyindedir. Bu bozukluklar genellikle akantozis

nigrikans ve hiperandrojenizm ile ilgilidir. Leprechaunizm en şiddetli insülin direnci formudur. İnsülin reseptör defekti sonucunda intrauterin ve postnatal büyüme geriliği, lipoatrofi, hipertrikozis, dismorfik görünüm, akantozis nigrikans oluşur. Çoğu hasta ilk 1 yılda hayatını kaybeder. Bu hastalarda postprandiyal hiperglisemide hiperinsülinemi olmasına karşılık açlıkta hipoglisemi gelişmektedir. Rabson Mendenhall sendromunda persistan hiperglisemi, şiddetli insülin direnci, akantozis nigrikans, dismorfik yüz görünümü, diş ve tırnak anomalileri, hiperandrojenizm, abdominal distansiyon, pineal gland hiperplazisi ile ilişkilidir. Kahn tip A sendromunda kadınlarda ince kaslı vücut yapısı, kaba yüz hatları, akantozis, hirsutizm, düzensiz menstrüasyon görülür. Bu sendromun daha hafif formu adolesan kızlarda görülür: hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigrikans (HAIR-AN sendromu) ve genellikle obezite ile ilişkilidir. Polikistik over sendromlu kadınlarda hiperandrojenizm, insülin direnci, düzensiz adetler vardır, ancak akantozis nigrikans görülmez. Lipodistrofi sendromları da insülin reseptör defektleri ile ilişkilidir ve insülin direnci ile birlikte subkütan yağ dokusunun kısmi veya tam eksikliği ile karakterizedir (1, 2, 4).

EKZOKRİN PANKREASIN HASTALIKLARI: Beta hücre adacıkları tüm pankreasa dağılmış durumdadır ve diyabet oluşuncaya kadar büyük miktarda hasar oluşması gereklidir. Pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi, neoplazi, hemokromatozis (talasemide sık transfüzyon sonucu), duktal akımda tıkanıklık oluşturan taş veya sekresyonlar (kistik fibroz) diyabetes mellitusa yol açabilir. Yetişkin kistik fibrozlu hastaların % 40'ında diyabetes mellitus vardır (1- 4).

ENDOKRİNOPATİLER: Çeşitli endokrinopati formları diyabetle ilişkilidir. Büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin insülin antagonisti hormonlardır ve bunların aşırı üretimi ile ilgili hastalıklarda diyabetes mellitus ortaya çıkabilir. Somatostatinoma ve aldosteron salgılayan tümörlerde de diyabet gelişebilir. Bu vakalarda altta yatan patoloji düzeltildiğinde diyabet tablosu geriler.

İLAÇLAR VEYA KİMYASAL MADDELER: Nitrozürelere, streptozosin, pentamidin, diüretikler, diazoksit, beta blokerler, difenilhidantoin, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, pentamidin, siklosporin, FK506, opiatlar, asparaginaz, stres durumları ve genetik eğilim olması halinde insülin salgısını veya etkisini azaltarak diabetes

mellitus tablosuna neden olabilirler. Sözkonusu ilaçlar kesildiğinde diyabet tablosu geriler (1- 4).

NEONATAL DİYABET: İntrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde daha sık görülür. Tüm yenidoğanlar arasında 1:500000 oranında rastlanır. Yaşamın ilk ayında hiperglisemi oluşur ve en az 2 hafta boyunca devam eder. Bu hastaların yarısında diyabet tablosu kalıcıdır, dörtte birinde geçicidir, dörtte biri ise remisyona girer ama yıllar sonra rekürrens olur. Beta hücrelerinin otoimmün hasarına yönelik kanıt yoktur ve tip 1 diyabetteki HLA tipleri görülmez.

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS: Gebeliklerin %4'ünde görülür. En sık olarak insülin direncinin arttığı üçüncü trimesterde görülür. Perinatal mortalite ve morbidite riskini azaltmak için teşhis ve tedavisi çok önemlidir. Doğum sonrası gerilese de bu kadınların %60'ında daha sonraları tip 2 diyabetle sonuçlanan glukoz intoleransı gelişir.

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

a) EPİDEMİYOLOJİ:

Hastalığın ABD'deki prevalansı ilk 5 yaş için 1:2500 'dür. Yirmi yaşında bu oran 1:300'e yükselir (1, 2, 4). Cinsiyet ve sosyoekonomik durum açısından fark yoktur. Beyazlarda, zencilere, Asyalılara ve kıızılderililere oranla çok daha sık rastlanır. Bu da genetik eğilimin önemli olduğunu göstermektedir. Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte 5- 7 yaş arasında ve pubertede olmak üzere iki pik gözlenir. Dünyada geçmiş dekadlara kıyasla tip 1 diyabet insidansı progresif olarak artış göstermektedir (11). Epidemiyolojik çalışmaların gösterdiğine göre enfeksiyöz nedenlerle tip 1 diyabet gelişmesi olasıdır (12-16). Diyabetin başlangıcı mevsimsel özellik gösterir ve genellikle sonbahar ve kış aylarında görülür (17- 23). Sınırlı coğrafi bölgelerde küçük çaplı diabetes mellitus epidemilerine rastlanması ve bu epidemilerin hastalıkların arttığı dönemlerde görülmesi enfeksiyöz etkenler konusunda ipucu vermektedir. Buna rağmen çoğu vakada diyabetin açığa çıkmasında akut enfeksiyon değil akut hastalığa bağlı stres rol oynar ve aylar veya yıllar süresince gelişen beta hücre hasarının ortaya çıkmasına neden olur. Ekvatora yakın bölgelerde yaşayanlarda tip 1 diyabet nadir görülür. Ilıman bölgelerde ise insidans artmaktadır. Çin'in Şangay bölgesinde insidans 0.7/100000 iken, Finlandiya'da 40/100000, ABD'de 12-

14/100000 dir . Son 20 yılda Finlandiya'da tip 1 diyabet insidansı 2 katı artmıştır. Kuzey Avrupa ülkelerinde ise her yıl %3.6 artış göstermektedir. Beş yaşın altındakilerde risk en yüksektir. Bu belirgin yükselme dünyanın diğer bölgelerinde kesin olarak belirlenememiştir. Düşük riskli bir bölgeden yüksek riskli bölgeye göç edildiğinde oran artarak göç edilen bölgedeki yüksek oranlara yaklaşmaktadır. Düşük riskli bölge olan Tokyo'dan Honolulu'ya göç eden Japon Çocuklarında diyabet insidansında 2- 3 kat artış gözlenir (1, 2). Enfeksiyöz etkenlerin yanısıra diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri de neden olabilecek etkenler olarak düşünülmelidir. Tip diyabetin yüksek oranda rastlandığı popülasyonda ateroskleroz da sıktır ve süt ve süt ürünleri, yağ ve kırmızı et yoğun olarak tüketilmektedir.

b) PATOFİZYOLOJİ:

Tip 1 diyabete beta hücrelerinin otoimmün hasarı yol açmaktadır. Tanı konulduktan hemen sonra pankreasın histopatolojik incelemesi yapıldığında adacıkların lenfosit ve makrofajlarla infiltre olduğu bir insülit tablosu görülmüştür. Aynı zamanda immün sistemin adacık hücre antijenlerine karşı aktivasyonu gösterilmiştir. Hastaların %90'ında otoantikörler bulunmuştur. Beta hücre hasarının otoantikörlerden çok hücre aracılı immünite yolu ile oluştuğuna inanılmaktadır. Yeni tanı konulmuş diyabet olguları siklosporin ve azatioprin gibi immünsüpresif ajanlarla tedavi edildiğinde olguların %50'sinde geçici remisyonlar görülmektedir. Bazı hastalarda diğer otoimmün hastalıklar da eşlik ettiğinden (tiroidit) immün sistemdeki bozulmanın diyabet oluşumunda rol oynadığı kabul edilmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında da bu fikri destekleyen bulgular elde edilmiştir (1- 4 , 24).

Genetik özellikler:Yapılan aile çalışmalarında tip 1 diyabete yatkınlığın non-mendeliyal kalıtımla ilgili olduğu gösterilmiştir. Çoğu vaka sporadiktir. Tip 1 diabetes mellitusu olan hastaların ancak %10-15'inde ailede diyabet öyküsü vardır. Birinci derecede akrabada bulunması durumunda tip 1 diyabetli olma riski 1:300'den 1:20'ye yükselmektedir. Eğer 9 yaşından önce tanı konulmuşsa kardeşler arasındaki risk iki üç kat artar. Tek yumurta ikizleri için konkordans hızı hastalığın başlangıç yaşına bağlı olmaksızın %70'tir. Babada hastalık olması durumunda risk annede olanlara kıyasla 2-3 kat yüksektir. Olasılıkla maternal veya transplasental faktörler riski azaltmaktadırlar.

Yaklaşık 20 gen lokusu tanımlanmış olmasına rağmen %50'si 6. kromozomdaki HLA lokusu ile ilişkilidir. HLA pozitif olan bir bireyin riski %15 iken, HLA negatif olanlarda bu risk %1'dir. HLA klas 2 lokusu güçlü olarak diyabet riski ile ilişkilidir. Klas 2 DR3 ve DR4 antijenleri 10 kat yüksek riskle ilişkilidir ve beyaz ırka mensup diyabetik hastaların %95'inde bulunur. Bununla birlikte genel popülasyonun %45'i de bu antijenleri taşır. Diabetes Mellitus gelişimi açısından en riskli lokuslar: DQA1*0301/DQB1*0302, DR4, DQA1*0501/DQB1*0201 ve DR3 olarak belirlenmiştir. Buna karşılık bazı haplotipler diyabetik hastalarda son derece az sıklıkta rastlanmaktadır ve diyabetten koruyucu oldukları düşünülmektedir. Örnek olarak: DR15, DQA1*0102/DQB1*0602 ve DR2.DQB1*0602 alleli genel popülasyonda %20 oranında bulunduğu halde diyabetli hastaların arasında sadece %1 oranında rastlanmaktadır. Hem riskli gen hem de koruyucu genin aynı anda bulunduğu kişilerde koruyucu gen dominant özellik gösterir. Diyabete yatkınlık açısından izlenen bölgesel ve etnik farklılıkların HLA tiplerindeki farklılıkla ilgili olabileceğine inanılmaktadır (1- 4, 25).

Çevresel Faktörler: Tek başına genetik yatkınlık olması diyabet gelişimine yol açamaz. Sinerjistik olarak çevresel faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik gözlemler virüslerin etkili olabileceğini göstermektedir. Konjenital rubellalı bebeklerin %20'sinde diyabetes mellitus gelişmektedir. Az miktarda olguda tanıdan hemen sonra yapılan beta hücre kültürlerinde coxsackie virüsü üretilmiştir. Yanısıra kabakulak virüsü ve sitomegalovirus da potansiyel patojenlerdir (1- 4).

Çevresel toksinlere maruz kalınması da diyabet gelişimi riskini artırabilir. Nitrozürelere ve diğer ilaçların yanısıra diyetle alınan maddelerin riski üzerinde durulmaktadır. Kızartılmış etten kaynaklanan nitrozaminler beta hücre hasarına yol açar ve tekrarlayan alımlarda diyabet oluşumuna predispozisyon yaratır. Epidemiyolojik bulgulardan elde edilen bilgilere göre ilk 3 ayda sulandırılmamış inek sütü alımı diyabet riskini arttırırken anne sütü ile beslenme koruyucu özellik gösterir (1, 2, 4, 26, 27).

Emosyonel ve fiziksel stresler diyabet gelişimini tetikleyebilir. Nitekim yeni tanı konulan birçok vakada yakın geçmişte aile içi travmalar, kaza geçirme, bir yakının ölümü veya ebeveynlerin boşanması öyküsü alınabilmektedir. Altta yatan mekanizma

tam olarak bilinmemekte ancak glukokortikoid aksın aktivasyonu ve kortizolün insülin antagonist etkisiyle beta hücrelerindeki hasarı açığa çıkardığı sanılmaktadır.

Otoimmünite: tip 1 diyabetin otoimmün bir hastalık olduğu konusunda fikirbirliği mevcuttur (1- 4, 28- 30). Bunu destekleyen kanıtlar:

- 1- Adacık hücrelerinde inflamasyonun mevcudiyeti,
- 2- Tanı sırasında adacık hücre antikorlarının %80-90, insülin antikorlarının %30-40 oranında pozitif bulunması,
- 3- Tanı sırasında adacık hücre komponenti olan 64 kiloDalton molekül ağırlıklı antijenlere karşı antikorların %80-90 oranında pozitif bulunması,
- 4- 64 kD molekül ağırlıklı antijenin glutamik asit dekarboksilaz (GAD) olduğu ve buna karşı gelişen antikorların nadir bir nörolojik hastalık olan ve sıklıkla diyabet gelişen Stiff Mann sendromlu hastalarda gösterilmiş olması,
- 5- Yeni tanı konulan diyabetli hastalarda T lenfosit bozukluklarının gösterilmiş olması (killer hücrelerinde ve helper/süpresör T hücrelerinde artış),
- 6- Genetik yatkınlığın immün cevabın düzenlenmesini sağlayan HLA sistemi ile ilişkili olduğunun ortaya çıkarılması,
- 7-Diğer organ spesifik otoimmün olaylar ile birliktelik gözlenmesi.

Destrüktif süreç: Riskli hastalarda bir veya daha fazla yatkınlık oluşturan gen mevcuttur ve koruyucu olduğu varsayılan genler bulunmaz. Bu genetik eğilime ek olarak bir veya daha fazla çevresel faktör tetikleyici rol oynayarak beta hücre hasarını başlatır ve devam ettirir. Hastalık oluşumundaki bu erken dönem mekanizmaları henüz kesin olarak tanımlanmamıştır. Beta hücre hasarı direkt yolla beta hücrelerine yönelim gösteren viruslar veya spesifik toksinlere bağlı olarak oluşabilir. Ya da beta hücre yüzeyindeki antijenlerle CD8+ sitotoksik T hücrelerinin etkileşimi sonucu meydana gelir. Bu etkileşim olasılıkla moleküler benzerlik sonucunda immün sistemin beta hücre antijenleri ile çapraz reaksiyon gösteren viral proteinler veya inek sütündeki herhangi bir faktöre karşı aktivasyonu ile meydana gelmektedir. Ardından beta hücresi Fas ligand, perforin veya diğer sitotoksik moleküller tarafından

tahrip edilmektedir. Bu hasarın sürdürülmesi için gerekli aşama T helper hücrelerinin aktivasyonudur. T helper 1 hücreleri IL-2, IFN-alfa, TNF-beta gibi sitokinleri uyarırken; T helper 2 ise IL-4, IL-5, IL-10 salgısını artırır. T helper 1 hücresel kaynaklı immünte yoluyla, T helper 2 hümmoral immünte yoluyla etki oluşturur. Tip 1 diyabet T helper 1 yolunun aktivasyonu sonucunda oluşmaktadır. Tip 1 diyabet sıklıkla viral enfeksiyon sonrasında ortaya çıkmaktadır ancak akut bir süreç değil, tersine aylar hatta yıllarca süregelen bir yıkımın sonucudur. Hastalığın aşkar hale geçmesi için beta hücrelerinin %80- 90 oranında hasarlanması gereklidir ve çoğunlukla hiperglisemi veya ketoasidozla karşımıza çıkar. Hiperglisemi oluşmadan bu süreci göstermek için iki seçenek vardır: İmmünolojik gösterge olarak beta hücrelerine yönelik otoantikörlerin gösterilmesi, metabolik gösterge olarak da İV glukoz tolerans testinin uygulanmasıdır. Otoantikörler indirekt floresan antikör yöntemi ile hastanın serumunda tespit edilir. Yeni tanı konulan tip 1 diyabetli hastalarda %60- 80 oranında pozitif iken genel popülasyonda bulunma oranı %0.5'tir. Tip1diyabetli hastaların birinci dereceden akrabalarında %3- 4 oranında pozitifdir. Otoantijenler incelendiğinde adacıklardaki çeşitli yüzey ve sitoplazmik komponentlerle ilgili olduğu görülmüştür. Sadece insülin otoantikörü beta hücrelerine spesifiktir ve yeni tanı konulan olgularda %50- 60 pozitifdir. Glutamat dekarboksilaza yönelik antikörler ise %80- 90 pozitifdir. Bu antikörlerin destrüksiyon sürecinde rolü olup olmadığı bilinmemektedir (1- 4).

TİP 1DİABETES MELLİTUSUN GELİŞİM EVRELERİ:

- 1- Prediyabet evresi: Bu evrede hiçbir metabolik bozukluk olmayıp genetik yatkınlık HLA-DR, HLA-DQ antijenleri ve potansiyel diyabet genlerinin pozitifliği ile gösterilebilir. Prediyabet evresi, tetiği çeken çevresel faktörlerin devreye girmesi ile başlar.
- 2- Aktif otoimmünte: Bu evrede bariz metabolik bozukluk yoktur. Bu dönem ikiye ayrılır. İlki yeterli insülin sekresyonunun olduğu evre olup, otoimmünteğe ait belirleyicilerin pozitifliği ile gösterilebilir. İkincisi ise insülin sekresyonunun azaldığı evredir. Glukoz toleransı normaldir.
- 3- Glukoz intoleransı ve aşkar diyabet evresi: İnsülin sekresyonunun ilerleyici bir şekilde azalması. Bu da üç döneme ayrılır:

-Glukoz tolerans bozukuğu: Adacık hücre kitlesinin kaybı yaklaşık %50-80 arasındadır. Açlık kan şekeri normal olduğu halde glukoz yüklemesine tolerans bozulmuştur. Klinik bulgu yoktur.

-Klinik diyabet: Adacık hücre kitlesindeki kaybın %80 ve üzerinde olduğu dönemdir. Poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, kilo kaybı, hiperglisemi ve glukozüri bulunur. Bu evrede C- peptid pozitif bulunur. Remisyon beklenir.

-İleri klinik diyabet: Adacık hücre kitlesindeki kaybın %100 olduğu dönemdir. Pankreas insülin içeriği sıfırdır. C-peptid bulunmaz. Klinik seyir ağırlaşıır, insülin ihtiyacı artar, remisyon beklenmez.

KLİNİK PRESANTASYON

İnsülin anabolik bir hormondur. İnsülin salınımına cevap olarak periferde glukoz kullanımı ve glikoliz artar. Glikojen, yağ ve protein formunda enerji depolanmasını sağlar. Hiperglisemi oluşumunun nedeni glikojen depolarının yıkılması, glukoneogenezin uyarılması ve periferde glukoz kullanımının azalmasıdır. Glukozun geri emilimi için böbrek eşıği 180 mg/dl'dir ve aşıldıktan sonra osmotik diürez, bu yolla da klasik semptomlar olan poliüri ve kompensatuar polidipsi ortaya çıkar. Üriner semptomlar, sekonder enürezis ve kandidaya bağlı diaper dermatiti veya vajinit gelişimini kolaylaştırır. Glukoneogeneze yakıt sağlamak amacı ile periferik kaslarda protein yıkımı başlar. Bunun sonucunda halsizlik ve zayıflama semptomları oluşur. Noktüri nedeni ile uyku bozuklukları da başlayabilir ve halsizlik oluşmasına katkıda bulunur. Polifaji, kilo kaybı, lense glukozun difüzyonu sonucu hafif şişmeden kaynaklanan görme bozukluğu, serum glukoz yükselmesi dolayısı ile meydana gelen osmolalite artışı yüzünden letarji gelişir. Osmolalite 340 mOsm' ün üzerine çıktığında stupor ve koma tablosu gelişir (1- 4, 31- 37).

Daha belirgin insülin eksikliğinde hem karbohidrat hem de yağ metabolizmasında bozukluklar belirgin hale gelir ve diyabetik ketoasidoz gelişir. Epinefrin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu gibi insülin antagonisti hormonların salgılanması ile lipoliz hızlanır, yağ asitlerinin keton cisimlerine dönüşümü artar (betahidroksibütirat, asetoasetat ve aseton). Keton cisimlerinin oluşum hızı renal klirens hızını aştığında birikim metabolik asidozla sonuçlanır ve kan pH'sı 7,3'ün

altına , HCO_3^- ise 15'in altına düşer, anyon açığı artar. Hastanın nefesinde aseton kokusu hissedilebilir. Kussmaul solunumu ile metabolik asidoz kompanse edilmeye çalışılır. Keton cisimlerinin idrarda atılımı ile osmotik diürez hızlanır. Keton bulantı ve kusmaya yol açtığından sıvı alımı kısıtlanır, bu da dehidratasyonun artmasına katkıda bulunur. Semptomların süresi genellikle 4 haftadan azdır. Hastaların yaklaşık %25'i ketoasidoz tablosu ile başvururlar (1- 4).

TANI

Tip 1 diyabetin tanısı klinik semptomlar ve biyokimyasal göstergelerle konur. Erişkinde diyabetin tanısı için oral glukoz tolerans testi kullanılırken çocuklarda nadiren yapılması gerekir. Tip 1 diyabetli hastalarda henüz hiperglisemi ile seyreden klinik dönem gelişmeden beta hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesi olan otoantikörlerin saptanması (adacık hücre antikor- ICA, anti insülin antikor- IAA, glutamik asit dekarboksilaz antikor- GAD) yolu ile prelinik dönemde tanı konması mümkündür.

DİYABETİK KETOASİDOZ (DKA)

DKA, insüline bağımlı diyabet hastalarında olası bir komplikasyondur. Kan pH'sının $< 7,3$; serum HCO_3^- değerinin < 15 meq/ml olduğu durumları ifade eder (1- 4, 38- 41). Hastalığın ortaya çıkış tablosu olabildiği gibi, bilinen tip 1 diyabeti olan hastalarda travma veya hastalığa bağlı akut stres, özellikle adolesan çağda insülin uygulanmasında aksaklıklar nedeni ile de rastlanabilir. Sıklık bölgelere göre değişmekle birlikte tüm dünyada genel bir azalma eğilimi mevcuttur. Yeni tanı konmuş kızlarda ciddi asidoz, dehidratasyon ve yüksek glikozile hemoglobin düzeylerine daha sık rastlanır. Bu cinsiyet farkının nedeni belli değildir.

DKA, birçok metabolik olaylara ve klinik sonuçlara yol açar. İlk rastlanan bulgular tokluk sonrasındaki hiperglisemiye ve glukozüriye bağlıdır ve poliüri, polidipsi, polifaji görülür. Eğer bu aşamada tanı konmaz ve tedavi edilmezse kusmaların ağrısı, iştahsızlık, dehidratasyon, asidotik solunum, beyin faaliyetlerinde gerileme ve koma oluşur. DKA, küçük çocuklarda daha şiddetli seyreder.

PATOGENEZ:

İnsülin Eksikliği: Yeni tanı almış hastalarda sebep, pankreatik beta hücrelerinden insülinin salınımında azalmaya bağlı relatif insülin eksikliğidir. Zamanla dolaşımdaki insülin seviyeleri vücut gereksiniminin çok altına düşer. Hastalarda ciddi insülin eksikliği çoğu zaman tek başına ketoasidoz oluşumuna yol açmaz. İnsülin tedavisi atlınsa bile karşıt etkili hormonlar artmadan ketoasidoz oluşmaz. Bu hormonlar, karbohidrat, protein ve yağ metabolizması üzerine insüline karşıt etki yapan ve stres hormonları olarak da bilinen glukagon, katekolamin, kortizol ve büyüme hormonudur. Hem erişkin, hem de çocuklardaki DKA'da bu hormonların hepsi olmasa da en az üç tanesinde yükselme vardır. Ketogenez gelişimi için en önemli olanlar glukagon ve katekolaminlerdir, çünkü etkileri çok hızlı ortaya çıkar.

Hipergliseminin mekanizması: DKA'da hipergliseminin derecesi değişkendir ve genellikle asidozun şiddeti ile ilişkili değildir. Hipergliseminin ana kaynağı, glikojenolizin başlaması ile karaciğerden devamlı glukoz çıkışıdır.

Kan glukoz değeri 300- 400 mg/dl' nin üzerine çıkmadıkça böbrek fonksiyonları etkilenmez. Glukozüri ve ketonüri vardır. Bir kere osmotik diüreze bağlı ciddi dehidratasyon geliştiğinde azalmış glomerül filtrasyon hızı daha fazla glukoz atılımını önler ve serum glukoz düzeyi daha da artar. Bazen dehidratasyon olmadan da başlangıçta çok yüksek serum glukoz düzeylerine rastlanır. Bu durum genellikle susuzluğun şekerli içeceklerle giderilmesine bağlıdır ve böbrekle bir kısmı atılır.

Hiperlipideminin mekanizması: İnsülin karşıtı hormonların etkisi ile lipolizin artışı nedeniyle oluşur. Serum trigliserid ve esterifiye olmamış yağ asit düzeyleri artar.

Aminoasideminin mekanizması: DKA'da, hem insülin yetersizliği, hem de glukagon ve kortizol fazlalığı neticesinde protein sentezi azalır, buna karşın protein yıkımı artar. Dolaşımdaki dallı zincirli aminoasitlerin konsantrasyonu artar (Örn: lösin, izolösin, valin). Aksine, glukoneogenik aminoasit konsantrasyonu, özellikle alanin ve glutamin azalır.

Ketogenezin mekanizması: Karaciğer, keton cisimlerinin üretildiği ana kaynaktır. Asetoasetat ve beta-hidroksibütirat, yağ hücrelerinden salgılanarak

dolaşımda seviyesi artan esterifiye olmamış serbest yağ asitlerinin metabolizması ile oluşur. İnsülin eksikliği ve glukagon fazlalığı durumunda karaciğer ketotik faza geçer. Glukagon tarafından devam ettirilen glukoneogenez, katekolamin ve kortizolün etkisi ile keton oluşumu için gerekli NAD'yi sağlar. Beta- hidroksibütirat ile dengeli üretilen asetoasetat, beta-oksidasyonla sağlanır. Aseton, asetoasetatın spontan dekarboksilasyonu ile oluşabilir ve tümüyle akciğerlerden ve böbreklerden atılır. Hipoksi veya laktik asidoz ile ilişkili asidoz durumunda keton cisimlerinin çoğu beta-hidroksibütirat olarak bulunur. Beta- hidroksibütirat, keton tayininde kullanılan nitroprüssid ile etkileşime girmez. Sadece asetoasetat eflatun renk verir. Asidoz düzeldikçe, beta- hidroksibütirat asetoasetata çevrilir, bu da keton üretiminin arttığı izlenimini verir.

Metabolik asidozun mekanizması: DKA'lı çocuklarda asidozun ana sebebi, keton cisimlerinin birikmesidir. Şiddetli dehidratasyon, periferik damar kollapsı ve anoksi hallerinde laktik asidoz açığa çıkar ve bu da genel metabolik asidoza katkıda bulunur. DKA'lı hastalarda genellikle artmış anyon açığı ile beraber normokloremik asidoz bulunur.

Böbrekler üzerine etkiler: Glukozüriye bağlı olarak osmotik diürez oluşur, bu da su kaybı, dehidratasyon ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı ile sonuçlanır. Plazma volümündeki kayıp ciddi ise azalmış periferik dolaşım, şok ve genellikle renal tübüler nekroz ile sonuçlanır. Klasik olarak glukozüri, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfat ve magnezyumun idrarla kaybı ile beraberdir. Sodyum kaybı, hem aldosteron, hem de ADH sekresyonunu uyarır. Glukagon fazlalığı, mineralokortikoidlerin sodyum tutucu etkisine karşı koyarak aldosteronun sodyum tutucu etkisini ortadan kaldırır .

Beyin üzerine etki: Bilinç düzeyindeki değişiklikler, ciddi DKA' un belirgin özelliğidir. Letarjiden stupor ve komaya kadar farklı etkiler görülebilir. DKA, özellikle ciddi hiperosmolalite ile beraber olduğunda, genellikle reversibl olan elektroensefalografik bozuklukla beraberdir.

AYIRICI TANI: Eğer hastada tanısı konulmuş tip 1 diyabet varsa, bilinç değişikliği durumunda, hipogliseminin ketozisi arttırdığı gözönüne alınarak hipoglisemi açısından uyanık olunmalıdır. DKA'lu hastalarda sıklıkla karın ağrısı ve kusmaya rastlanır, akut batın sendromu ekarte edilmelidir. Bazı ilaçlar da non diyabetik

ketoasidoz meydana getirebilir. En sık bilineni salisilat intoksikasyonudur. Ek olarak, yüksek doz diazoksit veya salbutamolün nondiyabetik ketoasidoz yapabildiği rapor edilmiştir .

HİPEROSMOLAR KETOTİK OLMAYAN KOMA: Çocuklarda nadir bir durumdur. Çok genç yada mental retarde çocuklarda meydana gelir. Bu hastaların, ciddi dehidratasyonu önleyecek yeterli suyu elde edebilmek için girişimde bulunamadıkları düşünülür. Bu durum relatif insülin yetersizliği varlığında meydana gelir; fazla glukoz üretimi ve osmotik diürezle sonuçlanır. Bununla beraber, lipolizi baskılayacak kadar yeterli insülin vardır ve böylece keton cisimlerinin fazla üretimi önlenir (42).

KLİNİK YAKLAŞIM

DKA'da semptom ve bulguların çoğu patogenezi açık olan metabolik bozuklukların sonucudur. Ketozis, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, karın ağrısı, bulantı ve kusma ile beraberdir. DKA, tipik olarak, hiperventilasyona sebep olur (Kussmaul solunumu). Hasta ciddi ölçüde asidotik ise ($\text{pH} < 7.0$) santral sinir sistemi depresyonu meydana gelir, solunum hızı düşer ve CO_2 retansiyonu meydana gelebilir. Ciddi asidozda serum potasyum seviyesi yükselebilir. Bunun yanında, insülin eksikliğinde büyük miktarda potasyum diürezine bağlı intrasellüler potasyum kaybı vardır. Bu durum mide stazı, ileus, kas zayıflığı ve kramplara neden olur ve kardiyak aritmi riski doğar. İntrasellüler magnezyum ve fosfat kaybı bu semptomları yapabilir. DKA'lu hastaların %70'inde serum amilaz düzeyi artmasına rağmen çoğunlukla pankreatitin klinik bulguları yoktur. Yükselmiş serum amilaz düzeyleri genellikle ciddi hiperglisemi ile beraberdir ve enzimin kaynağı olasılıkla tükrük bezleridir .

DİYABETİK KETOASİDOZUN TEDAVİSİ

DKA , acilen müdahale edilmesi gereken hayatı tehdit eden bir tablodur. Mortalite azalmakla birlikte oran %0.1- 3 arasında değişmekte ve genellikle beyin ödemi nedeni ile gelişmektedir (43). Başarılı bir tedavi için izlenmesi gereken adımlar şöyledir (1– 6):

1- Havayolunun, solunum ve dolaşım fonksiyonlarının denetlenmesi,

- 2- İnsülin tedavisi başlanarak hipergliseminin ve ketoasidozun giderilmesi,
- 3- Sıvı eksikliğinin ve metabolik anormalliklerin düzeltilmesi,
- 4- DKA'un nedeninin belirlenmesi, enfeksiyonun ekarte edilmesi
- 5- Tedavi sırasında oluşabilecek komplikasyonlardan dikkatle kaçınmak (beyin ödemi, hiperglisemi, hipokalemi)

DKA hastaları nadiren entübasyon ve ventilasyon gerektirirler. Komadaki hastalarda kusma ve aspirasyonu önlemek için nazogastrik tüp kullanılabilir. Bazı hastalarda %10-15 dehidratasyon olmasına rağmen, genellikle çoğunda ileri dehidratasyon yoktur ve sıklıkla dehidratasyon derecesi olduğundan fazla hesaplanmaktadır. Sıvı tedavisinin esas amacı dolaşım için gerekli volüm kaybını yerine koymaktır. Bunun için 10-20 ml/kg izotonik serum 30-60 dakikada verilir. Aynı anda; serum glukoz, elektrolitler, venöz kan gazı, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, tam kan sayımı, idrarda glukoz ve keton, enfeksiyonu ekarte etmek için gerekli kültür ve radyolojik tetkiklerin yapılması gereklidir.

DKA'da acil volüm tedavisinden sonraki rehidratasyon sıvısı yavaş olarak 48 saatte verilmelidir. Bu şekilde hiperosmolalitenin aşamalı olarak düzeltilmesi ile beyin ödemi riski azalır. Replasman sıvısı hesaplanırken: defisitinin yerine konulması (başta verilen sıvı da hesaba katılarak 48 saatte telafi edilir), 1500 ml/m² olacak şekilde idame sıvısı hesaplanması, devam eden kayıpların da hesaplanan sıvıya eklenmesi (kusma, diyare, nazogastrik drenaj) gereklidir. Üriner kayıp genellikle hesaba katılmaz, çünkü idame sıvısının içinde zaten idrar çıkışı hesaplanmıştır ve katılması halinde aşırı sıvı yüklenmesi olur. Zaten insülin tedavisinin başlaması ve kan glukozunun düşmesi ile beraber idrarla sıvı kaybı en aza iner.

Tedavinin bu fazında %0,45 yoğunluktaki sıvı uygundur. Eğer ileri düzeyde hiperosmolalite varsa izotonik sıvı verilmesi önerilmektedir. Hiponatremi varsa %50' sinin ilk 12 saatte, geri kalanının da 36 saatte verilmesi uygundur.

Sıvı ihtiyacı klinik izlemde sık aralıklarla tekrar değerlendirilmeli ve gerekli değişiklikler yapılmalıdır. İdrar çıkışı hidrasyonda düzelmeyi göstermez çünkü glukozüri poliüriyi tetikler. İntravenöz sıvı tedavisi hastanın bilinci açılıncaya kadar sürdürülür, ki bu da genellikle 12- 24 saat devam eder. Bundan sonra, kusma da

yoksa, ağız yoluyla rehidratasyona devam edilebilir. Sıvı replasmanında 4L/m²/gün den daha fazla volüm yüklenmemelidir. Beyin ödemi riskini artırır (44-48).

DKA tablosuna esas olarak insülin eksikliği neden olduğundan insülin tedavisi mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Genel uygulamada 0,1U/kg regüler insülin intravenöz bolus olarak uygulanır, ardından 0,1U/kg /saat dozda devamlı infüzyona başlanır. Küçük çocuklarda insüline duyarlılık daha fazla olduğundan 0,05 U /kg/saat dozu yeterli olabilir. Bu koşullarda subkütan insülin uygulaması çok etkili değildir, çünkü dehidratasyon ve bozuk periferik perfüzyon dolayısı ile etki süresi oldukça uzundur. Buna karşılık subkütan lispro insülin ve intramüsküler regüler insülin subkütan regüler insüline oranla daha hızlı emilir ve hafif asidozu olan hastalarda seçilebilir.

İnsülin tedavisinde amaç, serum osmolalitesinde büyük ve ani değişiklik yaratmadan kan glukozunu saatte 75-100 mg/dl hızla düşürmektir. Düşüş hızı arzu edilenden fazla olursa sıvı içeriğine %5 dekstroz da eklenir, böylece ani düşüş riski engellenir. İntravenöz insülin tedavisine ketoasidoz düzelinceye kadar devam edilir, ancak bunun için gereken süre genellikle hipergliseminin düzelme süresinden daha uzundur. Glukoz değeri 250 mg/dl'ye gerilediğinde sıvıya %5 dekstroz eklenerek kan glukozunun 150- 250 mg/dl sınırları içinde kalması sağlanır. Glukoz düzeyi 150 mg/dl'nin de altına düşmeye devam ederse insülin perfüzyon hızını azaltmak yerine dekstroz konsantrasyonunu yükseltmek daha uygundur. İstenilen düşüş sağlanamazsa insülin infüzyon hızı arttırılabilir. 0.2-0.3 U/kg/saat dozunda insülin gereksinimi halinde enfeksiyona bağlı şiddetli insülin direnci veya insülinle ilgili teknik sorunlar düşünülmelidir.

İnsülin infüzyonunun kesmek için kan pH'sı >7.3, HCO₃ >15 meq/L, glukoz <300mg/dl olması ve hastanın oral alımının yeterli olması gereklidir. İlk subkütan insülin dozundan sonra etkisinin geç başlayacağı göz önünde bulundurularak, insülin infüzyonu 1- 2 saat kadar sürdürülmelidir. Başlangıç sc insülin dozu ampirik olarak hesaplanmakla birlikte diyabetik ketoasidozlu hasta insüline dirençlidir ve 2.4U/kg/gün dozuna kadar çıkılabilir (2). Bu dozlar klinik izlemle bağlantılı olarak değiştirilmelidir.

DKA İLE İLGİLİ ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI

Sodyum: DKA'lı hastalarda yaygın görülen bir sorundur. Üriner veya gastrointestinal kayıplarla 5-25 meq/kg'a kadar sodyum kayıpları olabilir. Hiperglisemi ve takibinde gelişen hiperosmolaliteyi dengelemek için intrasellüler kompartmandan ekstrasellüler kompartmana su geçişi olur. Hiperglisemi ve hiperlipidemi de psödohiponatremi tablosuna yol açar. İntravenöz sıvı uygulanması ile beraber serum sodyum düzeyi yavaş olarak yükselir. İnsülin infüzyonu ile kan glukoz düzeyi azalır ve lipoliz inhibe edilir, bu da sodyumun normale yaklaşmasına katkıda bulunur. Serum sodyum düzeyi artmadığında uygunsuz ADH sendromu gelişimi veya fazla miktarda serbest sıvı uygulandığı düşünülür, ki bunlar da beyin ödemeine işaret edebilir (1-2).

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

Fosfat ve kalsiyum: fosfor, intrasellüler bir iyondur ve DKA'da ekstrasellüler alana geçer, böbrekten atılır. Hastalarda 0,5-4 mmol/kg arasında değişen hafif fosfat eksikliği görülür. Teorik olarak, fosfat replasmanının, 2,3-DPG miktarını artırarak ve periferik dokunun oksijenlenmesini kolaylaştırarak laktik asidozu azaltacağı kabul edilir. Ancak bu tez kanıtlanamamıştır. Buna karşılık hipokalsemi ve ektopik kalsifikasyona yol açabileceğinden fosfat replasmanı önerilmez.

Metabolik Asidoz: Seri olarak alınan kan örnekleri ile asidoz durumu izlenmelidir. Plazma veya idrarda keton cisimlerinin ölçümü ilk tanı anında yararlıdır ancak tedavinin değerlendirilmesinde kullanılamaz. Keton cisimlerinin ölçümü birçok laboratuvar da nitroprüssid deneyi ile yapılmaktadır ve bu yöntemle sadece asetoasetat tesbit edilebilirken beta-hidroksibütirat saptanamaz. Normalde beta-hidroksibütirat:asetoasetat oranı 3:1 iken DKA'da bu oran 8:1 hatta daha yüksek olabilir. Hasta iyileşme fazına girdiğinde, keton cisimlerinin idrarla atılımı artar. Bu hastalığın ağırlaştığı anlamında yorumlanmamalıdır.

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

- 1- Potasyumu intrasellüler alana yönlendirerek hipokalemiye yol açar, kardiyak aritmi riski artar,
- 2- İyonize kalsiyum değerini düşürür, hipokalsemi belirtileri ortaya çıkar. Oksijen-hemoglobin dissosiasyon eğrisini sola kaydırır ve periferik dokulara oksijen verilmesini, dolayısıyla perfüzyonu azaltır, laktik asidoz artar.

Yeterli sıvı ve insülin tedavisi uygulanması durumunda HCO₃⁻ verilmesine gerek yoktur. Bununla birlikte; ağır, persistan asidozu olan olgularda, pH<7.1 olması halinde metabolik asidozun kardiyovasküler fonksiyonları olumsuz etkileyeceği düşünüldüğünden dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Tavsiye edilen doz: 1-2 meq/L NaHCO₃⁻'in 2 saatte yavaş olarak verilmesidir. Eğer pH >7.1' in üstüne ve HCO₃⁻ da 10 meq/L'nin üstüne çıkarsa HCO₃⁻ uygulamasına 2 saat bitmeden son verilmelidir.

TEDAVİYE BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

Hiponatremi: Tedavi sırasında uygun olmayan hipotonik sıvı uygulanması sonucunda hiponatremi gelişebilir. Hiperglisemiye bağlı psödohiponatremi tablosu da

gözönüne alınarak elektrolit değişiklikleri yakından izlenmeli, uygun konsantrasyonda sıvı seçilmelidir.

Hipopotasemi: Metabolik asidozda hücre içindeki potasyum hidrojen iyonu ile yer değiştirerek hücre dışına çıkar. Tedaviye başlandıktan sonra insülinin potasyumu hücre içine sokucu etkisi ve asidoz tablosunun düzelmesi sonucunda potasyum tekrar hücre içine girer ve ekstrasellüler alanı terkeder. Hipopotasemi tablosu belirginleşir. Kas zayıflığı, parestesiler, ileus, kardiyak disritmi ve EKG değişiklikleri gelişebilir. Yeterli potasyumun sıvıya eklenmesi ile bu komplikasyondan kaçınılabilir.

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

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

Beyin ödemi: DKA'un en önemli komplikasyonu beyin ödemidir; çocuklarda %3 oranında görülür ve 20 yaş üzerinde nadiren gelişir (1- 4, 43- 46). En çok tedavinin 3-12. saatleri arasında görülür. 4L/m²/gün üzeri sıvı verilmesi beyin ödemi açısından risklidir. DKA tedavisi sırasında beyin ödemi gelişen hastaların %50'sinde ölüm veya ağır nörolojik defisit meydana gelir. Kesin olarak oluş mekanizması bilinmemektedir, ancak SSS'de intrasellüler kompartmanla ekstrasellüler alan arasındaki osmolalite farkına bağlı olduğu düşünülmektedir (47 , 48). Hücre içi volümü korumak amacı ile intrasellüler osmolaliteyi arttırmak için idiyojenik osmoller adı verilen glisin, taurin ve polioller salgılanır. Sıvı ve insülin tedavisi sırasında serum osmolalitesinde aşırı düşüşler yaşanabilir, ancak beyin hücreleri bu hızlı değişikliğe uyum sağlayamayacağından SSS'de intrasellüler osmolalite idiyojenik osmollere bağlı olarak yüksek kalır. Bunun sonucunda ekstrasellüler alandan intrasellüler kompartmana serbest su geçişi olur ve beyin ödemi gelişir .Yapılan araştırmalarda klinik belirti vermeden beyin ödemi geliştiği gösterilmiştir (47, 48). Tedavi başlangıcında çekilen BBT serilerinde bazı hastalarda beyin ödemi belirtileri görüldüğünden beyin ödeminin diyabetik ketoasidoz tablosuna mı yoksa tedavi komplikasyonuna mı bağlı olduğu kesin değildir. İlk tanı anında DKA tablosunda olan hastalarda ve 5 yaşın altındaki çocuklarda beyin ödemi riski daha fazladır. Beyin ödemi şüphesi varsa hızlı hareket edilerek herniasyon önlenmeye çalışılmalıdır.

Mannitol intravenöz yolla 0,25-1g/kg/doz olacak şekilde 2-4 saat arayla verilmelidir. Bunun yanısıra hastanın başı yükseltilmeli, sıvı kısıtlaması yapılmalı, entübe edilerek hiperventilasyon uygulanmalıdır. Beyin cerrahı ile en kısa zamanda temasa geçilmelidir. Hastaların yarısında herniasyon gelişmeden herhangi bir prodromal belirti olmaz ve bunlar ani olarak ölebilir yada ağır morbidite gelişebilir. Baş ağrısı, davranış değişikliği, üriner inkontinans, kan basıncında değişiklik, bradikardi, anizokori, pupilla refleksinin kaybı başlıca bulgulardır (43- 48).

FULMİNAN TİP 1 DİYABET: Nadir görülmekle birlikte farklı mekanizmalarla oluştuğu bilinmektedir. Çok ani başlangıçlıdır, prodrom süresi görülmez, juvenil diyabetle ilişkili otoantikörlerin yokluğu karakteristiktir. Pankreasta hem alfa, hem de beta hücrelerinde hasar olduğu gösterilmiştir (49).

TİP 1 DİYABETTE UZUN SÜRELİ İZLEM

Uzun süreli tedavide amaçlanan hedefler şunlardır:

- 1- Kan glukoz düzeyini hedeflenen sınırlar içinde tutmak,
- 2- Diabetik ketoasidoz ve hipoglisemi gelişimini önlemek,
- 3- Büyüme ve gelişmeyi sağlamak,
- 4-Uzun süreli komplikasyonları önlemek.

Bu hedeflere ulaşmak için uygulanması gereken tedavi protokolleri konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır (50- 60). Bunların arasında en çok dikkati çeken prospektif , multisentrik, 9 yıllık gözleme dayanan DCCT çalışmasıdır (Diabetes Control and Complications Trial). Bu çalışmada, 9 yıllık süre boyunca, konvansiyonel tedavi yöntemi ile (amaç hastanın klinik iyi hali) ve yoğun tedavi programının (amaç normoglisemiye sağlamak) sonuçları karşılaştırılmıştır. Yoğun tedavi grubundaki hastalara günde 3 veya daha fazla enjeksiyon uygulanmış veya insülin pompası takılmış, günde çok kez glukoz ölçümü yapılması sağlanmış, ayda bir kontrollere çağırılmış, haftada bir kez mutlaka telefon açılarak denetlenmiş, günlük kalori alımı ve fiziksel aktiviteye bağlı olarak modifiye edilen dinamik bir insülin rejimi

uygulanması konusunda hastalar yüreklendirilmiştir. Konvansiyonel tedavi protokolü uygulanan grupta ise günde bir-iki enjeksiyon yapılmış, en az 3 aylık aralarla kontrole çağırılmış, sabit bir insülin rejimi uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, sıkı glukoz kontrolünün hastalarda uzun dönem komplikasyonlarını azalttığı, mikrovasküler komplikasyon riskinin daha az olduğu, mevcut lezyonların progresyonunun da %35-75 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu seçilmiş ve iyi motive edilmiş grupta ortalama kan glukoz değeri 155 mg/dl bulunmuş. Katılan hastaların %5'inden azı normoglisemik düzeyde tutmayı başarabilmiş. Belirlenen hedefleri tutturmada adolesan hastalar daha az başarılı bulunmuş. Adolesanlarda ortalama glukoz değeri 171 mg/dl ye ulaşmış. Bununla birlikte ADA (Amerikan Diyabet Derneği), adolesan ve erişkinler için bu değerleri hedef olarak belirlemiştir. Buna göre olması hedeflenen değerler şöyledir:

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

DCCT çalışmasına göre HbA1c'deki %10'luk düşüş, retinopati gelişimini %45 oranında azaltır (50).

DCCT çalışmasında uygulanan sıkı glisemik kontrolün en önemli iki komplikasyonu hipoglisemi ve tartı kaybıdır. Bu çalışmadaki kriterlerin prepubertal çocuklarda kullanımı tartışmalıdır .Yapılan birçok çalışmanın sonuçlarına göre, 6 yaşından önce tip 1 diyabet tanısı konulan çocuklarda hipoglisemiye bağlı olarak nörokognitif sekel gelişme riski daha fazladır (52, 56). Bu nedenle pediatrik endokrinologlar arasında hedeflenebilir sınırlar konusunda fikirbirliği yoktur, ancak bu sınırların yaş grubu dikkate alınarak belirlenmesi benimsenmiştir. Altı yaşın altındaki oyun çağı çocuklarında hipogliseminin olası riskleri daha ağır basmaktadır ve primer amaç hipogliseminin önlenmesidir. Prepubertal okul çağı çocuklarında da daha sıkı kontrolün doğru olacağı savunulmakla beraber erişkinlere göre daha yüksek hipoglisemi riski olduğu gözden kaçırılmamalıdır. Puberte ve adolesan çağındaki

çocuklar için DCCT çalışmasında belirlenen sıkı glisemik kontrol hedefleri geçerlidir ve ileriki dönem komplikasyonları açısından bunlara titizlikle uyulması önemlidir.

BALAYI DÖNEMİ

Yeni tanı almış hastalarda taburcu olduktan sonra, hastane dışında çocuğun aktivitesi artacağından ve hastalık esnasında katabolik fazın tetiklediği iştah artışı dengeleneceğinden insülin ihtiyacı azalabilir. Hastaların üçte ikisi tanı konduktan günler veya haftalar içerisinde balayı periyodu adı verilen remisyon fazına girerler (61, 62). Bu fazda insülin ihtiyacı azalır ve hipoglisemi riski artar. Bu döneme yol açan esas neden adacıklardaki %10-20 oranında kalan beta hücre kitlesinin iyileşme döneminde tekrar insülin salgılamaya başlanmasıdır. Kronik hipergliseminin reversible olarak insülin salgısını inhibe edici etkisi nedeni ile adacıklardan salgılanamayan insülin, eksojen insülin tedavisi altında kan glukoz düzeyi normoglisemik değerlere yaklaştığında serbest kalır. İnsülin ihtiyacındaki en belirgin düşüş, tedavi başlangıcından sonraki 3. ayda gerçekleşir ve 0.5 U/kg/gün dozu bile yeterli gelebilir. Bununla birlikte beta hücre hasarı devam ettiğinden birkaç ay sonra balayı periyodu sona erer ve tekrar yüksek insülin dozlarına çıkılır. Genelde büyük çocuklarda balayı periyodu daha uzun sürdüğü halde küçük yaştaki çocuklarda sınırlıdır veya hiç yaşanmaz. Bundan hareketle, küçük çocuklarda β hücrelerindeki otoimmün harabiyetin daha şiddetli olduğuna inanılmaktadır (63).

TEDAVİ

Tip 1 diyabet çok yönlü etkileri olan bir hastalıktır. Bu çocukların tedavi ve izlemlerinin diyabet konusunda uzman bir çocuk hekimi, diyabet hemşiresi, diyetisyen ve psikologdan oluşan bir ekip tarafından yapılması uygundur. Diyabetik çocuk ve ailesi, öğretmeni, aile doktoru hasta ve hastalık konusunda bilgilendirilmelidir. Tip 1 diyabetli çocuğun tedavisinde amaçlar uygun bir metabolik kontrol ile normal büyüme ve gelişmenin sağlanması ve akut metabolik komplikasyonların, ayrıca ileride gelişebilecek kronik komplikasyonların önlenmesidir (53, 57, 60).

İNSÜLİN TEDAVİSİ: İnsülin tip 1 diyabette tedavinin temel ögesidir. Normal kişilerde plazmadaki insülin sekresyonu, kan glukozu değişikliklerini izler; bazal düzey ve besi

alımına bağılı salgılanma epizodları şeklindedir. Ancak diyabetli kişilerde ekzojen insülin ile normal bireylerdekine eş bir düzen sağlanması zor olmaktadır.

İnsülinler, sağlandıkları kaynaklara göre sığır veya domuzdan elde edilen konvansiyonel insülinler (günümüzde artık tercih edilmemektedir), domuzdan elde edilen ve yüksek derecede saflaştırılmış monokomponent insülinler ve domuz insülininden semisentetik yolla veya E.coli'den biyosentetik yolla elde edilen insan insülinleridir (HM). İnsan insülinleri daha az allerjeniktir ve antikor yapımını uyarma olasılıkları daha azdır. İnsülinler, etki sürelerine göre kısa, orta ve uzun etkili olarak ayrılırlar (1- 4).

Kısa etkili insülinler (kristalize, regüler), intravenöz olarak da uygulanabilen preparatlardır. Ketoasidoz veya pompa tedavisi dışında genellikle tek başına kullanılmazlar. Genellikle yemekten 30 dakika önce derialtına uygulanırlar. 1996'da kullanıma sunulan çok hızlı etkili biyosentetik regüler insülin analoğu "lispro" 'nun regüler insüline göre emilimi ve klirensi daha hızlıdır ve pankreasın insülin salgılamasını daha iyi taklit eder. Beslenme sırasında, hatta beslenmeden sonra uygulanabilir.

Orta etkili insülinlerden en çok kullanılanı NPH (nötral protamin Hagedorn) insülinlerdir. Genellikle kısa etkili insülinlerle beraber verilirler.

Uzun etkili insülinlerin çocuklarda kullanımı daha azdır (protamin zinc insülin, PZI)

Glargine insülin, son zamanlarda kullanıma sunulmuştur ve kullanımdaki en uzun etkili insülinidir. Diğer insülinlerle karıştırılmadan uygulanır (64) .

Koma dışında yada ketoasidozdan çıktıktan sonra kullanılan insülin dozu genellikle 0.5-1 U/kg/gündür. Beslenme, günlük aktivite, enfeksiyon, stres durumu ve pubertede insülin gereksinimi artar.

Genellikle iyi bir glukoz regülasyonunun sağlanması için günde en az iki doz (toplam dozun 2/3'ü sabah kahvaltı öncesi, 1/3'ü akşam yemeği öncesi) insülinin derialtı yoluyla verilmesi gerekir ve her uygulamada karışım 1/3-1/2'si kristalize, kalanı NPH olacak şekilde ayarlanır. Tek doz insülin uygulaması insülin gereksiniminin çok azaldığı balayı dönemi dışında önerilmez. Son yıllarda

beslenmeye paralel fizyolojik insülin artışını daha iyi sağlamak için çoğul doz (yoğun) insülin tedavisi kullanılmaktadır. Bu uygulamanın değişik alternatifleri olmakla birlikte en çok kullanılan modeller: sabah kristalize ve NPH karışımı, akşam kristalize, yatmadan önce NPH olacak şekilde üç doz; yada sabah, öğle, akşam kristalize ve yatmadan önce NPH şeklinde dört doz uygulamadır (1- 4).

Yoğun insülin tedavisinin bir diğer uygulama biçimi ultralente insülin + kısa etkili insülin kullanımı, bir diğeri ise pompa uygulamasıdır. İnsülin pompaları 24 saat boyunca bazal insülin dozunu veren aletlerdir. Pompa ile uygulanan insüline ek olarak yemek öncesi saatlerde hastaya bolus olarak ek insülin verilir. DCCT grubunun çalışmaları (diyabet kontrol ve komplikasyon çalışma grubu), yoğun insülin tedavisinin balayı dönemini uzattığını, mikrovasküler komplikasyonların başlamasını geciktirdiğini veya ilerlemesini önlediğini göstermiştir. Yoğun insülin tedavisi, daha iyi bir metabolik kontrol sağlaması bakımından tercih edilmekle birlikte, bu uygulamada aile çocuk uyumu çok önemlidir ve konvansiyonel tedaviye göre daha yakından izlem gerektirir. Yoğun insülin tedavisinde hipoglisemi riski daha fazladır ve bu hastalarda şişmanlık oranı daha yüksektir (65- 71).

İnsülin gereksinimi sürekli 1.5 U/kg/gün üzerinde olan kişilerde insülin direnci düşünülmelidir.

DİYET TEDAVİSİ: Diyabette diyetin amacı, çocuğun yaşı, cinsi, ağırlığı, beslenme alışkanlıkları ve aktivitesine uygun bir beslenme ile optimal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, ideal vücut ağırlığını korumak, obeziteden kaçınmak, hipo-hiperglisemi ve kronik komplikasyonları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini yükseltmektir.

Önerilen kalori alımı, sağlıklı çocuklarda olduğu gibi ilk 10 kg için 100 kal/kg/gün, ikinci 10 kg için 50 kal/kg/gün ve 20 kg üstü için 20 kal/kg/gün olarak hesaplanır. Enerjini %50-60'ı karbohidrat, %30'u yağ ve %10-20'si proteinden sağlanmalıdır. Diyabet beslenmesinde artık karbohidratlar kısıtlanmamakta, ancak bunların %70' nin nişasta gibi kompleks karbohidratlardan sağlanması önerilmektedir. Rafine şekerlerde bulunan glukoz gibi monosakkaridler hızla emilerek kan şekerinde ani yükselmelere neden olduğundan kaçınılmalıdır. Süt, meyve ve sebzelerde bulunan basit karbohidratların alınmasında sakınca yoktur. Lifli besinler postprandiyal glukoz düzeyini düşürdüğünden beslenmede bunlara yer verilmelidir. Günlük alım 20-35 g

civarında tutulmalıdır. Fazla alınmaları durumunda mineral emilimi bozulabilir. Yüksek protein alımı, böbrek fonksiyonunu etkileyeceğinden toplam kalorinin %10-20'sinin proteinden sağlanması önerilir. Diyabetik nefropatili çocuklarda bu oran %8'e düşürülür. Diyabetlilerde günlük alınması önerilen sodyum miktarı sağlıklı kişilerde olduğu gibidir. Diyabetlilerde öğün sayısı üç ana, üç ara öğün şeklinde düzenlenir. Toplam kalorinin %20'si sabah, %20'si öğle ve %30'u akşam yemeğinde; ara öğünler sabah-öğle arası (kuşluk), akşamüstü ve gece yatmadan önce kalorinin %10'u şeklinde verilir (1- 4).

EGZERSİZ:Düzenli egzersiz, Tip 1 diyabetli hastalarda tedavinin önemli bir parçasıdır. Egzersiz ile glukoz ütilizasyonu artar, metabolik kontrol düzelir ve hasta kendisini daha iyi hisseder. Egzersizin, insülinin enjeksiyon yerinden emilimini arttırması başlıca etkilerinden biridir (72). Diyabetli kişi her türlü egzersizi yapabilir. Ancak egzersiz sırasında veya izleyen saatlerde hipoglisemi oluşuyorsa ek kalori almak veya insülin dozunu azaltmak gerekir. Egzersiz zamanı insülin etkisinin maksimal olduğu zamana denk gelmemeli ve hastanın yanında glukoz tableti, şeker yada şekerli içecekler bulunmalıdır. Kötü metabolik kontrollü (kan glukozu >300mg/dl) hastalarda egzersiz insülin karşıtı hormonları uyarır ve metabolik tabloyu daha da bozarak ketoasidoza yol açabilir. Nöropati ve proliferatif retinopati komplikasyonlarının bulunması durumunda da çok dikkatli olunmalıdır (1- 4).

HASTALIK DURUMLARINDA TEDAVİ: Akut hastalık hallerinde aileye bilgi verilerek, telefonla destek almaları sağlanmalıdır. Böylece hastaneye yatış gereksinimi azaltılmaya çalışılmalıdır. Enfeksiyonlar sırasında insülin direnci artar. İnsülin karşıtı hormonların salgısının artacağı düşünülerek insülin dozu %10-20 oranında arttırılmalıdır.

CERRAHİ: Genel anestezi uygulaması ve cerrahi operasyonlar, büyük stres yaratarak insülin direncinin artmasına neden olurlar. Lokal anestezi ile yapılan minör prosedürlerin karbohidrat metabolizması üzerine minimal etkisi vardır. Elektif cerrahi operasyonlarda, diyabetli hastanın operasyonunun ilk sıraya alınması sağlanmalı ve 24 saat öncesinden hastaneye yatırılmalıdır. Ameliyatın yapılacağı sabah, %0.45 NaCl içinde %5 glukozlu serum+20 meq/L KCL içeren sıvı başlanır. Her 4 g glukozu 1U insülin olacak şekilde perfüzyon sıvısına insülin eklenir. Hastanın idame gereksinimi ve kayıpları hesaplanarak verilecek sıvının hızı ayarlanır. Ameliyat

öncesinde, sırasında ve sonrasında kan glukozu yakından izlenerek 120-150 mg/dl düzeyinde tutulmaya çalışılır. Ameliyattan sonra hasta ağızdan almaya başlayınca 6 saatte bir 0.25 u/kg dozda derialtı insüline geçilir ve yakın izlem ile hastanın önceki tedavisine devam edilir. Acil cerrahi girişimde %5-10 glukoz, (%0.45 NaCl içinde) 20 meq/L KCl ve kristalize insülin (2-4 g glukoz için 1U olacak şekilde) intravenöz sıvı tedavisine başlanır ve kan glukozunu 120-150 mg/dl düzeyinde tutacak şekilde devam edilir (1- 4)

KOMPLİKASYONLAR

Diabetes Mellitusta, çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların büyük bölümü iyi bir izlem ile önlenebilen metabolik bozukluklardır. İnsülin gereksinimi bir günden diğerine büyük değişiklikler gösteren labil diyabetlilerde (brittle diabetes) ketoasidoz ve hipoglisemi ani olarak ortaya çıkabilir

Hipoglisemi: En sık görülen akut komplikasyondur (66- 69). Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışma Grubu'na göre hipoglisemi:

- 1- Kan glukozunun 50 mg/dl (2-8 mmol/L) altında olması veya
- 2- Kan şekerinin yükselmesiyle düzelen tutarsız davranışlar, konfüzyon, koma gibi durumların varlığı,
- 3-Terleme, çarpıntı, açlık hissi, görme bulanıklığı gibi prodromal hipoglisemi semptomlarının bulunuşu olarak tanımlanır.

Diyabetin geç komplikasyonlarını önlemek amacıyla günümüzde optimal glukoz kontrolünün sağlanmaya çalışılması IDDM'de hipoglisemi riskini artırmıştır. Ancak gece hipoglisemisi çoğu zaman saptanamaz, hafif hipoglisemi epizodları da fark edilmeyebilir (67- 69). Bu nedenle gerçek hipoglisemi sıklığını saptamak zordur. İnsülin alan diyabetik çocukların en az 1/3'ünün herhangi bir zamanda hipoglisemik koma ile getirildiği bilinmektedir. Yaş küçüldükçe hipoglisemi riski artar (70). Başlıca hipoglisemi nedenleri insülin enjeksiyon hataları, beslenme

yada egzersizle ilgili düzensizliklerdir (71). Bazı hastalarda gelişen insülin antikorları insüline bağlanır ve insülin rezervuarı gibi hareket ederek posprandiya saatlerinde hipoglisemiye neden olabilir. Malabsorbsiyon gibi sorunlar da hipoglisemiye neden olabilir. Hipoglisemi, nöroglikojenik (halsizlik, konsantrasyon güçlüğü, koordinasyon bozukluğu, uyuklama, anormal davranışlar) ve nörojenik (sempatik ve parasempatik uyarılarla ortaya çıkan terleme, tremor, görme bulanıklığı, çarpıntı, açlık) semptomlara yol açar. Ancak insüline karşı düzenleyici hormon salgılanmasının bozulması sonucu fark edilmeyen hipoglisemi gelişebilir. Hipoglisemi tedavisinde, hasta ağızdan alabiliyorsa meyve suyu, limonata veya glukoz tabletleri (3g/10 kg) verilebilir. Hasta ağızdan alacak durumda değilse intravenöz yoldan glukoz verilir ve olanak varsa acil olarak glukagon da (0.1-0.2 mg/10 kg IM veya SC) uygulanır.

Somogyi Fenomeni: Gece ve sabah erken saatlerde terleme, gece korkuları, başağrıları şeklinde ortaya çıkan hipoglisemi ve bunu izleyen hiperglisemi, glukozüri ve ketonüri epizodlarıdır. Bazen asemptomatik olabilir ve kan glukoz izlemiyle ortaya çıkabilir. Kuşku vakalarında saat 02.00-06.00 arası kan şekeri kontrolü yararlıdır. Eğer saat 03.00-04.00 civarı alınan kanda glukoz < 60 mg/dl' nin altında ise akşamki orta etkili insülin dozunu %10-15 oranında azaltmak gerekir. Saat 22.00'deki kan glukoz düzeyinin 100-120 mg/dl (okul öncesi dönemde 140 mg/dl) altına düşmemesine dikkat edilmelidir (1- 4).

Dawn (Şafak) Fenomeni: Öncesinde hipoglisemi olmadan gelişen sabah hiperglisemileridir. İnsülin klirensinde artış veya büyüme hormonu salgılanmasının geceleri artması sonucu ortaya çıkar (73). Tedavi, orta etkili insülinin ,akşamları verilen dozunun %10-15 oranında artırılması veya saatinin geciktirilmesi şeklindedir.

ÇOCUKLUK YAŞLARINDA GÖRÜLEBİLEN DİĞER KOMPLİKASYONLAR:

Büyüme gelişmede duraklama, eklem hareketlerinde kısıtlılık, osteopeni ve katarakt çocukluk yaşlarında görülebilen komplikasyonlardır. Günümüzde iyi metabolik kontrol ile büyüme ve puberte gecikmesi sık görülmemektedir. Ağır büyüme geriliği ve püberte gecikmesi, hepatomegali ve şişmanlıkla giden ve

Mauriac sendromu olarak bilinen komplikasyon, orta ve uzun etkili insülinlerin tedaviye girmesiyle, bugün hemen hemen hiç görülmemektedir. Eklem hareket kısıtlılığı doku proteinlerinin glikozilasyonu sonucu ortaya çıkar ve diğer mikrovasküler komplikasyonlarla birlikte olabilir. Genç diyabetiklerde %8-50 oranında rastlanmaktadır. Değişiklikler genellikle elde 5.parmağın interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerinden başlar ve mediale doğru yayılır. Parmaklarda oluşan ekstansiyon kısıtlılığı nedeniyle interfalangeal eklemler yüzyüze gelemmez ve parmaklar düz bir yüzeye tümüyle temas edemez. Katarakt 19 yaşın altındaki diyabetiklerin en az %5'inde görülmektedir. Lenste aşırı sorbitol birikimi kataraktan sorumlu tutulmaktadır (1- 4) .

KRONİK KOMPLİKASYONLAR: Mikrovasküler hastalıklar erişkin diyabetiklerin sık görülen sorunlarıdır. Retina ve böbreğin mikrovasküler hastalıkları çocukluk yaşlarında da gelişebilen kronik komplikasyonlarıdır (1-4,74). Nöropati mikrovasküler hastalıktan ziyade miyoinizitol metabolizmasındaki bozuklukla ilişkilidir. Yoğun insülin tedavisi ile mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkışında gecikme ve ilerlemesinde yavaşlama görülmüştür. Retinopati, IDDM'de en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur ve diyabet başladıktan 10 yıl sonra olguların %20' sinde, 20 yıl sonra %45-60'ında görülmektedir. IDDM'li hastaların %5-10'unda ileri yıllarda körlük oluşmaktadır. Diyabet tanısı konduğu zaman ve tanıdan 5 yıl sonra oftalmolojik inceleme yapılmalı ve 1 yıllık aralarla tekrarlanmalıdır. Nefropati, çocukluk döneminde başlayan IDDM vakalarında 25 yıl sonra %40 oranında gelişmektedir ve tip 1 diyabetli hastada en sık ölüm nedenidir. Diyabetik nefropati, persistan proteinüri, glomerül filtrasyon hızında azalma, ve kan basıncına artış ile belirlenir. Persistan proteinüri, idrar protein atılımının 500 mg'ın üzerinde olmasıdır.Bu dönemden önceki sessiz dönemde albumin atılımı artmıştır, ancak bu durum rutinde kullanılan testlerle saptanamaz (mikroalbuminüri). Mikroalbuminüri, radyoimmunoassay veya diğer duyarlı yöntemlerle belirlenebilir. Tüm IDDM' li hastalarda her kontrolde kan basıncı ölçülmeli ve ilk yıldan sonra en az yılda bir kez idrar mikroalbumin düzeyi değerlendirilmelidir. Semptomatik diyabetik nöropati (periferik veya otonom), IDDM'li çocuk ve adolesanlarda sık görülmemekle birlikte ilk 4-5 yıldan sonra yıllık aralarla sinir ileti hızı değerlendirilmelidir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, S.B. Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji kliniğinde Kasım 2001 ve Mayıs 2005 tarihleri arasında tanısı konularak tedavi edilen ve düzenli poliklinik takipleri yapılan hastaların arasından rastgele seçilen 94 olgu üzerinde yapılmıştır.

Olguların seçilmesinde kullanılan kriterler: Daha önce tip 1 diyabet tanısı almamış, diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvuran, hastaneden taburcu edildikten sonra takibeden iki yıl içinde düzenli poliklinik kontrollerini yaptıran her yaştaki hastalar seçilmiştir. Hastaların dosyaları ve hastane kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

Tüm olguların cinsiyeti, yaşı, başvuru anındaki mevsim, başvuru şikayetleri, başvuru sırasındaki kan glukoz değeri (mg/dl cinsinden), ketoasidoz süresi, hastanede yatış süresi, geliş anındaki kan gazı değerleri, ilk başvuru sırasındaki bazal C-peptid ve insülin değerleri, iki yıl süresince yapılan metabolik takibi yansıtan glikozile hemoglobin değerleri ve ilk tanı konulduktan sonraki takibeden iki yıl içinde gerçekleşen yeniden hastaneye yatış oranları incelendi.

Olguların yaşı yıl cinsinden hesaplanırken, başvuru mevsimi de ilkbahar, yaz , sonbahar, kış olarak kaydedildi ve diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Diabetik ketoasidoz tanımında kullanılan kriterler:

- kan glukoz değeri: >250 mg /dL,

- pH < 7,35 veya $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol /L}$,
- ketonüri pozitifliği

Asidotik olgular da kendi aralarında asidoz derecesi bakımından sınıflandırıldı:

- minimal asidoz: pH =7,30-7,35, $\text{HCO}_3^- < 20$;
- hafif asidoz: pH=7,20-7,30, $\text{HCO}_3^- < 15$
- orta asidoz : pH =7,10 –7,20, $\text{HCO}_3^- < 10$
- ağır asidoz: pH < 7,10, $\text{HCO}_3^- < 5$

Tüm olgulardan geliş anında kan alınarak bazal C-peptid ve insülin değerleri belirlendi. Bu değerlerin ortalama düzeyi belirlendi ve diğer parametrelerle aralarında anlamlı istatistiksel ilişki olup olmadığı, ilk iki yıl içindeki metabolik kontrol üzerinde etkili olup olmadığı araştırıldı.

Olguların 3 ayda bir yapılan düzenli poliklinik kontrolleri sırasında bakılan glikozile hemoglobin ortalama değerleri tespit edildi ve diğer parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

Tanı sonrasında tekrar hastaneye yatırılan olguların sayısı belirlendi ve diğer parametrelerle anlamlı ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

Çalışılan Tahlillerin Laboratuvar Yöntemleri:

- **Kan şekeri:** Olgulara ait serumlar bekletilmeden ,Biolabo Glukose GOD-PAP kitleri kullanılarak RA-XT otoanalizör cihazı ile glukozoksidaz yöntemi kullanılarak mg /dL cinsinden ölçüldü.

- **HbA1c:** Hitachi 717 Automatic Analyzer'da Tina-quant HbA1c II kitleri kullanılarak türbidimetrik inhibisyon immunoassay (TINIA) yöntemine dayanarak ölçüldü.
- **Kan gazı:** ABL-510-Radiometer /Copenhagen cihazı ile kapiller kandan çalışıldı.
- **C-peptid:** Packard Cobra 2 gama cihazında RIA yöntemi ile çalışıldı.
- **İnsülin:** Packard Cobra 2 gama cihazında RIA yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart değer olarak gösterildi.

Spearman ve Pearson korelasyon analizi ile ilişki bakıldı (r ve p değerleri)

Prodrom süresi ve yaş değişkenleri üç gruba ayrıldı ve tek yönlü varyasyon analizi yapıldı.Çoklu karşılaştırmalarda Tamhane ve Tukey testleri kullanıldı.

Tekrarlı HbA1c değerlendirmeleri için (prodrom süresi ile karşılaştırmalı olarak) genel lineer modellerden tekrarlı ölçümler analizi yapıldı . Pillai's trace testi ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni testi uygulandı.

Sınıflanmış verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada S.B. Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi içinde 2001-2005 döneminde diabetik ketoasidoz tablosu ile başvuran ve takibeden iki yıl içinde düzenli kontrollerini yaptıran hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

İncelenen 94 olgunun yüzde 53,2'si erkek (n=50), yüzde 46,8'i de kızdır (n=44). (tablo 1)

Tablo 1:Çalışmadaki olguların cinsiyete göre dağılımları

cinsiyet	n	%
erkek	50	53,2
kız	44	46,8

Yaş bakımından değerlendirildiğinde; çalışmaya dahil edilen olguların arasında en küçüğü 1 yaşında, en büyüğü 15 yaşında olmak üzere, hastaların yaş ortalaması: $7,85 \pm 3,83$ bulundu.

Olgular yaş gruplarına göre ayrıldığında oluşan dağılım şöyle bulundu:

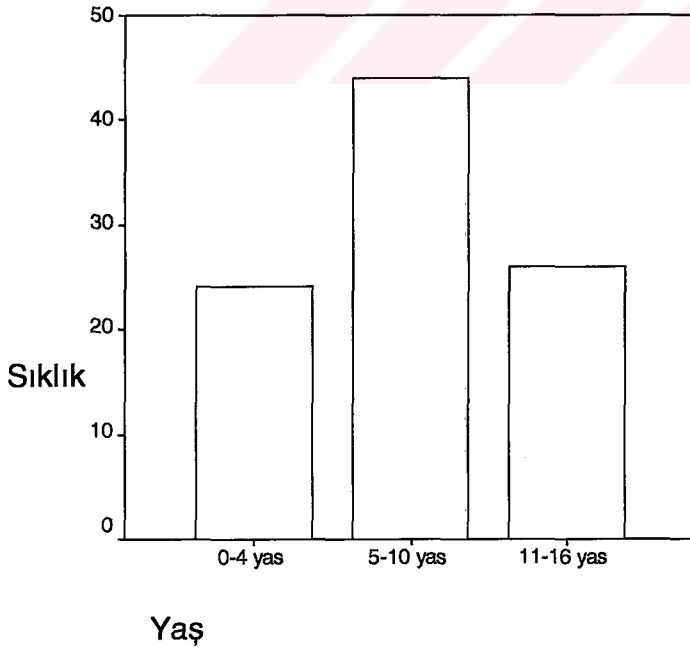
- 0-4 yaş aralığındaki hastalar: %25,5 (n=24)
- 5-10 yaş aralığındaki hastalar: %46,8 (n=44)
- 11-16 yaş aralığındaki hastalar: %27,7 (n=26) (**Tablo 2**)

Tablo 2: Yaş gruplarına göre olguların dağılımı:

	0-4 yaş	5-10 yaş	11-16 yaş	Toplam hasta
Olgu sayısı	24 (n)	44 (n)	26 (n)	94 (n)
Yüzde oranı	25,5 (%)	46,8 (%)	27,7 (%)	100 (%)

Tabloda da gösterildiği gibi, hastaların büyük çoğunluğu 5-10 yaş arasındaki grupta toplanmaktadır. 11-16 yaş aralığındaki hastalar ikinci en sık yaş grubunu oluşturmaktadır.

Şekil 1: Yaş grupları bakımından olguların dağılımı



Hastaların tip 1 diyabet tanısını aldığı mevsim bakımından dağılım yapıldığında anlamlı bir mevsimsel yatkınlık saptanmamıştır. Her ne kadar yapılan bazı çalışmalarda kış ve sonbahar aylarında hastalığın sıklığında artış olduğu öne sürülmüş olsa da bizim olgularımızda bu yönde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 3)

Tablo 3:Mevsimlere göre tanı konulan hastaların dağılımı

Mevsim	Kış	İlkbahar	Sonbahar	Yaz
Olgu sayısı	23 (n)	20 (n)	30 (n)	21 (n)
Yüzde oranı	24,5 (%)	21,3 (%)	31,9 (%)	22,3 (%)

Olguların başvuru anındaki şikayetlerine bakıldığında, en sık olarak polidipsi (%90,4; n=85), poliüri (%88,3; n=85) , ağız kuruluğu (%69,1; n=65), kilo kaybı (%44,7; n=42) , halsizlik (%27,7; n=26) gibi belirtilerin ön planda olduğu görüldü. Bununla birlikte daha az sıklıkta rastlanan, ancak dikkat çekici olan taşipne (%28,7; n=27), dispne (%6,4; n=6), baş dönmesi (%28,7;n=27) , iştah artışı (%12,8; n=12) , iştahsızlık (%4,3; n=4), karın ağrısı (%13,8; n=13) gibi nonspesifik belirtiler de kaydedilmiştir. Nadir rastlanan ve tip 1 diyabetle ilişkilendirilemeyen şikayetlerle gelen olgulara da rastlanmıştır. Örneğin 3 hastada eklem ağrısı (%3,2), 2 hastada göğüs ağrısı (%2.1), 2 hastada bel ağrısı (% 2,1), 1 hastada da saç dökülmesi (%1,1) bildirilmiştir. (Tablo 4)

Çalışma retrospektif olduğundan, tip 1 diyabetin tanısı ile ilgili şikayetler hastaların bildirimine göre kaydedilmiştir ve olası diğer semptomlar açısından tek tek sorgulama yapılmamıştır. Ailenin eğitim düzeyi, sosyoekonomik durumu , yakınmaların farkedilme oranında ve zamanında etkili olmaktadır.

Tablo 4 : Olgularda bildirilen şikayetlerin sıklık sıralamasına göre oranları

Sıklık sırası	Şikayetler	Olgu sayısı	Yüzde oranı
1	Polidipsi	85	% 90,4
2	Poliüri	83	% 88,3
3	Ağız kuruluğu	65	% 69,1
4	Kilo kaybı	42	% 44,7
5	Başdönmesi	27	% 28,7
6	Taşipne	27	% 28,7
7	Halsizlik	26	% 27,7
8	Gece idrara çıkma	17	%18,1
9	Karın ağrısı	13	%13,8
10	İştah artışı	12	%12,8
11	Kusma	7	% 7,4
12	Başağrısı	6	% 6,4
13	Dispne	6	% 6,4
14	İştahsızlık	4	% 4,3
15	Eklem ağrısı	3	% 3,2
16	Bulantı	2	% 2,1
17	Göğüs ağrısı	2	% 2,1
18	Boğaz ağrısı	1	% 1,1
19	Bel ağrısı	1	% 1,1

Olgularda bildirilen prodrom süresi gün cinsinden incelendiğinde, 1 gün ile 150 gün arasında dağılım gösterdiği görüldü. Prodrom süresi ortalama değeri: $18,71 \pm 24,14$ gün olarak belirlendi. (Tablo 5)

Prodrom süresi kendi içinde tekrar sınıflandırılarak değerlendirildi (Şekil 2).

- 0-7 gün arasında: $n= 45$ hastada , (%47,9)
- 8-21 gün arasında : $n= 26$ hastada , (%27,7)
- 22 – 40 gün arasında : $n= 14$ hastada , (%14,9)
- > 40 gün ve üzeri : $n= 9$ hastada , (%9,6)

En yüksek oranda kısa süreli prodrom dönemine rastlandığı görüldü. Hastaların %47,9'unda yakınmaların başladığı ilk 1 hafta içinde hastaneye başvurarak tanı konduğu anlaşıyor. Hastaların diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvurdukları dikkate alındığında daha önceki safhada olan semptomların dikkatli olmayan aileler tarafından gözden kaçırıldığı düşünülebilir.

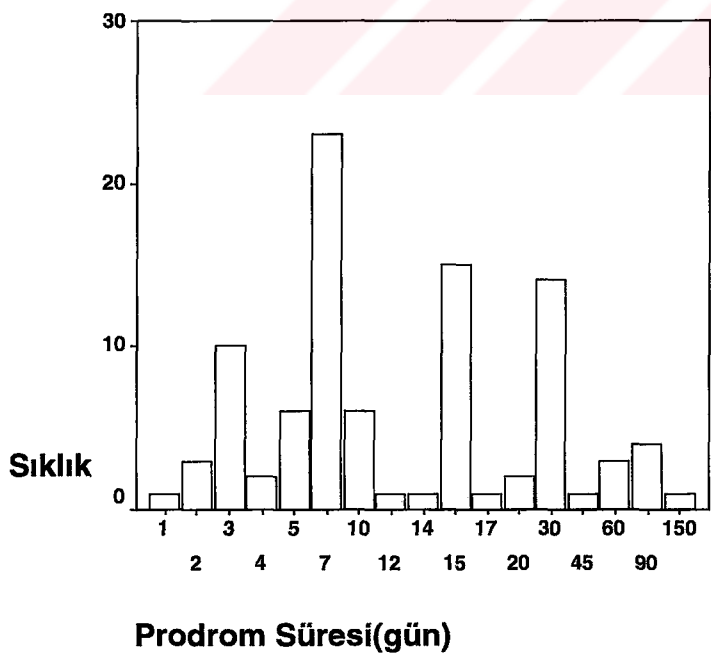
Çalışma grubundaki hastaların ortalama hastanede yatış süresi 4 gün ile 52 gün arasında değişmektedir. Ortalama süre: $16,35 \pm 7,71$ gündür.

Başvuru sırasındaki ilk kan şekeri kaydedilerek ortalama değeri hesaplandı: en düşük kan şekeri : 261 mg /dl iken en yüksek düzey: 712 mg / dL olarak belirlendi. Ortalama kan şekeri: $513,44 \pm 105,67$ bulundu.

Poliklinik takibinde, hastalar 3' er ay aralarla çağırıldı ve rutin HbA1c kontrolleri yapıldı. Tanıdan sonraki 1. ci ve 2. ci yıllarda ayrı ayrı olmak üzere ortalama değeri kaydedildi. 1.ci yıl HbA1c değeri : $9,00 \pm 1,93$ iken ; 2 . yılda da $9.05 \pm 1,88$ bulundu.

Yine aynı klinikte tüm hasta grubunu kapsayan çalışmada ortalama HbA1c değeri : $9,21 \pm 2,26$ olarak bulunmuştu

Şekil 2 : Prodrom süresinin hastalara göre dağılımı



Tablo 5 : Olgularda Saptanan Değerlerin Birarada Gösterilmesi

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama değer	Standart deviasyon
Yaş (yıl)	94	1	15	7,85	3,83
Prodrom süresi (gün)	94	1	150	18,71	24,14
Geliş kan glukoz değeri (mg /dl)	94	261	712	513.44	105,67
Ketoasidoz süresi (saat)	94	3	42	14,11	8,62
Hastanede yatış süresi (gün)	94	4	50	16,35	7,71
İnsülin düzeyi (mclU /ml)	94	0	10	2,49	2,154
C peptid düzeyi(ng /ml)	94	0	4	0,48	0,503
1.yıl HbA1c (%)	94	6	14	9,00	1,93
2.yıl HbA1c (%)	94	5,60	14,20	9,05	1,88

Diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvuran olguların kan gazı değerleri kaydedildi ve asidoz derecesine göre sınıflandırıldı. Buna göre hastaların % 53,2 'si hafif asidoz grubunda bulundu (Tablo 6), (Şekil 3).

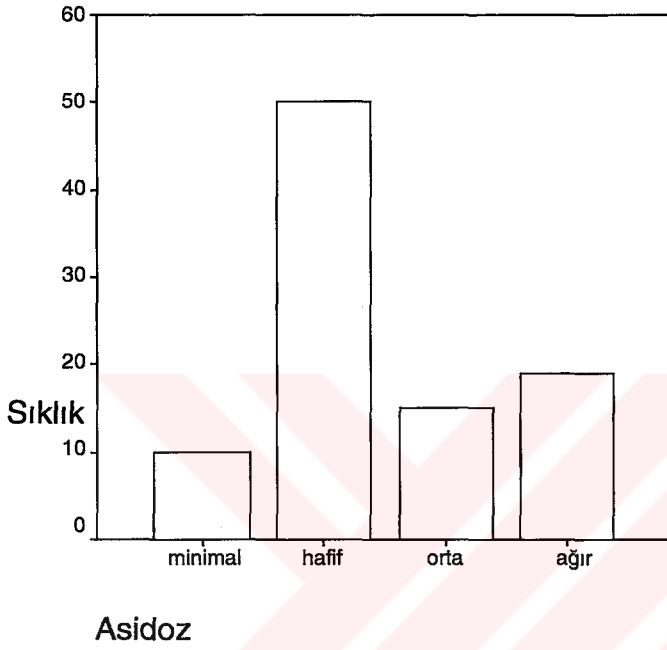
Tablo 6 : Olguların asidoz düzeyi bakımından sınıflandırılması

Asidoz düzeyi	Olgu sayısı	%
Minimal	10	%10,6
Hafif	50	% 53,6
Orta	15	%16,0
Ağır	19	%20,2
Toplam olgu	94	%100

Uygulanan ketoasidoz tedavisinin süresi (iv insülin uygulanma süresi) kaydedildi. Buna göre ortalama süre $14,11 \pm 8,62$ saat bulundu. En kısa tedavi süresi 3 saat iken en uzun 42 saat sürmüştür.

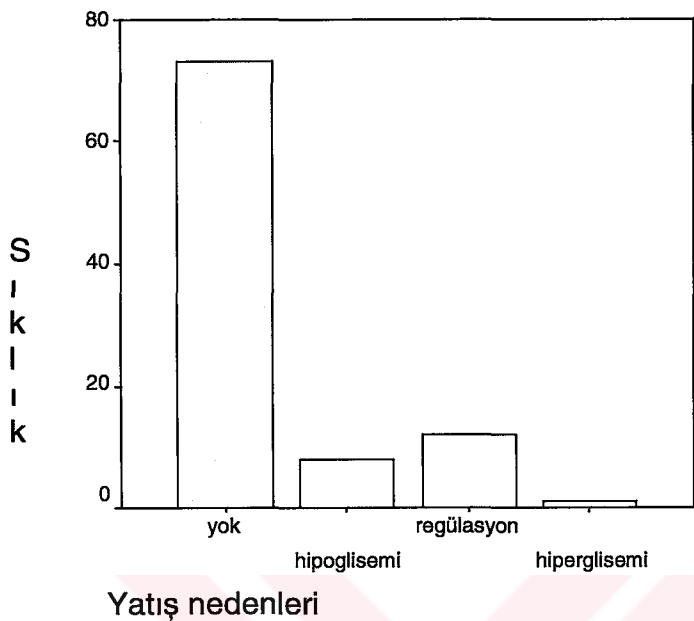
Olguların iki yıl süresince düzenli takipleri üçer aylık aralarla yapıldı. Evde ölçülen kan şekeri düzeyleri kontrol edilerek insülin doz ayarlamaları yapıldı. Rutin olarak belli periyotlarla tam kan sayımı, biyokimya, tam idrar tetkiki, HbA1c, mikroalbuminüri testi bakıldı. Bu hastaların arasında ilk iki yıl içinde tekrar hastaneye yatırılanlar kaydedildi. Buna göre: birinci yılda 6 hasta tekrar diyabetik ketoasidoz tablosu ile hastaneye başvurarak interne edildi . (%6,4) .İkinci yılda 10 hasta tekrar diyabetik ketoasidoz tablosu ile yatırıldı. (%10,6) .

Şekil 3 : Asidoz derecelerine göre sınıflandırılan olguların sıklıkları grafik olarak gösterilmesi



Olguların arasında 21 hasta diyabetik ketoasidoz dışındaki nedenlerle hastaneye yatırılmıştır. Bunlardan 8 hasta hipoglisemi nedeni ile (% 8,5), 1 hasta hiperglisemi nedeni ile (%1,1), 12 hasta kan şekeri regülasyonu ve glargine insüline geçiş amacı ile (%12,8) yatırılırken 1 hasta diyabet dışı nedenle: hipertiroidi krizi nedeni ile yatırılmıştır (**Şekil 4**).

Şekil 4 : Sıklıklarına göre yeniden hastaneye yatış nedenleri.



Çalışmada bulunan sonuçlar ışığında; prodrom süresinin uzunluğu ile, hastaların metabolik takibi ile ilgili parametreler karşılaştırıldı.

Tablo 7: Prodrom süresi sınıflandırılması ve bulunan HbA1c değerleri

Prodrom süresi	n	1.yıl HbA1c	Standart deviasyon	2.yıl HbA1c	Standart deviasyon
0 – 7 gün	45	8,25	1,715	8,52	1,932
8 – 21 gün	26	8,91	1,390	8,98	1,713
22 ve üzeri gün	23	10,56	1,997	10,15	1,926
Toplam	94	9,00	1,931	9,05	1,881

Prodrom süresinin uzunluğu ile 1.yıl HbA1c değerleri arasında orta dereceli korelasyon saptanırken ($r=0,409$; $p=0,00$); 2.yıl HbA1c ortalaması ile aralarında hafif korelasyon bulundu ($r=0,286$; $p=0,006$) (**Şekil 5**).

Yine prodrom süresinin uzunluğu ile 1.yıldaki DKA nedenli hastaneye yatış sayısı arasında hafif korelasyon olduğu saptandı. ($r=0,286$; $p=0,05$).

Olguların HbA1c değerleri ile DKA nedenli yatış oranı arasında 1.yıl için orta dereceli korelasyon ($r=0,492$), 2.yıl için hafif dereceli korelasyon ($r=0,252$) saptandı .

İlk başvuru anında bakılan C-peptid düzeyi ile glikozile hemoglobin değeri DKA nedeni ile hastaneye tekrar yatırılma oranları arasında korelasyon yoktur.

Ketoasidoz süresi ile hastanede yatış süresi arasında anlamlı olarak doğru orantılı bir ilişki vardır . ($r=0,620$)

Geliş anındaki yüksek kan şekerinin, bakılan parametrelerin hiçbirisi üzerinde etkisi yoktu .

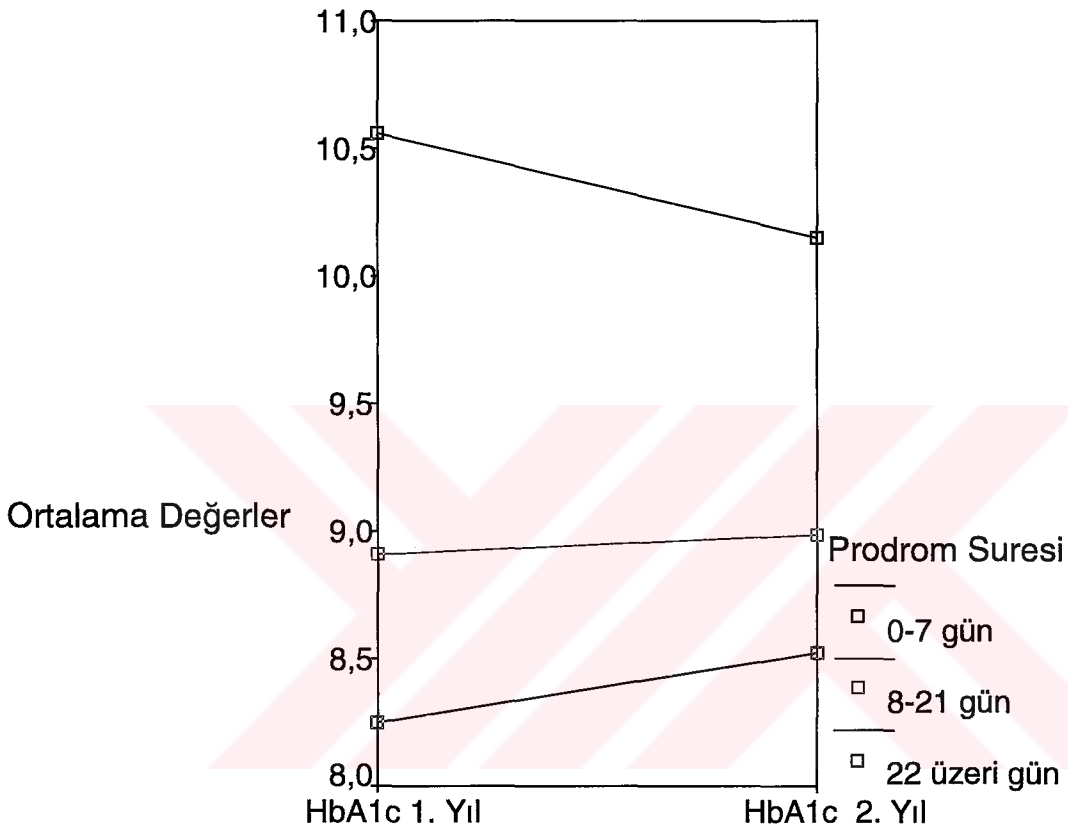
Prodrom süresi üç gruba ayrılacak şekilde sınıflandırıldıktan sonra (0-7 gün, 8-21 gün, 22 gün ve üzeri) Spearman korelasyon analizi ile tekrar analiz edildi. Buna göre yaş arttıkça prodrom süresi de uzamaktadır. İki parametre arasında Spearman analizine göre hafif korelasyon saptandı ($r=0,206$; $p=0,046$) .

Prodrom süresi ile hastanede yatış süresi arasında hafif olarak ters korelasyon saptandı ($r=-0,223$; $p=0,031$)

Spearman analizine göre prodrom süresi ile bazal C-peptid düzeyi arasında ilişkiye rastlanmazken, insülinle ters orantılı ilişki olduğu görüldü (hafif korelasyon: $r=-0,297$; $p=0,04$) . Yine yaşla bazal C-peptid düzeyi arasında hafif korelasyon saptandı ($r=0,264$; $p=0,010$) . Ketoasidoz süresi ile hastanede yatış süresi arasında anlamlı olarak korelasyon vardı ($r=0,516$).Burda da bakılan ilişkide HbA1c değerleri ile DKA nedenle tekrar hastaneye yatırılma oranı arasında anlamlı ilişki vardı ($r=0,395$). Bazal insülin düzeyi ile bazal C-peptid düzeyleri arasında hafif korelasyon vardı .

Bazal C- peptid düzeyi ile yaş arasında hafif korelasyon vardı ($r=0,264$; $p=0,10$)

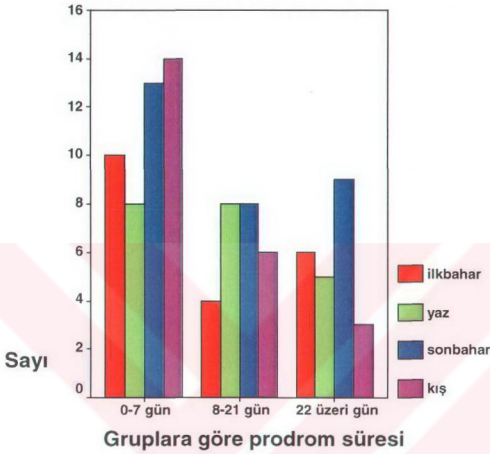
Şekil 5 : Sınıflandırılmış prodrom süresi ile HbA1c değerlerinin grafik olarak gösterilmesi



Prodrom süreleri ile başvuru mevsimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Olgular prodrom sürelerine göre 3 grup halinde sınıflandırıldıktan sonra, (0-7 gün , 8-21 gün, 22 ve üzeri gün) mevsimsel dağılım araştırıldı. Grupların arasında, mevsimsel dağılım açısından anlamlı bir fark bulunmadı.Yine de kısa prodrom süreli hastalar en çok kış aylarında başvururken, diğer iki grupta sonbahar aylarında başvuru daha fazla olmuştur .(şekil 6)

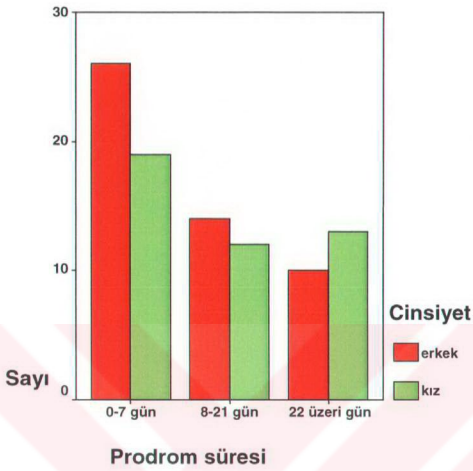
Şekil 6 :Olguların prodrom sürelerine göre mevsimsel dağılımı



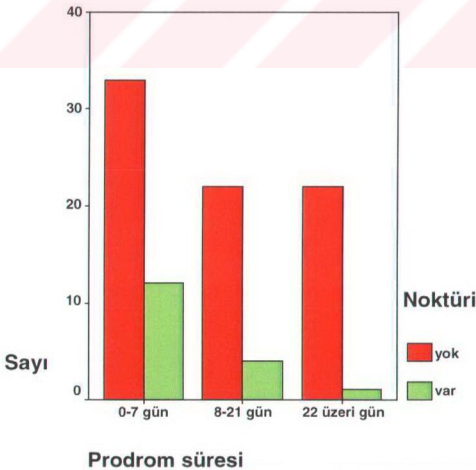
Çalışmaya katılan olgularda erkek oranının fazla olması yanısıra prodrom sürelerine göre sınıflandırıldıktan sonra da erkek hakimiyetinin devam ettiği görüldü .
(şekil 7)

Olgularda görülen gece idrara çıkma şikayetinin cinsiyet ve prodrom süresi bakımından özellikleri araştırıldı . Gece idrara çıkma şikayetine 17 hastada rastlandı (%18,1) . Bunlardan 7' si kız (%42),10' u erkekti (% 58) . Prodrom süresi bakımından gruplara ayrıldığında kısa prodromu olan hastalarda daha sık olduğu görüldü. Prodrom süresi uzadıkça gece noktüri şikayeti daha az görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (şekil 8).

Şekil 7 : Prodrom süresine göre gruplandırılan olguların cinsiyet dağılımının grafik olarak gösterilmesi



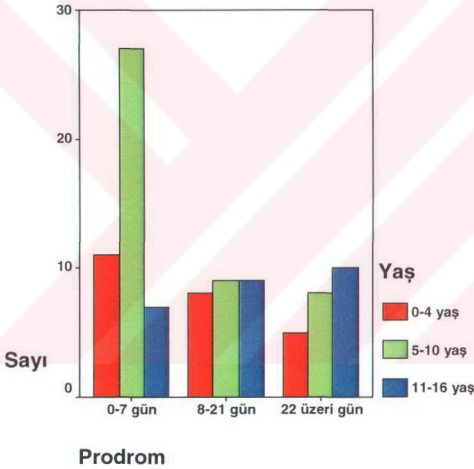
Şekil 8 : Prodrom süresine göre gruplandırılan hastalarda noktüri oranının grafik olarak gösterilmesi



Çalışmada olgular prodrom dönemine göre sınıflandırıldıktan sonra yaş gruplarına ayrıldı . Buna göre :

- 0-4 yaş arasında : 24 hasta (%25,5),
- 5-10 yaş arasında : 44 hasta (%46,8),
- 11-16 yaş arasında : 26 hasta vardı (%27,7) (Şekil 9)

Şekil 9 : Olguların prodrom süreleri yaş gruplarına göre sınıflandırıldıktan sonra grafik halinde gösterilmesi



Hastalar yaş gruplarına göre ayrılarak değerlendirildiğinde, kısa prodrom süreli (0-7 gün) hastaların %60'ının 5-10 yaş arasında olduğu görüldü. Orta prodrom süreli (8-21 gün) hastaların %34,6'sı 5-10 yaş arasında , %34,6'sı 11-16 yaş arasında, %30,8'i de 0-4 yaş arasında bulundu. Uzun prodromlu hastaların çoğunluğu (%38 ,5) 11-16 yaş arasındaki grupta bulunuyordu .

Prodrom süresi ile yaş arasında hafif korelasyon saptanırken ($r=0,206$; $p = 0,046$), prodrom süresi ile hastanede yatırılma süresi arasında hafif oranda negatif korelasyon vardı ($r=-0,223$; $p=0,031$) .

Prodrom dönemi süresi ile bazal insülin değeri arasında hafif oranda negatif korelasyon bulundu ($r=- 0,29$; $p=0,031$) .

Prodrom, döneminin süresi ile birinci yılda diyabetik ketoasidoz nedeni ile hastanede yatırılma oranı arasında hafif korelasyon vardı ($r=0,346$; $p=0,001$) .

Prodrom döneminin uzunluğu ile birinci ve ikinci yıldaki HbA1c değerleri arasında orta ve hafif derecede korelasyon bulundu (1'ci yıl $r=0,472$; 2'ci yıl $r=0,371$) .

Ketoasidoz süresi ile hastanede yatış süresi arasında orta dereceli korelasyon bulundu ($r=0,516$) .

Yaşla C- peptid arasında hafif derecede korelasyon bulundu ($r=0,264$; $p=0,01$)

HbA1c değerleri ile diyabetik ketoasidoz nedeni ile tekrar hastaneye yatırılma oranı arasında da hafif korelasyon saptandı ($r=0,395$; $0,365$) .

İnsülin ve C-peptid değerlerinin birbirleri ile hafif korele olduğu görüldü ($r=0,288$; $p=0,001$) .

TARTIŞMA

Tip 1 diyabet heterojen özellikte bir endokrin hastalığıdır. Dünyadaki yıllık insidansı 16,8/100000 dır (75). Bu hastalığın ortaya çıkışında genetik, çevresel ,bunun yanısıra otoimmün faktörler de rol oynamaktadır. Hastalığın ortaya çıkış biçimi ve prognozu genetik birikime ,başlangıç mevsimine, başlangıç yaşına ve geliş anındaki klinik tablosuna bağlı olarak değişebilir (32) .

Hastalığın etyopatogenezinde etkili olan faktörler kesinlik kazanmamakla birlikte enterovirüslere yönelik kanıtlara rastlanmaktadır (12, 13). Küba'da 12 yaşındaki bir kız çocuğunda kanıtlanmış enterovirüs enfeksiyonu sonrasında pankreatik otoimmünite ve tip 1 diyabet geliştiği rapor edilmiştir (15).

Danimarka'da tip 1 diyabete eğilim yaratan intrauterin ve erken çocukluk dönemindeki faktörleri belirlemek amacı ile 1996-1999 arasında tanı alan 0-14 yaş arındaki 602 çocuk incelenmiştir. Buna göre; yüksek ebeveyn yaşı, neonatal dönemde geçirilen enfeksiyonlar ve preeklampsi erkeklerde risk yaratırken; kızlarda preterm olmak, amniyosentez uygulaması ve aile öyküsü diyabetle ilgili bulundu. Yapılan multipl lojistik regresyon analizlerinde vaka kontrollü çalışmalarda belirlenen ve tip 1 diyabetle güçlü ilişkisi olan risk faktörleri şunlardı: annenin sigara içmesi, neonatal enfeksiyonlar, amniyosentez uygulaması, 3 aydan sonra inek sütü alımı, ailede birinci derece akrabada tip 1 diyabet öyküsü (76)

Tip 1 diyabetin oluşumunda hem çevresel hem de genetik faktörlerin etkisini belirlemek amacı ile farklı sosyoekonomik koşullarda yaşayan iki komşu toplumun insidansı karşılaştırılmıştır. 1990-1999 yılları arasında Rusya'nın Karelya Cumhuriyeti ile Finlandiya'daki 15 yaş altı çocuklar incelenmiş ve Finlandiya' daki 1000 çocuğun, Rusya'daki 400 çocuğun HLA-DQ alelleri saptanmıştır. Tip 1 diyabet için predispozisyonu olan HLA grupları açısından iki bölge arasında bir fark saptanmamış, ancak Rusya'da yıllık insidans 7,4/100000 iken Finlandiya'da 41,4

/100000 bulunmuştur. Predispozan genetik alellerin eşit ölçülmesine rağmen 6 kat daha fazla olması çevresel faktörlerin daha önemli olduğunu düşündürmektedir (77).

Son 20 yıldaki maternal enterovirüs antikor düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır. Tip 1 diyabet insidansının çok yüksek olduğu Finlandiya, İsveç gibi ülkelerin yanı sıra hastalığa az rastlanan Estonya, Almanya, Macaristan , İsrail, Litvanya ve Rusya'daki gebelerden alınan kan örnekleri karşılaştırılmış ve hastalığın az görüldüğü ülkelerde enterovirüs antikorları daha sıklıkla pozitif saptanmıştır. Toplumdaki enterovirüs enfeksiyonunun sıklığının az olması, enfekte olan çocukların bu virüsün diyabetojenik etkilerine karşı daha duyarlı olmasına neden olur.

1995 'te Finlandiya'da yapılan prospektif çalışmada viral etyolojiye yönelik somut kanıtlara ulaşılmıştır. İntrauterin dönemde virüse maruz kalan annelerin çocukları doğum sonrasında IDDM gelişinceye kadar izlenmiş ve normal kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Sonradan IDDM gelişen çocukların annelerindeki enterovirüs antikorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (16).

Hastalığın ABD'deki yıllık prevalansı çocuk popülasyonu içinde 12-15/100000 yeni olgudur. Bunların sadece üçte biri siyah ırktan olduğu halde üçte ikisi beyaz ırka mensuptur. Belirgin cinsiyet farkı yoktur ve sosyoekonomik durumla anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (2, 4). İki yaş grubunda hastalığın pik yaptığı görülür: 5-7 yaş aralığında ve puberte döneminde. Son dönemlerde de 1-2 yaş grubundaki hastalarda anlamlı artış vardır. İlk pik döneminin okul çağına gelen çocukların daha çok enfeksiöz ajanla karşılaşmasına; ikinci pikin de puberte çağına insülinin etkisini antagonize eden gonadal steroidlerin, büyüme hormonunun sekresyonunun artışının ve bu yaş döneminde yaygın görülen emosyonel streslerin etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (2, 4).

Hastalığın insidansı dünyanın farklı bölgelerinde değişik oranlarda hesaplanmaktadır. Ancak tüm ülkelerde belirli zaman dilimleri içinde anlamlı olarak artış gösterdiği bilinmektedir. Fransa'da yapılan bir çalışmada tip 1 diyabet insidansı 7,17 /100000 vaka olarak bulunmuştur ve önceki yıllara göre anlamlı olarak artmıştır. Fransa' daki oran Avrupa kıtasındaki en düşük oranlar olup kuzeydeki ülkelere kıyasla her zaman daha seyrek rastlanmaktadır (78).

İngiltere'nin Leicester bölgesindeki bir hastanede yapılan araştırmada 0-14 yaş arasındaki çocuklarda yıllara göre tip diyabet insidansındaki artış gösterilmiştir (11): 1951-1960 yılları arasındaki insidans 3,84/100000 iken, 1961-1970 yıllarında 5,34 /100000'e; 1971-1980 yılları arasında ise 10,6/100000'e yükselmiştir.

Benzer sonuçlara 2005 yılında Çek Cumhuriyetinde yapılan çalışmada ulaşılmıştır. Hastalığın insidansı 1989 yılında 6,8/100000'dan 2003 yılında 18,3/100000'e yükselmiştir (79).

Avustralya'da New South Wales bölgesinde 1990-2002 dönemi için yapılan incelemede, hastalığın 1990-1996 yıllarındaki insidansı 17,8/100000 iken 1997-2002 yılları arasında bu oran 20,9'a yükselmiştir. Yine aynı çalışmada yaşla paralel olarak hastalığın insidansının arttığı gösterilmiştir ve yılda ortalama %2,8 oranında artış hesaplanmıştır. 0-4 yaş arasındaki insidansı 12,2/100000, 5-9 yaşta 18,9; 10-14 yaşta ise 26,7'dir (80).

Yeni Zelanda 'da tip 1 diyabetin ortalama yıllık insidansı 17,9/100000 olarak belirlenmiştir. Bu çalışma grubunda hastaların %94'ünde tip 1 diyabet, %3'ünde tip 2 diyabet, geri kalanlarda da diğer spesifik diyabet tipleri görülmektedir (81).

İskoçya'da 1968'de yıllık insidans 10/100000 iken, 1976'da %80 oranında artarak 18/100000 olmuştur (82).

Japonya'da Avrupa ülkelerinden ve ABD'den farklı olarak hastalığa çok daha düşük oranda rastlanmaktadır, ama yıllar içinde yine de artış olduğu kanıtlanmıştır. Yaşla paralel olarak yıllık insidansta erkeklerde 0,7/100000'den 2,1/100000'e yükselirken kızlarda erkeklerde de 0,6/100000'den 3,5/100000'e yükselmiştir (83).

Hollanda'da 0-14 yaş aralığındaki çocuklarda diyabet insidansı 11,1/100000 (1978-1980)'den 18,6/100000'e (1996-1999) yükselmiştir. En belirgin artış ise 0-4 yaş aralığındaki çocuklarda saptanmıştır (34).

Polonya'da yıllık insidans 1994'te 6,4/100000'den 1998'de 6,6/100000'e yükselmiştir. En yüksek artış hızı 5-14 yaşları arasındaki çocuklarda görülmüştür. Kış ve sonbaharda hastalığın pik yaptığı kaydedilirken, yaz aylarında belirgin azalma olduğu saptanmıştır (35) .

İspanya'nın Galiçya bölgesinde tip 1 diyabetin yıllık insidansı 17,6/100000 dir. (33)

İtalya 'da yapılan başka bir çalışmada da yıllık insidans 9,8/100000 olarak bulunmuştur (84).

Ülkemizde çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabetin insidans ve prevalansını gösteren sağlıklı veriler çok azdır. Bu çalışmalardan biri 1996-1997 yıllarında Türkiye'de 19 merkezi içine alan UÇADİVET (Ulusal Çocuk ve Adolesan Diyabet Veri Toplama) çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Türkiye'de 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100000/yıl olarak bulunmuştur (85).

Bakırköy Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Ünitesinde çalışma grubunda erkeklerin oranı: %53,2 (n=50) kızların oranı ise %46,8 (n=44)'tür. Her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır, ki bu da diğer kliniklerde yapılan pek çok araştırma ile uyumludur (32, 75, 78, 84).

Dünyadaki diğer ülkelere paralel olarak, bizim çalışma grubumuzda da en sık olarak 5-10 yaş aralığındaki çocuklarda hastalık görüldü. İkinci sıklıkta da 11-16 yaş grbundaki çocuklarda rastlandı. Hastalığın nispeten az rastlandığı Fransa' da yapılan incelemelerde en sık 10-14 yaş aralığında, ikinci olarak da 5-9 yaş arasında görülmüştür (78) ve erkek :kız oranı 1,2:1 olarak bulunmuştur. Avustralya New South Wales bölgesini içeren çalışmada ise 10-14 yaşta insidansı en yüksek, ikinci sırada 5 9 yaş grubu yer almaktadır (80). Küçük çocuklarda tip 1 diabet nadir değildir ve daha ağır insülin eksikliği söz konusudur (36).

İtalya ' daki bir başka araştırmada en yüksek insidansın 10-15 yaş aralığındaki hastalarda olduğu görülmüştür; en yüksek insidans ise 0-5 yaş arasındaki çocuklarda bulunmuştur (84).

Yine İtalya'daki bir başka çalışmada bu ülkeye göç eden ailelerin çocukları ile İtalyan çocuklarının tip 1 diyabet tanısı alma yaşı karşılaştırılmış. İtalyan ailelerin çocuklarında tip 1 diyabetes mellitus tanısının konulduğu ortalama yaş 6,6'dır. Oysa göçmen ailelerin İtalya'da doğan çocukları arasında ortalama 4,0; başka bir ülkede doğan ve doğumdan sonra İtalya'ya yerleşen çocuklarda tip 1 diyabet ortalama başlangıç yaşı: 7,9'du. Sadece bir ebeveyni göçmen olan çocukların arasında ortalama tanı konulma yaşı daha da düşüktü: 2,9 (86).

Hollanda'da yabancı uyruklu göçmen popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama tanı konulma yaşı: 7,6'dır. Yıllar içinde insidans artmıştır ve en belirgin artış oranı da 0-4 yaş grubunda bulunmuştur. Fas ve Somali'li annelerin çocukları, Türkiye, Surinam, Hollandalı annelerin çocuklarına kıyasla daha fazla tip 1 diyabet riski taşımaktadır (34).

İncelenen 94 olgunun başvuru mevsimleri bakımından verileri karşılaştırıldı. Sonbahar (%31,9) ve kış aylarında (%24,5) hafif bir baskınlık saptandı; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Yine de istatistiksel olarak belli mevsimsel baskınlıkların kanıtlandığı çalışmalar da vardır (17 -23, 82).

EURODIAB Seasonality of Birth Group tarafından 19 Avrupa ülkesini içeren kapsamlı bir araştırma 2001 yılında tamamlandı. İngiltere hariç, hiçbir Avrupa ülkesinde mevsimsel yatkınlık gözlenmemiştir. İskoç, York ve Leicester bölgelerinde kış aylarında belirgin bir baskınlık saptanmıştır. Mevsimsel yatkınlığın yaş ve cinsiyetle ilişkisini gösteren kanıt bulunamamıştır (17).

İspanya'nın Galiçya bölgesinde kış ve ilkbahar aylarında daha sık tip 1 diyabet vakası ile karşılaşılmaktadır (33).

İskoçya'da 1983 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre 5 yaş üzeri çocuklarda ekim -kasım ve ocak-şubat aylarında yeni tanı konulan olgular pik yapmaktadır. Bu ülkedeki tip 1 diyabete rastlanma oranı coğrafi olarak da dağılım göstermektedir. Bu da olası viral etyolojiye bağlı olarak düşünülmektedir, ancak somut kanıtlara ihtiyaç vardır (82).

İtalya' da 18 yaşın altındaki çocuklarda tip 1 diyabet insidansı 9,8/100000' dir ve ekim -kasım, ocak -şubat aylarında belirgin artış görülmektedir (86).

İrlanda'da doğum tarihi mevsimi gözönüne alınarak cinsiyete göre karşılaştırma yapılmıştır. 0-15 yaş arasındaki 303 çocuk hasta incelendiğinde kızlarda doğum tarihi mevsimi ve hastalığın ortaya çıkış mevsimi ile ilgili anlamlı bir ilişki yoktur. Erkeklerde doğum tarihi mevsimi genellikle yaz olduğundan pik yapmaktadır; hastalığın başlangıç mevsimi ise ilkbahar yaz aylarında pik yapmıştır (19).

1996 yılında Finlandiya'da yapılan çalışmada ortalama yıllık insidans 35,6/100000 olarak bulunmuş ve sadece haziran ayı için insidanda anlamlı azalma saptanmıştır (20).

Nispeten sıcak bir iklime sahip olan Porto Rico'da ise 10 yıllık bir inceleme sonunda mevsimsel bir farklılık olmadığı görülmüştür (21).

2005 yılında İsrail'deki bir araştırmada etnik özelliklere göre bir farklılık olup olmadığı araştırılmış ve ilginç bulgulara ulaşılmış. Bu çalışmanın anafikrine göre perinatal dönemde geçirilen viral enfeksiyonlar tip 1 diyabete yol açan otoimmün prosesleri tetiklemektedir ve belli dönemlerde doğan çocuklarda da hastalık gelişme riski bu nedenle diğerlerine oranla daha yüksektir. Bunu kanıtlamak amacı ile 14-18 yaş arasındaki farklı popülasyonlardan çocuklardan oluşan geniş bir kohort incelenmiş. Burdan elde edilen sonuçlara göre sadece etnik olarak homojen olan Aşkenazi Yahudileri, İsrailli Araplar, Afrikalı Amerikalılar, Yeni Zelanda yerleşikleri gibi popülasyonlarda mevsimsel ilişki saptanmıştır (22).

İspanya' nın Caceres bölgesindeki tip 1 diyabet olguları (1988-1999) incelendiğinde ortalama yıllık insidansı 16,8/100000 bulunmuştur. En yüksek insidans 0-13 yaş arasındadır: 19,1/100000. 0-4 yaş arası insidans: 12,7/100000; 5 - 9 yaş arası ise 18,2 /100000' dir. En sık kış aylarında tip 1 diyabet tanısı konulmuş ve Kasım ayı için de spesifik anlamlı fark olduğu saptanmıştır (75). Bu çalışmada elde edilen bulgular, kuzeyden güneye doğru gidildikçe tip 1 diyabetes mellitus insidansının azalacağını öngören hipotezi doğrulamamaktadır (87).

Tip 1 diyabetes mellitus hastalığının insidansı dünyanın her bölgesinde farklı sıklıkta olmasının altında yatan nedenler araştırılmış ve kriyoprotektif teori ortaya atılmıştır. Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda hastalığın Kuzey Avrupa' daki insidansının kıtanın güney bölgelerine oranla daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, soğuk iklim koşullarında kan glukoz, gliserol ve diğer şeker türevleri artmış miktardadır. Böylece kanın donma derecesi düşer, vücut hücrelerinde buz kristallerinin oluşması önlenir. Bu soğuk adaptasyonu sayesinde yüksek glukoz değerleri antifriz görevi yaparak hayati organların ve iskelet kaslarının normal işlevlerini sürdürmesinde rol oynar. Bu kriyoprotektif adaptasyonun ilk çağlarda Kuzey Avrupalıların atalarını ani gelişen hava soğumasından

koruduğuna inanılmaktadır (14000 yıl önce böyle bir soğumanın yaşandığına inanılmaktadır). Bu adaptasyon sayesinde ilk insanların hayatta kalabildikleri düşünülmektedir. İlk çağlarda ortalama insan ömrünün 20-30 yıl olduğu bilinmektedir. Günümüzde ise ortalama ömür beklentisi yükseldiğinden bu adaptasyon mekanizması ters yönde etki etmektedir (87).

Tip 1 diyabetin klinik başlangıcında mevsimsel paterni araştırmak amacı ile iki farklı coğrafi bölgeyi içeren bir çalışma yapılmıştır. Finlandiya’da 1405 olgu ve Sardinia’dan da olgu seçilerek 14 yaşın altında olup 1989-1992 arasında tanı konulan hastalar incelenmiştir. Hastalığın Finlandiyadaki ortalama yıllık insidansı: 36,4/100000; Sardinia’ daki ortalama yıllık insidansı da:34,4 100000 olarak bulunmuştur. Hastalar 0-9 ve 0-14 arası olmak üzere iki yaş grubuna ayrılmış. Her iki bölge için mevsimsel patern araştırılmış. Sardinia’da 0-9 yaş grubunda mayıs-ağustos aylarında insidansta belirgin azalma, sonbahar aylarında da artış saptanmıştır. Yaşça büyük grupta ise haziran -eylül aralığında en düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir. Finlandiya’ da 0-9 yaşta haziran ayında azalıırken, diğer yaş grubunda da hem haziran hem de eylül –aralık döneminde hastalık insidansında düşüş olmuştur (23).

Çalışmamızdaki hastaların geliş şikayetleri yüzde yüze yakın oranlarda poliüri , polidipsi ve daha az olmak üzere ağız kuruluğu üçlüsünden oluşmaktadır (tablo 4). Dünyada yapılan birçok çalışmada benzer semptomlara rastlandığı görülmektedir (8, 31, 32, 33, 36). Bunların dışındaki semptomlar kilo kaybı, halsizlik, gece idrara çıkma , iştahsızlık olarak sıralanmıştır.

ocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabet, genellikle 2 -3 haftalık bir süreç sonunda ani başlangıçlıdır. Bununla beraber, semtomların sresinde 1 gün ile 180 gün arasında değişen farklılıklar olabilir (31).

Hastalığın ilk iki yıldaki metabolik kontrolünü ölçmek amacı ile prodrom süreleri de gruplara ayrılarak incelendi. En sık olarak 0 - 7 gün arasında %47 oranında, sonra da sırası ile 8-21 gün arasında (%27,7) , 22-40 arasında %14,9 , >40 gün olanlar da %9,6 oranında saptandı. Prodrom süresi ortalama değerı 18,71 $\pm$ 24,14 idi. En kısa prodrom süresi (0 -7 gün) 5-10 yaş grubunda, en uzun prodrom süresi de (>22 gün) 11-16 yaş grubunda saptandı (şekil 9).

Prodrom sürelerine göre cinsiyet dağılımı yapıldığında en kısa prodrom süresine sahip hastaların (0-7 gün) erkek hakimiyetinde olduğu görüldü (Şekil 7).

İsveç'te 2004 yılında tamamlanan çalışmada da benzer bulgular mevcuttur. 1977-2001 dönemindeki 16 yaş altı hastalar retrospektif olarak incelendiğinde prodrom süresi ortalama: $17,8 \pm 26,4$ gün bulunmuştur. Bu çalışmada incelenen hastaların % 38'inin şikâyet süresi 8 günden daha azdır, bunların da %46'sı 0-5 yaş grubunda , % 38' i 6-10 yaş arasında, %32' si de 11-15 yaş arasındadır. Aynı araştırmada hastaların %37'sinde tanı almadan önceki 3 ay içinde enfeksiyon geçirme öyküsü vardır. En sık soğuk algınlığı kaydedilmiştir. Tanı öncesi enfeksiyon öyküsü olan hastaların diğerlerine kıyasla daha kısa prodrom süresine sahip olduğu görülmüş (32).

İspanya' nın Galiçya bölgesindeki araştırmada poliüri, polidipsi %95,8 oranında pozitif iken noktüri veya enüresis de kaydedilmiştir. Ortalama prodrom süresi 4 yaş altı çocuklarda 13,6 gün; 5 -9 yaş arasında 21,7 gün ve 10 -14 yaş grubunda 25,4 gündür (33).

Noktüri, özellikle dikkat edilmesi gereken bir yakınmadır. Özellikle sekonder enürezis nokturna varsa; üriner sistemle ilgili şikayetler araştırılırken; hastada tip 1 diyabet de olabileceği düşünülmelidir ve diyabetin her aşamasında glukozüriye rastalanmayabileceği gözönünde bulundurularak açlık kan şekeri düzeyleri, gerekirse daha ileri tetkikler olan glikozile hemogloblin değeri ile oral glukoz tolerans testi de seçilmiş olgularda uygulanmalıdır. Bu konuda gösterilecek hassasiyetle tip 1 diyabetin henüz preklinik safhasında tanı konulması sağlanabilir ve henüz pankreas adacıklarındaki insülin rezervlerinin tükenmediği aşamada tedaviye başlanarak hasta çocuklarda hem büyüme ve gelişmesinin aksamaması hem de ileriki dönemlerde oluşacak komplikasyonların azaltılması sağlanabilir

İtalya' da benzer çalışmada 73 yeni tanı konulan vaka incelenmiştir. 43 hastada prodrom süresi 0 -15 gün arasında, 18 hastada 15 -30 gün arasında , 12 hastada da > 30 gün olarak tespit edilmiştir (86).

İrlanda ' daki tip 1 diyabetli çocuklar arasında en uzun prodrom süresi 2 yaştan altındaki ve 10 -14 yaş aralığındaki hastalarda saptanmıştır. Bu hastaların arasında

DKA tablosu ile başvurma 2 yaşın altındaki 9 hastanın altısında kaydedilmiştir. Tüm alışma grubundaki DKA ile başvurma oranı da %25 dir (31).

Kliniğimizde tanı konulan hastaların ilk tanı konulma anında ketoasidoz oranının %80 olduğu daha önce belirlenmişti. Bu çalışmada olguların ilk tanı konuğunda DKA tablosunda olup olmadığına bakıldı. Buna göre erkeklerin %75,7'si, kızların %86'sında ilk başvuru sırasında DKA tablosu vardı. Kızlarda görülen fazlalık anlamlı olarak değerlendirildi . Yaşı küçük olan hasta grubunda da diğerlerine göre DKA oranı daha sıktı (88). Yapılan çalışmada hastanemizdeki DKA oranının oldukça yüksek olduğu görüldü . Çalışma populasyonunun sosyoekonomik koşulları ve eğitim düzeyi ile yakından ilgili olmakla birlikte; hastanemizin bölgesel olarak bu tip hastaların tedavi edilebileceği tek referans merkezi olması dolayısı ile oranların ortalamanın çok üstünde bulunması şaşırtıcı değildir . Bu gerçekten hareketle bu oranların tanı ve tedavideki başarı veya başarısızlığı yansıtamayacağı açıktır .

Asidozun derecesine göre oranlandığında: Çalışma grubumuzda en çok hafif asidoz saptandı (tablo 6). DKA tedavisi insülin infüzyonu ve sıvı replasmanı şeklinde uygulandı ve ortalama tedavi süresi $14,11 \pm 8,62$ saat bulundu (en az 3 saat, en uzun 42 saat) .

Tip diabetin tanısında DKA oranı Avrupa ve Kuzey Amerika'da %15 ila %67 arasında değişmektedir . Gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha yüksek olduğu bilinmektedir (5). İtalya'da başarılı bir kampanya ile öğretmenler, öğrenciler, ebeveynler ,pediatristler eğitilerek 8 yılda DKA ile presentasyon oranı %78'den %12,5'e düşürülmüştür (43). Aynı çalışmada elde edilen sonuçlara göre ilk kez tanı konulan hastalarda DKA oranı 4 yaş altındaki çocuklarda ve tip diyabetli akrabası olmayanlarda daha yüksektir (5).

1999 yılında iki farklı ülke diyabet hastalarının özelliklerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği bir çalışma yayınlanmıştır. İngiltere' de Southampton bölgesinde diyabetes mellituslu hastaların izlem ve tedavisi ile ilgili belirlenmiş kuralların uygulandığı bir kılavuz ve yerleşmiş bir eğitim sistemi varken Rusya' da benzer koşullar olmayıp bu ülkeden  bölgedeki hastaların sonuçları Sothampton 'da elde edilenlerle kıyaslanmıştır. Hastalığın prevalansı Southampton' da daha yüksektir (1/702 ye karşılık 1/1378). Rus ocuklarındaki DKA ile başvuru sıklığı daha fazla

(%69'a karşılık %29) olup hastanede kalış süreleri de daha uzun bulunmuştur (30 güne karşılık 3 gün) . Yaşla gitgide artacak şekilde rus çocuklarının HbA1c düzeyleri belirgin yüksek saptanmıştır. Hipoglisemi insidansı Sothampton' lı çocuklarda %32 iken Rusya'dakilerde %12 düzeylerinde kalmış. Bu çalışma ile birlikte sosyoekonomik koşulların birinci derecede belirleyici olduğu vurgulanmıştır (89).

Çocuklar, erişkin diyabetes mellitus hastalarına kıyasla DKA'a daha eğilimli olduğundan dikkat edilmesi gerekir. (31, 39). Ağır ketoasidozlu hastaların yaşça daha büyük olduğu, prodrom sürelerinin daha kısa olduğu ve daha yüksek kan glukoz değerleri ile başvurdıkları tespit edilmiştir. Aynı araştırmada, düşük pH değerine sahip hastaların yaşça daha büyük olduğu ve HbA1c ile glukoz düzeylerinin de daha yüksek olduğu gösterilmiş (32) .

Tip diabetes mellitus oranındaki istikrarlı artışa rağmen DKA tablosu ile presantasyon oranı da yıllar içerisinde azalma göstermektedir (90). Bu amaçla Yeni Zelanda'da 8 yıl ara ile 24 aylık süre boyunca: 1988-89 ve 1995-1996' da yeni tanı konulan tip 1 diyabet olgularının verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre ikinci dönemdeki kohortta daha yüksek ortalama pH değeri ve daha düşük glukoz değeri sözkonusuydu. Aynı zamanda DKA tablosu ile başvuranların oranlarında da anlamlı farklılıklar vardı: 1988/89 kohortta %63 iken; 1996/96' da %42. Bu anlamlı farkı sağlayabilecek faktörlerin daha çok çevresel ve genetik olduğu düşünülmüştür (91).

Bir başka çalışmada da tanı anında DKA oranı %31,7 olarak belirlenmiştir (33).

İtalya 'da Cadario ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 73 yeni tanılı olgunun arasından 30' unun (%41) DKA tablosunda (pH< 7,36) olduğu bildirilmiştir (86).

Macaristan' daki veriler, bizim elde ettiklerimize nispeten daha yakındır .Hastaların %86'sında ketosis görülmüş, bunların da %40'ına insülin infüzyonu uygulanmıştır (13). Yaş, geliş kan glukoz değeri , ketozis, klinik durumun ağırlığı ,prodrom süresi ile ilgili ilişki saptanamamıştır. Prodrom süresi vakaların % 80'inde 2 aydan daha kısadır; %17'sinde de 2-4 ay sürelidir. Vakaların %2'sinde hiç semptom bildirilmemiştir (92).

EURODIAB ACE Study Group tarafından 15 milyonluk popülasyonu kapsayan tüm Avrupa içindeki 24 merkezde yeni tanı konulan 1260 olgunun özellikleri incelenmiştir. Hastaların % 96'sı poliüri ile başvurmuştur. Hastaların %25' inde prodrom süresi 2 haftadan daha kısadır ve 5 yaş altındakilerde bu oran daha da yüksektir. Diabetik ketoasidozla başvurma oranı ortalama %40 bulunmuştur ama çeşitli merkezlerden bildirilen oranlar %26-67 arasında değişmektedir (93).

Polonya'da 2000 yılı boyunca bir hastaneye başvuran 21 erkek ve 16 kız olgudan DKA olanların oranının %25 olduğu bildirilmiştir (35).

Almanya' dan bildirilen rakamlara göre DKA ile presentasyon oranı %26,3 bulunmuştur. Bu hastaların yaş ortalaması 7,9 ve kızlarda erkeklerden daha sık rastlanmıştır. 0- 4 yaş aralığındaki hastalarda birçok çalışmada olduğu gibi DKA oranı diğer yaş gruplarına oranla yüksek bulunmuştur (%36). 10 yıl süresince DKA oranları sabit kalmıştır. Ölüm meydana gelmemiştir. Kızlarda ve 5 yaşından küçük hastalarda anlamlı olarak DKA riskinin arttığı görülmüştür (38).

ABD'den bildirilen sonuçlar da Avrupa'nın gelişmiş ülkeleri ile paralel olarak: %28,4 oranında DKA tablosu ile başvurulduğunu göstermektedir. 2002-2003 yılları arasındaki 359 hastanın verileri incelenmiş ve sosyal güvencesi olmayan hastaların ve 4 yaşından küçük hastaların çok daha yüksek risk altında olduğu kanıtlanmıştır. Ek olarak bu gruptaki DKA tablosunun çok daha ağır olduğu ve hayati tehlikenin de yüksek olduğu saptanmıştır. Bu iki durum arasındaki farkın olası nedenleri üzerinde duran araştırmacılar bunu sosyal güvencesi olmayan hastaların tıbbi merkezlere daha geç başvurmasına bağlamaktadır (40).

Ortadoğu bölgesinden bildirilen DKA oranları nispeten daha yüksektir. Suudi Arabistan 'da 1992-2004 arasında yeni tanı konulan 311 olgu incelenmiştir. Bunların arasında DKA tablosu ile başvuranların oranı %55,3 (%58,7 kız ve %41,3 erkek). Bunların %84,9 'u hafif -orta asidozu olan hastalar iken sadece %15,1' inde ağır tipte DKA olduğu bildirilmiştir (41).

Finlandiya' da Komulainen ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı araştırmada 15 yaşın altındaki 745 hastanın verileri incelenmiş ve ilk tanı anında DKA tablosu işle başvuran hastaların rezidüel beta hücre fonksiyonlarının diğerlerine kıyasla daha az olduğu ortaya konulmuştur. Finlandiya 'da DKA ile başvurma oranı %20-74 arasında

değişmektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre 2 yaşından küçük ve 10 yaşından büyük çocuklar DKA açısından 2-10 yaşları arasındaki çocuklara kıyasla daha büyük risk altındadır. Ailenin düşük eğitim düzeyi de DKA ile başvurma oranını doğrudan pozitif yönde etkilemektedir (90).

İspanyadan bildirilen bir başka çalışmada DKA'un rezidüel beta hücre fonksiyonu üzerinde bağımsız bir negatif faktör olarak etki ettiği bildirilmiştir.Yaş ve DKA ile presentasyon metabolik kontrolü bağımsız olarak olumsuz etkilemektedir (63).

Almanya' da 31 pediatrik ünite ve bir diyabet merkezinden toplanan verilerle yapılan çalışmada 0-15 yaş arasındaki 2121 hastanın retrospektif incelemesi sonucunda DKA tablosu ile presentasyon oranı : %26,3 olarak bulunmuştur. DKA ,kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmüştür. DKA tablosu ile başvuran hastaların yaş ortalaması 7,9 iken en çok 0-4 yaş aralığındaki hastalarda rastlandığı bulunmuştur. DKA presentasyonu ile başvuran hastalarda daha kısa prodrom süresi olduğu saptanmıştır . Yine DKA vakalarının kış aylarında yaz aylarına kıyasla daha sık başvurduğu belirtilmiş ama anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (38).

Genel bir inanış olarak, tip 1 diyabette erken tanı konulmasının sadece hastanın kısa vadedeki iyilik haline değil, uzun dönemdeki metabolik kontrolüne de olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. İtalya'da klinik presentasyon ile rezidüel beta hücre sekresyonu ve uzun dönem metabolik kontrol arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan retrospektif çalışmada 66 diyabetik hasta incelenmiş ve hastalar klinik durumlarının ağırlığına göre gruplara ayrılmıştır. Rezidüel beta hücre sekresyonunu belirlemek için bazal C-peptid değerleri kullanılmıştır. Buna göre klinik prezantasyonun ağırlığı ile bazal C-peptid değeri arasında korelasyon bulunamamıştır. Bazal C-peptid sekresyonunu etkileyen faktörler: yaş, glikozile hemoglobin ve eksojen insulin ihtiyacı olmuştur. Diğer taraftan uzun dönemli metabolik kontrol üzerinde C-peptidin etkisi görülmemiştir. Özetle başlangıç anında hastanın nispeten iyi klinik tabloda olması uzun vadedeki metabolik kontrolün iyi olacağı anlamına gelmemektedir (95) .

Bizim çalışma grubumuzda incelenen ve iki yıllık metabolik takibi yapılan 94 hastanın %6,4'ü birinci yılda tekrar DKA tablosu le başvurdu. İkinci yıldaki relaps oranı %10,6 bulundu . Ortalama HbA1c değerleri birinci yılda 9,00 ikinci yılda 9,05 idi.

Avustralya'da 15 yıllık zaman dilimini kaplayan geniş çaplı araştırmada her bir hasta için tanıdan sonra yıllık DKA geçirme riski %1-10 olarak belirlenmiştir. Kız : erkek oranının 1,6:1,1 bulunduğu bu araştırmadaki ortalama HbA1c değeri ise daha yüksek saptanmıştır : %11,3 ± 2,1 (6).

İncelediğimiz 94 olgunun istatistiksel sonuçlarına göre: prodrom süresi ile HbA1c değerleri arasında orta dereceli anlamlı ilişki vardı. Yine prodrom süresi ile DKA relaps oranı arasında da hafif korelasyon saptandı. HbA1c değerleri ile DKA relaps sayısı arasında orta-hafif korelasyon saptadık. Tanı anında bakılan bazal C-peptid değerleri ile ilk iki yıldaki HbA1c düzeyleri ve DKA relaps oranı arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ketoasidoz süresi ile internasyon süresi arasında doğru orantılı ilişki saptandı. C-peptid ve insülin değerlerinin birbiri ile korele olduğu görüldü .

Çalışmanın amacına uygun olarak prodrom süresinin rezidüel beta hücre fonksiyonu ve ilk iki yılda hastalığın metabolik kontrolü üzerindeki etkisini ölçmek için ilk başvuru anında tümünün bazal C-peptid değeri belirlendi. Tüm hastalar üçer aylık aralarla çağırıldı ve düzenli olarak HbA1c düzeylerine bakıldı. Yapılan araştırmalarda glikozile hemoglobinin (Hb A1c) 2 ila 3 aylık döneme ait kan şekeri düzeylerinin gösterilmesinde ideal bir belirteç olduğu gösterilmiştir (96-100).

Tip 1 diyabetes mellitusta, C-peptid düzeyi eksojen insülinde etkilenmediğinden rezidüel beta hücre aktivitesinin göstergesi olarak güvenle kullanılmaktadır (101-103).

İtalya 'da 2005 yılında yapılan çalışmada rezidüel insülin sekresyonu ile tanı yaşı ve HLA genotip değişkenleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Yüksek riskli genotip pozitifliği ile tanıda düşük C-peptid düzeyleri bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Tanı konma yaşı ile C-peptid düzeyi arasında pozitif ilişki saptanırken, tanı konulan yaş ile insülin ihtiyacı arasında negatif bir ilişki vardır. Yaş ile HLA genotipleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bulunmuştur. Tip 1 diyabetes mellitus açısından riskli olan HLA genotiplerinin daha küçük yaşlarda pozitif olduğu görülmüştür. Bununla beraber 5 yaştan küçük hastalarda birinci yıldaki rezidüel C-peptid sekresyonunun anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Yaş arttıkça yüksek riskli genotip pozitifliği azaldığı saptanmıştır En düşük C-peptid düzeylerine yüksek riskli HLA genotipini taşıyan hastalarda rastlanmıştır (104) .

Yaptığımız çalışma retrospektif olduğundan, sadece bazal C-peptid ve insülin değerleri belirlenerek anlamlı ilişki arandı.

1990 yılında yapılan prospektif çalışma ile tanıdan sonraki ilk yılda rezidüel beta hücre fonksiyonunu belirleyen faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada başvuru anındaki klinik özelliklerden sadece yaş ile endojen C-peptid üretimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yaşça büyük çocuklarda tanıdan sonra ölçülen C-peptid değerleri diğerlerine oranla daha yüksek saptanmıştır. C-peptid değerleri ile cinsiyet, prodrom süresi, ketoasidoz derecesi, başlangıç kan şeker düzeyi, insülin dozu arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (105).

2003 yılında çeşitli çalışmaların derlenmesi ile varılan sonuçlara göre başlangıç C-peptid değerlerinin iyi olması, optimal metabolik kontrol sağlanamayan hastaları hızlı beta hücre kaybından ve ilerideki komplikasyonlardan korumadığı gösterilmiştir (106).

Yine aynı makalede belirtilen sonuçlara göre, DKA tablosunda başvuran hastalar, daha düşük C-peptid değerine, yüksek HbA1c değerlerine sahip ve daha yüksek insülin dozları kullanıyorlar. Ancak tam tersine hafif bir klinik tablo ile başvuru da uzun dönemde beta hücre fonksiyonlarının daha iyi olmasını sağlamaz (106).

2003 yılında yayınlanan çalışmada C-peptid sekresyonu iyi olan hastalarda hipoglisemi komplikasyonuna daha az rastlandığı tespit edilmiştir (74).

1998 yılında İtalya'daki bir çalışmada yaş ile C-peptid sekresyonu arasında birebir ilişki saptanmıştır. Tanıdan sonraki bir yıl boyunca bakılan rezidüel C-peptid sekresyonunun 5 yaş altındaki hastalarda anlamlı olarak az saptandığı belirtilmiştir. Yine düşük pH değeri ile başvuran hastalarda da C-peptid düzeylerinin ilk 3 ay boyunca düşük olduğu gözlenmiştir (107).

Yaptığımız çalışmanın bir benzeri olarak Kanada'da yapılan araştırmada klinik presantasyonun ağırlık derecesi, cinsiyet, yaş, HLA tipi ve otoantikör pozitifliğinin rezidüel insülin sekresyonu üzerindeki etkisini belirlemek amacı ile 3 yıl boyunca C-peptid düzeyleri prospektif olarak incelenmiştir. C-peptid sekresyonu devam eden ve etmeyen hastaların HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşılık erken yaşta başlangıç, erkek cinsiyet, yüksek ICA düzeyleri, klinik

prezantasyonda ağır metabolik dekompanseasyon olması ve prodrom süresinin kısa olması halinde C-peptid sekresyonunun kaybolma sürecinin hızlandığı kanıtlanmıştır (108).

Çalışmaya dahil ettiğimiz 94 hasta arasından yeniden DKA tablosu ile başvurma oranları 1. yılda % 6,4 ve ikinci yılda %10,6 olarak kaydedildi.

DKA dışındaki nedenlerle hastaneye yatırılanların oranı %22,3 bulundu. Bunlardan %8,5'i hipoglisemi, %1,1'i hiperglisemi, %12,8'i ise regülasyon bozukluğu nedeni ile yatırılmıştır. Avrupa ülkelerinden de benzer sonuçlar bildirilmiştir (109,110). Farklı olarak İtalya' da hipoglisemi oranı daha yüksek bildirilmiştir (111). Kaydedilen hiperglisemi tanısının nispeten az olması, hastalarda tek başına glukoz yüksekliğinden çok düzensiz olmasının hastaneye yatışta rol oynadığını göstermektedir. Komplikasyonsuz birarada görüldüğü hiperglisemilerde rahatlıkla insülin doz ayarlaması yapılabilirken, çok düşük ve çok yüksek düzeylerin durumlarda hastanede izleme gereği duyulmuştur. Bu tür regülasyon bozukluğu olan hastalarda glargin insülin tedavisine geçilmiştir.

Hollanda'da 1980-1991 döneminde hastaneye yatırılan 0-19 yaş grubundaki hastaların verileri incelenmiştir. Diyabet hastalığına bağlı internasyon oranları %30 azalmış. Hastanede kalış süreleri de buna paralel olarak azalmıştır. Gitgide artan hastalık insidansına rağmen hastaneye yatış oranı ve süresindeki azalma iyi metabolik takip, eğitilmiş ve deneyimli sağlık personeli ile mümkün olmuştur (60).

Tailand'da 1996 yılında pediatrik endokrinologlar, diyetisyen, psikolog, hemşireler, bilim adamları ve gönüllülerden oluşan multidisipliner bir ekip oluşturulduktan sonra elde edilen metabolik veriler önceki yıllara göre karşılaştırılmış. Buna göre ortalama hastanede yatış süresinin anlamlı olarak azaldığı (36,4 gün iken 17,63 güne gerilemiş) ve tekrar hastaneye yatanların oranının da %17,8'den %4'lere kadar gerilediği görülmüştür. Yine HbA1c düzeylerinin de anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Bu çalışma ile gelişmemiş ülkelerde de en önemli faktörün sağlık personelinin eğitilmiş olmasının ve ekip çalışması olduğu gösterilmiştir (112).

Hernekadar eğitilmiş ve organize sağlık hizmetinin kritik önemi bulursa da hasta ile ilgili faktörler de diyabet kontrolünde belirleyici olmaktadır. Etnik gruplar arasında dahi fark olabileceği gösterilmiştir (113).

ABD’de 8443 diyabetik ketoasidoz tanılı hasta ve 123 tip 1 diyabetes mellitus tanılı hasta incelenmiştir. Beyaz ırktan olmayan ve geliri düşük ailelerin çocuğu olan hastaların hastaneye yatırılma oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (114).

Tip 1 diyabet, yapılan birçok çalışmaya rağmen, ortaya çıkış nedeni kesin olarak aydınlatılamamıştır. Genetik eğilim, çevresel faktörler ve olasılıkla enfeksiyon ajanlarının biraraya gelmesi ile multifaktöriyel etkilerle duyarlı kişilerde hastalık ortaya çıkar. Otoimmün hastalıklarla ilişkilidir, aynı zamanda tip 1 diyabetin kendisi de otoimmün bir hastalıktır ve kanda yüksek oranda otoantikörler tesbit edilebilmektedir.

Dünyada hastalık insidansının progresif artış göstermesi nedeni ile jüvenil diyabetin önemi artmıştır ve olasılıkla da yeni yaşam biçiminin insanlığa getirdiği bir sonuçtur. Anne sütünün ve doğal beslenme tarzının insan organizmasını birçok hastalıklardan koruyucu özellikte olduğu giderek daha fazla anlaşılmaktadır.

Diabetik ketoasidoz, tip 1 diyabetin ölümcül de olabilen en önemli komplikasyonudur. Neyse ki dünya çapında elde edilen veriler bu tablonun sıklığının geçen on yıllara göre azaldığını göstermektedir. Ancak DKA’ un başarı ile tedavisi bilgili ve donanımlı sağlık ekibi ile mümkün olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ciddi bir sağlık programı ve multidisipliner ekip çalışması ile DKA morbiditesi asgari düzeylere indirilmiştir. Ancak ülkemizde sağlıklı veri olmamakla birlikte DKA tanı ve tedavisi hala önemli bir sorundur.

Ünitemiz, bu konuda hizmet veren sayılı referans merkezlerindendir. Yeni tanı konulan hastaların çoğu, DKA tablosunda tarafımıza başvurumaktadırlar (85).

Yaptığımız çalışmada yeni tanı konulan ve DKA tablosunda başvuran hastaların ilk geliş anındaki klinik ve laboratuvar özelliklerinin birinci ve ikinci yıldaki metabolik göstergelere ve hastalığın prognozu üzerinde etkili olup olmadığını araştırdık.

Elde ettiğimiz bulgulara göre, hastaların yakınmaları ve başvuru özelliklerinin dünyadaki başka merkezlerden bildirilen verilerle benzer özellikler taşıdığını gördük (tablo 4).

Bazı çalışmalarda mevsimsel ilişki bildirilmekle beraber, bizim hasta grubumuzda istatistiksel olarak anlamlı bir mevsimsel baskınlık yoktu. Yine de hastalarımızın çoğu sonbahar aylarında tanı almıştır. (tablo 3).

Hastaların başvuru anındaki kan glukoz düzeyi, asidozun ağırlığı ile bazal C-peptid ve insülin değerleri ve ilk iki yıldaki HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık.

Çalışmamızda araştırdığımız en önemli parametre prodrom süresi idi. Küçük yaştaki çocuklarda prodrom süresi daha kısa bulundu. Yaş küçüldükçe bulguların daha kısa sürede ortaya çıktığı belirlendi.

Prodrom süresi uzun olan hastalarda, birinci ve ikinci yıldaki glikozile hemoglobin değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Yine daha az anlamlı olmak üzere prodrom süresinin uzunluğunun tekrar DKA nedeni ile hastaneye yatırılma oranı arasında hafif ilişki olduğu görüldü.

ÖZET

Çalışmamızda Diyabetik ketoasidoz tablosu ile başlayan tip diyabetli 94 hastanın verilerini inceleyerek başvuru anındaki klinik ve laboratuvar özelliklerinin ilk iki yıldaki metabolik parametreler üzerindeki etkisini araştırdık .

Araştırma grubuna dahil edilen 94 hastanın hepsinin asidozu , ketonürisi ve hiperglisemisi mevcuttu. Geliş anında C-peptid, insülin ve HbA1c değerleri belirlendi. İlk tedavisi yapıldıktan sonra eğitim verilerek Pediatrik Endokrinoloji polikliniğinde izleme alındı. 3' er aylık aralarla klinik ve laboratuvar kontrolleri yapıldı.

İncelediğimiz 94 olgunun %53,2'si erkek , %46,8'i de kızdı. Cinsiyet bakımından anlamlı bir fark yoktu.

Başvuru yakınmaları incelendiğinde en sık poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, kilo kaybı,halsizlik belirtileri saptandı.

Başlangıç anındaki ve iki yıllık izlem sonucundaki veriler karşılaştırılarak korelasyon bakıldı:

Prodrom süresinin uzunluğu ile 1.yıl HbA1c değerleri arasında orta dereceli korelasyon saptanırken, 2.yıldaki HbA1c değerleri ile hafif korelasyon olduğu görüldü. Yine prodrom süresinin uzunluğu ile 1 yıldaki DKA nedenli hastaneye yatış sayısı arasında hafif korelasyon saptandı.

Olguların HbA1c değerleri ile DKA nedenli yatış oranı arasında 1.yıl için orta dereceli korelasyon varken, 2.yıl için hafif dereceli korelasyon saptandı.

Bazal C- peptid düzeyi ile HbA1c değerleri ve DKA nedenli hastaneye yatış oranları arasında ilişki bulunamadı.

Ketoasidoz süresi ile hastaneye yatış süresi arasında anlamlı olarak doğru orantılı ilişki bulundu.

Geliş anında bakılan kan glukoz değerinin bakılan parametrelerin hiçbirinde etkisi yoktu.

Prodrom süresi üç gruba ayrılacak şekilde sınıflandırıldıktan sonra Spearman korelasyon analizi ile tekrar analiz edildi. Buna göre yaş arttıkça prodrom süresinin de uzadığı saptandı. İki parametre arasında Spearman korelasyon analizine göre hafif korelasyon saptandı.

Prodrom süresi ile hastanede yatış süresi arasında hafif olarak ters ilişki saptandı.

Spearman analizine göre prodrom süresi ile bazal c-peptid düzeyi arasında ilişkiye rastlanmazken , insülinle ters orantılı ilişki olduğu görüldü.

Yaşla bazal C-peptid düzeyi arasında hafif korelasyon saptandı.

HbA1c değerleri ile DKA nedeni ile hastaneye yeniden yatış oranı arasında anlamlı ilişki vardı.

Bazal C-peptid düzeyi ile yaş arasında hafif korelasyon bulundu.

Olgular prodrom sürelerine göre gruplara ayrıldıktan sonra mevsimsel dağılım araştırıldı, ancak anlamlı bir fark bulunmadı.

KAYNAKLAR

- 1 : Lifshitz F Pediatric Endocrinology Fourth edition University of Miami School of Medicine 2003 (5) – 25/27: 611 - 680
- 2: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ. Rudolph 's Pediatric's textbook 21'st edition University of California 2002 24 - 10
- 3: Özalp İ, Tuncer M, Çocuklarda diyabetes mellitus Katkı Pediatri Dergisi .Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayını 1997 ; 18 : 1-48
- 4: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 16. edition Philadelphia 2000 : (25) – 6 ; 1767 - 1792
- 5: Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JI ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents Arch Dis Child 2004 ; 89 : 188 – 194
- 6: Thao P Bui, George A Werther and Fergus J Cameron . Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15 year experience. Pediatric Diabetes 2002 : 3 : 82 – 88
- 7: Vivian EM Type 2 diabetes in children and adolescents -- the next epidemic ? Curr Med Res Opin. 2006 Feb ; 22 (2) : 297 – 306
- 8: Tubiana – Rufi N . Diagnosis of diabetes mellitus in children .Rev Prat . 1996 1 ; 46 (5) : 552 – 5
- 9: Giuffrida FM , Reis AF . Genetic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young . Diabetes Obes Metab ; 2005 Jul ; 7 (4) : 318 – 26
- 10: Schnyder S, Mullis PE, Ellard S, Hattersley AT, Fluck CE. Genetic testing for glukokinase mutations in clinically selected patients with MOD: a worthwhile investment . Swiss Med Wkly .2005 Jun 11 ; 135 (23 – 24) 352 – 6

11: Burden AC, Hearnshaw JR, Swift PG Childhood diabetes mellitus: an increasing incidence . *Diabet Med*.1989 May-Jun;6(4):334-6

12: Wasmuth HE, H4ess G, Viergutz C, Henrichs HR, Martin S, Kolb H. Non specific viral infections as possible synchronising events of the manifestations of type diabetes . *Diabetes Metab Rews Rev* . 2000 ; 16 (3) : 177 – 8

13: Roivainen M . Enteroviruses : New findings on the role of enteroviruses in type 1 diabetes . *Int J Biochem Cell Biol* . 2006 ; 38 (5 – 6) : 721 – 5

14: Viscari H, Ludvigsson J, Uibo R, Salur L, Marcuilionyte D, Hermann R, Soltesz G, Fuchtenbusch M, Ziegler AG, Kondrashova A, Romanov A, Kaplan B, Laron Z, Koskela P, Vesikari t, Huhtala H, Knip M, Hyoty . Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies : time trends and geographical variation .*Diabetologia* .2005; 48 (7): 1280 – 7.

15: Cabrera – Rode E, Sarmiento L, Molina G, Perez C, Arranz C, Galvan JA, Prieto M, Barrios J, Palomera R. Fonseca M, Mas P, Diaz – Diaz O, Diaz – Horta O. Islett cell related antibodies and type 1 diabetes associated with echovirus 30 epidemic : a case report . *J Med Virol* . 2005 ; 76 (3) : 373 – 7 .

16: Hyoty H , Hiltunen M , Knip M , Laakkonen M, Vahasalo P, Karjalainen J, Koskela P, Roivainen M, Leinikki P ,Hovi T , et al . A prospective study of the role of coxackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM .*Childhood Diabetes in Finland Study Group* . *Diabetes* 1995 ; 44 (6): 652-7

17: PA Mc Kinney on behalf of the EURODIAB Seasonality of Birth Group . Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European regions . *Diabetologia* 2001 -44 – Suppl 3 : B 67 – B 74

18: Levy – Marchall – C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe – The EURODIAB ACE Study Group . *Diabetologia* 1993 : 36 (7); 823 – 30

19: Roche EF, Lewy H, Hoey HM, Laron Z. Differences between males and females in the seasonality of birth and month of clinical onset of disease in children with type 1 diabetes mellitus in Ireland . *J Pediatr Endocrinol Metab* .2003 ; 16 (5) : 779 – 82

- 20: Karvonen M, Tuomilehto J, Virtala E, Pitkaniemi J, Reunanen A, Tuomilehto – wolf E, Akerblom HK . Seasonality in the clinical onset insulin – dependent diabetes mellitus in Finnish children . Childhood Diabetes in Finland Study Group . Am J Epidemiol. 1996 15; 143 (2) : 167 – 76
- 21: Gonzales de Pijem L, Cintron CJ, Carrion F, Aguilo F. Incidence of insulin dependent diabetes mellitus in Puerto Rico: The university pediatric hospital experience. P R Health Scie J 1986 ; 5 (3) : 119 – 22
- 22: Laron Z, Lewy H, Wilderman I, Casu A Willis J, Redondo MJ, Libman I, White N , Craig M. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogenous populations . Isr Med assoc J . 2005; 7 (6): 381 – 4
- 23: Karvonen M, Jantti V, Muntoni S, Stabilini M, Stabilini L, Tuomilehto J . Comparison of the seasonal pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia . Diabetes care 1998 21: (7) : 1101-9
- 24: Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC . The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. Diabetes Care. 2005; 28 (9) : 2170-5
- 25: Emery LM, Babu S, Bugawan TL, Norris JM, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Newborn HLA -DR , DQ genotype screening: age and ethnicity specific type 1 diabetes risk estimates . Pediatr Diabetes 2005 ; 6 (3) : 136-44
- 26: Knip M, Akerblom HK . Early nutrition and later diabetes risk . Adv. Exp Med Biol . 2005 ; 569 : 142 – 50
- 27: Malcova H, Sumnik Z, Drevinek P, Venhacova J, Lebl J, Cinek O. Absence of breast feeding is associated with the risk of type 1 diabetes : a case – control study in a population with rapidly increasing incidence. Eur J Pediatr . 2006; 165 (2): 114 – 9
- 28: Zamaklar M, Jotic A, Lalic N, Lalic K, Rajkovich N, Milicic T . Relation between course of disease in type 1 diabetes and islett cell antibodies . Ann N Y Acad Sci . 2002; 958 : 251-3

29: Zanone MM; Catalfamo E, Pietropaolo SL, Rabbone I, Sacchetti C, Cerutti F, Trucco M, Cavallo-Perin P. Glutamic acid dekarboxylase and ICA 512/IA-2 autoantibodies as disease markers and relationship to residual beta cell function and glycemic control in young type 1 diabetic patients . *Metabolism* .2003; 52 (1) : 25-9

30: Schlosser M , Koczwara K , Kenk H, Strebelow M, Rjasanowski J, Wassmuth R, Achenbach P, Ziegler AG, Bonifacio E . In insulin autoantibody – positive children from the general population , antibody affinity identifies those at high and low risk . *Diabetologia* 2005 ; 48 (9) : 1830 – 2

31: Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H . Clinical presentation of type 1 diabetes .*Pediatric Diabetes* 2005 : 6: 75 – 78

32: Samuelson U, Stenhammar L . Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south – east region of Sweden . *Diabetes Res Clin Practice* 68 2005 : 49 – 55

33: Cepedano Dans A, Barreiro Conde J, Pombo Arias M . Incidence and clinical manifestations at onset of type 1 diabetes mellitus in Galicia . *Ann Pediatr* 2005; 62 (2) : 123 – 7

34: Van Wouwe JP, Matiazzo GF, el Mokadem N, Reeser HM, Hirasing HA . The incidence and initial symptoms of diabetes mellitus type 1 in 0 – 14 year olds in the Netherlands . *Ned Tijdschr Geneesk* . 2004 11; 148 (37) : 1824 – 9

35: Jasinski D, Pilecki O, Robak – Kontna K,Zbikowska – Bojko M. Analysis of type 1 diabetes mellitus symptoms at admission to hospital .*Endokrynol Diabetol* 2003; 9 (2): 83-7

36: Lo FS, Yang MH, Chang LY,Ou YC, Van YH . Clinical features of type 1 diabetic children at initial diagnosis . *Acta pediatr Taiwan* 2004 ; 45 (4) : 218 – 23

37: Roche EF;Menon A, Gill D, Hoey H .Clinical presentation of type 1 diabetes . *Pediatr Diabetes* 2005 ; 6 (2) : 75 – 8

- 38: Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB . Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children – frequency and clinical presentation . *Pediatr Diabetes* . 2003 ; 4 (2) : 77 – 81
- 39: Aqus MS, Wolfsdorf JI . Diabetic ketoacidosis in children . *Pediatr Clin North Am* . 2005; 52 (4) : 1147 – 63
- 40: Maniatis AK, Goehrig SH, Gao D, Rewers A, Walravens P, Klingensmith GJ. Increased incidence and severity of diabetic ketoacidosis among uninsured children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus . *Pediatr Diabetes* . 2005 ; 6 (2) : 79 – 83
- 41: Habib HS . Frequency and clinical characteristics of ketoacidosis at onset of childhood type 1 diabetes in Northwest Saudi Arabia . *Saudi Med J* . 2005; 26 (12) : 1936 – 9
- 42: Basso A, Dalla Paola L, Erle G, Nacamulli D, Armanini D. Hyperosmolar nonketotic coma at the onset of type 1 diabetes in a child . *J Endocrinol Invest* . 1997; 20 (4) : 237 – 9
- 43: Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Diabetic ketoacidosis in children : the problems continue . *Pediatr Diab* 2005; 6 : 67 – 68
- 44: Muir AB, Quisling RG, Yang MC, Rosenbloom AL . Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis : natural history , radiographic findings and early identification. *Pediatr Diab* 2005 6 (2); 67-68
- 45: Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D . Population – based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis . *J Pediatr* 2005; 146 (5) : 688 – 92
- 46: Glaser NS, Wootton – Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Diaculo J, Neely EK, Barnes P, Bottomly J, Kuppermann N . Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis . *J Pediatr* . 2004; 145 (2) : 164 – 71
- 47: Brown TB . Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis : is treatment a factor ? *Emerg Med J* 2004 ; 21 : 141 – 144

48: Muir A . Do Doctors cause or prevent cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis . *Pediatr Diab* 2000 :1 : 209 – 216

49: Sayama K, Imagawa A, Okita K, Uno S, Moriwaki M, Kozawa J, Iwahashi H, Yamagata K, Tamura S, Matsuzawa Y, Hanafusa T, Miyagawa J, Shimomura I . Pancreatic beta and alpha cells are both decreased in patients with fulminant type 1 diabetes : a morphometrical assessment . *Diabetologia* 200 ; 48 (8) : 1560 – 4

50: Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM . The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT / EDIC) Study . *Diabetes* 2006; 55 (12): 3556 – 65

51: Weinzimer SA, Doyle EA, Tamborlane WV Jr . Disease Management in the young diabetic patient : glucose monitoring , coping skills, and treatment strategies . *Clin Pediatr (Phila)* . 2005; 44 (5) : 393 – 403 .

52: Tan SH , Monitoring of diabetes in children . *Indian J Pediatr* . 1989 ; 56 Suppl 1: s 57 – 62

53: Challener J, Davies S . Audit of Care of newly diagnosed children with diabetes mellitus in east Anglia . *Diabet Med* . 1997; 14 (9) : 792 – 7

54: Cardwell CR, Paterson CC, Allen M, Carson DJ, . Diabetes Care provision and glycemic control in Northern Ireland : a UK regional audit. *Arch Dis Child* . 2005; (5): 468-73 .

55: Anderson BJ, Vangsness L, Conell A, Butler D, Goebel – Fabbri A, Laffel LM . Family conflict , adherence , and glycemic control in youth With short duration type 1 diabetes . *Diabetes Med* . 2002 ; 19 (8): 635 – 42 .

56: 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

- 57: Sperling MA . Outpatient management of diabetes mellitus . *Pediatr Clin North Am* . 1987 ; 34 (4) : 919 – 34
- 58: Hoffman RP . Practical management of type 1 diabetes mellitus in adolescent patients : challenges and goals . *Treat Endocrinol* . 2004 ; 3 (1) : 27 – 39
- 59: Haller MJ, Stalvey MS, Silverstein JH . Predictors of control of diabetes : monitoring may be the key . *J Pediatr* . 2004 ; 144 (5) : 660 – 1
- 60: Mc Evilly A, Kirk J . Twenty years of a multidisciplinary paediatric diabetes home care unit . *Arch Dis Child* . 2005 ; 90 (4) : 342 – 5
- 61: Bober E, Dundar B, Buyukgebiz A . Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents . *J Pediatr Endocrinol Metab* . 2001 ; 14 (4) : 435 – 41
- 62: Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, Messina MF, Ruggeri C, Arrigo T, De Luca F . Two year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin – dependent diabetes mellitus : the key role of age at diagnosis . *Diabet Nutr Metab* . 2002 ; 15 (4) : 246 – 51
- 63: Bonfanti R, Bognetti E, Meschi F, Brunelli A, Riva MC, Pastore MR, Calori G, Chiumello G. Residual beta cell function and spontaneous clinical remission in type 1 diabetes mellitus : the role of puberty . *Acta Diabetol* . 1998 ; 35 (2) : 91 – 5
- 64: Barrio Castelanos R . Long – acting insulin analogues (insulin glargine or detemir) and continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of type 1 diabetes mellitus the pediatric population . *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 ; 18 Suppl 1 : 1173 – 9
- 65: Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, Mc Girk TS, Haymond MW. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. 2005; 7 (6) : 876 – 84

- 66: Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, Hamman RF, Klingensmith G . Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes . JAMA 2002 15; 287 (19) : 2511 – 8
- 67: Ryan C, Gurtunca N, Becker D, Hypoglycemia : a complication of diabetes therapy in children . Pediatr Clin North Am . 2005; 52 (6) : 1705 – 33
- 68: Bober E , Buyukgebiz A, Verrotti A, Chiarelli F. Hypoglycemia, hypoglycemia unawareness and counterregulation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab . 2005 ; 18 (9) : 831 – 41
- 69: Gomis R, Esmatjes E . Asymptomatic hypoglycemia: identification and impact . Diabetes Metab Res Rev. 2004; 20 Suppl 2 : s 47 – 9
- 70: 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
- 71: Davis S, Alonso MD . Hypoglycemia as a barrier to glycemic control . J Diabetes Complications . 2004 Jan ; 18 (1) : 60 – 8
- 72: Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, Mauras N, Buckingham BA . The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes . Diabetes Care 2006; 29 (1) : 20 – 5
- 73: Carroll MF, Schade DS The Dawn phenomenon revisited : implications for diabetes therapy Endocr Pract 2005; 11 (1) : 55 – 64
- 74: 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
- 75: Laura Gomez RE, Morales- Perez FM, Arroyo- Diez FJ, Barquero-Romero J. Incidence of type 1 diabetes in children in Caceres , Spain , during 1988 – 1999 . Diabetes Res Clin Pract 2005 ; 69 (2) :169 – 74

76: Swensson J, Carstensen B, Mortensen HB, Borch – Johnsen K . Early childhood risk factors associated with type 1 diabetes – is gender important ? Eur J Epidemiol. 2005 (5): 429-34

77: Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viscari H, Vesicari T, Ilonen J, Knip M, Hyoty H . A six- fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland Ann Med . 2005 ; 37 (1) : 67 – 72

78: Levy – Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Collignon A, Garros B, Schleret Y, Czernichow P . Incidence of juvenile type 1 diabetes mellitus in France . Diabetologia . 1990 ; 33 (8) : 465 – 9

79: Cinek O, Sumnik Z, Vavrinec J . Childhood diabetes in the Chec republic : a steady increase in incidence . Cas Lek Cesk . 2005 ; 144 (4) : 266 – 71 ;

80: Taplin CE, Craig ME, Lloyd M, Crock P, Silink M, Howard NJ . The rising incidence of childhood type 1 diabetes in New South Wales , 1990 – 2002 . Med J Aust . 2005; 183 (5) : 243 – 6

81: Campbell – Stokes PL, Taylor BJ . Prospective incidence study of diabetes mellitus in New Zealand children aged 0 to 14 years . Diabetologia 2005 ; 48 (4) : 643 – 8

82: Patterson CC, Thorogood M, Smith PG, Heasman MA, Clarke JA, Mann JI . Epidemiology of type 1 diabetes in Scotland 1968 – 1976 . Diabetologia 1983 ; 24(4): 238-43

83: Kida K, Mimura G, Ito T, Murakami K, Ashkenazi I, Laron Z . Incidence of type 1 diabetes mellitus in children aged 0 – 14 in Japan , 1986 – 1990 . Diabet Med . 2000; 17 (1) : 59 – 63

84: Pocecco M, Nassimbeni G Distribution of new cases of IDDM by age ,sex, seasonality, and clinical characteristics at onset in youngsters from the Friuli Venezia region. Pediatr Med Chir . 1993 ; 15 (5) : 489 – 92

85: Günöz H, Oraltay İşgüven P and National working group for child and adolescent diabetics Diabetes, Nutrition and metabolism 1999 . 12 (3) 23

- 86: Cadario F, Vercelotti A, Trada M, Zaffaroni M, Rapa A, Iafusco D et al . Younger age at diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children of immigrated families born in Italy. J Endocrinol Invest . 2004 ; 27 (10) 913 – 8
- 87: Moalem S, Storey KB, Percy ME, Peros MC, Perl DP . The sweet thing about type 1 diabetes : a cryoprotective evolutionary adaptation. Med Hypotheses 2005 ; 65 (1) : 8 – 16
- 88: Gül A, Adal E . SB İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Tip 1 diyabetes mellituslu Çocuk ve adolesan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi Uzmanlık tezi -2006
- 89: Betts PR, Logatchov M, Volkov I, Murphy H, Dombrowskaya N, Borzikh S, Ivanova I, Twyman S, Vartan J. An assessment of pediatric diabetes care in three centers in Russia and in Southampton , UK . Diabet Med 1999 ; 16 (9) : 772-8
- 90: Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK . Ketoacidosis at the diagnosis of IDDM is related to poor residual beta cell function . Dis Child 1996; 75 : 410 – 415
- 91: Jackson W, Hofman PL, Robinson EM, Elliot RB, Pilcher CC, Cutfield WS The changing presentation of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus . Pediatr Diabetes . 2001 ; 2 (4) : 154-9
- 92: Soltezs G . IDDM in Hungarian children : population – based clinical characteristic and their possible implication for diabetic health care Padiatr Padol . 1992 ; 27 (3) : 63 – 6
- 93: Levy – Marchal C, Patterson CC, Green A . Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children : the EURODIAB Study. Diabetologia . 2001 ; 44 Suppl 3 : B75 – 80
- 94: Fernandez Castaner M, Montana E, Camps I, Biarnes J, Merino JF, Escriba JM, Nacher V, Rosel P, Soler J . Ketoacidosis at diagnosis is predictive of lower residual beta cell function and poor metabolic control in type 1 diabetes . Diabetes Metab . 1996 ; 22 (5) : 349 – 55

- 95: Salardi S, Zucchini S, Cicognani A, Corbelli E, Santoni R, Ragni L , Elleri D, Cacciari E . The Severity of clinical presentation of type 1 diabetes in children does not significantly influence the pattern of residual beta cell function and long- term metabolic control . *Pediatr Diabetes* 2003 : 4: 4 – 9
- 96: Glaser N Pediatric diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state . *Pediatr Clin North Am* 2005 ; 52 (6) : 1611-35
- 97: Essais O, Sandi M, Ziadi M, Yahyaoui R, Machghoul S,Zidi B HbA1c in the monitoring of type 1 diabetic patients . *Tunis Med* 2004; 82 (5): 420 – 4
- 98: Brewer KW, Chase HP ,Owen S, Garg SK . Slicing the pie Correlating HbA1c values with average blood glucose values in a pie chart form . *Diabetes Care* . 1998 ; 21 (2): 209 – 12
- 99: Alemzadeh R, Loppnow C, Parton E, Kirby M . Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus . *Diabetes Technol Ther*. 2003 ; 5 (2) : 167 –73
- 100: Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR,England JD,Tennil A,Goldstein DE . Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the DCCT *Diabetes Care* 2002 25(2): 275-8
- 101: Gandullia E, Bonioli E, Monteverde R, La Fauci MF, Lattiere M, Augeri C,De Grandi R, Chiossi M, Alpighiani MG. Significance of the evaluation of c- peptide in children with type 1 diabetes mellitus *Pediatr Med Chir* 1986; 687 – 9
- 102: Canivet B, Harter M, Viot G, Balarac N, Krebs BP. Residual beta cell function in IDDM: evaluation by circadian determination of c- peptide immunoreactivity . *J Endocrinol Invest* 1980; 3 (2) : 107 – 11
- 103: Faber OK, Binder C . C- peptide : an index of insulin secretion . *Diabetes Metab Rev* . 1986; 2 (3- 4) : 331- 45
- 104: Petrone A, Galgani A, Spoletini M, Alemanno I, Di Cola S, Bassotti G et al . Residual insulin secretion at diagnosis of type 1 diabetes is independently associated

with both age of onset and HLA genotype . Diabetes Metab Res Rev 200 ; 21:271-275

105: Couper JJ, Hudson I , Werther GA, Warne GL, Court JM, Harrison LC . Factors predicting residual beta cell function in the first year after diagnosis of childhood type 1 diabetes . Diabet Res Clin Pract 1991 (11) : 9-16

106: Rosenbloom AL. The variable but inevitable loss of beta cells in overt type 1 diabetes . Pediatr Diabetes 2003; 4 : 1 – 3

107: Bonfanti R, Bazzigalluppi E, Calori G, Riva MC, Viscardi M, Boggetti E, Meschi F, Bosi E, Chiumello G, Bonifacio E . Parameters associated with residual insulin secretion during the first year of disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 1998; 15 (10): 844 – 50

108: Schiffrin A, Suissa S, Weitzner G, Poussier P, Lalla D . Factors predicting course of beta cell function in IDDM . Diabetes Care 1992; 15; (8) : 997 – 1001

109: Sutton DL, Grenacre P, Howard NJ, Cowell CT, Silink M . Patterns of hospitalisation in a paediatric diabetes clinic in Sydney . Diabetes Res Clin Pract 1989 6; 7 (4): 271 – 6

110: Curtis JR, To T, Cummings E, Daneman D Recent trends in hospitalisation for diabetic ketoacidosis in Ontario children . Diabetes Care . 2002 ; 25 (9) : 1591 – 6

111: Vanelli M, Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F. Nation-wide cross-sectional survey of 3560 children and adolescents with diabetes in Italy .J Endocrinol Invest 2005; 28 (8) : 692 – 9

112: Likitmaskul S, Wekawanich J, Wongarn R, Chaichaiwatanakul K, Kiattisakthave P, Nimkarn S, et al Intensive diabetes education program and multidisciplinary team approach in management of newly diagnosed type 1 diabetes mellitus : a greater patient benefit , experience at Siriraj hospital . J Med Assoc Thai . 2002 ; 85 Suppl 2 : s488 – 95

113: Tan SM, Shafiee Z, Wu LL, Rizal AM, Rey JM. Factors associated with control of type 1 diabetes in Malaysian adolescents and young adults . Int J Psychiatry Med . 2005; 35 (2) : 123 – 36

114:Keenan Ht , Foster CM, Bratton SL . Social Factors associated with prolonged hospitalisation among diabetic children Pediatrics : 2002 ; 109 (1) : 40 – 4

