



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN TANI
ANINDAKİ KETOASİDOZ SIKLIğI VE KETOASİDOZ
ŞİDDETİNİN UZUN DÖNEM GLİSEMİK KONTROL İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Selime AKIN ER

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Konya, 2023



T.C. Slık Bilimleri Üniversitesi
Konya Slık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Konya ehir Hastanesi
ocuk Slığı ve Hastalıkları Kliniği

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN TANI
ANINDAKİ KETOASİDOZ SIKLIğI VE KETOASİDOZ
şİDDETİNİN UZUN DÖNEM GLİSEMİK KONTROL İLE
İLİşKİSİ

Dr. Selime AKIN ER

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muammer BÜYÜKİNAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Konya, 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca güler yüzü ve anlayışıyla mesleki tecrübelerini bize aktaran; tez çalışması döneminde yardımını ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer ve sevgili danışman hocam; Doç. Dr. Muammer BÜYÜKİNAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübelerini aktaran, vicdanı ve merhameti ile bize çocuk hekimliğini öğreten, bu meslekte şekillenmemizde büyük katkısı olan değerli hocalarıma ve yandal uzmanlarımıza,

Yoğun çalışma temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, keyifli vakit geçirdiğim kıymetli asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personelimize,

Beni bugünlere getiren, hayatımın her aşamasında uzakta olsalar da desteklerini esirgemeyen, emeklerini asla geri ödeyemeyeceğim canım anneme ve babama, iyi ki var dediğim kardeşlerime,

Varlıkları benim için çok değerli olan dostlarıma,

Sonsuz sabır ve anlayışla bana her konuda destek olan, varlığını hep yanımda hissettiğim, hayatımı güzelleştiren sevgili eşime,

Varlığı mutluluk kaynağım olan can parçam, boncuk gözlüm, biricik oğlum Ömer Asaf'a

Ve bu mesleği değerli kılan bütün çocuklara,

En içten dileklerimle sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Selime AKIN ER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etiyoloji	6
2.1.3.1. Genetik.....	7
2.1.3.2. Çevresel faktörler.....	8
2.1.3.3. Otoimmünite.....	9
2.1.4. Patofizyoloji.....	10
2.1.5. Klinik bulgular ve tanı.....	11
2.1.6. Tedavi.....	15
2.1.6.1. İnsülin tedavisi.....	15
2.1.6.2. İnsülin dışı ilaç tedavileri.....	18
2.1.6.3. Adacık hücre transplantasyonu.....	19
2.1.6.4. Beslenme ve egzersiz.....	20
2.1.7. Komplikasyonlar.....	21
2.1.7.1. Hipoglisemi.....	21
2.1.7.2. Uzun dönem komplikasyonları.....	22

2.1.8. Glisemik kontrolün değerlendirilmesi ve takip edilmesi.....	24
2.2. DİYABETİK KETOASİDOZ.....	25
2.2.1. Epidemiyoloji ve Risk faktörleri.....	26
2.2.2. Etyopatogenez.....	27
2.2.3. Klinik bulgular ve belirtiler.....	29
2.2.4. Tanı kriterleri ve sınıflandırma.....	31
2.2.5. Tedavi.....	31
2.2.5.1. Sıvı tedavisi.....	32
2.2.5.2. İnsülin tedavisi.....	32
2.2.5.3. Elektrolit replasmanı ve asidozun düzeltilmesi.....	33
3. MATERYAL – METOD.....	35
4. BULGULAR.....	38
4.1. SOSYO-DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	38
4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER.....	44
4.3. GRUP İÇİ ANALİZLER.....	52
4.4. KORELASYON ANALİZLERİ.....	65
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	78
7.KAYNAKLAR.....	80
ÖZGEÇMİŞ.....	89
EK-1 ETİK KURUL ONAY FORMU.....	90
EK-2 TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	91

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetes mellitusun sınıflandırılması.....	4
Tablo 2. Tip 1 diyabetes mellitusun gelişim evreleri.....	6
Tablo 3. Tip 1 diyabetes mellitusta genetik risk ve koruyucu faktörler.....	8
Tablo 4. Tip 1 diyabetes mellitusta otoantikörler ve tanı anında görülme sıklıkları.....	10
Tablo 5. Diyabetes mellitus tanısı için kriterler.....	13
Tablo 6. Tip 2 DM ve MODY ayırıcı tanısı.....	14
Tablo 7. İnsülin preparatlarının türleri ve subkutan uygulamadaki etki süreleri.....	17
Tablo 8. Diyabetik ketoasidozun etiyolojisi.....	27
Tablo 9. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	40
Tablo 10. Hastaların laboratuvar sonuçları ve dağılımları.....	41
Tablo 11. Hastaların HbA1c ve insülin doz değerleri ve dağılımları.....	41
Tablo 12. Hastaların ağırlık SDS ve boy SDS değerleri.....	42
Tablo 13. Hastaların başvuru şekline göre serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin dozlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 14. Hastaların DKA şiddetine göre HbA1c , ağırlık SDS, boy SDS ve insülin dozu seviyelerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 15. Hastaların eşlik eden sorun varlığına göre serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin dozu seviyelerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 16. Yaş gruplarına göre hastaların serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin tedavi dozlarının karşılaştırılması.....	48
Tablo 17. Diyabet otoantikör varlığına göre gruplara ayrılan hastalarda serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin tedavi dozlarının karşılaştırılması.....	49
Tablo 18. Serum C-peptid seviyelerine göre serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin tedavi dozlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 19. DKA olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırılması.....	51
Tablo 20. DKA'lı hastalarda asidoz şiddetine göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 21. Hastaların HbA1c seviyeleri ile diğer faktörlerin korelasyon analizleri.....	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Fizyolojik insülin salınımı.....	16
Şekil 2. Diyabetik ketoasidozun patofizyolojisi.....	29
Şekil 3. Hastaların tanı yaşı ve dağılımı.....	38
Şekil 4. Hastaların başvuru şekli ve dağılımları.....	39
Şekil 5. Hastalarda asidoz varlığı ve şiddetinin dağılımı.....	39
Şekil 6. Hastaların 5 yıl süresince değerlendirilen HbA1c seviyeleri.....	42
Şekil 7. Hastaların 5 yıllık izlemlerindeki ağırlık SDS değerleri.....	43
Şekil 8. Hastaların 5 yıllık izlemlerindeki boy SDS değerleri.....	43
Şekil 9. Hastaların başvuru şekline göre serum HbA1c seviyelerinin dağılımı.....	45
Şekil 10. Serum HbA1c seviyelerinin hastaların başvuru şekillerine göre grup içindeki değişimleri.....	54
Şekil 11. İnsülin dozlarının hastaların başvuru şekillerine göre grup içindeki değişimleri.....	55
Şekil 12. Hastaların başvuru şekillerine göre ağırlık SDS değerlerinin zaman içerisinde değişimi.....	56
Şekil 13. Hastaların başvuru şekillerine göre boy SDS değerlerinin zaman içerisinde değişimi.....	56
Şekil 14. Hastaların DKA şiddetine göre serum HbA1c seviyelerinin grup içi değişimi.....	58
Şekil 15. Hastaların DKA şiddetine göre ağırlık SDS değerlerinin değişimi.....	59
Şekil 16. Hastaların DKA şiddetine göre boy SDS değerlerinin değişimi.....	59
Şekil 17. Eşlik eden hastalık varlığına göre HbA1c seviyelerinin grup içinde karşılaştırılması.....	60
Şekil 18. Yaş gruplarına göre HbA1c seviyelerinin zaman içerisinde dağılımı.....	62
Şekil 19. Otoantikör varlığına göre serum HbA1c seviyelerinin zaman içerisinde dağılımı.....	63
Şekil 20. C-peptid seviyesine göre HbA1c seviyelerinin zaman içerisinde dağılımı.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACAC: Asetoasetat

ACR: Albümin/kreatin oranı

ADA: American Diabetes Association

Anti-GAD: Anti-glutamik asid dekarboksilaz antikoru

APC: Antijen sunan hücre

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BHB: Beta-hidroksibütirat

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DCCT: Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışması

FDA: Amerikan gıda ve ilaç dairesi

FFA: Serbest yağ asitleri

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1

GLUT: İnsüline bağımlı glukoz taşıyıcıları

GWAS: Genom boyu ilişkilendirme çalışması

HbA1c: Glikolize Hemoglobin A1c

IA-2: İnsülinoma-2 ilişkili antikor

IAA: Anti- insülin antikoru

ICA: Anti-islet(adacık) hücre antikoru

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

MMTT: Mixed meal tolerance test

MODY: Maturity onset diabetes of the young

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

SGLT 2: Sodyum-glukoz kotransporter 2

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus

T2DM: Tip 2 diyabetes mellitus

UKPDS: Birleşik krallık prospektif diyabet çalışması

Zn: Çinko

ZnT8: Adacık hücre Zn(çinko) taşıyıcısına karşı antikor

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda 2016-2020 yılları arasında Konya SUAM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde Tip 1 DM tanısı ile takip edilen hastalarımızın tanı anındaki ketoasidoz sıklığını belirlemek, ketoasidoz tablosuyla ilişkili klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmek ve hastaların başvuruındaki ketoasidoz şiddetinin uzun dönem glisemik kontrol ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 01.01.2016- 31.12.2020 tarihleri arasında Konya SUAM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde Tip 1 Diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen 1-18 yaş aralığındaki 180 hasta alındı. Hastaların demografik verileri, muayene bulguları, antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal parametreleri hasta dosya kayıtları, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi otomasyon sistemi olan Deva veri tabanı ve Konya Şehir Hastanesi otomasyon sistemi olan Keydata veri tabanı enformasyon sistemine kayıtlı veriler retrospektif olarak tarandı. Dosyalarına ulaşılamayan veya verileri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya 83'ü kız (%46,1) ve 97'si erkek (%53,9) olmak üzere 180 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları median 9 yıl (1-17 aralığında) idi. Hastaların %46,1'i (n=83) DKA, %34,5'ü (n=62) diyabetik ketoz, %19,4'ü (n=35) hiperglisemi ile başvurmuştu. Asidozu olan 83 hastanın asidoz şiddeti %25,3'ü (n=21) hafif, %30,1'inde (n=25) orta, %44,6'sında (n=37) ise ağır idi. Tanı anındaki HbA1c seviyesinin DKA grubu (p:0,007) ve diyabetik ketoz grubunda (p:0,010) hiperglisemi grubundan daha yüksek olduğu izlendi. 1.yıl HbA1c seviyesinin benzer şekilde DKA (p:0,005) ve diyabetik ketoz grubunda (p:0,049) hiperglisemi grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Takipteki diğer aylarda gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Orta şiddetli DKA hastalarının 3.ay HbA1c seviyesinin hafif şiddetli (p:0,007) ve ağır şiddetli (p:0,006) DKA hastalarından daha yüksek olduğu izlendi. Tanı anındaki HbA1c seviyesinin 10 yaş üzeri hastalarda 5-10 yaş grubundan (p:0,047), 5-10 yaş arası hastalarda ise 5 yaş altı hastalardan daha yüksek olduğu izlendi (p:0,002). 3.ay HbA1c seviyesinin 10 yaş

üzeri hastalarda 5 yaş altı ($p<0,001$) ve 5-10 yaş arası ($p:0,009$) hastalardan daha düşük olduğu görüldü. Serum C-peptid düzeyi hastaların %68,9'unda ($n=104$) düşük seviyedeydi. Serum C-peptid seviyesi düşük olanların tanı anındaki HbA1c seviyesi serum C-peptid seviyesi normal olanlardan anlamlı derecede daha yüksekti ($p:0,008$). DKA olan hastalarda serum C-peptid seviyesi düşüklüğü (%85,3) DKA olmayan hastalardan (%55,4) anlamlı derecede daha fazla idi ($p<0,001$). DKA olan hastalarda otoantikör pozitifliği (%83,1), DKA olmayan hastalardan (%70,2) anlamlı derecede daha fazla idi.

Sonuç: Çalışmamızda başvuru anında tip 1 diyabet tanısı konulan hastaların başvuru sırasında DKA sıklığının yüksek; DKA ile başvuran hastalarda da asidoz şiddetinin genellikle ağır olduğu saptandı. İlk başvuruda ve hastaların izlemi sırasında (1.yıl) ortalama/ median HbA1c seviyelerinin DKA ve diyabetik ketoz izlenen hastalarda hiperglisemi ile başvuranlara göre daha yüksek bulundu. DKA ile başvurunun uzun dönem glisemik kontrol üzerine etkili olduğu düşünüldü. Hastaların hiperglisemi veya diyabetik ketoz aşamasında tanı alması DKA ile ilişkili gelişebilecek ciddi morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi hususunda hayati önem taşımaktadır. Tip 1 diyabet açısından toplumun ve sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılmasının, tip 1 diyabet hastalarında başvuru sırasında DKA insidansını azaltılmada en önemli hususlardan birisi olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabetes mellitus, diyabetik ketoasidoz, HbA1c, glisemik kontrol

ABSTRACT

Objective: In our study, to determine the frequency of ketoacidosis at the time of diagnosis in our patients who were followed up with the diagnosis of Type 1 DM in the Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic of Konya SUAM Pediatrics Clinic between 2016-2020, the aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings associated with ketoacidosis and to investigate the relationship between the severity of ketoacidosis at admission and long-term glycemic control.

Materials and Method: In our study, 180 patients aged 1-18 years, who were followed up with the diagnosis of Type 1 Diabetes mellitus in the Pediatric Endocrinology outpatient clinic of Konya SUAM Department of Pediatrics between 01.01.2016 and 31.12.2020 were included. Patients' demographic data, examination findings, anthropometric measurements and biochemical parameters, patient file records, Deva database, which is the automation system of Konya Training and Research Hospital, and Keydata database, which is the automation system of Konya City Hospital, were scanned retrospectively. Patients whose files could not be accessed or whose data were insufficient were excluded from the study.

Results: A total of 180 patients, 83 (46.1%) girls and 97 (53.9%) boys, were included in the study. The median age of the patients included in the study was 9 years (range 1-17). Of the patients, 46.1% (n=83) presented with DKA, 34.5% (n=62) with diabetic ketosis, and 19.4% (n=35) with hyperglycemia. Of 83 patients with acidosis, 25.3% (n=21) had mild acidosis, 30.1% (n=25) had moderate, 44.6% (n=37) had severe acidosis. It was observed that the HbA1c level at the time of diagnosis was higher in the DKA group (p:0.007) and diabetic ketosis group (p:0.010) than in the hyperglycemia group. Similarly, the 1st year HbA1c level was found to be significantly higher in the DKA (p:0.005) and diabetic ketosis group (p:0.049) than in the hyperglycemia group. No significant difference was observed between the groups in the other months of follow-up. It was observed that the 3rd month HbA1c level of moderately severe DKA patients was higher than mild (p:0.007) and severe (p:0.006) DKA patients. It was observed that the HbA1c level at

the time of diagnosis was higher in patients over 10 years of age than in the 5-10 age group ($p:0.047$), and in patients aged 5-10 years than in patients under 5 years of age ($p:0.002$). It was observed that the 3rd month HbA1c level was lower in patients over 10 years of age than in patients younger than 5 years old ($p<0.001$) and 5-10 years old ($p:0.009$). Serum C-peptide level was low in 68.9% ($n=104$) of the patients. Those with low serum C-peptide levels had significantly higher HbA1c levels at the time of diagnosis than those with normal serum C-peptide levels ($p:0.008$). Low serum C-peptide levels in patients with DKA (85.3%) were significantly higher than in patients without DKA (55.4%) ($p<0.001$). Autoantibody positivity (83.1%) was significantly higher in patients with DKA than in patients without DKA (70.2%).

Conclusions: In our study, the frequency of DKA at presentation was high in type 1 diabetes patients at the time of diagnosis; The severity of acidosis was also found to be severe in patients presenting with DKA. Mean/median HbA1c levels were found to be higher in patients with DKA and diabetic ketosis than those presenting with hyperglycemia at the first admission and during the follow-up (1st year). Application with DKA was thought to be effective on long-term glycemic control. Diagnosis of patients at the stage of hyperglycemia or diabetic ketosis is vital to prevent serious morbidity and mortality associated with DKA. It was thought that raising the awareness of the society and healthcare professionals in terms of type 1 diabetes is one of the most important issues in reducing the incidence of DKA at admission in type 1 diabetes patients.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, HbA1c, glycemic control

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), tipik olarak pankreas β hücrelerinin otoimmün destrüksiyonu sonucu ortaya çıkan mutlak insülin yetmezliği ile karakterize endokrin bir bozukluktur (1). Genetik yatkınlığı olan bireylerde, tanımlanamayan bir tetikleyici, anormal bir immün yanıtı ve insülin üreten β hücrelerindeki proteinleri hedef alan adacık otoantikörlerinin gelişimini başlatır. Zaman içinde gelişen otoimmün destrüksiyon sonrasında gelişen insülinopeni hiperglisemi ve ketozis ile sonuçlanır; bu nedenle, insülin replasmanı hayati önem taşımaktadır (2).

T1DM, çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir. Prezantasyonu, çocuklukta 5-7 yaş ve ergenlik döneminde olmak üzere iki pik yapar. Bununla birlikte özellikle 5 yaş altı çocuklarda görülme sıklığı giderek artmaktadır (2,3). Yıllar geçtikçe, diyabet prevalansı küresel olarak artmıştır ve yüksek mortalite ve morbidite oranının önde gelen nedenlerinden biri olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca diyabet, yönetim maliyetleri ve komplikasyonlarının hızla artması nedeniyle büyük bir ekonomik yük getirmektedir (4).

Yeni başlangıçlı T1DM, poliüri, polidipsi ve daha az sıklıkla polifaji ve kilo kaybı ile kendini gösterir. Çoğu çocuk bu klasik şikayetlerle başvurursa da birçok yerde diyabetik ketoasidoz (DKA) yeni tanıların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (5). Küresel olarak DKA ile başvuru oranlarında büyük farklılıklar vardır. Bu oranlar, yeni başlangıçlı T1DM’de %15-80 arasında ve önceden tanı almış T1DM hastalarında %5-7 arasında değişmektedir. Bu heterojenliğin nedenleri hala bilinmemektedir ve bilimsel tartışmaların önemli bir konusunu oluşturmaktadır (6).

Diyabetik ketoasidoz, T1DM’li kişilerde en sık görülen akut hiperglisemik acildir ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. DKA, keton üretimini baskılamak için mutlak veya göreceli insülin yetersizliğinin ve eşlik eden kontr-regülatuar hormonların yükselmesinin bir sonucudur (7). DKA tanısı hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketozis üçlüsüne dayanır ve asidozun derecesine göre şiddeti kategorize edilir. Destekleyici tedavi, sıvı tedavisinin düzenlenmesi,

insülin tedavisi, elektrolit replasmanı ve asidozun düzeltilmesi tedavinin ana basamaklarını oluşturur (8).

Tip 1 DM yönetimi, akut ve uzun vadeli komplikasyonları azaltmak için glukoz kontrolünü optimize etmeye odaklanmalıdır (1). Birçok hastada T1DM'nin ilk yıldaki klinik seyri, rezidüel endojen insülin sekresyonu (remisyon fazı) ile karakterize edilir (9). Tanıdan sonraki yıllarda glisemik kontrol ile ilişkili sosyoekonomik durum, psikolojik profil, yaş, cinsiyet ve tedavi yöntemleri gibi çeşitli faktörler saptanmıştır. Bununla birlikte uzun süreli glisemik kontrol ile ilk başvuruındaki biyokimyasal parametreler, DKA varlığı, DKA şiddeti, kan glukoz düzeyleri ve hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yetersizdir. Tanı anındaki DKA şiddetinin T1DM'nin doğal seyrini etkileyip etkilemediği belirsizdir. Tanı anında ketoasidoz şiddeti ve izlemdeki glisemik kontrol ile ilgili çalışmalar sınırlıdır ve literatürde çelişkili sonuçlar bildirmektedir (9-13).

Bu çalışmadaki amacımız; 2016-2020 yılları arasında Konya SUAM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde T1DM tanısı ile takip edilen hastalarımızın tanı anındaki ketoasidoz sıklığını belirlemek ve hastaların başvuruındaki ketoasidoz şiddetinin uzun dönem glisemik kontrol ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Diyabetes mellitus (DM) terimi, insülin üretimindeki bir yetmezlik ve/veya insülin duyarlılığında ve işlevinde bir azalmadan kaynaklanan, kronik hiperglisemi ile karakterize, ciddi ve ömür boyu süren kompleks bir metabolik bozukluk olarak tanımlanabilir. Yetersiz insülin sekresyonu ve/veya insüline karşı azalmış doku yanıtı, hedef dokular üzerinde yetersiz insülin etkisi ile sonuçlanır. Bunun sonucunda ise karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormallikler karşımıza çıkar (4,14).

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), insülin üreten pankreas beta hücrelerinin destrüksiyonuna yol açan otoimmün bir hastalıktır. İnsülin, glikoz, lipid, protein ve mineral metabolizmasının yanı sıra büyüme üzerinde de birçok etkisi bulunan temel bir anabolik hormondur. Glikozun özellikle karaciğer, kas ve yağ hücrelerine alımını artırır; glikojen ve yağ asitlerinin sentezini stimüle eder; birçok dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır; potasyumun hücre içine geçişini kolaylaştırır. T1DM'li kişiler yaşam boyu insülin replasman tedavisine ihtiyaç duyarlar. İnsülin eksikliğinde hiperglisemi, ketoz ve yaşamı tehdit eden DKA gelişebilir (15).

Tip 1 DM, 20 yaş altında en sık görülen diyabet tipidir; 20 yaş altında sık olmakla birlikte her yaşta ortaya çıkabilir. Tip 2 DM, çoğunlukla obez olan 40 yaşından büyük kişilerde teşhis edilen ve başlangıçta insüline bağımlı olmayan heterojen bir fenotiptir. T2DM, 10 yaşından önce nadirdir, ancak obezite salgınının bir sonucu olarak daha büyük çocuklarda sıklığı artmıştır (16).

International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) ve *American Diabetes Association (ADA)* kılavuzlarında DM esas olarak T1DM, T2DM, diğer spesifik nedenler ve gestasyonel DM olmak üzere 4 başlıkta sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (14,17).

Tablo 1. Diyabetes mellitusun sınıflandırılması

I. Tip 1	β -hücre destrüksiyonu - İmmün aracılı - İdiopatik	
II. Tip 2	Rölatif insülin eksikliği ile birlikte insülin direnci ve sonrasında hiperglisemi	
III. Diğer Spesifik Tipler	A. Monogenik Diyabetin Yaygın Formları - MODY - Neonatal Diyabet (geçici / kalıcı) B. İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler - İnsülin reseptör gen defektleri - Konjenital-generalize lipodistrofi - Familyal bölgesel lipodistrofi - Short Sendromu (PIK3R1) C. Ekzokrin pankreas hastalıkları - Pankreatit - Travma / pankreatektomi - Neoplazi - Kistik fibrozis ile ilişkili DM - Hemokromatozis - Transfüzyon ilişkili aşırı demir birikimi D. Endokrinopatiler - Akromegali - Cushing Sendromu - Hipertiroidizm - Feokromositoma - Glukagonoma - Somatostatinoma E. Enfeksiyonlar - Konjenital rubella - Enterovirüs - Sitomegalovirüs	F. İlaç veya kimyasal kaynaklı - İnsülin direnci ve eksikliği Glukokortikoidler, Nikotinik asit, Atipik antipsikotikler, Proteaz inhibitörleri (birinci nesil), statinler - İnsülin eksikliği β-blokerler, kalsinörin inhibitörleri, diazoksit, fenitoin, L-asparaginaz, pentamidin, tiazid diüretikleri - İnsülin direnci β-adrenerjik agonistler, büyüme hormonu G. Nadir immün aracılı diyabet formları - Anti-insülin reseptör antikorları - Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 ve 2 H. Bazen diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar - Down Sendromu - Klinefelter Sendromu - Turner Sendromu - Friedreich Ataksisi - Miyotonik Distrofi - Porfiri - Prader-Willi Sendromu
IV. Gestasyonel DM		

2.1.2. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre, dünya çapındaki yetişkin nüfusun %8,8'i diyabetlidir. T2DM en yaygın diyabet tipidir, tüm diyabetli bireylerin sadece %10-15'ini T1DM oluşturmaktadır. Bununla birlikte, T1DM, çocuklarda (<15 yaş) diyabetin en yaygın şeklidir ve dünya genelinde 500.000'den fazla çocuk bu hastalıkla yaşamaktadır. Son yıllarda T1DM prevalansı ve insidansı dünya çapında artmaktadır ve her yıl yaklaşık 90.000 çocuğa tanı konduğu tahmin edilmektedir (18,19).

Tip 1 DM başlangıcı, 5-7 yaş arasında ve ergenlik dönemlerinde olmak üzere iki pik dönem gösterir. T1DM insidansı mevsimsel değişikliklere ve coğrafyaya göre değişiklik gösterir. İnsidans oranları sonbahar ve kış aylarında daha yüksek, yaz aylarında ise daha düşüktür. T1DM'nin insidansı ve prevalansı, bilinen ülkeler arasında 400 kattan fazla insidans varyasyonu ile dünya çapında çarpıcı biçimde değişmektedir. T1DM, insidansın 100.000'de sadece 0,1 olduğu Çin, Hindistan ve Venezuela'da nadirdir. Sardunya ve Finlandiya'da ise çok daha yaygındır ve insidansı yılda 100.000 kişi başına 50 vakaya yaklaşmaktadır. Bu varyasyonun nedeni tam olarak açıklanmamıştır, ancak genetik duyarlılık (örneğin, HLA genetik risk faktörlerinin popülasyondaki prevalansı) ve muhtemelen hijyen ve çocukluk enfeksiyonlarını içeren çevresel ve yaşam tarzı faktörleri ile ilgili olabilir (3,18).

İnsidans oranları erkekler ve kızlar arasında benzer olma eğiliminde olsa da, insidansın zirvesi ergenlik döneminde olduğundan kızlarda pik daha erkendir. Ergenlik yıllarından sonra, kadınlarda görülme sıklığı önemli ölçüde düşer, ancak erkeklerde 29-35 yaşına kadar daha yüksek kalır (18).

2017 yılında yayınlanan bir çalışmada, ülkemizde T1DM prevalansı ve insidansı sırasıyla 0,75/1.000 ve 10,8/100.000 olarak rapor edilmiştir. Çoğu çocuk 10-14 yaşları arasında tanı alırken, kızlarda prevalans erkeklere oranla daha yüksek izlenmiştir (20). Yine ülkemizde 2013-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada, T1DM insidansı 9,02/100.000 olarak rapor edilmiş, erkekler ve kızlar arasında herhangi bir farklılık izlenmemiştir. Yeni tanı konulmuş hastalarda en yüksek oranı 5-9 yaş arası (%35,9), sonrasında ise 10-14 yaş arası (%35,3) çocuklar oluşturmuştur

(21). Yine 2011 yılında yayınlanan ve İstanbul'da 6-18 yaş arası çocukların değerlendirildiği bir çalışmada, T1DM prevalansı 0,67/1000 olarak bildirilmiş; bu değer 1993 yılında Ankara'da benzer popülasyonda yapılan bir çalışmaya göre 2,5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu verilere göre T1DM sıklığı, dünyanın geri kalanında olduğu gibi ülkemizde de artış göstermektedir (22).

2.1.3. Etiyoloji

Tip 1 DM, pankreatik β hücrelerinin kronik immün aracılı yıkımı ile karakterizedir ve çoğu durumda mutlak insülin eksikliğine yol açar. Vakaların çoğu (tip 1A), değişken bir hızda meydana gelen otoimmün aracılı pankreas β hücresi yıkımından kaynaklanır ve hücrelerin yaklaşık %90'ı yok olduğunda klinik olarak semptomatik hale gelir. T1DM geliştirme riski taşıyan kişilere ilişkin yeni görüşler, hastalığın erken dönemlerinde tanımlanabilen aşamalardan klinik semptomlara doğru ilerleyen bir süreklilik olduğunu göstermektedir. Süreç değişken süreler gösteren üç aşamada ilerler: Evre 1; normoglisemi ve β -hücresi otoimmunitésinin varlığı ve aylarca veya yıllarca sürebilen klinik semptomların yokluğu ile karakterizedir, Evre 2; disglisemi gözlenir ancak asemptomatik kalır ve Evre 3; semptomatik hastalığın başlangıcı olarak tanımlanır (Tablo 2) (14,17).

Tablo 2. Tip 1 diyabetes mellitusun gelişim evreleri

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Özellikleri	- Otoimmünite - Normoglisemi - Presemptomatik	- Otoimmünite - Disglisemi - Presemptomatik	- Hiperglisemi (yeni) - Semptomatik
Tanı Kriterleri	- Multipl otoantikörler - BAG veya BGT yok	- Multipl otoantikörler - Disglisemi: BAG ve/veya BGT - AKŞ: 100-125 mg/dL - 2-saat KŞ: 140-199 mg/dL - HbA1c: % 5,7-6,4	- Klinik semptomlar - Tanı kriterlerini karşılayan diyabet

*BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, AKŞ: Açlık kan şekeri, KŞ: Kan şekeri

Tip 1 DM'nin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Genetik faktörler ve birden fazla çevresel faktör, β hücre bileşenlerinin otoantijen olarak tanınmasına yol açar. İmmün sistemin yanlışlıkla yabancı olarak tanıdığı bu otoantijenler, otoimmün bir saldırıya yol açarlar. Tanımlanan otoantijenler arasında insülin B zincir peptidi ve glutamik asit dekarboksilaz, protein fosfataz benzeri IA-2 ve transmembran Zn (çinko) taşıyıcı gibi β hücresi salgı granüllerinin diğer bileşenleri bulunur. Bilinen bir otoantikorun mevcudiyeti, orta derecede T1DM riski ile ilişkiliyken, her bir ilave otoantikorun mevcudiyeti riski katlanarak artırır (23).

2.1.3.1. Genetik

T1DM, bir dizi genden etkilenen çok faktörlü bir hastalıktır. Yüksek riskli haplotipler, T1DM'li çocukların %90-95'inde mevcut olmakla birlikte, genel popülasyonda bu haplotiplere sahip bireylerin sadece %5 veya daha azı aşikar T1DM geliştirir. Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarına (GWAS) göre, 60'tan fazla gen, özellikle HLA lokuslarını etkileyenler, T1DM geliştirme riskini etkileyebilir. T1DM'deki genetik riskin %30-50'ye kadarı HLA sınıf II alelleri ile ilgilidir. HLA sınıf II genlerinden, 6p21 kromozomunun HLA bölgesinde bulunan mutasyonların, T1DM için büyük bir duyarlılık lokusu olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, T1DM'nin HLA sınıf II genleri DQ ve DR ile ilişkisi iyi doğrulanmış olmasına rağmen, HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*03 tipi için heterozigot olan bireylerin en yüksek risk altında olduğu bulunmuştur. HLADR3/4-DQ8 heterozigot genotipli çocukların neredeyse %50'sinin 5 yaşından önce adacık hücre karşıtı otoimmünite geliştireceği öne sürülmüştür. Hastalık riskine daha az katkısı bulunan birkaç non-MHC lokus da bulunmaktadır. Tablo 3'de T1DM ile ilişkili genetik risk faktörleri ve koruyucu faktörler gösterilmiştir (23).

Tablo 3. Tip 1 diyabetes mellitusta genetik risk ve koruyucu faktörler

Risk Faktörleri	Koruyucu Faktörler
- HLA DR3/DQ2 - HLA-DR4/DQ8 - HLA-A*02:01 - Artan PTPN22 aktivitesi - INS polimorfizmleri - IL2RA varyantları	- DRB1*15:01 - DQA1*01:02 - DQB1*06:02

PTPN22: Protein tirozin fosfataz non-reseptör tip 22, INS: İnsülin geni, IL2RA: İnterlökin-2 reseptörü alfa

T1DM'nin güçlü çok faktörlü genetik bileşeni, ailesel kalıtımın etkileriyle de desteklenir. Hastalık genetik yatkın kişilerde ortaya çıkmakla birlikte Mendelian bir genetik geçişten bahsetmek zordur. Ancak aile bireylerinde T1DM varlığı, hasta bireyin yakınlık derecesine göre değişik oranlarda artmış risk ile ilişkilidir. Aile bireylerinde T1DM olup olmamasına ve riskli veya koruyucu HLA genlerine göre T1DM geliştirme riski öngörülebilir (24).

2.1.3.2. Çevresel faktörler

Tip 1 diyabetin bir bireyde genetik yatkınlık ve çevresel belirleyiciler arasındaki etkileşime bağlı olarak geliştiği en çok kabul gören modeldir. Bununla birlikte, artmış genetik risk barındırmayan 50 yaş üzeri bireylerde artmış T1DM insidansı, çevresel faktörlerin adacık otoimmunitesi ve T1DM riski üzerinde büyük bir etkisi olduğu göstermektedir (25).

İntrauterin dönemden erken çocukluk dönemine kadar birçok faktör, adacık hücre otoimmunitesinin gelişimine ve T1DM'nin progresyonuna katkıda bulunmaktadır. Virüsler, antropometrik gelişim, anne yaşı ve ağırlığı (hem gebelik hem de gebelik öncesi), mikrobiyota ve diyet gibi birçok faktör T1DM insidansını etkileyen potansiyel risk ve koruyucu faktörler olarak önerilmiştir (25).

Pankreatik β -hücre yıkımını başlatan çevresel tetikleyiciler (enfektif, nutrisyonel ve/veya kimyasal) büyük ölçüde bilinmemektedir, ancak süreç genellikle klinik semptomların ortaya çıkmasından aylar veya yıllar önce başlar. İntrauterin, bebeklik, çocukluk ve yetişkinlik dönemindeki enterovirüs enfeksiyonu, özellikle enfeksiyon erken çocukluk döneminde ortaya çıktığında, birçok popülasyonda, hem adacık hücre otoimmünitesinin hem de T1DM'nin progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (14). Son zamanlarda, birçok hastalıkta olduğu gibi T1DM ile COVID-19 ilişkisi de araştırma konuları arasında yer almıştır. COVID-19 hastalarında T1DM prevalansı %0,15 ile %28,98 arasında farklı oranlarda rapor edilmiştir (26).

İnek sütü proteini ile erken karşılaşma, ortalama süt ve süt ürünleri tüketim miktarı ve gluten ile erken veya geç yaşta karşılaşma dahil olmak üzere birçok nutrisyonel faktör, potansiyel olarak otoimmünitenin ve T1DM'nin gelişiminde rol oynamaktadır. Bu faktörler, otoimmünitenin antijenik tetikleyicileri veya bağırsak enfeksiyonu ve/veya inflamasyonu durumunda kofaktörler olarak hareket edebilir (25).

2.1.3.3. Otoimmünite

T1DM'deki otoimmünite tipik olarak, adacık hücre antijenlerine karşı dolaşan otoantikorların varlığı ile tanımlanır ve bu otoantikorlar hastalık klinik olarak belirgin hale gelmeden çok önce saptanabilir. Anti-islet (adacık) hücre antikoru (ICA), anti-insulin antikoru (IAA), Anti-glutamik asid dekarboksilaz antikoru (Anti-GAD), insülinoma-2 ilişkili antikor (IA-2) ve adacık hücre Zn (çinko) taşıyıcısına karşı antikor (ZnT8) en sık saptanan ve en iyi karakterize edilen otoantikorlardır. Tanı anında, %90-95 oranında bu otoantikorlardan en az biri pozitif olarak saptanır (Tablo 4) (24).

Tablo 4. Tip 1 diyabetes mellitusta otoantikorlar ve tanı anında görülme sıklıkları

Otoantikor	Görülme Sıklığı (%)
Anti-adacık (islet) hücre antikoru (ICA)	70-80
Anti-glutamik asid dekarboksilaz antikoru (Anti-GAD)	70
Adacık hücre Zn taşıyıcısına karşı antikoru (ZnT8)	60-80
İnsülinoma-2 ilişkili antikoru (IA-2)	50-60
Anti-insulin antikoru (IAA)	40-50

Diyabetik olmayan kişilerde otoantikor varlığı da artmış T1DM riski ile ilişkilidir. Bu major otoantikorlardan sadece biri mevcutsa, T1DM riski hala oldukça düşüktür; bununla birlikte, iki veya daha fazla otoantikoru varlığı, hastalığın gelişme olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Katılımcıların doğumdan itibaren takip edildiği üç çalışmadan oluşan bir seride, 10 yıl içinde en az iki otoantikoru olan çocukların %70'i, bir kalıcı otoantikoru olan çocukların ise sadece %15'i T1DM geliştirmiştir. Çoklu otoantikorlar mevcut olsa bile, hastalığın ilerleme hızında büyük değişkenlikler mevcuttur. Bu değişkenlikler, serokonversiyon yaşı, otoantikor seviyeleri, antijenlere olan afiniteleri, otoantikorların spesifik kombinasyonlarının varlığı ve hem HLA hem de non-HLA genler dahil olmak üzere farklı genotiplerin varlığı ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, otoantikorların yanı sıra hücresel immün yanıt da (T ve B hücreleri) T1DM patogeneğinde rol oynamaktadır (27).

2.1.4. Patofizyoloji

Tip 1 DM'nin gelişiminin, β -hücre antijenlerinin antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından sunulmasıyla başladığı düşünülmektedir. Bu otoantijenleri taşıyan APC'ler, otoreaktif CD4+ T lenfositleri ile etkileşime girdikleri pankreas lenf nodlarına göç eder ve bu da otoreaktif CD8+T hücrelerinin aktivasyonuna aracılık eder. Bu aktive edilmiş CD8+ T hücreleri, adacık hücrelerine geri döner ve MHC-I yüzey molekülleri üzerinde immünojenik self-antijenleri eksprese eden β hücrelerinin lizisine yol açar. β -hücre yıkımı, doğal bağışıklık hücrelerinden

(makrofajlar, NK (natural-killer) hücreler ve nötrofiller) proinflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin salınmasıyla daha da şiddetlenir. Tüm bu süreç, otoimmüniteyi etkin bir şekilde baskılayamayan regülatör T lenfositlerindeki kusurlarla güçlendirilir. Pankreatik lenf nodları içindeki aktive edilmiş T hücreleri, ayrıca B lenfositlerini pankreatik β -hücre proteinlerine karşı otoantikorlar üretmesi için uyarır. Bu otoantikorlar dolaşımda ölçülebilir ve T1DM'nin tanımlayıcı bir biyolojik belirteci olarak kabul edilir (28).

β -hücre kompartmanındaki bu kusurlara ek olarak endokrin olmayan adacık hücrelerinde ve ekzokrin pankreasta da değişiklikler tanımlanmıştır. Bu kusurlar, adacık ekstrasellüler matriksindeki ve adacık innervasyonu ve vasküleritesindeki anormallikleri içerir (28).

2.1.5. Klinik bulgular ve tanı

Yeni başlangıçlı T1DM, genellikle üç farklı prezentasyon ile kendini gösterir: “Klasik” semptomlarla, diyabetik ketoasidozla (DKA) veya daha nadiren insidental bir bulgu olarak. Çoğu çocuk klasik yeni başlangıçlı diyabetle başvursa da, birçok yerde DKA hala tüm yeni tanıların %20 ile %40'ını oluşturmaktadır. Tanı anında daha az görülen sessiz diyabet (insidental), tipik olarak ya diyabet araştırma çalışmalarına katılan ya da diyabetli bir ebeveyn tarafından kan glukoz düzeyi kontrol edilen çocuklarda karşımıza çıkmaktadır (3,5).

Yeni başlangıçlı T1DM, pediatrik hastaların çoğunda klasik poliüri ve polidipsi semptomları (%69) ve daha az sıklıkla polifaji ve kilo kaybı (%33) ile kendini gösterir. Hastalar ve aileleri genellikle semptomların süresinin 1 ila 2 hafta, bazen de birkaç ay sürdüğünü bildirmektedir. Çoğu zaman, bu semptomlar bir enürezis atağından sonra veya noktürinin ortaya çıkmasıyla daha belirgin hale gelir. Hastalar sıklıkla yorgunluk gibi belirsiz şikayetlere de sahiptir, bazen bulanık görme de eşlik edebilir (5).

Yeni başlangıçlı T1DM'li hastaların yaklaşık dörtte biri DKA ile başvurur. Bu çocuklar ve ergenler, başlangıçta daha şiddetli klasik semptomlara (poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı) sahip olma eğilimindedir. Asidoz geliştikçe, bu hastalar sıklıkla iştahlarını kaybederler ve bulantı, kusma, karın ağrısı

önemli semptomlar haline gelir. Kötüleşen ketoasidozu telafi etmek için hiperpne gelişir (Kussmaul solunumu). Kontrol edilmezse, asidoz ve hiperozmolalite kötüleştikçe nörolojik durum da giderek bozulur ve hastada letarji, stupor veya koma hali ortaya çıkabilir (5,29).

Daha az sayıda çocuk ve ergen, T1DM'nin klasik semptomlarının hiçbirine sahip olmamasına rağmen diyabet tanısı alır. Bu çocuklar genellikle β -hücre kaybı nedeniyle bozulmuş glukoz toleransına sahiptir, ancak henüz belirgin semptomları yoktur. Evde kan şekeri takibi yaygınlaştıkça, diyabetli aile üyeleri diğer aile bireylerindeki kan şekeri seviyelerini kontrol edebilir ve herhangi bir semptom olmamasına rağmen hiperglisemi tespit edilebilir. Çocuklarında diyabet riskinden endişe duyan diyabetli aileler, tarama testi için başvurabilirler. Bazı durumlarda başvuru şikayeti, glikozüri ve sonrasında T1DM'nin neden olduğu hipergliseminin saptanmasına yol açan, görünüşte alakasız bir şikayet (örneğin, vulvovajinal kandidiyazis) olabilir (5).

Diabetes mellitusun tüm formları için ISPAD ve ADA tarafından belirlenen tanı kriterleri ortaktır (Tablo 5). Çoğu vakada klinik öykü yeni başlayan diyabeti kuvvetle düşündürür ve laboratuvar değerlendirmesi tanıyı doğrular. Diyabet teşhisi konulduktan sonra, hastaya uygun bir tedavi rejimi oluşturulması için diyabet tipinin belirlenmesi önemlidir. İlk değerlendirme sırasında, DKA ve serebral ödem gibi potansiyel ilişkili akut komorbiditelerin de mevcut olup olmadığını belirlemek zorunludur (14,17).

Çocukluk çağı diyabetinin %85-95'ini T1DM oluşturmaktadır. T2DM ve MODY (maturity onset diabetes of the young) daha az oranda izlenmektedir. Fakat ortak ve benzer özellikler nedeniyle ilk tanı anında diyabet tipini ayırt etmek mümkün olmayabilir. Hastaya ilk başvuruda T1DM teşhisi konulsa bile takipte otoantikör negatifliği, balayı döneminin ardından da iyi metabolik kontrol ile birlikte insülin ihtiyacının 0,5 U/kg/gün altında olması gibi şüpheli durumların varlığında teşhis, yani diyabet tipi gözden geçirilmelidir. Bundan dolayı DM sınıflandırması takipte de göz önünde bulundurulmalı, beklenenden farklı seyreden T1DM'li çocuklarda ve özellikle adolesanlarda hatalı tiplendirme yapılabileceği akılda

tutulmalıdır. Çalışmalarda, DM teşhisi konulan kişilerin %7-10'unda yanlış sınıflandırma yapıldığı rapor edilmiştir (30).

Tablo 5. Diyabetes mellitus tanısı için kriterler

1. Klasik diyabet veya hiperglisemik kriz semptomları olan kişilerde plazma glukoz konsantrasyonu ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L)

veya

2. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L)*. Açlık, en az 8 saat boyunca kalori alınmaması olarak tanımlanır.

veya

3. OGTT'de yükleme sonrası ikinci saat glukoz ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L)*

veya

4. HbA1c $\geq 6.5\%$ **

* Klasik semptomları olan hastalarda aşikar hiperglisemi yoksa, bu kriterlere dayalı DM teşhisi tekrar testlerle doğrulanmalıdır. ** %6,5'ten düşük bir değer, glukoz testleri kullanılarak teşhis edilen diyabeti dışlamaz. Çocuklarda tip 1 DM teşhisinde tek başına HbA1c'nin rolü belirsizdir.

Doğru bir DM tiplendirmesi için tanıda ve takipte klinik bulgular ile metabolik, immun ve genetik belirteçler kullanılabilir. Bu belirteçlerden elde edilen bulgular ışığında daha güvenilir bir tiplendirme yapmak mümkün olabilir. T1DM'de destekleyici klinik bulgular; şikayetlerin akut başlangıçlı olması, poliüri ve polidipsi ile birlikte kilo kaybı veya DKA ile başvuru sayılabilir. Tanı sırasında DKA, T1DM'yi büyük olasılıkla desteklemekle birlikte nadiren T2DM veya HNF1A-MODY'de de olabileceği unutulmamalıdır (30).

Pankreas β hücre rezervlerini değerlendirmek amacıyla serum C-peptid düzeyi kullanılabilir. Stabil klinik duruma sahip hastalarda açlık veya uyarılı C-peptid düzeylerinin sırasıyla <0.225 ng/ml ve <0.6 ng/ml olması, β hücre rezervlerinin yetersizliğini göstermektedir. Glukagon stimülasyon testi ve MMTT

(mixed meal tolerance test), uyarılı C-peptid düzeylerini belirlemede kullanılan en değerli yöntemlerdir (31).

Otoantikor pozitifliği T1DM'li hastaların yaklaşık %90'ında mevcuttur. Ancak, normal popülasyonda da bu antikorların düşük oranda pozitif olabileceği göz önünde bulundurularak en az iki otoantikor pozitifliğinin T1DM teşhisi için özgüllüğü ve duyarlılığı arttırdığı belirtilmektedir. İnsülin kullanan birinde IAA pozitifliği tanısız bir değer taşımaz, bu nedenle IAA düzeyi mutlaka insülin tedavisi öncesinde bakılmalıdır. HLA analizleri de riskli bireyleri belirlemek ve tanıya yardımcı olarak kullanılabilir, ancak klinik rutinde kullanımı yoktur (14).

T2DM ve MODY varlığını düşündüren klinik, metabolik ve immun bulgular Tablo 6'da özetlenmiştir (30).

Tablo 6. Tip 2 DM ve MODY ayırıcı tanısı

TİP 2 DM	MODY
- Vücut kitle indeksi >85.persantil - Tanı yaşının 10'dan büyük olması, özellikle puberte sonrası tanı - Akantozis nigrikans varlığı - Ailede yoğun T2DM öyküsü - Otoantikor negatifliği* - Yüksek C- peptid düzeyi** - Dislipidemi, hipertansiyon ve hepatosteatoz gibi insülin direnci bulguları	- Ebeveynlerde veya 1. derece akrabalarında erken yaşta başlayan DM öyküsü (en az iki nesil) - Otoantikor negatifliği* - Düşük (<0,5 U/kg/gün) insülin ihtiyacı ve ölçülebilir C-peptid varlığı (Teşhisten 3 yıl sonra)

* 2 ya da daha fazla sayıda bakılan antikor sonuçlarında. ** Kan glukozunun çok yüksek olduğu tanı sırasında ve sonrasındaki ilk 1 yıl süresince ayırıcı tanı için kullanımı önerilmemektedir.

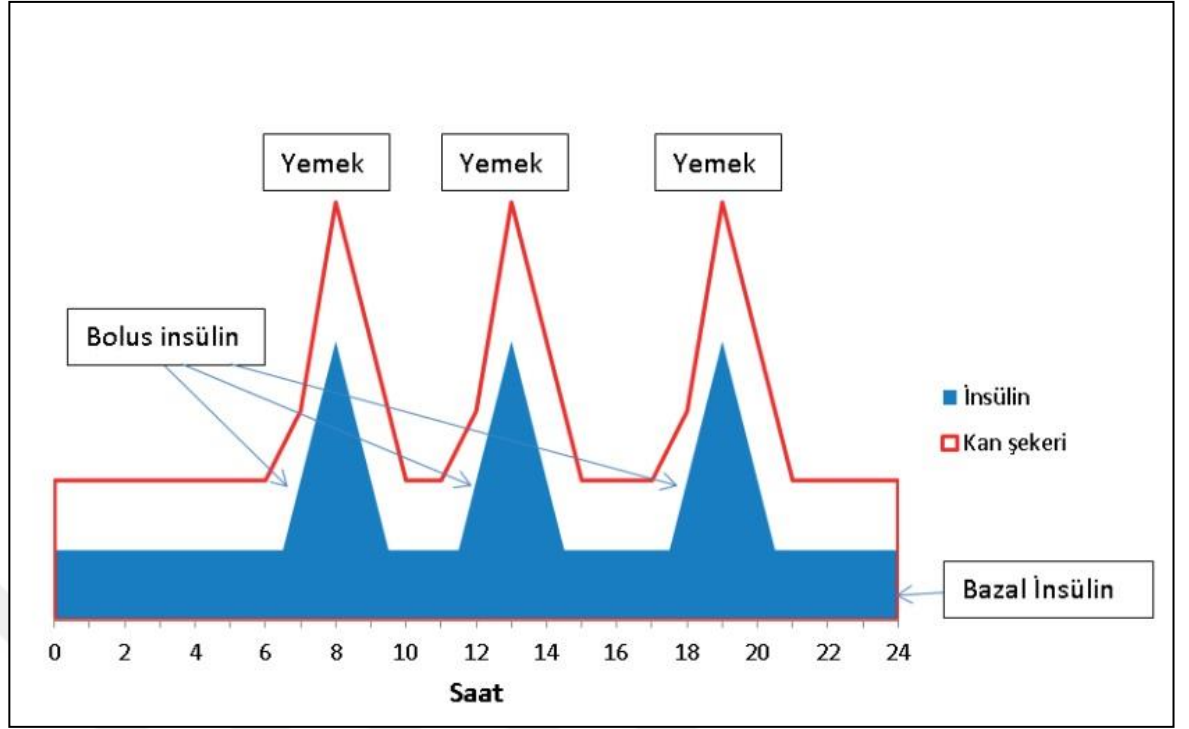
2.1.6. Tedavi

1921 yılında insülinin keşfinden önce, T1DM hastaları, hastalık başlangıcından sonra bir veya iki yıldan biraz fazla yaşayabiliyorlardı. Yirminci yüzyılın en büyük tıbbi buluşlarından biri olan insülin replasmanı, T1DM’li bireylerin büyük çoğunluğu için hala tedavinin temel dayanağıdır. Bununla birlikte, doku (adacık hücre) transplantasyonu, genetik modifikasyon ve kök hücre tedavileri, pre-klinik modellerde ve belirli hasta alt gruplarında insan denemelerinde umut verirken, insülin aracılı glisemik kontrolü iyileştirmenin yenilikçi yolları da hastalar için daha erişilebilir hale gelmektedir (32).

2.1.6.1. İnsülin tedavisi

Tip 1 DM’nin ayırt edici özelliği olan kaybolmuş β hücre rezervi nedeni ile insülin tedavisi bu hastalar için elzemdir. Hiperglisemiye ek olarak insülin eksikliği, hipertrigliseridemi gibi metabolik bozukluklara ve ketoasidoz gibi yaşamı tehdit eden doku katabolizmasına yol açabilir (33).

İnsülin hormonu, bazal ve bolus olmak üzere bifazik sekresyona sahiptir (Şekil 1). Bazal insülin, yemeklerden bağımsız olarak gün boyunca küçük miktarlarda ve aynı düzeyde salgılanır. Açlık sırasında kan glukoz seviyesinin normal değerler içerisinde tutulmasını sağlar. Bolus insülin, yemeklerle beraber hızla ve daha yüksek dozlarda salgılanarak tokluk kan glukoz seviyesinin yükselmesini engeller (34).



Şekil 1. Fizyolojik insülin salınımı

Tip 1 DM tedavisinde, fizyolojik insülin sekresyonuna en yakın ve glisemik kontrolü en iyi şekilde sağlayacak planlamaların yapılması gerekmektedir. Hangi insülinin kullanılacağı hususunda hastanın vücut ağırlığı ve yaşı ile birlikte, ailenin psikolojik ve sosyoekonomik koşulları da dikkate alınmalıdır (35).

İnsülin tedavisi, β hücre etkisini taklit etmek suretiyle üç temel hedefe odaklanır (5):

1- Tüketilen gıdaların depolanmasına ve metabolizmasına olanak sağlamak: Beslenme sırasında, glukozun kandan insüline bağımlı dokuların hücrelerine (kas, yağ ve karaciğer gibi) transportunu kolaylaştırmak için insüline ihtiyaç vardır. Fizyolojik koşullarda, insülin yemekten hemen sonra salgılanır.

2- Hiperglisemiye düzeltmek: Sıkı glisemik kontrol için gün boyunca hiperglisemik sapmaların büyüklüğünü ve süresini en aza indirmek gerekmektedir. Öğünlerde karbonhidrat alımına göre uygulanacak insülin miktarı ile birlikte “düzeltme faktörü” dozu da eklemek gerekebilir.

3- Açlık sırasında öglisemiye korumak: Glukozu artıran kontr-regülatör hormonlar, hepatik glukoz üretimini stimüle etmeye devam ettikleri için öğünler arasında öglisemik dengeyi korumak için bazal insüline ihtiyaç vardır.

Günümüzde en sık kullanılan insülin uygulamaları; multipl günlük enjeksiyonlar (bazal ihtiyaç için uzun etkili, öğünlerde hızlı etkili insülinler) ile sürekli subkutan insülin infüzyonu (insülin pompası) uygulamalarıdır. Çoğu T1DM tedavisinde kullanılan birçok insülin formülasyonu bulunmaktadır. Tablo 7’de insülin preparatlarının türleri ve subkutan uygulamadaki eylem profilleri özetlenmiştir (36).

Günlük insülin dozunu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır: Yaş, vücut ağırlığı, puberte evresi, diyabet süresi, enjeksiyon bölgelerinin durumu, besin alımı ve dağılımı, egzersiz paternleri, kan glukoz takip ve glikolize hemoglobin sonuçları ile eş zamanlı hastalık. "Doğru" insülin dozu, her bir çocuk veya ergen için bariz hipoglisemi sorunlarına neden olmadan elde edilebilecek en iyi glisemik kontrolü ve çocukların kilo ve boy tablolarına göre uyumlu büyümeyi sağlayan dozdur (36).

Tablo 7. İnsülin preparatlarının türleri ve subkutan uygulamadaki etki süreleri

İnsülin tipi	Etki başlangıcı (saat)	Pik etkisi (saat)	Etki süresi (saat)
Ultra-hızlı etkili insülin (faster-aspart)	0,1-0,2	1-3	3-5
Hızlı-etkili analoglar (aspart, glulisin, lispro)	0,15-0,35	1-3	3-5
Regular/çözünebilir (kısa etkili)	0,5-1	2-4	5-8
NPH (nötral protamin hagedron insülin)	2-4	4-12	12-24*
Bazal uzun etkili analoglar			
Glargin	2-4	8-12	22-24*
Detemir	1-2	4-7	20-24*
Glargin U300 **	2-6	Minimal pik	30-36
Degludec	0,5-1,5	Minimal pik	>42

* Etki süresi daha kısa olabilir. ** Ultra uzun etkili, daha güçlü bir glargin formülasyonudur.

Kısmi remisyon fazı sırasında, toplam günlük insülin dozu genellikle $<0,5$ IU/kg/gün'dür. Prepubertal çocuklarda (kısmi remisyon fazının dışında) genellikle 0,7 ila 1,0 IU/kg/gün insülin dozu gerekmektedir. Puberte döneminde gereksinimler önemli ölçüde 1'in üzerine ve hatta 2 IU/kg/gün'e kadar çıkabilir. Bazal-bolus insülin uygulaması olan çocuklarda, bazal insülin günlük total insülin dozunun %30'u (regüler insülin için tipik) ile %50'si (hızlı etkili insülin için tipik) arasında olabilir. Hızlı etkili insülinin yaklaşık %50'si veya regüler insülinin yaklaşık %70'i, 3 veya 4 öğün öncesi bolus uygulama şeklinde planlanır. Yemek öncesi boluslar için hızlı etkili insülin kullanıldığında, kısa etkili regüler insülin de bir miktar bazal etki sağladığından, bazal insülin oranı genellikle daha yüksektir (36).

Hastaların ve/veya ebeveynlerinin doğru insülin enjeksiyon tekniğini anlamaları, optimal glisemik kontrol ve insülin kullanım güvenliğini optimize etmek açısından önemlidir. Eksojen olarak verilen insülin, intramusküler değil subkutan olarak enjekte edilmelidir. Uygulama için önerilen bölgeler karın, uyluk, kalça ve üst koldur. Çok sayıda enjeksiyon yapılan bölgelerde, insülinin adipojenik etkilerine yanıt olarak lipohipertrofi gelişebilir. Bu etkiyi önlemek için enjeksiyon bölgesi rotasyonu gereklidir. Lipohipertrofi, birkaç santimetre genişliğinde yumuşak, düzgün kabarık alanlar olarak görünür ve düzensiz insülin absorpsiyonuna, artan glisemik değişkenliğe ve açıklanamayan hipoglisemik ataklara katkıda bulunabilir (36).

Bir insülin pompası aracılığıyla sürekli subkutan insülin uygulaması, insülin replasmanı için belki de en fizyolojik seçeneği sağlar. İnsülin pompaları sadece bir tip insülin kullanır. En yaygın olarak kullanılan hızlı etkili insülin analogları, özellikle postprandiyal dönemde daha iyi glisemik kontrol ve regüler insüline göre daha az hipoglisemi epizodu ile ilişkilendirilmiştir. Mevcut teknoloji, bazı modellerde 0,025 U kadar küçük insülin infüzyonlarına olanak sağlamaktadır (37).

2.1.6.2. İnsülin dışı ilaç tedavileri

Enjektabl ve oral, plazma glukoz düzeyini azaltan ilaçlar, T1DM'de insülin tedavisine ek olarak etkinlikleri açısından incelenmiştir. Pramlintid, β hücre peptidi amilin analogudur ve T1DM'li yetişkinlerde kullanım için onaylanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda, insüline pramlintidin eklenmesiyle HbA1C'de (%0-0,3) ve

vücut ağırlığında (1-2 kg) farklı oranlarda azalmalar gösterilmiştir. T1DM'li erişkinlerde metforminin insülin tedavisine eklenmesi ile vücut ağırlığında ve lipid düzeylerinde küçük azalmalar saptanmış ancak HbA1C'de iyileşme görülmemiştir. İnsülin tedavisine glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonisti liraglutid veya eksenatidin eklenmesi, T1DM'li kişilerde tek başına insüline kıyasla HbA1C'de (%0.2) ve vücut ağırlığında (~3 kg) azalma sağlamıştır. Benzer şekilde, insülin tedavisine bir sodyum-glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörünün eklenmesi, tek başına insülin ile karşılaştırıldığında HbA1C ve vücut ağırlığında iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir; bununla birlikte, T1DM'de SGLT2 inhibitörü kullanımı, ketoasidozda iki ile dört kat artış ile ilişkilidir (33). FDA ve Sağlık Bakanlığı, T1DM'de ketozise eğilimi artıran SGLT2 inhibitörlerinin kullanımını onaylamamıştır ve çocuklarda halen tek seçenek insülin tedavisidir (38).

Tip 1 DM'nin önlenmesi ve yönetiminde, eksojen insülinin doğru titrasyonu dışında mevcut ve geliştirilmekte olan tedavi arayışları mevcuttur. Bu arayışlarda hedeflenen ilkeler şunlardır: β hücre rezervinin yok edilmesini önlemek veya geciktirmek amacıyla immunomodülatör tedavi, kalan β hücre rezervini dengeli bir şekilde insülin salgılayacak bir şekilde uyarmak veya yeniden programlamak, kardiyovasküler ve renal komplikasyonlar başta olmak üzere uzun dönem komplikasyonları önlemek. T efektör hücreleri hedef alan teplizumab (anti-CD3), otelexizumab (anti-CD3), abatacept (anti-CD80 ve anti-CD86); B lenfositleri hedefleyen rituksimab (anti-CD20); T-regülatör hücre gelişimini sağlamak için düşük doz IL-2; anti-inflamatuar tedavi amacıyla infliximab, adalimumab, etanercept gibi TNF blokerleri ve tosilizumab (anti-IL-6R), T1DM tedavisinde etkinlikleri araştırılmaktadır. Yine benzer şekilde gen tedavisi ve kök hücre tedavileri T1DM yönetiminde umut verici yenilikler olarak göze çarpmaktadır (39).

2.1.6.3. Adacık hücre transplantasyonu

Başarılı bir pankreas ve adacık hücre transplantasyonu, glukoz düzeylerini normalleştirebilir ve T1DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarını azaltabilir. Bununla birlikte bu hastalar, greft rejeksiyonunu ve/veya otoimmün adacık destrüksiyonunun tekrarını önlemek için ömür boyu immünosupresyona ihtiyaç duyarlar. İmmünsüpresif tedavinin potansiyel yan etkileri göz önüne alındığında,

pankreas transplantasyonu, renal transplantasyon planlanan T1DM hastalarında veya yoğun glisemik tedaviye rağmen tekrarlayan ketoasidoz veya şiddetli hipoglisemisi olan hastalarda bir seçenek olarak düşünülebilir (33).

2.1.6.4. Beslenme ve egzersiz

Beslenme eğitimi, diyabet hastalarının tedavisinde temel bileşenlerden biridir. T1DM’li çocuklarda nutrisyonel yönetim, kısıtlayıcı bir diyet gerektirmez, sadece hem çocukların hem de ailelerinin yararlanabileceği sağlıklı bir diyet rejimi planlanabilir. Yenecek karbonhidratların miktarının (gram olarak) sayıldığı ve buna uygun bir insülin dozunun uygulanmasına olanak sağlayan karbonhidrat sayımı yöntemi kullanılabilir. Bu yöntem çocuklarda özgür ve esnek bir besin seçimi imkanı tanır ve glisemik kontrolün sağlanmasına yardımcı olur. İnsülin pompası ve bazal-bolus insülin tedavisi kullanan hastaların insülin dozu, öğünde tüketilecek olan karbonhidrat miktarına göre hesaplanır (16,40).

Düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz, insülin tedavisi ve diyetten sonraki temel tedavi bileşenidir. Egzersiz ve fiziksel form, artmış insülin duyarlılığı ve daha iyi glukoz kullanımı ile ilişkilidir. Birçok çalışmada, düzenli egzersiz yapan, özellikle 6 ay ve daha uzun süreli, T1DM hastalarında HbA1C düzeylerinde düzelme ve uzun dönem komplikasyonlarında azalma bildirilmiştir (41).

Pek çok faydasına rağmen, diyabetli çocuklarda egzersiz, glukoz seviyelerini düzenlemeyi daha zor hale getirebilir. Hipoglisemi yaygın bir durumdur ve sonrasında hiperglisemiye yol açan aşırı karbonhidrat alımıyla sonuçlanabilir. Herhangi bir egzersize katılan T1DM’li çocuklar, egzersizden önce ve sonra ve sürenin bir saatten fazla olup olmamasına bağlı olarak potansiyel olarak egzersiz sırasında da kan glukoz değerlerini test etmelidir. Hipoglisemi 7-11 saat sonra ortaya çıkabileceğinden, egzersizin gecikmiş etkileri için de glukoz düzeyine bakılması önemlidir. Birçok çocuk, öğleden sonra veya akşam aktivitelerine katıldığından, bu gecikmiş hipoglisemik yanıt onları gece hipoglisemisi riskine sokabilir (37).

2.1.7. Komplikasyonlar

Tip1 DM’de komplikasyonlar akut ve uzun dönem komplikasyonları olarak ikiye ayrılabilir. En önemli akut komplikasyonlar, DKA ve hipoglisemidir. Uzun dönem komplikasyonları mikro ve makro-vasküler komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. DKA ayrı bir başlıkta daha ayrıntılı incelenecektir.

2.1.7.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi, 60 mg/dL’nin altındaki kan glukoz seviyesi olarak tanımlanır. T1DM’li çocuklar için ise güvenli alt sınır 70 mg/dL olarak belirlenmelidir. Hipoglisemi, iyi bir glisemik kontrol sağlamayı amaçlayan insülin tedavi rejimlerinin ciddi bir dezavantajıdır ve T1DM’li çocuklarda karşılaşılan en yaygın akut komplikasyondur (5,42).

Hipoglisemide görülen semptom ve bulgular, sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna ve nöroglikopeniye bağlıdır. Şikayetlerin bu iki temel sebebine ek olarak davranışsal değişiklikler, üçüncü bir semptom kümesi olarak tanımlanmıştır (42). Hipogliseminin yaygın semptomları açlık, halsizlik, titreme, terleme, uyuşukluk (olağandışı bir zamanda), baş ağrısı ve davranış değişiklikleridir. Hemen basit şekerle tedavi edilmezse, hipoglisemi bilinç kaybı ve nöbetlere neden olabilir; hatta uzun süreli hipoglisemi ile beyin hasarı veya ölüm meydana gelebilir (16).

Hafif hipoglisemi durumunda kan şekerini hızla yükseltmek için basit karbonhidratlar önerilmektedir. Bunun için gereken glukoz miktarı, hastanın vücut ağırlığına ve hedef glukoz seviyesine bağlıdır. Çoğunlukla önerilen basit şeker miktarı 0,3 gr/kg’dır. Bu amaçla küp şeker veya meyve suyu kullanılabilir. Ülkemizde, bir tane küp şekerde 3 gr, hazır meyve sularında ise 20 gr/200 ml glukoz bulunmaktadır. Bilinç değişiklikleri oluşan, nöbet geçiren ve oral beslenemeyecek hastalara (ağır hipoglisemi) glukagon uygulanmalıdır. İnsülin kullanan herkes evinde, çalıştığı yerde veya okulunda kesinlikle glukagon bulundurmalıdır ve yakınlarını glukagon uygulaması konusunda bilgilendirmelidir. 12 yaş altındaki çocuklarda 0,5 mg, 12 yaş ve büyük çocuklarda ise 1 mg veya 10-30 mcg/kg dozları önerilmektedir. Hastanede meydana gelen ağır hipogliseminin tedavisinde glukagon yerine IV (intravenöz) glukoz tedavisi de kullanılabilir (42).

2.1.7.2. Uzun dönem komplikasyonları

Tip 1 DM'nin uzun dönem komplikasyonları, kronik hipergliseminin toksik etkisinden kaynaklanır ve hem mikrovasküler hastalık (nefropati, retinopati, nöropati) hem de makrovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, inme) olarak kendini gösterir. Bu etkileri azaltmak için sıkı glisemik kontrolün önemi, geniş prospektif çalışmalarda doğrulanmıştır. Bu vasküler komplikasyonların klinik bulguları genellikle erişkin yaşlara kadar ortaya çıkmasa da, altta yatan patofizyolojik süreç çok daha erken, tanıya yakın bir dönemde başlar. Ek olarak, sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi bu komorbiditelerin riskini artıran değiştirilebilir veya tedavi edilebilir risk faktörleri, ergenlik yıllarında belirgin hale gelir. Bu nedenlerle, pediatrik yıllar, bu süreçlerin erken tespiti ve gelecekteki morbiditeyi ve mortaliteyi önleyecek veya en aza indirecek müdahaleler için önemli bir fırsat sunmaktadır (43,44).

Mikrovasküler komplikasyonlar

Retinopati: Değişik derecelerde görme kaybına neden olan diyabetik retinopati, T1DM'li hastalarda >%80 prevalansına sahiptir. Retinopatinin erken evreleri, retina damarlarındaki anevrizmatik değişikliklerle karakterizedir. Lazer fotokoagülasyon bu değişiklikleri sınırlamada oldukça etkilidir ve bu nedenle T1DM'li hastalar oftalmolojik teknikler kullanılarak rutin olarak taranmalıdır. Ayrıca, T1DM'li kişiler artmış maküler ödem, katarakt ve glokom riski altındadır (18).

Nefropati: Diyabetik nefropati, kronik böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir ve tip 1 DM'li genç yetişkinler arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabetik nefropatinin yokluğunda, T1DM'li hastalarda mortalite genel popülasyondakine benzerken, albüminüri varlığında anlamlı olarak daha yüksektir. Albüminüri varlığı, ciddi renal hastalık ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkilidir. Nefropatinin ilk belirteçlerinden birisi albüminüridir ve şu şekilde tanımlanır: Albümin/kreatinin oranı (ACR), erkeklerde 2,5 - 25 mg/mmol veya 30 - 300 mg/g (spot idrar) ve kadınlarda 3,5 - 25 mg/mmol veya 42 - 300 mg/g (düşük

kreatinin ekskresyonu nedeniyle). Üst sınırın daha üstündeki değerler proteinüri olarak tanımlanır (44).

Nöropati: Tip 1 DM’de en sık görülen nöropatiler, periferik sensorimotor nöropati ve otonomik nöropatidir. Periferik sensorimotor nöropati son derece yaygın olarak görülür ve periferik sinirleri etkiler. Özellikle ekstremitelerde distallerinde uyuşma, hipoestezi veya hiperestezi, karıncalanma ve yanıcı ağrı ile bulgu verir. Otonomik nöropati ise kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal sistemleri etkiler. Genel olarak, hasar yavaş yavaş ve ilerleyici olarak ortaya çıkar. Aşırı otonomik nöropati, çocukluk ve ergenlik döneminde nadir olmakla birlikte, otonomik disfonksiyonun subklinik belirtileri izlenebilir. Bu belirtiler T1DM teşhisinden hemen sonra bile bulunabilir ve puberte ile hızlanabilir. Semptomlar etkilenen sistemle ilgilidir. Kardiyovasküler etkiler, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, kan basıncında nokturnal düşüşün olmaması, sessiz miyokard iskemisi, istirahat taşikardisi veya bradikardisi ve kalp hızı değişkenliğinin azalmasını içerir. Azalan kalp hızı değişkenliği, kardiyovasküler otonomik nöropatinin erken bir göstergesidir ve hastaların %40’ına kadarını etkileyebileceği rapor edilmiştir (18,44).

Makrovasküler komplikasyonlar

Aterosklerotik hastalık, kötü kontrol edilen T1DM’nin önemli bir komplikasyonudur. Makrovasküler komplikasyonlar erişkinlikten önce nadiren ortaya çıksa da, koroner ve serebral vasküler hastalık için hassas bir belirteç olan karotis intima media kalınlığını değerlendiren çalışmalar, T1DM’li çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde intima’nın yaşlılarına göre daha kalın olduğunu göstermiştir. Uzun süreli ve temel vasküler değişiklikler, suboptimal olarak kontrol edilen T1DM’nin erken dönemlerinde meydana gelmektedir; bu nedenle pediatrik yıllarda sıkı glisemik kontrol önemlidir (5).

Genel popülasyona kıyasla diyabetli bireylerde, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite belirgin şekilde artmaktadır. Hipertansiyon, diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlara göre KVH üzerinde daha fazla etkiye sahiptir. T1DM’li hastalarda kan basıncı kontrolü (yetişkinlerde <140/80 mm Hg), kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltır (44). Koroner arter hastalığı

(miyokard infarktüsü), periferik damar hastalığı (klaudikasyo, gangren ve hatta amputasyon) ve serebrovasküler hastalık (inme) gibi makrovasküler komplikasyonlar, T1DM’li hastalarda yaşamın çok daha erken dönemlerinde ortaya çıkar, daha yaygın ve daha hızlı seyreder (43).

2.1.8. Glisemik kontrolün değerlendirilmesi ve takip edilmesi

Hastanın kendisi tarafından kan glukoz düzeyinin izlenmesi ve HbA1c seviyelerinin periyodik olarak takip edilmesi, etkin ve güvenli bir diyabet tedavisinin sağlanması ve glisemik kontrolü değerlendirmek için kullanılan yöntemlerdir. Kan glukozunun evde kendi kendine düzenli izlenmesi:

- Anlık ve günlük glukoz düzeylerinin kontrolünü sağlar.
- Bazal ve bolus insülin gereksiniminin belirlenmesine yardımcı olur.
- Hipoglisemi ve hipergliseminin anında tespitine ve hızlı bir şekilde tedavi edilmesine olanak sağlar.
- Glukoz dalgalanmalarını azaltmak için insülin doz ayarlamalarına rehberlik eder (45).

Tüm aileler veya hastalar, kan glukoz düzeylerini günde en az dört kez; glukoz kontrol sorunları olan veya eşlik eden hastalık durumunda ise daha sık ölçmelidirler (16).

HbA1c, önceki 3 ila 4 ay boyunca ortalama kan glukoz düzeyini yansıtır ve mevcut verilere göre uzun vadeli glisemik kontrolün güvenilir tek ölçütüdür. Farklı popülasyonlarda yapılan çok sayıda çalışma, yüksek HbA1c değerlerinin diyabetin kronik komplikasyonları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Daha düşük HbA1c konsantrasyonları, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyonların daha az ve daha gecikmiş gelişimi ile ilişkilidir (45,46). Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışmasının (DCCT) sonuçları bizlere yoğun glisemik kontrol ile komplikasyonlarda önemli oranlarda azalma sağlandığını göstermiştir; HbA1c’yi %1 azaltma retinopati gelişimini %35, nefropatiyi %24-44, nöropatiyi %30 azaltmaktadır (47). Birleşik Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) çalışmasının verilerine göre,

HbA1c'deki her %1'lik değer artışı, kardiyovasküler hastalık riskini %10 düzeyinde yükseltmektedir (48).

Çocuklar, adölesanlar ve 25 yaş altı gençler için, yaşam kalitesi ve tedavi yükünü optimize edecek ve hipoglisemi riskini minimum seviyede tutabilecek en düşük bireyselleştirilmiş HbA1c düzeyleri hedeflenmelidir. Kapsamlı tedaviye erişimi olanlar HbA1c hedefi, <53 mmol/mol (%7,0) olarak önerilmektedir. Hipoglisemi semptomlarını ifade edemeyen veya bu konuda bilinçsiz olan, ağır hipoglisemi öyküsü olan, analog insülinlere ve kan glukoz takibi teknolojilerine yeterli erişimi olmayan kişilerde daha yüksek bir HbA1c hedefi (çoğunlukla <58 mmol/mol [%7,5]) daha uygundur (45).

2.2. DİYABETİK KETOASİDOZ

Tip 1 DM, muhtemelen genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel etkenlerle tetiklenen, otoimmün aracılı pankreas β -hücresi yıkımının bir sonucudur. Otoimmün sürecin nihai sonucu insülinopenidir ve bu durum hiperglisemiye ve insüline bağımlı hücrel enerji depolama ve sentez süreçlerinin bozulmasına yol açar. İnsülin eksikliği glikojenolizi, glukoneogenezi, proteolizi ve lipolizi indükler. Ek olarak, kontr-regülatör hormonlardaki artışlar lipolizi ve ketogenezi artırır. Kontrolsüz T1DM'de üretilen keton cisimleri, normal açlıkta (<0,5 mmol/L) ve hatta uzun süreli açlıkta (6-7,5 mmol/L) görülen seviyelerin çok üzerinde, 25 mmol/L'ye varan kan düzeylerine ulaşabilir. Bu nispeten güçlü metabolik asitlerin ayrışması nedeniyle hidrojen iyonlarının birikmesi, kısa sürede böbreğin tamponlama kapasitesini aşar. Sonuç, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili kanda yüksek keton seviyeleri, dehidratasyon ve asidoz durumu olan diyabetik ketoasidozdur. DKA, T1DM'nin ilk prezentasyonu olabilir, hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir veya daha nadiren tekrarlayan bir sorun olabilir (49).

Diyabetik ketoasidoz, DM'li kişilerde en sık görülen akut hiperglisemik acildir. DKA, mutlak veya göreceli (keton üretimini baskılamak için yetersiz düzeyler) insülin eksikliğinin ve eşlik eden kontr-regülatör hormonların yükselmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Genellikle, değişken derecelerde dehidratasyonun eşlik ettiği hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketozis üçlüsü ile tanı

alır. DKA, çoğunlukla kontrolsüz T1DM’li kişilerde görülür, ancak kötü kontrollü T2DM’de akut tıbbi veya cerrahi hastalıklar gibi stresli koşullar altında ve adölesanlarda yeni başlangıçlı T2DM’de görülebilir. Herhangi bir hastalık veya fizyolojik stres DKA’yı hızlandırabilse de, en sık nedenler enfeksiyonlar, özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve gastroenterittir (7).

2.2.1. Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

Diyabetin başlangıcında DKA sıklığında geniş coğrafi farklılıklar vardır; oranlar bölgesel T1DM insidansı ile ters orantılıdır. Bu, T1DM’nin genel popülasyonda daha sık ortaya çıktığını, yeni başlangıçlı semptomların, DKA ortaya çıkmadan önce fark edilmesinin daha olası olduğunu düşündürür. Avrupa ve Kuzey Amerika’da yaklaşık %15 ila %70 arasında değişen sıklıklar bildirilmiştir. Tanı anında DKA, hem geçici hem de kalıcı neonatal diyabeti olan bebekler (genel sıklık %66) dahil olmak üzere daha küçük çocuklarda (özellikle <2 yaş) daha yaygındır ve genellikle tanısız hata veya gecikmiş tedavinin bir sonucudur. Ayrıca etnik azınlık gruplarında ve ailelerinin sosyal veya ekonomik durumu nedeniyle tıbbi bakıma erişimi kısıtlı çocuklarda daha yaygındır (8).

Öncesinde T1DM tanısı almış kişilerde DKA riski, hasta başına yılda %1 ile %10’dur. Bu kişilerde aşağıdaki durumlarda risk artmıştır (8):

- İnsülini ihmal eden çocuklar,
- Metabolik kontrolü zayıf olan veya önceki DKA atakları olan çocuklar,
- Persistan kusma ve yetersiz hidrasyon ile birlikte gastroenterit,
- Yeme bozukluğu olanlar dahil psikiyatrik bozukluğu olan çocuklar,
- Zor veya istikrarsız aile koşullarına sahip çocuklar (örneğin, ebeveyn istismarı),
- Peripubertal ve adölesan kızlar,
- Aşırı alkol tüketimi,
- Tıbbi hizmetlere sınırlı erişimi olan çocuklar.

Gelişmiş ülkelerde, hastane vaka-ölüm oranları zamanla azalmıştır ve tüm yaş grupları ve cinsiyetlerde %1'in altında ölüm oranları rapor edilmektedir. Bununla birlikte, DKA, T1DM'li 58 yaş altındaki yetişkinler ve çocuklar arasında önde gelen ölüm nedenidir ve diyabetli çocuklarda tüm ölümlerin >%50'sini oluşturur (7).

2.2.2. Etyopatogenezi

Diyabetik ketoasidoz, yükselmiş kontr-regülatör hormon seviyeleri (katekolaminler, kortizol, glukagon ve büyüme hormonu) ile birlikte mutlak veya göreceli bir insülin eksikliğinde ortaya çıkar (Tablo 8) (50). İnsülin eksikliği ve artan kontr-regülatör hormon seviyelerinin kombinasyonu, artan glukoz üretimi ve azalmış periferik glukoz kullanımı ile glukoneogenez ve glikojenolize yol açar. Bu durum, hiperglisemi, hiperosmolalite, artmış lipoliz ve ketogeneze neden olur. Glukoz için böbrek eşiği aşıldığında (170–200 mg/dL) glukozüri ve hiperketonemi, ozmotik diürece, dehidratasyona ve elektrolit kaybına (sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum ve fosfat kaybı) yol açar. İnsülin, sıvı ve elektrolitler replase edilmezse, dehidrasyon, metabolik ve laktik asidoz şiddetlenir ve hatta ölüm meydana gelebilir (51).

Tablo 8. Diyabetik ketoasidozun etiyolojisi

Mutlak insülin eksikliğine bağlı DKA durumları	Rölatif insülin eksikliği	
	İnsülin ihtiyacında artış	İlaç ve endokrin sebepler
- Yeni başlangıçlı T1DM - İnsülin dozlarının atlanması veya yetersiz doz - İnsülin dozunun yanlışlıkla azaltılması - İnsülin pompası kullanan hastalarda kateter tıkanıklığı veya kırılması - Devamlı aynı noktaya enjeksiyon yapılması ile ilişkili lokal komplikasyonlar	- Enfeksiyon - Travma (Yanık dahil) - Akut MI, SVO - Emosyonel stres - Cerrahi müdahale (genel anestezi gerektiren) - Hamilelik (3. trimester) - GİS kanaması - Pankreatit - Pulmoner emboli	- Steroid kullanımı - Cushing Sendromu - Hipertiroidizm - Feokromasitoma - Akromegali - Tiazid grubu diüretikler - SGLT-2 inhibitörleri

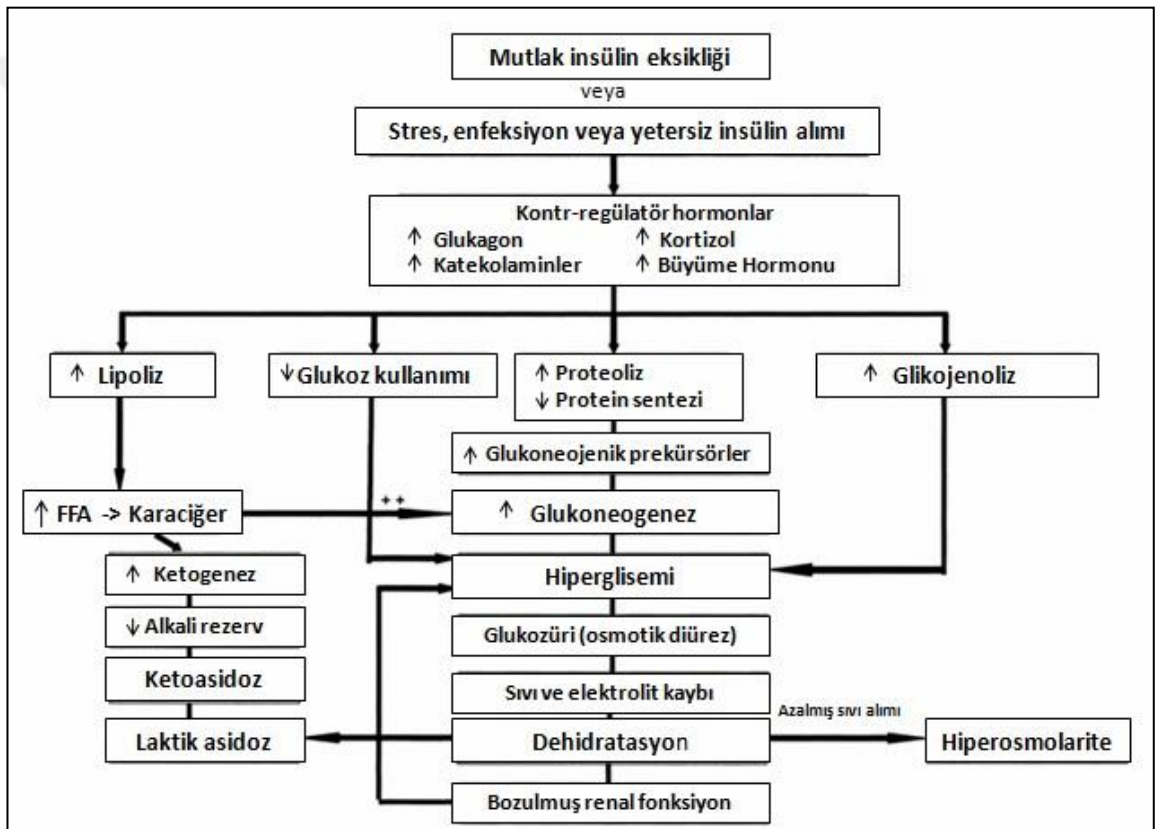
Pankreas β -hücre kütlesi kaybı ile dolaşımdaki plazma insülini, metabolik ihtiyaçları karşılamak için yetersiz olan düşük seviyelere iner. İnsüline bağımlı glukoz taşıyıcıları (ağırlıklı olarak GLUT-4) aracılı iskelet kası ve yağ dokusu glukoz alımı bozulur. Glikojenoliz hızlanır ve iskelet kası kaybı ile idrarda nitrojen atılımının artması ve glukoneogenez ve ketogenez için substrat olarak dolaşımdaki plazma amino asitlerinin artması ile sonuçlanan derin bir katabolik durum ortaya çıkar. Adipoz dokudan triaçilgliserolün parçalanması, gliserol aracılığıyla glukoneogenez için ve serum serbest yağ asitlerinde artış ile yağ asidi oksidasyonu ve ketogenez için substrat sağlar (49,52).

Pankreas β -hücrelerinde insülinin yanı sıra birlikte salgılanan amilin ve çinkonun aracılık ettiği parakrin baskılayıcı etkinin kaybı, α -hücresi glukagon üretimini artırır. Dolaşımdaki yüksek glukagon seviyeleri, glikojenolizi, glukoneogenezi ve hiperglisemiye teşvik eder. Kortizol seviyeleri, yeni başlangıçlı diyabeti olan kişilerde sıklıkla yükselir, bu da glukoneogenezi ve lipolizi artırır; yüksek kortizol seviyeleri ve buna bağlı olarak insülin direnci, DKA gelişimine yatkınlık oluşturabilir. Akut hastalık durumunda T1DM'li kişilerde epinefrin aşırı üretimi ve büyüme hormonu düzeylerinin yükselmesi bildirilmiştir ve bu durumun DKA'ya yatkınlık oluşturduğu belirtilmiştir (49).

İnsülinopeni, lipolizi teşvik ederek plazmada serbest yağ asitlerinin (FFA) birikmesine neden olur. Serbest bırakılan triaçilgliserollerin hidrolizi, FFA'nın hepatik oksidasyonu ve ardından ketogenez yoluyla kontr-regülatör hormonların eylemleriyle hızlandırılır. Pankreatektomili hastalarda tek başına insülin eksikliği DKA'ya yol açabilmesine rağmen, birlikte olan glukagon eksikliği nedeniyle DKA sık değildir çünkü hepatik hücre içi metabolizmayı keton üretimine kaydırır. En büyük miktarlarda bulunan üç 'keton cismi', kimyasal olarak gerçek bir keton olan aseton, indirgenmiş bir ketoasit olan BHB (beta-hidroksibutirat) ve gerçek bir ketoasit olan ACAC'dir (asetoasetat). İnsülin eksikliği, periferik dokularda keton alımını ve kullanımını azaltır ve dehidratasyon ile renal keton klirensi azalır. BHB ve ACAC, büyük miktarlarda hidrojen iyonu üretmek için serbestçe ayrışabilen nispeten güçlü asitlerdir. Bu, hem serum hem de böbrek de dahil olmak üzere vücut dokularının tamponlama kapasitesini aşarak metabolik asidoz gelişimine neden olur.

Asidoz, anyon açıklı asidozdan hiperkloremik metabolik asidoza kadar değişebildiğinden, başlangıçtaki bikarbonat seviyesi anyon açığını hiç temsil etmeyebilir. Asidoz, solunumu kontrol eden merkezi ve periferik kemoreseptörleri uyarır. Bu, pCO₂ seviyelerini düşürerek hücre dışı pH'ı yükseltmek için alveolar hiperventilasyona yol açar; klinik olarak, bu derin, iç çekme şeklindeki solunum modeli Kussmaul solunumu olarak bilinir (49,52).

Diyabetik ketoasidozun patofizyolojisi Şekil 2’te özetlenmiştir (8).



Şekil 2. Diyabetik ketoasidozun patofizyolojisi

2.2.3. Klinik bulgular ve belirtiler

Diyabetik ketoasidoz, sıklıkla kısa bir öykü ile kendini gösterir ve semptomlar genellikle birkaç saat içinde gelişir. Bu semptomlar, poliüri, polidipsi ve DKA'nın ilk başvuru tablosu olduğu kişilerde kilo kaybı olmak üzere

hipergliseminin klasik semptomlarını içerir. Çocuklarda polifaji bildirilmiştir, ancak yetişkinlerde nadirdir. Hastaların >%60'ında bulantı, kusma ve generalize karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar bildirilmiştir. Akut batını taklit edebilen karın ağrısı, özellikle çocuklarda ve şiddetli metabolik asidozlu hastalarda yaygındır. Karın ağrısı tipik olarak tedavinin ilk 24 saatinde düzelir ve bu süre içinde karın ağrısının gerilememesi başka nedenlerin araştırılmasını gerektirmelidir. Gastrointestinal şikayetlerin nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da, gecikmiş mide boşalması, ileus, elektrolit bozuklukları ve metabolik asidoz suçlanmıştır (7).

Yetişkinlerin ve çocukların fizik muayenesinde genellikle kuru mukoz membranlar ve taşikardi gibi dehidratasyon belirtileri izlenir. Hastaneye başvuruındaki zihinsel durum, tam uyanıklıktan letarji ve stupora kadar değişiklik gösterebilir. Şiddetli asidoz ve hiperosmolarite bilinç değişikliğinin temel belirleyicileridir. Asidoz derinleştikçe solunum kompanzasyonu, yani plazma pH'ını korumak amacıyla asidik CO₂ atılması, DKA'lı bireylerde Kussmaul solunumuna (derin ve yorucu bir nefes alma paterni) yol açar. Nefeste aseton kokusu mevcuttur. Çoğu yetişkin ve çocuk, enfeksiyon varlığında bile normotermik veya hatta hipotermiktir. Hipotansiyon yetişkinlerde görülebilir ancak çocuklarda nadiren görülür. Aslında, bilinmeyen nedenlerle, çalışmalar önemli miktarda hipovolemiye rağmen DKA'lı çocuklarda artmış bir hipertansiyon sıklığını belgelemiştir. Bu nedenle, çocuklarda DKA şiddetinin bir göstergesi olarak kan basıncına güvenmemek önemlidir (7,53).

Diyabetik ketoasidozda mortalitenin en önemli nedeni serebral ödemdir. Popülasyon çalışmalarında klinik olarak aşikar serebral ödem insidansı %0,5 ile %0,9'dur ve ölüm oranı %21 ila %24'tür. Serebral ödemin uygun tedavi ile öncelikle önlenmesi, gelişirse tanınması ve erken tedavi ile mortalitenin azaltılması önemlidir. Serebral ödemin belirtileri ve bulguları şunları içerir (8):

- Tedaviye başladıktan sonra baş ağrısının başlaması veya giderek kötüleşen baş ağrısı.
- Nörolojik durumda değişiklik (irritabilite, konfüzyon, inkontinans).
- Spesifik nörolojik belirtiler (kraniyal sinir palsi, papilödem).

- Azalmış O₂ satürasyonu.

- Cushing triadı (artmış kan basıncı, bradikardi ve solunum depresyonu), kafa içi basıncının artmasının geç fakat önemli bir işaretidir.

2.2.4. Tanı kriterleri ve sınıflandırma

Diyabetik ketoasidoz tanısı hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketozis üçlüsüne dayanır. DKA tanısı için biyokimsaya kriterler (8):

- Hiperglisemi (kan glukoz düzeyi >200 mg/dL [11 mmol/L])
- Venöz pH <7,3 veya serum bikarbonat <15 mmol/L
- Ketozis (ketonemi veya ketonüri)

DKA'nın şiddeti asidoz derecesine göre kategorize edilir (8):

- Hafif: Venöz pH <7,3 veya serum bikarbonat <15 mmol/L
- Orta: pH <7,2; serum bikarbonat <10 mmol/L
- Şiddetli: pH <7,1; serum bikarbonat <5 mmol/L

2.2.5. Tedavi

Diyabetik ketoasidoz tedavisinin temel dayanakları (16,54):

- Acil durum değerlendirmesi ve destekleyici tedavi (solunum yolu açıklığının sağlanması, ihtiyaç halinde O₂ tedavisi gibi),
- Sıvı tedavisinin düzenlenmesi (insülin tedavisine başlamadan önce başlamalıdır),
- Lipolizi inhibe etmek ve glukoz kullanımını sağlamak için insülin uygulaması,
- Elektrolit replasmanı ve asidozun düzeltilmesi.

2.2.5.1. Sıvı tedavisi

Dehidratasyon, tahmini vücut ağırlığı kaybı, oral mukoza zarlarının kuruluğu, düşük kan basıncı ve taşikardi ile değerlendirilir. İlk tedavi normal salin (%0,9 NaCl) kullanarak, ilk saatte 10-20 mL/kg (ciddi dehidrate hastalarda ikinci saatte tekrarlanabilir) şeklindedir. Şok durumu dışında bolus sıvı tedavisine ihtiyaç yoktur. Serebral ödem tehlikesi nedeniyle tedavinin ilk 4 saatindeki toplam sıvı hacmi 20-40 mL/kg'ı geçmemelidir. Sonraki sıvı tedavisi %0,45 - %0,9 salin veya dengeli bir tuz solüsyonu (Ringer's laktat, Hartmann solüsyonu veya plazmalit) ile gerçekleştirilebilir. Kan şekeri 250 mg/dL'nin altına düştüğünde intravenöz sıvılara %5 dekstroz eklenir. Kan şekeri 120 mg/dL altına düşerse %10 dekstroz eklenebilir (16).

2.2.5.2. İnsülin tedavisi

Tek başına rehidrasyon sıklıkla kan glukoz konsantrasyonunda belirgin bir düşüşe neden olmasına rağmen, normal hücresel metabolizmayı yeniden sağlamak, lipoliz ve ketogenezi baskılamak ve kan glukoz konsantrasyonlarını normale döndürmek için insülin tedavisi gereklidir (8).

Sıvı replasman tedavisine başladıktan en az 1 saat sonra, yani hacimsel genişlemeyi sağladıktan sonra insülin infüzyonuna başlanmalıdır. Doz: 0,05 ile 0,1 ünite/kg/saat (örneğin, 50 birim regular [çözünür] insülin 50 mL normal salin içinde seyreltilebilir, 1 birim = 1 mL) hızında verilir. Uygulama yolu IV olmalıdır. Tedavinin başlangıcında IV bolus kullanılmamalıdır; gereksizdir, serebral ödem riskini artırabilir, ozmotik basıncı hızla düşürerek şoku hızlandırabilir ve hipokalemiyi alevlendirebilir. Sürekli IV uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda ve komplikasyonsuz DKA'lı hastalarda, saatlik veya 2 saatlik SC hızlı etkili insülin analogu (insülin lispro veya insülin aspart) güvenlidir ve IV regular insülin infüzyonu kadar etkili olabilir, ancak, ideal olarak periferik dolaşımı bozulmuş hastalarda kullanılmamalıdır (8,55).

Diyabetik ketoasidoz çözülünceye kadar (pH >7,30 veya serum bikarbonat >15 mmol/L, BHB <1 mmol/L veya anyon açığı kapanana kadar) insülin dozu 0,05 – 0,1 ünite/kg/saat arasında kalmalıdır. Bu, kan glukoz konsantrasyonlarının

normalleşmesinden her zaman daha uzun sürer. Biyokimyasal parametrelerin iyileşmesini kontrol etmek için her 2 saatte bir venöz kan gazında pH ve serum BHB konsantrasyonunu izlenmelidir. İnsülin etkisi yeterliyse, serum BHB konsantrasyonu yaklaşık 0,5 mmol/L/saat kadar düşmelidir. Beklenen biyokimyasal iyileşme gerçekleşmez ise insülin dozu artırılmalıdır (8).

2.2.5.3. Elektrolit replasmanı ve asidozun düzeltilmesi

Diyabetik ketoasidozlu hastalarda hem sodyum hem de potasyum tükenir. DKA'lı hastaların çoğunda, replase edilmesi gereken 8 ila 10 mEq/kg arasında önemli bir sodyum eksikliği vardır. İlk sıvı boluslarından sonra, genellikle rehidrasyonda %0,45- %0,9 salin kullanılarak replasman yeterince sağlanır. Tedavi boyunca “düzeltilmiş” serum sodyum düzeyleri, “Düzeltilmiş Na = Ölçülen Na + (1.6) x ([glucose – 100]/100)” denklemi ile izlenmelidir. Genel bir kural olarak, serum sodyum konsantrasyonu başlangıçta düşüktür ve tedavi boyunca yükselir (16,54).

Toplam vücut potasyumu sıklıkla tükenmesine rağmen, asidoz varlığında intrasellüler potasyumun hücrede kalamaması nedeniyle başlangıçta serum potasyum seviyeleri yükselebilir. Serum potasyum düzeyinin >5,0 mEq/L olduğu bilinen hastalarda idrar çıkışı doğrulanana kadar IV sıvılara potasyum eklenmemelidir. Hasta hipokalemikse, insülin tedavisine başlamadan önce potasyum replasmanına başlanmalıdır. Hipokalemi yoksa insülin infüzyonu ile birlikte başlanabilir. Daha sonra genellikle, potasyumun yarısı (20 mEq/L) potasyum asetat veya potasyum klorür ve diğer yarısı potasyum fosfat (20 mEq/L) olacak şekilde 40 mEq/L'lik bir konsantrasyonda idame sıvısında verilir. Potasyumun tamamı fosfat tuzu olarak verilirse hipokalsemi oluşabilir; potasyum fosfat verilmediğinde ise hipofosfatemi gelişebilir (16).

Diyabetik ketoasidozda, asidozun düzeltilmesi için bikarbonat uygulamasının kontrollü çalışmalarda yararlı olduğu gösterilmemiştir. DKA tedavisinde yeterli intravasküler hacmin sağlanması ve yeterli insülin tedavisi bikarbonattan çok daha önemlidir. Bikarbonat tedavisi, paradoksal santral sinir sistemi asidozuna neden olabilir ve ayrıca, asidozun bikarbonat ile hızlı düzeltilmesi hipokalemiye neden

olabilir. Bikarbonat tedavisi, hayatı tehdit eden hiperkalemisi olan veya kardiyak kontraktiliteyi bozan şiddetli asidozu olan (venöz pH <6.9) nadir hastalarda faydalı olabilir (54).



3. MATERYAL – METOD

Çalışmamızda 01.01.2016- 31.12.2020 tarihleri arasında Konya SUAM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde Tip 1 Diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen 1-18 yaş aralığındaki 180 hasta alındı.

Hastaların demografik verileri, muayene bulguları, antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal parametreleri hasta dosya kayıtları, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi otomasyon sistemi olan Deva veri tabanı ve Konya Şehir Hastanesi otomasyon sistemi olan Keydata veri tabanı enformasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı.

Diyabetes mellitus tanısı için ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) ve ADA (*American Diabetes Association*) tarafından belirlenen tanı kriterleri kullanıldı (Tablo 5) (14,17).

Çalışmamıza yeni tanı Tip 1 DM'li, ilk değerlendirme, tedavileri ve laboratuvar testleri hastanemizde yapılmış olan hastalar dahil edildi. Tip 2 diyabet, sendromik diyabet (Down sendromu, Turner sendromu, Prader Willi sendromu, Klinefelter sendromu vs.), monogenik diyabet (MODY), hayatın ilk 1 yılı içerisinde diyabet tanısı almış olan neonatal diyabet tanılı olgular çalışmaya alınmadı. Dosyalarına ulaşamayan veya dosya kayıtları, otomasyon verileri yetersiz olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen olguların ilk başvuru yaşı (doğum tarihi ve başvuru tarihi), cinsiyeti, başvuru mevsimi; venöz kan gazı pH ve HCO₃ değerleri, serum glukoz değeri, ketonüri/ ketonemi varlığı, serum HbA1c ve C-peptid değerleri; diyabet otoantikor (Anti-GAD/ ICA/ IAA vs.) pozitifliği; çölyak hastalığı- otoimmün tiroid hastalığı- adrenal yetmezlik gibi eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların varlığı; ketoasidoz sonrası başlanan insülin tedavisi (mixtard insülin, subkutan intensif insülin, insülin pompa tedavisi vs.); hastaneden taburcu edildikten sonra polikliniğe geldiği ilk giriş tarihinde- 3.ay- 6.ay- 1.yıl- 2.-3.-4.-5. yılda vücut ağırlık, boy değerleri, kullandıkları insülin dozu (İÜ/kg/gün), serum HbA1c değerleri kaydedildi. Hastaların 2.-3.-4.-5. yıl serum HbA1c değerleri o yıl içinde, 3 aylık

periyotlarda alınmış HbA1c değerlerinin ortalaması olarak kaydedildi. Hastaların ağırlık ve boy ölçümlerinden, Olcay Neyzi ve ark. tarafından ülkemiz çocukları için hazırlanan ağırlık, boy referans değerleri kullanılarak ağırlık SDS, boy SDS değerleri belirlendi.

İlk başvuruda serum glukoz >200 mg/dL, venöz kan gazında pH $<7,3$ veya bikarbonat <15 mmol/L, ketonemi (kan β hidroksibütirat ≥ 3 mmol/L) veya orta-ağır ketonürisi olan hastalar diyabetik ketoasidoz olarak değerlendirildi (8). Serum glukozu >200 mg/dL, venöz kan gazında pH $>7,3$ veya bikarbonat >15 mmol/L, idrar veya kan ketonu pozitif saptanan hastalar diyabetik ketozis; serum glukozu >200 mg/dL, venöz kan gazında pH $>7,3$ veya bikarbonat >15 mmol/L, idrar veya kan ketonu negatif saptanan hastalar ise hiperglisemi olarak değerlendirildi (14).

DKA'lı hastalar venöz kan gazı pH ve bikarbonat değerlerine göre hafif, orta, ağır asidoz olarak gruplandırıldı (8):

- Hafif: venöz pH $<7,3$ veya serum bikarbonat <15 mmol/L
- Orta: pH $<7,2$; serum bikarbonat <10 mmol/L
- Şiddetli: pH $<7,1$; serum bikarbonat <5 mmol/L

Hastalar yaş grubuna göre 1-4 yaş: Erken çocukluk, 5-9 yaş: Çocukluk, 10-17 yaş Pubertal adolesan olmak üzere 3 farklı yaş grubuna ayrıldı.

Eşlik eden hastalık olarak otoimmün tiroid hastalığı, çölyak hastalığı, adrenal yetmezlik tanılarını alan hastalar kaydedildi.

Diyabet otoantikorları olarak bakılan anti-GAD (anti-glutamat dekarboksilaz antikor) ve/veya ICA (adacık hücre antikor) ve/veya IAA (insülin otoantikor) değerleri laboratuvar normal değerlerine göre normal/yüksek olarak kaydedildi.

Serum C-peptid değeri normal aralık olarak laboratuvar referans aralığı 0,9-7,1 ng/mL olarak kabul edildi.

Hastalar, başvuru şekli (DKA, hiperglisemi, diyabetik ketoz), ketoasidoz şiddeti (hafif, orta, ağır), yaş grubu (1-4, 5-9, 10-17 yaş), eşlik eden hastalık varlığı,

diyabet otoantikör pozitifliği, serum C-peptid normal/ düşük olarak gruplara ayrıldı, gruplar arasında demografik, antropometrik veriler (ağırlık SDS, boy SDS), serum HbA1c düzeyleri, insülin dozları (İÜ/kg/gün) karşılaştırıldı.

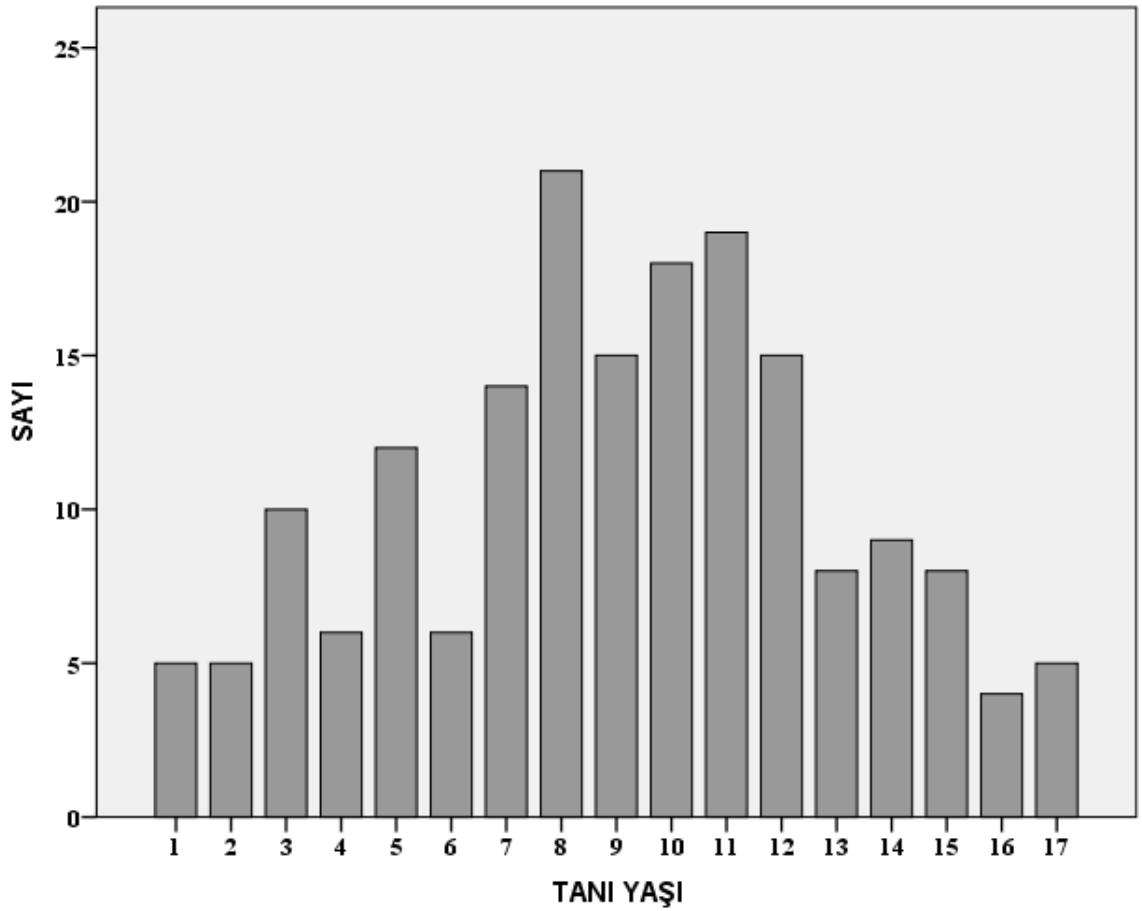
Çalışma için Sağlık Bilimler Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar “girişimsel olmayan araştırmalar” etik kurulundan onay alındı (Kayıt no 21/229 23.03.2021). Ayrıca Konya Şehir Hastanesi Tıpta Uzmanlık Kurulu’nun 07.10.2021 tarih ve 10-18 sayılı onayı ile çalışma izinleri alındı.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca), min-max şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler grup içinde “Eşlerde t testi” ile, iki grup arasında “Bağımsız gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise grup içinde “Wilcoxon Signed Rank test” ile, iki grup arasında “Mann Whitney U testi”, ikiden fazla grup arasında ise “Kruskal Wallis testi” ile analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve Fisher’s Exact test” tercih edildi. Korelasyon analizlerinde “Spearman korelasyon testi” kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0,05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

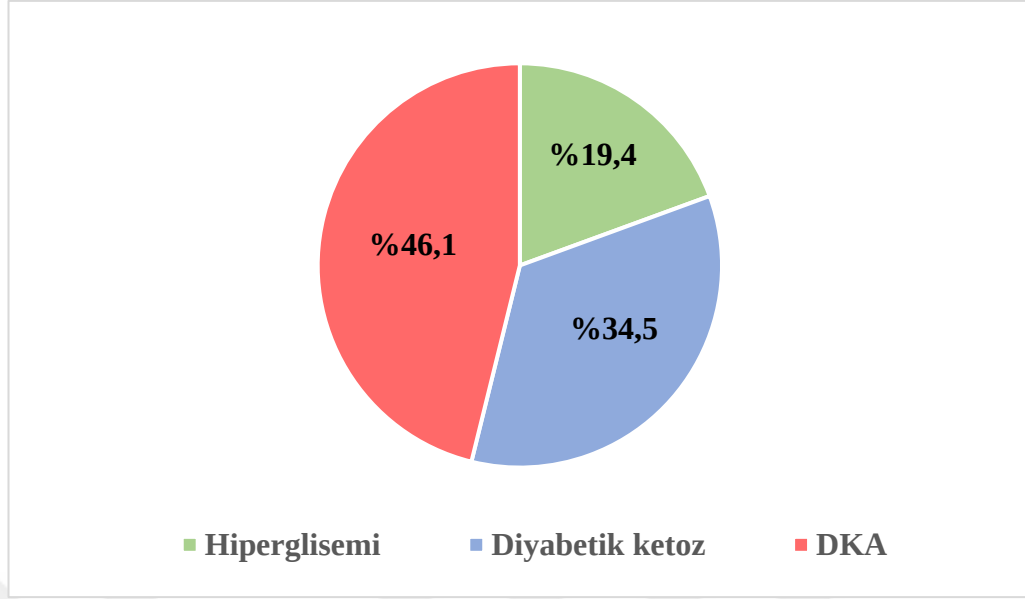
4.1. SOSYO-DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 180 hastanın yaşları median 9 yıl (1-17) idi. Hastaların diyabet süresi median 35 ay (10- 69 ay) idi. Hastaların yaş dağılımları Şekil 3'te gösterilmiştir.



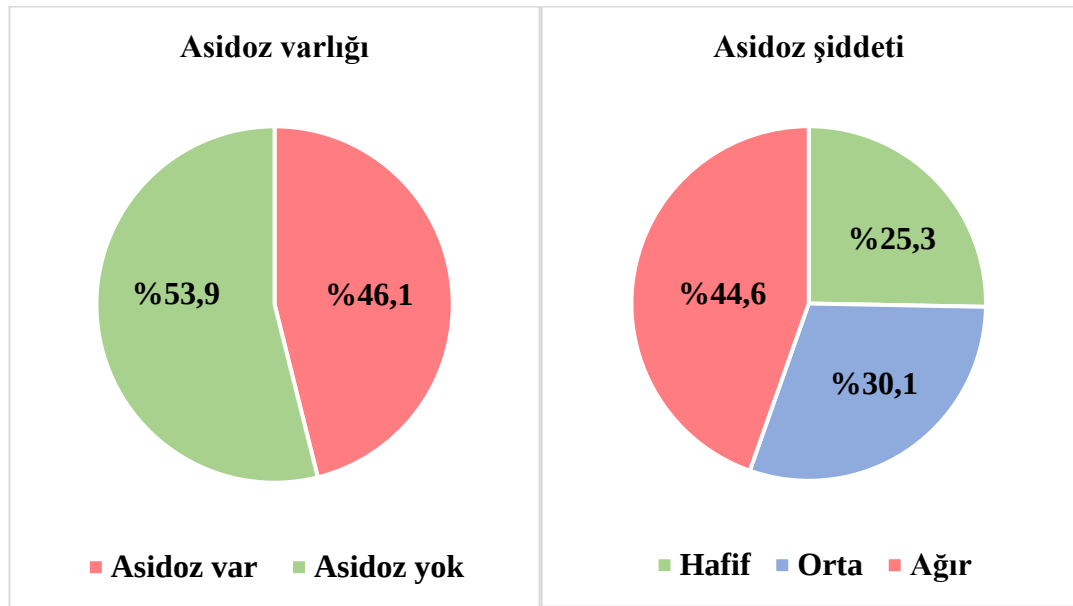
Şekil 3. Hastaların tanı yaşı ve dağılımı

Hastaların %46,1'i (n=83) kız, %53,9'u (n=97) erkekti. Kız/erkek oranı 0,85/1 idi. Hastaların %46,1'i (n=83) DKA, %34,5'ü (n=62) diyabetik ketoz, %19,4'ü (n=35) hiperglisemi ile başvurmuştu (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların başvuru şekli ve dağılımları

Hastaların %46,1'inde (n=83) asidoz mevcuttu. Asidozu olan 83 hastanın %25,3'ünde (n=21) asidoz şiddeti hafif, %30,1'inde (n=25) orta, %44,6'sında (n=37) ise ağır idi (Şekil 5).



Şekil 5. Hastalarda asidoz varlığı ve şiddetinin dağılımı

Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellik	Dağılım n (%)
5 yaş altı	25 (13,9)
5-10 yaş arası	70 (38,9)
10 yaş üzeri	85 (47,2)
Cinsiyet	
Kız	83 (46,1)
Erkek	97 (53,9)
Başvuru mevsimi	
İlkbahar	42 (23,3)
Yaz	37 (20,6)
Son bahar	43 (23,9)
Kış	58 (32,2)
Diyabet süresi (ay)	35 (10-69)*
Diyabete eşlik eden sorun varlığı	35 (19,4)
İnsülin tedavi tipi	
İntensif insülin tedavisi	160 (88,9)
İnsülin pompa tedavisi	18 (10)
Mixtard insülin ile tedavi	2 (1,1)

Serum C-peptid düzeyi hastaların %68,9’unda (n=104) düşük seviyedeydi. Hastaların %76,3’ünde (n=135) diyabet otoantikörleri saptandı. Tablo 10’da hastaların laboratuvar sonuçları verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların laboratuvar sonuçları ve dağılımı

Özellik	Dağılım Median (min-max)
Venöz pH	7,30 (6,64- 7,46)
Serum HCO ₃ (mEq/L)	16,5 (3,0- 28,0)
AKG (mg/dL)	437 (180- 1236)
HbA1c (%)	12,2 ± 2,5*
Serum C-peptid (nmol/L)	0,32 (0,01- 4,21)
Düşük	104 (68,9)**
Normal	47 (31,1)**
Diyabet otoantikoru varlığı	135 (76,3)**

* Ortalama ± SS, ** n (%), HCO₃: Bikarbonat, AKG:Açlık kan glukozu, HbA1c: Glikolize hemoglobin

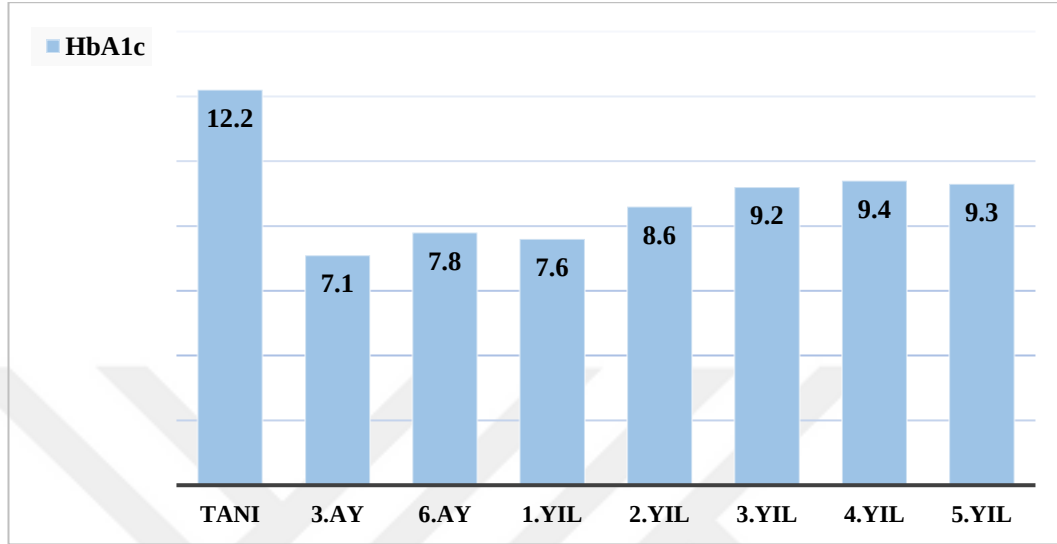
Hastaların 5 yıl süresince değerlendirilen HbA1c ve insülin dozları Tablo 11’de verilmiştir

Tablo 11. Hastaların HbA1c ve insülin doz değerleri ve dağılımları

Özellik	n	Dağılım (Ortalama ± SS)
HbA1c (%)		
Tanıda	180	12,2 ± 2,5
3. ay	158	7,1 (5,1-11,7) *
6. ay	150	7,8 (5,6-16,7) *
1. yıl	125	7,6 (5,6-12,5) *
2. yıl	81	8,6 (5,7-14,8) *
3. yıl	53	9,2 ± 1,9
4. yıl	22	9,4 ± 1,8
5. yıl	11	9,3 ± 1,7
İnsülin dozu		
İlk kontrolde	171	0,62 (0,07-1,42) *
(İÜkg/gün)		
1. yıl	125	0,71 (0,10-1,90) *
2. yıl	81	0,87 ± 0,28
3. yıl	53	0,87 (0,32-2,12) *
4. yıl	22	0,83 (0,61-1,40) *
5. yıl	11	0,88 ± 0,20

*Median (min-maks), HbA1c: Glikolize hemoglobin

Tüm hastaların 5 yıl süresince değerlendirilen HbA1c seviyeleri Şekil 6’da gösterilmiştir.



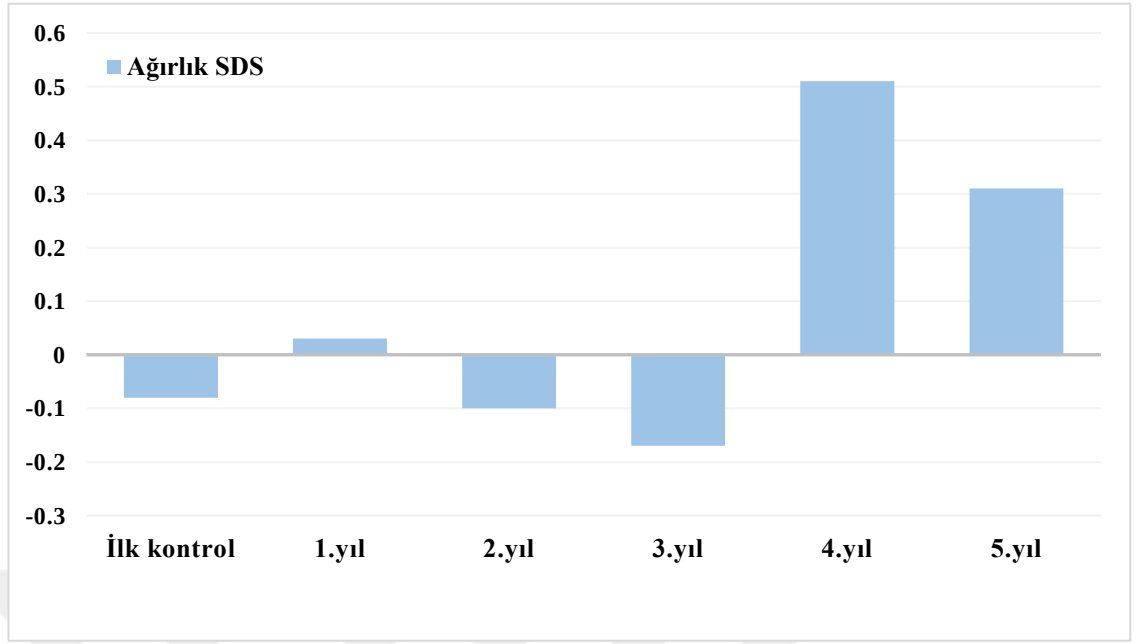
Şekil 6. Hastaların 5 yıl süresince değerlendirilen HbA1c seviyeleri

Hastaların izlemde 5 yıl süresince değerlendirilen ağırlık SDS ve boy SDS değerleri, Tablo 12, Şekil 7 ve 8’de gösterilmiştir.

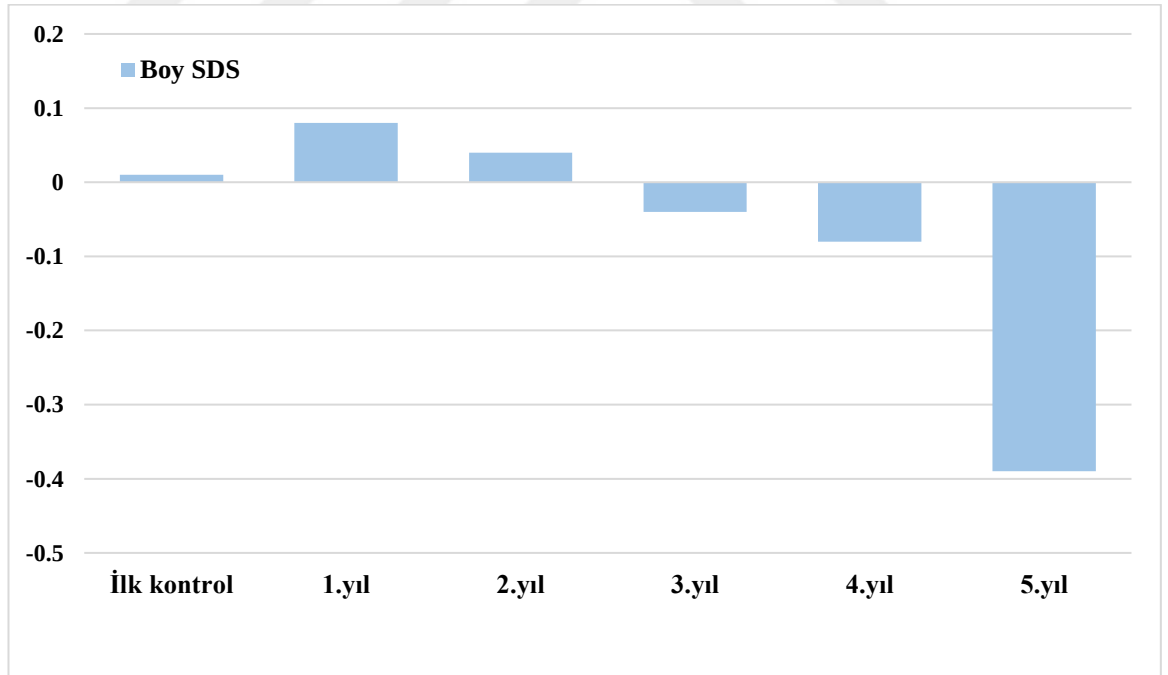
Tablo 12. Hastaların ağırlık SDS ve boy SDS değerleri

		n	Dağılım (Ortalama ± SS)
Ağırlık SDS	İlk kontrol	171	-0,08 ± 1,16
	1. yıl	125	0,03 ± 1,11
	2. yıl	81	-0,10 ± 1,03
	3. yıl	53	-0,17 ± 1,15
	4. yıl	22	0,51 ± 1,15
	5. yıl	11	0,31 ± 1,00
Boy SDS	İlk kontrol	171	0,01 ± 1,10
	1. yıl	125	0,08 ± 1,06
	2. yıl	81	0,04 ± 1,09
	3. yıl	53	-0,04 ± 1,16
	4. yıl	22	-0,08 ± 1,12
	5. yıl	11	-0,39 ± 1,22

*SDS; standart deviasyon skoru



Şekil 7. Hastaların 5 yıllık izlemlerindeki ağırlık SDS değerleri



Şekil 8. Hastaların 5 yıllık izlemlerindeki boy SDS değerleri

4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

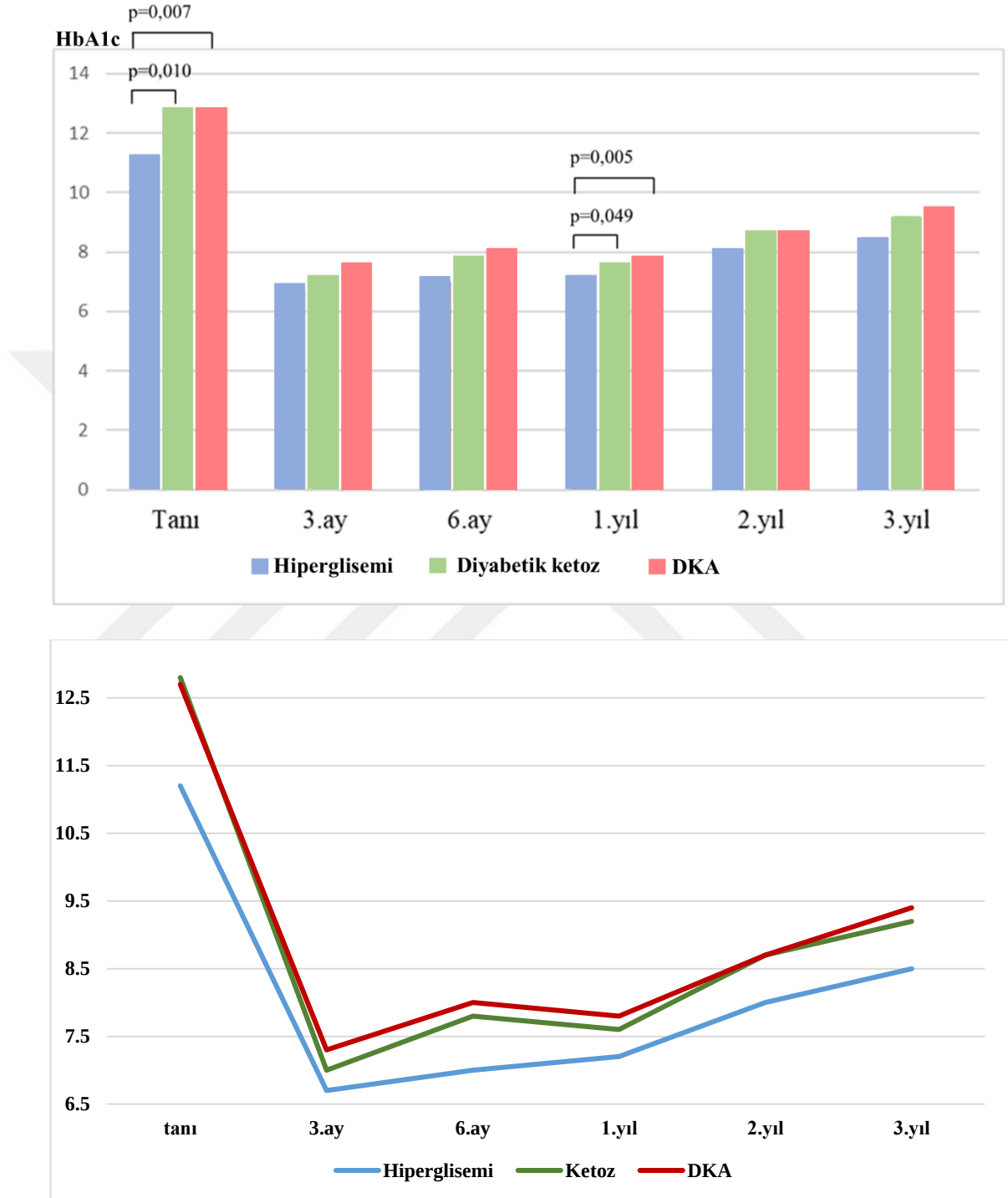
Hastaların başvuru şekline göre serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin dozu seviyeleri karşılaştırıldı. Tanı anındaki ve 1. yıl ortalama HbA1c düzeyleri başvuru şekline göre anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (sırasıyla p:0,005 ve p:0,025). Post-hoc analizlerde; tanı anındaki HbA1c seviyesinin DKA grubu (p:0,007) ve diyabetik ketoz grubunun (p:0,010) hiperglisemi grubundan daha yüksek olduğu izlendi. 1.yıl HbA1c seviyesi benzer şekilde DKA (p:0,005) ve diyabetik ketoz grubunun (p:0,049) hiperglisemi grubundan anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Takipte diğer zamanlarda gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Hastaların başvuru şeklinde göre insülin dozu, ağırlık SDS, boy SDS açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13, Şekil 9).

Tablo 13. Hastaların başvuru şekline göre serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin dozlarının karşılaştırılması

Özellik		Hiperglisemi (n=35) (Ortalama $\pm$ SD)	Diyabetik ketoz (n=62) (Ortalama $\pm$ SD)	DKA (n=83) (Ortalama $\pm$ SD)	p
HbA1c	Tanı	11,2 $\pm$ 2,7	12,8 $\pm$ 2,5	12,7 $\pm$ 2,3	0,005[†]
	3. ay*	6,7 (5,5-11,7)	7,0 (5,1-11,6)	7,3 (5,3-11,3)	0,104 ^{††}
	6. ay*	7,0 (5,6-13,2)	7,8 (5,9-13,3)	8,0 (5,8-16,7)	0,130 ^{††}
	1. yıl*	7,2 (5,6-10,2)	7,6 (5,7-12,5)	7,8 (6,0-11,9)	0,025^{††}
	2. yıl*	8,0 (6,4-12,1)	8,7 (6,4-14,8)	8,7 (5,7-14,4)	0,664 ^{††}
	3. yıl	8,5 $\pm$ 1,6	9,2 $\pm$ 1,8	9,4 $\pm$ 2,0	0,647 [†]
İnsülin dozu (İÜ/kg/gün)	1. yıl*	0,71(0,32-1,09)	0,67(0,10-1,28)	0,73(0,20-1,90)	0,286 ^{††}
	2. yıl	0,92 $\pm$ 0,29)	0,87 $\pm$ 0,34	0,85 $\pm$ 0,22	0,772 [†]
	3. yıl*	0,85(0,71-1,69)	0,88(0,43-1,44)	0,86(0,32-2,12)	0,829 ^{††}
Ağırlık SDS	1. yıl	-0,26 $\pm$ 0,85	0,12 $\pm$ 1,16	0,08 $\pm$ 1,15	0,397 [†]
	2. yıl	0,09 $\pm$ 0,98	-0,14 $\pm$ 1,21	-0,14 $\pm$ 0,89	0,760 [†]
	3. yıl	-0,09 $\pm$ 0,99	-0,09 $\pm$ 1,23	-0,24 $\pm$ 1,15	0,903 [†]
Boy SDS	1. yıl	-0,07 $\pm$ 1,18	0,34 $\pm$ 1,10	-0,07 $\pm$ 0,96	0,109 [†]
	2. yıl	0,01 $\pm$ 0,99	0,19 $\pm$ 1,20	-0,06 $\pm$ 1,05	0,606 [†]
	3. yıl	0,09 $\pm$ 0,94	0,20 $\pm$ 1,20	-0,25 $\pm$ 1,15	0,383 [†]

[†]One Way ANOVA testi, ^{††}Kruskal Wallis testi, *Median (min-maks), HbA1c:Glikolize hemoglobin, SDS:Standart deviasyon skoru

Şekil 9'da hastaların başvuru şeklinde göre serum HbA1c seviyelerinin dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 9. Hastaların başvuru şekline göre serum HbA1c seviyelerinin dağılımı

DKA grubundaki hastalar venöz kan gazı pH ve HCO₃ seviyelerine göre hafif asidoz (n=21), orta asidoz (n=25) ve ağır asidoz (n=37) olarak ayrıldı ve gruplar arasında HbA1c, insülin dozu, ağırlık ve boy SDS değerleri analiz edildi. DKA'lı hastaların asidoz şiddetine göre 3.ay HbA1c seviyesi anlamlı farklılık göstermekteydi (p:0,007). İkili analizlerde, orta şiddetli DKA hastalarının 3.ay HbA1c seviyesinin hafif şiddetli (p:0,007) ve ağır şiddetli (p:0,006) DKA hastalarından daha yüksek olduğu izlendi. DKA'lı hastaların asidoz şiddetine göre 2.yıl boy SDS seviyeleri anlamlı farklılık göstermekteydi (p:0,017). Post-hoc analizlerde, ağır şiddetli DKA hastalarının 2.yıl boy SDS seviyesi hafif şiddetli DKA hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (p:0,013). DKA'lı hastaların asidoz şiddetine göre insülin dozu ve ağırlık SDS açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların DKA şiddetine göre HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin dozu seviyelerinin karşılaştırılması

Özellik		Hafif şiddetli DKA (n=21) (Ortalama ± SD)	Orta şiddetli DKA (n=25) (Ortalama ± SD)	Ağır şiddetli DKA (n=37) (Ortalama ± SD)	p
HbA1c	Tanı	13,0 ± 2,8	12,4 ± 2,4	12,9 ± 2,0	0,616 [†]
	3. ay*	7,1 (5,3-9,2)	7,9 (5,3-11,3)	7,1 (5,6-10,2)	0,007^{††}
	6. ay*	8,0 (6,4-12,4)	8,0 (6,2-10,3)	7,5 (5,8-16,7)	0,287 ^{††}
	1. yıl*	7,8 (6,5-11,1)	8,0 (6,4-10,1)	7,3 (6,0-11,9)	0,392 ^{††}
	2. yıl*	11,2 (6,9-13,1)	8,4 (5,7-11,5)	8,9 (6,1-14,4)	0,544 ^{††}
İnsülin dozu (IU/kg/gün)	1. yıl*	0,75(0,42-1,49)	0,72(0,49-1,90)	0,74(0,20-1,13)	0,931 ^{††}
	2. yıl	0,85 ± 0,14	0,85 ± 0,24	0,85 ± 0,22	0,998 [†]
Ağırlık SDS	1. yıl	-0,25 ± 1,44	0,21 ± 0,87	0,17 ± 1,16	0,462 [†]
	2. yıl	-0,33 ± 0,88	0,03 ± 0,80	0,17 ± 1,16	0,607 [†]
Boy SDS	1. yıl	-0,44 ± 0,96	-0,01 ± 0,94	0,09 ± 0,95	0,230 [†]
	2. yıl	-0,87 ± 0,87	-0,01 ± 0,91	0,35 ± 1,06	0,017[†]

[†]One Way ANOVA testi, ^{††}Kruskal Wallis testi *Med (min-maks), HbA1c; glikolize hemoglobin, SDS:Standart deviasyon skoru

Hastalar Tip1DM'e eşlik eden otoimmün ek hastalık varlığına göre, hastalık eşlik eden ve etmeyen olarak 2 gruba ayrıldı. İki grup arasında serum HbA1c, insülin dozu, ağırlık SDS, boy SDS açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların eşlik eden sorun varlığına göre serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin tedavi dozu karşılaştırılması

Özellik		Eşlik eden hastalık (+) (n=35) (Ortalama $\pm$ SD)	Eşlik eden hastalık (-) (n=145) (Ortalama $\pm$ SD)	p
HbA1c	Tanı	12,8 $\pm$ 2,4	12,4 $\pm$ 2,6	0,340 [†]
	3. ay*	7,4 (5,1-11,3)	7,1 (5,3-11,7)	0,352 ^{††}
	6. ay*	8,0 (5,9-11,4)	7,7 (5,6-16,7)	0,493 ^{††}
	1. yıl*	7,8 (5,7-10,4)	7,5 (5,56-12,5)	0,251 ^{††}
	2. yıl*	9,1 (6,1-13,5)	8,1 (5,7-14,8)	0,083 ^{††}
	3. yıl	9,5 $\pm$ 2,0	9,1 $\pm$ 1,9	0,500 [†]
İnsülin dozu (İÜ/kg/gün)	1. yıl*	0,70 (0,14-1,90)	0,71 (0,10-1,49)	0,998 ^{††}
	2. yıl	0,79 $\pm$ 0,24	0,89 $\pm$ 0,28	0,188 [†]
	3. yıl*	0,80 (0,32-1,47)	0,89 (0,43-2,12)	0,238 ^{††}
Ağırlık SDS	1. yıl	0,06 $\pm$ 1,36	0,03 $\pm$ 1,04	0,891 [†]
	2. yıl	-0,28 $\pm$ 1,16	-0,06 $\pm$ 1,00	0,432 [†]
	3. yıl	-0,42 $\pm$ 1,49	-0,07 $\pm$ 1,01	0,339 [†]
Boy SDS	1. yıl	0,06 $\pm$ 1,03	0,08 $\pm$ 1,07	0,932 [†]
	2. yıl	0,30 $\pm$ 1,06	-0,02 $\pm$ 1,10	0,273 [†]
	3. yıl	-0,11 $\pm$ 1,26	-0,01 $\pm$ 1,13	0,798 [†]

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi * Med (min-maks), SDS:Standart deviasyon skoru, HbA1c:Glikolize hemoglobin

Tip 1 DM'li hastalar yaş gruplarına göre gruplandırılarak serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin tedavi dozu karşılaştırıldı. Tanı anındaki ve 3.aydaki HbA1c düzeylerinin hastaların yaş gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (sırasıyla p<0,001, p:0,001). Post-hoc analizlerde, tanı anındaki HbA1c seviyesinin 10 yaş üzeri hastalarda 5-10 yaş grubundan (p:0,047), 5-10 yaş arası hastalarda ise 5 yaş altı hastalardan daha yüksek olduğu izlendi (p:0,002). İkili analizlerde, 3.ay HbA1c seviyesi 10 yaş üzeri hastalarda 5 yaş altı (p<0,001) ve 5-10 yaş arası (p:0,009) hastalardan daha düşük olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Yaş gruplarına göre hastaların serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin tedavi dozlarının karşılaştırılması

Özellik		< 5 yaş (n=25) (Ortalama ± SD)	5-10 yaş (n=70) (Ortalama ± SD)	> 10 yaş (n=85) (Ortalama ± SD)	p
HbA1c	Tanı	10,3 ± 1,6	12, ± 2,3	13,2 ± 2,6	<0,001 [†]
	3. ay*	7,6 (5,1-9,1)	7,4 (5,3-11,7)	6,8 (5,3-10,6)	0,001 ^{††}
	6. ay*	8,0 (6,0-10,7)	7,8 (5,8-16,7)	7,6 (5,6-13,3)	0,640 ^{††}
	1. yıl*	7,9 (6,3-11,9)	7,8 (6,2-12,5)	7,3 (5,6-11,5)	0,113 ^{††}
	2. yıl*	8,5 (6,9-11,2)	8,9 (6,4-14,8)	8,0 (5,7-14,4)	0,358 ^{††}
	3. yıl	8,9 ± 1,3	9,1 ± 1,8	9,4 ± 2,2	0,777 [†]
İnsülin dozu (İÜ/kg/gün)	1. yıl*	0,82(0,32-1,20)	0,67(0,10-1,90)	0,70(0,14-1,49)	0,203 ^{††}
	2. yıl	0,86 ± 0,17	0,84 ± 0,21	0,90 ± 0,36	0,661 [†]
	3. yıl*	0,76(0,53-0,90)	0,88(0,43-1,47)	0,89(0,32-2,12)	0,166 ^{††}
Ağırlık SDS	1. yıl	-0,10 ± 0,98	0,12 ± 0,91	0,01 ± 1,30	0,743 [†]
	2. yıl	0,01 ± 0,70	-0,01 ± 1,02	-0,26 ± 1,13	0,532 [†]
	3. yıl	0,03 ± 0,68	0,02 ± 0,96	-0,49 ± 1,44	0,292 [†]
Boy SDS	1. yıl	-0,28 ± 1,05	0,12 ± 1,13	0,15 ± 0,99	0,315 [†]
	2. yıl	-0,19 ± 1,31	-0,05 ± 1,11	0,24 ± 1,00	0,388 [†]
	3. yıl	0,14 ± 1,59	-0,09 ± 0,92	-0,03 ± 1,31	0,886 [†]

[†]One way ANOVA testi, ^{††}Kruskal Wallis testi * Med (min-max), SDS:Standart deviasyon skoru, HbA1c:Glikolize hemoglobin

Hastalar diyabet otoantikör varlığına göre iki gruba ayrılarak serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin tedavi dozu karşılaştırıldı. İki grup arasında HbA1c, insülin dozu, ağırlık SDS ve boy SDS açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 17).

Tablo 17. Diyabet otoantikör varlığına göre gruplara ayrılan hastalarda serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin tedavi dozlarının karşılaştırılması

Özellik		Otoantikör (+) (n=135) (Ortalama ± SD)	Otoantikör (-) (n=42) (Ortalama ± SD)	p
HbA1c	Tanı	12,6 ± 2,4	11,9 ± 2,9	0,157 [†]
	3. ay*	7,2 (5,1-11,7)	7,0 (5,3-10,6)	0,195 ^{††}
	6. ay*	7,9 (5,8-16,7)	7,0 (5,6-11,7)	0,121 ^{††}
	1. yıl*	7,6 (5,7-12,5)	7,4 (5,6-11,1)	0,242 ^{††}
	2. yıl*	8,5 (5,7-14,8)	8,6 (6,4-14,4)	0,917 ^{††}
	3. yıl	9,2 ± 1,9	9,1 ± 2,0	0,866 [†]
İnsülin dozu (İÜ/kg/gün)	1. yıl*	0,72 (0,10-1,90)	0,68 (0,24-1,12)	0,457 ^{††}
	2. yıl	0,87 ± 0,28	0,86 ± 0,26	0,903 [†]
	3. yıl*	0,87 (0,32-2,12)	0,83 (0,65-1,27)	0,852 ^{††}
Ağırlık SDS	1. yıl	0,10 ± 1,09	-0,14 ± 1,18	0,289 [†]
	2. yıl	-0,11 ± 1,00	-0,07 ± 1,16	0,894 [†]
	3. yıl	-0,17 ± 1,17	-0,13 ± 1,13	0,931 [†]
Boy SDS	1. yıl	0,09 ± 0,97	0,07 ± 1,35	0,953 [†]
	2. yıl	0,01 ± 1,00	0,15 ± 1,43	0,718 [†]
	3. yıl	-0,06 ± 1,13	0,06 ± 1,38	0,774 [†]

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi, *Med (min-max), SDS:Standart deviasyon skoru, HbA1c:Glikolize hemoglobin

Tip 1 DM’li hastalar serum C-peptid seviyelerine göre normal ve düşük C-peptid seviyesi olarak ikiye ayrıldı; gruplar arasında serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin tedavi dozu karşılaştırıldı. Serum C-peptid seviyesi düşük olan grupta tanı anındaki HbA1c seviyesi serum C-peptid seviyesi normal olanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,008). Serum C-peptid seviyesi düşük olanların 1.yıl ağırlık SDS (p:0,038), 4.yıl ağırlık SDS (p:0,020); 1. yıl boy SDS (p:0,014) ve 2.yıl boy SDS (p:0,003) düzeyleri serum C-peptid seviyesi normal olanlardan daha düşüktü (Tablo 18).

Tablo 18. Serum C-peptid seviyelerine göre serum HbA1c, ağırlık SDS, boy SDS ve insülin tedavi dozlarının karşılaştırılması

Özellik		Serum C-peptid normal (n=47) (Ortalama ± SD)	Serum C-peptid düşük (n=104) (Ortalama ± SD)	p
HbA1c	Tanı	11,4 ± 2,4	12,6 ± 2,4	0,008[†]
	3. ay*	7,0 (5,5-11,6)	7,3 (5,1-11,7)	0,195 ^{††}
	6. ay*	7,3 (5,6-13,3)	7,9 (6,0-15,0)	0,121 ^{††}
	1. yıl*	7,5 (5,6-12,5)	7,8 (6,2-11,9)	0,242 ^{††}
	2. yıl*	7,9 (6,1-14,8)	8,8 (5,7-13,1)	0,917 ^{††}
	3. yıl	9,1 ± 1,8	9,3 ± 2,0	0,682 [†]
	4. yıl	9,6 ± 1,7	9,2 ± 1,9	0,643 [†]
İnsülin dozu (İÜ/kg/gün)	1. yıl*	0,72 (0,20-1,28)	0,70 (0,10-1,90)	0,457 ^{††}
	2. yıl	0,89 ± 0,39	0,86 ± 0,21	0,772 [†]
	3. yıl*	0,85 (0,32-1,69)	0,89 (0,37-2,12)	0,852 ^{††}
	4. yıl*	0,87 (0,77-1,27)	0,77 (0,61-1,40)	0,924 ^{††}
Ağırlık SDS	1. yıl	0,30 ± 1,31	-0,16 ± 0,98	0,038[†]
	2. yıl	0,20 ± 1,20	-0,26 ± 0,93	0,066 [†]
	3. yıl	0,10 ± 1,52	-0,29 ± 0,93	0,255 [†]
	4. yıl	1,07 ± 1,21	0,05 ± 0,64	0,020[†]
Boy SDS	1. yıl	0,42 ± 1,17	-0,11 ± 0,97	0,014[†]
	2. yıl	0,53 ± 1,16	-0,25 ± 0,98	0,003[†]
	3. yıl	0,02 ± 1,31	-0,12 ± 1,08	0,654 [†]
	4. yıl	0,19 ± 1,08	-0,26 ± 0,70	0,299 [†]

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi, *Med (min-maks), SDS:Standart deviasyon skoru, HbA1c:Glikolize hemoglobin

DKA olan ve olmayan hastalar klinik ve laboratuvar özellikler açısından karşılaştırıldı. DKA olan hastalarda serum C-peptid seviyesi düşüklüğü (%85,3) DKA olmayan hastalardan (%55,4) anlamlı derecede daha fazla idi (p<0,001). DKA olan hastalarda otoantikör pozitifliği (%83,1), DKA olmayan hastalardan (%70,2) anlamlı derecede daha fazla idi. Bununla birlikte, gruplar arasında tanı yaşı, yaş grubu, cinsiyet, başvuru mevsimi ve eşlik eden ek hastalık açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 19).

Tablo 19. DKA olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırılması

Özellik		DKA(+) (n=83) n (%)	DKA(-) (n=97) n (%)	p
Tanı yaşı*		9 (1-16)	10 (1-17)	0,101 [†]
Yaş grubu	<5 yaş	16 (19,3)	9 (9,3)	0,150 ^{††}
	5-10 yaş	31 (37,3)	39 (40,2)	
	>10 yaş	36 (43,4)	49 (50,5)	
Cinsiyet	Kadın	44 (53)	39 (40,2)	0,086 ^{††}
	Erkek	39 (47)	58 (59,8)	
Başvuru mevsimi	İlkbahar	19 (22,9)	23 (23,7)	0,112 ^{††}
	Yaz	11 (13,3)	26 (26,8)	
	Sonbahar	24 (28,9)	19 (19,6)	
	Kış	29 (34,9)	29 (29,9)	
Eşlik eden ek hastalık	Var	16 (19,3)	19 (19,6)	0,958 ^{††}
	Yok	67 (80,7)	78 (80,4)	
Serum C-peptid	Normal	10 (14,7)	37 (44,6)	<0,001 ^{††}
	Düşük	58 (85,3)	46 (55,4)	
Otoantikör	Var	69 (83,1)	66 (70,2)	0,044 ^{††}
	Yok	14 (16,9)	28 (29,8)	

[†]Mann Whitney U testi, ^{††}Ki-kare analizi, *Median (min-max)

DKA'lı hastalar asidoz şiddetine göre hafif, orta ve ağır asidoz olarak 3 gruba ayrıldı. DKA'da asidoz şiddetine göre gruplarda klinik ve laboratuvar özellikler açısından karşılaştırıldı, anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. DKA'lı hastalarda asidoz şiddetine göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	n (%)	Hafif şiddetli DKA (n=21)	Orta şiddetli DKA (n=25)	Ağır DKA (n=37)	p
Tanı yaşı*		9 (1-14)	8 (1-16)	9 (1-16)	0,614 ^{††}
Yaş grubu	<5 yaş	5 (23,8)	6 (24)	5 (13,5)	0,701 [†]
	5-10 yaş	6 (28,6)	10 (40)	15 (40,5)	
	>10 yaş	10 (47,6)	9 (36)	17 (45,9)	
Cinsiyet	Kadın	11 (52,4)	12 (48)	21 (56,8)	0,793 [†]
	Erkek	10 (47,6)	13 (52)	16 (43,2)	
Başvuru mevsimi	İlkbahar	6 (28,6)	5 (20)	8 (21,6)	0,495 [†]
	Yaz	1 (4,8)	5 (20)	5 (13,5)	
	Sonbahar	7 (33,3)	4 (16)	13 (35,1)	
	Kış	7 (33,3)	11 (44)	11 (29,7)	
Eşlik eden hastalık	Var	3 (14,3)	8 (32)	5 (13,5)	0,155 [†]
	Yok	18 (85,7)	17 (68)	32 (86,5)	
Serum C-peptid	Düşük	18 (90)	17 (89,5)	23 (79,3)	0,485 [†]
	Normal	2 (10)	2 (10,5)	6 (20,7)	
Otoantikör	Var	18 (85,7)	20 (80)	31 (83,8)	0,867 [†]
	Yok	3 (14,3)	5 (20)	6 (16,2)	

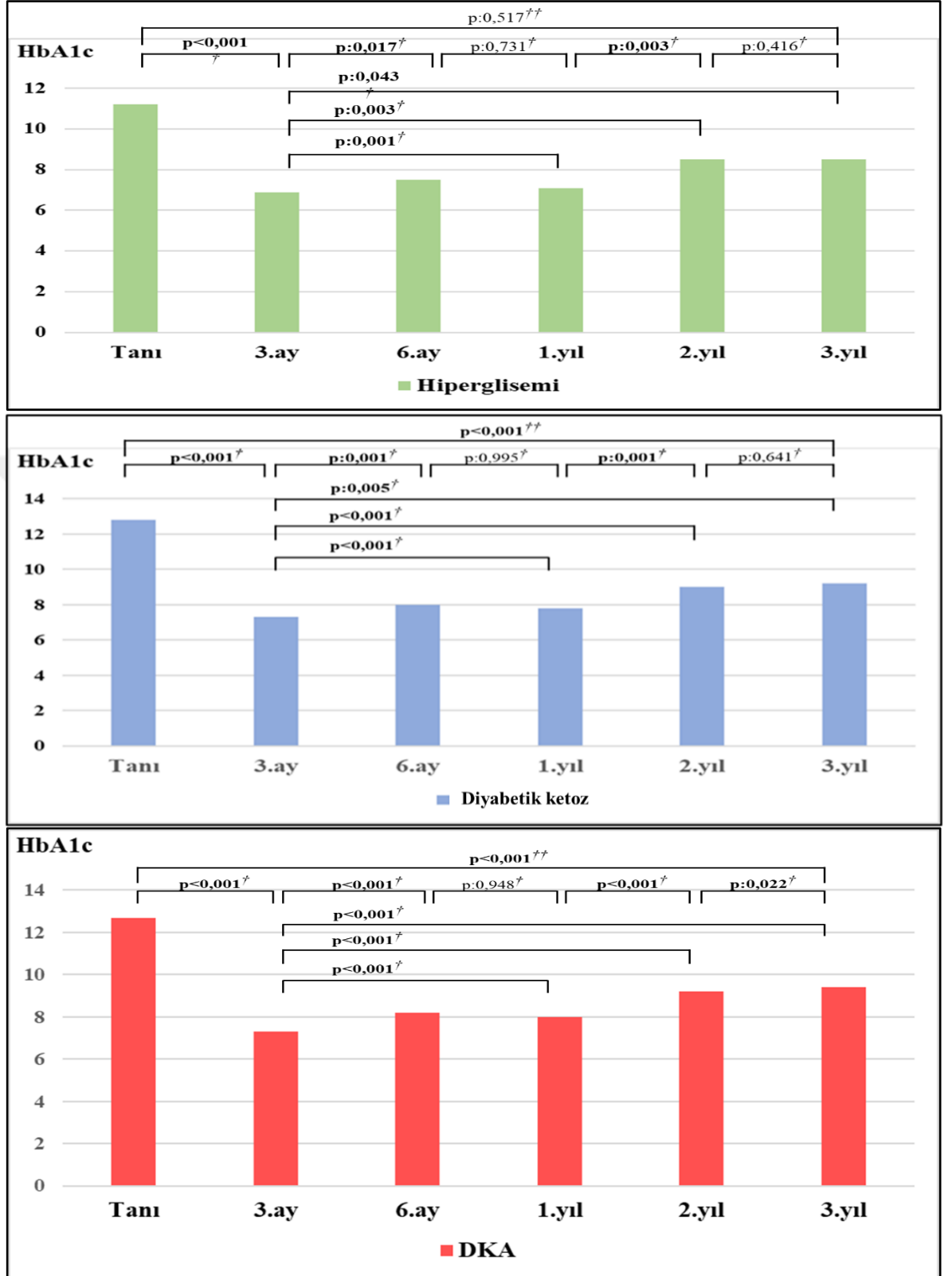
[†]Ki-kare analizi, ^{††}Kruskal Wallis testi, *Median (min-max)

4.3. GRUP İÇİ ANALİZLER

Hastaların başvuru şekline göre (DKA, diyabetik ketoz ve hiperglisemi) serum HbA1c ve insülin tedavi dozu grup içerisinde karşılaştırıldı. Hiperglisemi grubunda, tanıda serum HbA1c seviyesi 3.ay değerinden ($p<0,001$) anlamlı derecede yüksekti. 6.ay ($p:0,017$), 1.yıl ($p:0,001$), 2.yıl ($p:0,003$) ve 3.yıl ($p:0,043$) HbA1c değerleri ise 3.ay değerinden yüksekti. 2. yıl HbA1c değeri 1.yıl değerinden ($p:0,003$) yüksekti. Hiperglisemi grubunda 3. yıl HbA1c seviyesi ile tanı anındaki HbA1c seviyesi benzer düzeydeydi. Diyabetik ketoz grubunda, tanıda HbA1c seviyesi 3.ay değerinden ($p<0,001$) anlamlı derecede yüksekti. 6.ay ($p:0,001$), 1.yıl ($p<0,001$), 2.yıl ($p:0,003$) ve 3.yıl ($p:0,005$) HbA1c değerleri ise 3.ay değerinden

yüksekti. 2. yıl HbA1c değeri 1. yıl değerinden ($p<0,001$) yüksekti. Diyabetik ketoz grubunda 3. yıl HbA1c seviyesi tanı anındaki HbA1c seviyesinden daha düşüktü ($p<0,001$). DKA grubunda, tanıda HbA1c seviyesi 3.ay değerinden ($p<0,001$) anlamlı derecede yüksekti. 6.ay ($p<0,001$), 1.yıl ($p<0,001$), 2.yıl ($p<0,001$) ve 3.yıl ($p<0,001$) HbA1c değerleri ise 3.ay değerinden yüksekti 2. yıl HbA1c değeri 1. yıl değerinden ($p<0,001$), 3. yıl HbA1c değeri ise 2. yıldan ($p<0,022$) yüksekti. DKA grubunda 3. yıl HbA1c seviyesi, tanı anındaki HbA1c seviyesinden daha düşüktü ($p<0,001$). Tablo 13'te hiperglisemi, diyabetik ketoz ve DKA gruplarının verileri gösterilmiştir. Şekil 10'de HbA1c seviyelerinin grup içi değişimleri gösterilmiştir.

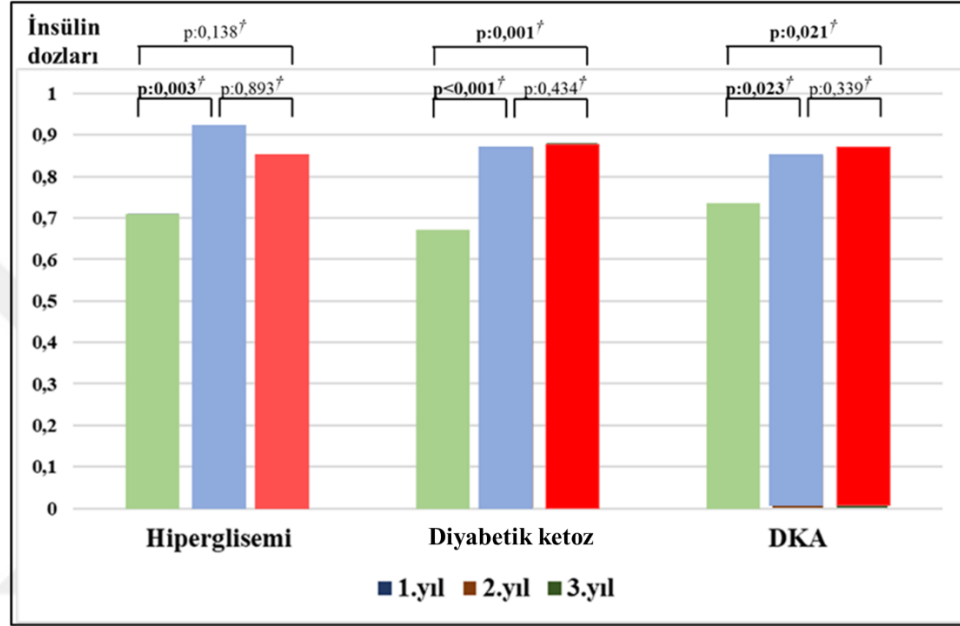




[†]Friedman testi ve Wilcoxon t testi, ^{††}Tek yönlü ANOVA testi ve Eşlerde t testi

Şekil 10. Serum HbA1c seviyelerinin hastaların başvuru şekillerine göre grup içindeki değişimleri

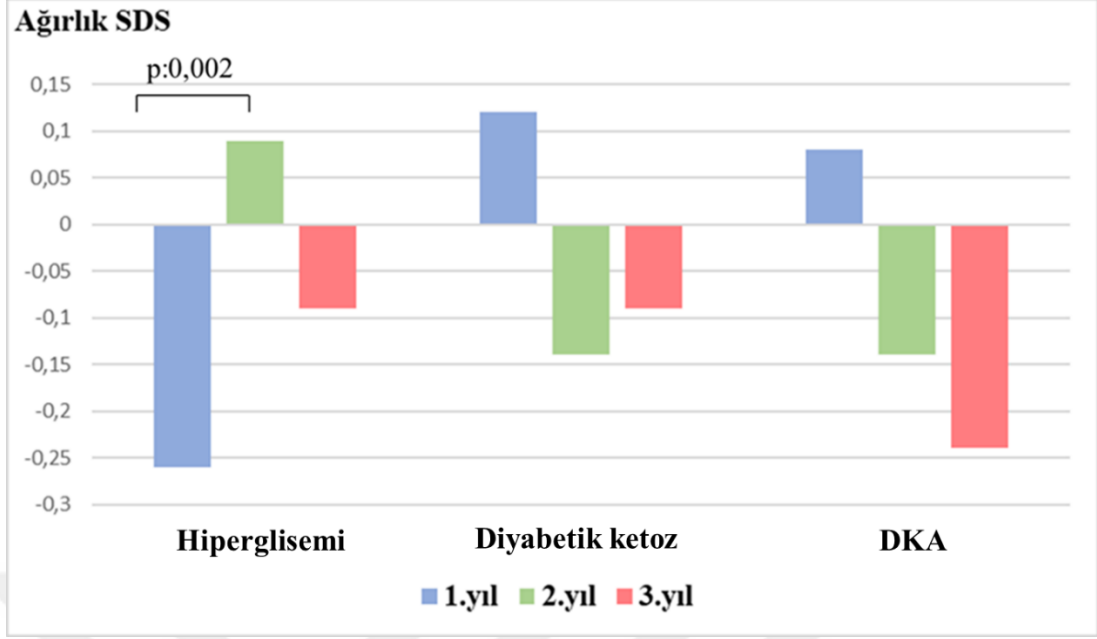
İnsülin tedavi dozu, hiperglisemi grubunda 2. yıl seviyesi 1. yıldan daha yüksekti (p:0,003). Diyabetik ketoz grubunda 3.yıl (p:0,001) ve 2.yıl (p<0,001) insülin tedavi dozu 1.yıl insülin dozundan daha yüksekti. DKA grubunda, 3.yıl (p:0,023) ve 2.yıl (p:0,021) insülin dozu seviyesi 1.yıl insülin dozundan daha yüksekti (Şekil 11).



[†]Friedman testi ve Wilcoxon t testi, ^{††}Tek yönlü ANOVA testi ve Eşlerde t testi

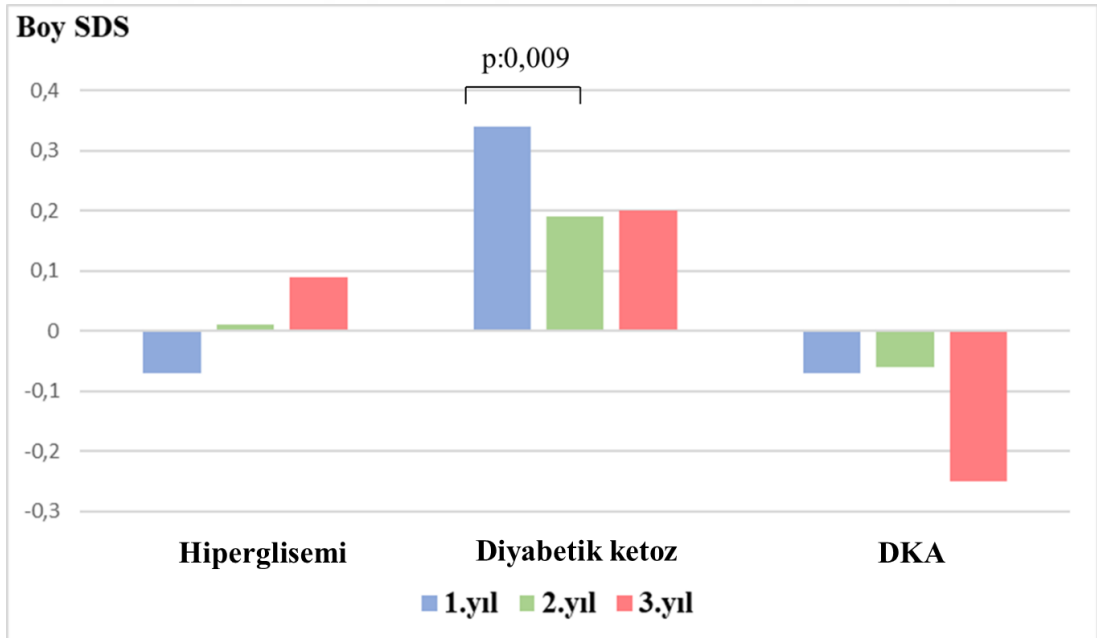
Şekil 11. İnsülin dozlarının hastaların başvuru şekillerine göre grup içindeki değişimleri

Hastaların başvuru şekline göre (DKA, diyabetik ketoz ve hiperglisemi) ağırlık SDS ve boy SDS değerleri grup içinde analiz edildi. Hiperglisemi grubunda, 2. yıl ağırlık SDS 1.yıldan anlamlı derecede yüksekti (p:0,002). Diyabetik ketoz grubunda 2. yıl boy SDS değeri 1. yıldan anlamlı derecede düştü (p:0,009). DKA grubunda ise ağırlık ve boy SDS açısından zaman içerisinde anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 12 ve 13).



**Tüm analizlerde Tek yönlü ANOVA testi ve Eşlerde t testi kullanıldı*

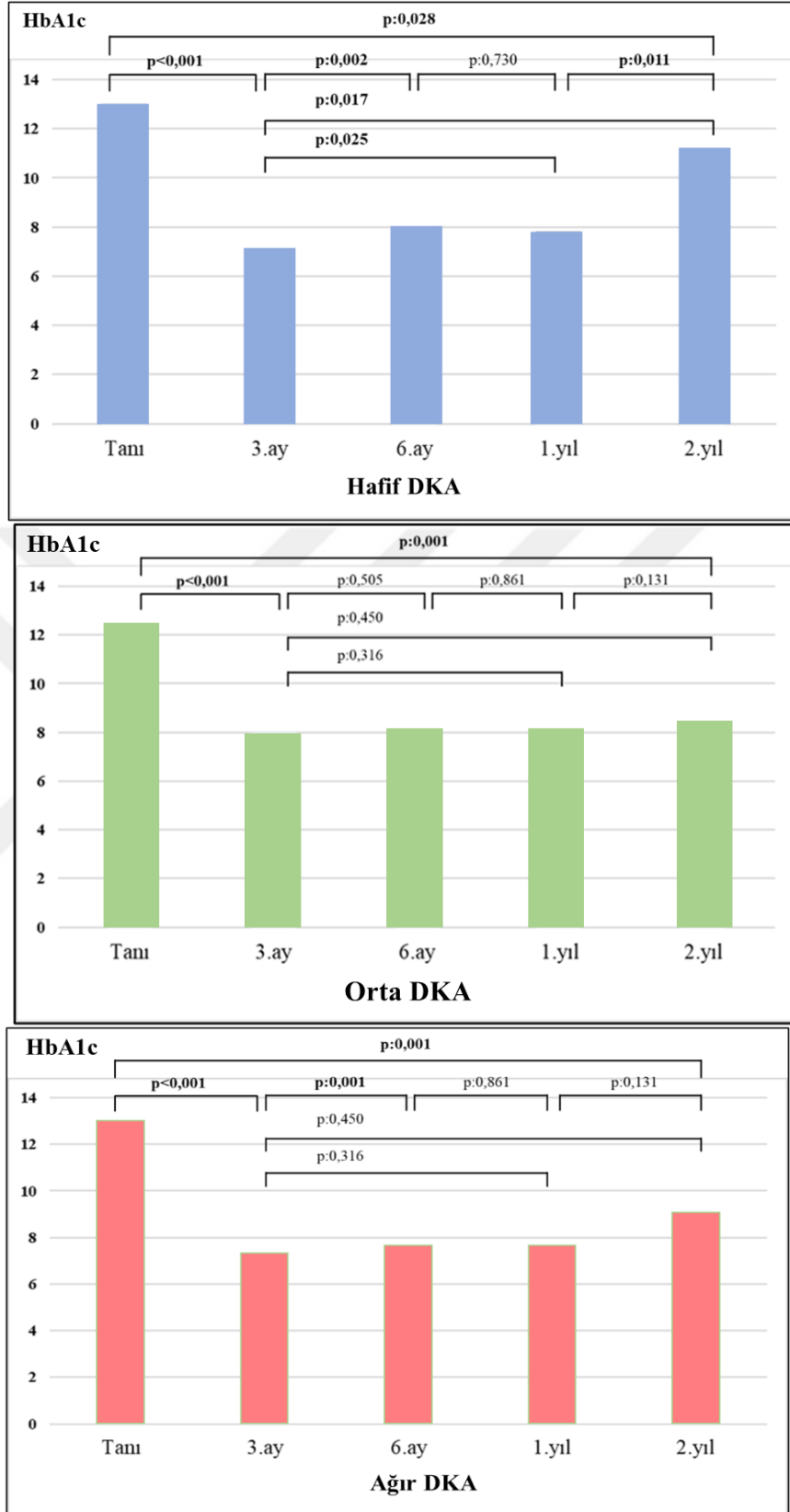
Şekil 12. Hastaların başvuru şekillerine göre ağırlık SDS değerlerinin zaman içerisinde değişimi



**Tüm analizlerde Tek yönlü ANOVA testi ve Eşlerde t testi kullanıldı*

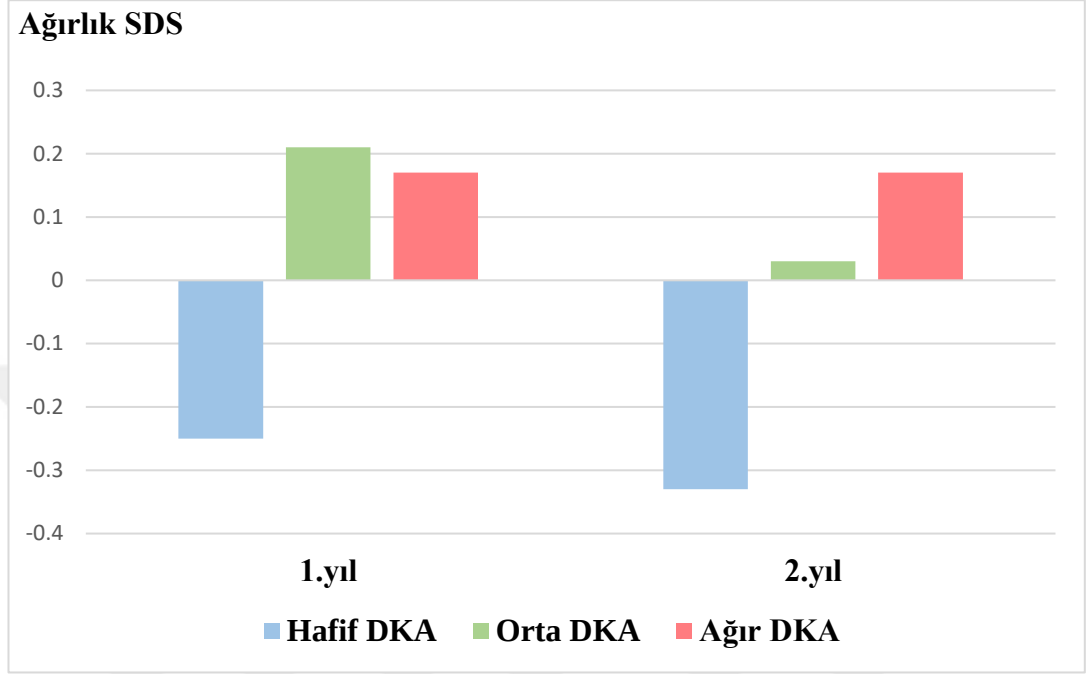
Şekil 13. Hastaların başvuru şekillerine göre boy SDS değerlerinin zaman içerisinde değişimi

DKA'lı hastaların asidoz şiddetine göre serum HbA1c ve insülin seviyeleri grup içinde analiz edildi. Hafif asidoz grubunda, tanı anındaki HbA1c seviyesi 3. ay değerinden daha yüksekti ($p<0,001$). 3. ay HbA1c seviyesi ise 6. ay ($p:0,002$), 1. yıl ($p:0,025$) ve 2. yıl değerinden ($p:0,017$) daha düşüktü. 2. yıl HbA1c seviyesi 1. yıl değerinden daha yüksekti ($p:0,011$). Tanı anındaki HbA1c seviyesi 2. yıldan yüksekti ($p:0,028$). Orta asidoz grubunda, tanı anındaki HbA1c seviyesi 3. ay ($p<0,001$) ve 2. yıl değerinden ($p:0,001$) daha yüksekti. Ağır asidoz grubunda, tanı anındaki HbA1c seviyesi 3. ay değerinden daha yüksekti ($p<0,001$). 3. ay HbA1c seviyesi ise 6. ay ($p:0,001$), 1. yıl ($p<0,001$) ve 2. yıl değerinden ($p:0,002$) daha düşüktü. 2. yıl HbA1c seviyesi 1. yıl değerinden daha yüksekti ($p:0,020$). Tanı anındaki HbA1c seviyesi 2.yıldan anlamlı derecede yüksekti ($p:0,002$). DKA'lı hastaların asidoz şiddetine göre serum HbA1c ve insülin seviyeleri grup içindeki verileri Tablo 14, Şekil 14' te verilmiştir.

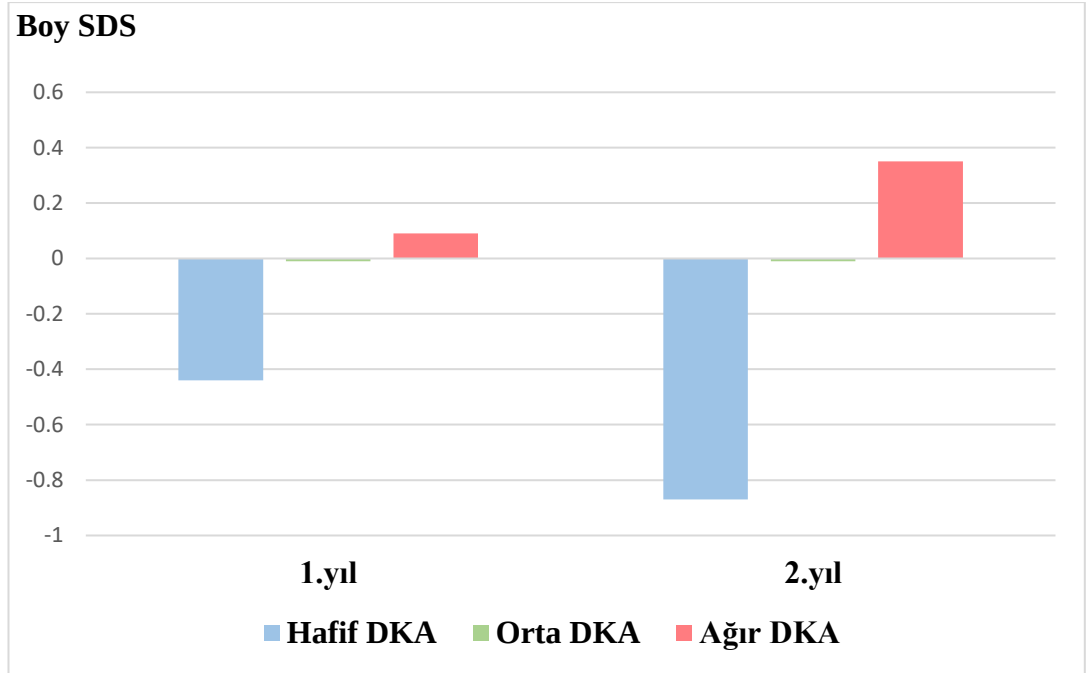


Şekil 14. Hastaların DKA şiddetine göre serum HbA1c seviyelerinin grup içi değişimi

Hastaların DKA şiddetine göre ağırlık SDS ve boy SDS değerleri grup içinde analiz edildi, ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 15 ve 16).

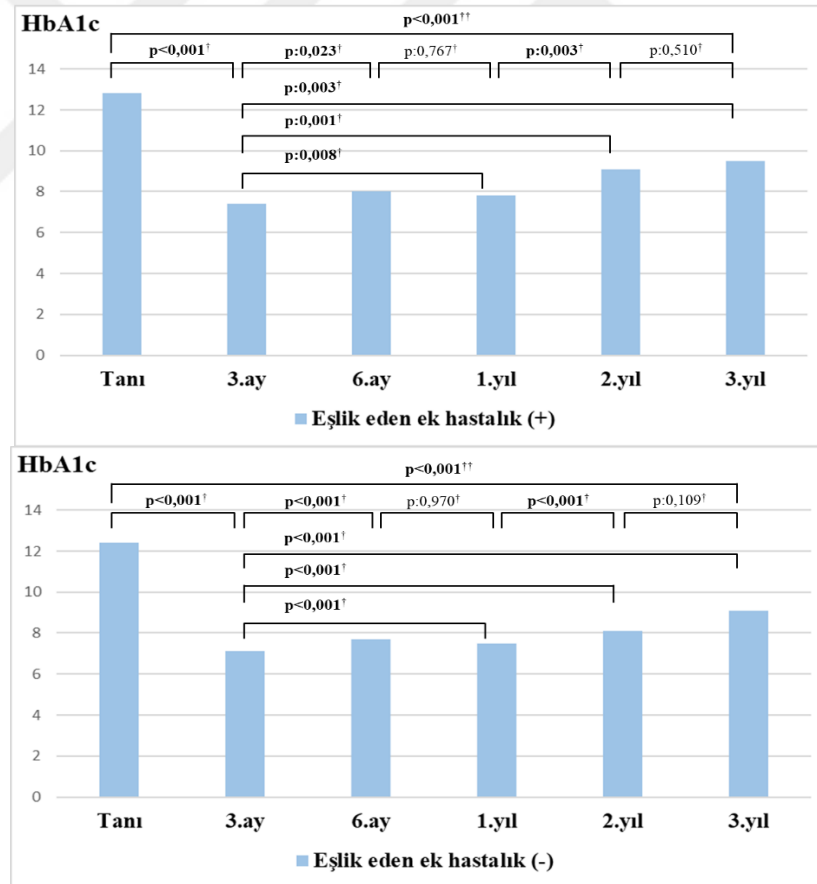


Şekil 15. Hastaların DKA şiddetine göre ağırlık SDS değerlerinin değişimi



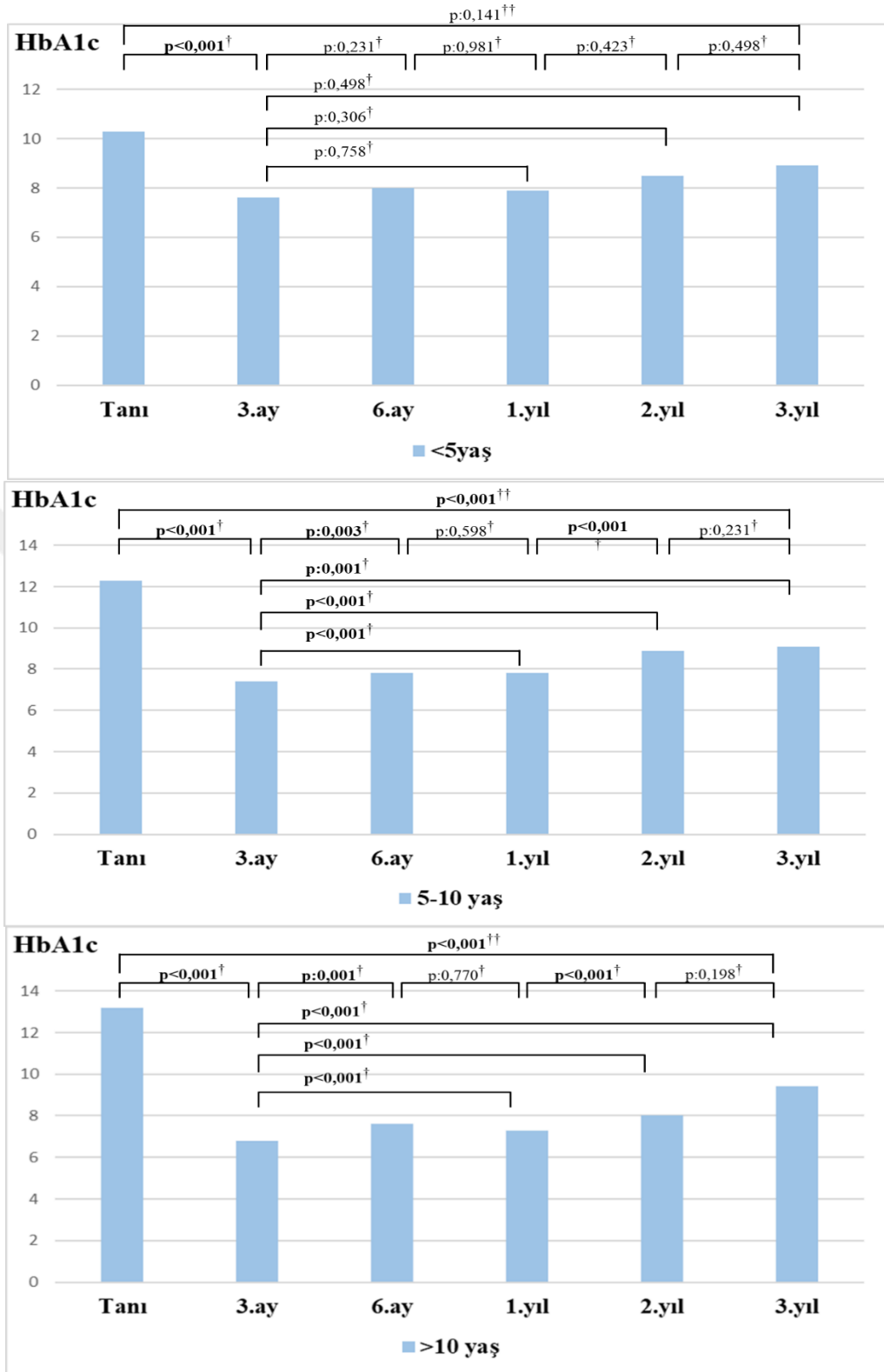
Şekil 16. Hastaların DKA şiddetine göre boy SDS değerlerinin değişimi

Hastaların eşlik eden otoimmün ek hastalık varlığına göre serum HbA1c ve insülin tedavi dozları grup içinde analiz edildi. Eşlik eden ek hastalığı olanlarda, tanı anındaki HbA1c seviyesi 3. aydan daha yüksekti ($p<0,001$), 3. ay HbA1c seviyesi ise 6. ay ($p:0,023$), 1. yıl ($p:0,008$), 2. yıl ($p:0,001$) ve 3. yıl ($p:0,003$) değerlerinden daha düşüktü. 2. yıl HbA1c seviyesi 1. yıl HbA1c seviyesinden daha yüksekti ($p:0,003$), 3. yıl HbA1c seviyesi tanı anındaki HbA1c seviyesinden daha düşüktü ($p<0,001$). Eşlik eden ek hastalığı olmayanlarda, tanı anındaki HbA1c seviyesi 3. aydan daha yüksekti ($p<0,001$). 3. ay HbA1c seviyesi ise 6. ay ($p<0,001$), 1. yıl ($p<0,001$), 2. yıl ($p<0,001$) ve 3. yıl ($p<0,001$) değerlerinden daha düşüktü. 2. yıl HbA1c seviyesi 1. yıl HbA1c seviyesinden daha yüksekti ($p<0,001$), 3.yıl HbA1c seviyesi tanı anındaki HbA1c seviyesinden daha düşüktü ($p<0,001$). Eşlik eden ek hastalığı olmayanların 1.yıl insülin dozları 2. yıl ($p<0,001$) ve 3. yıl ($p<0,001$) insülin dozlarından belirgin derecede daha düşüktü (Tablo 15, Şekil 17).



Şekil 17. Eşlik eden hastalık varlığına göre HbA1c seviyelerinin grup içinde karşılaştırılması

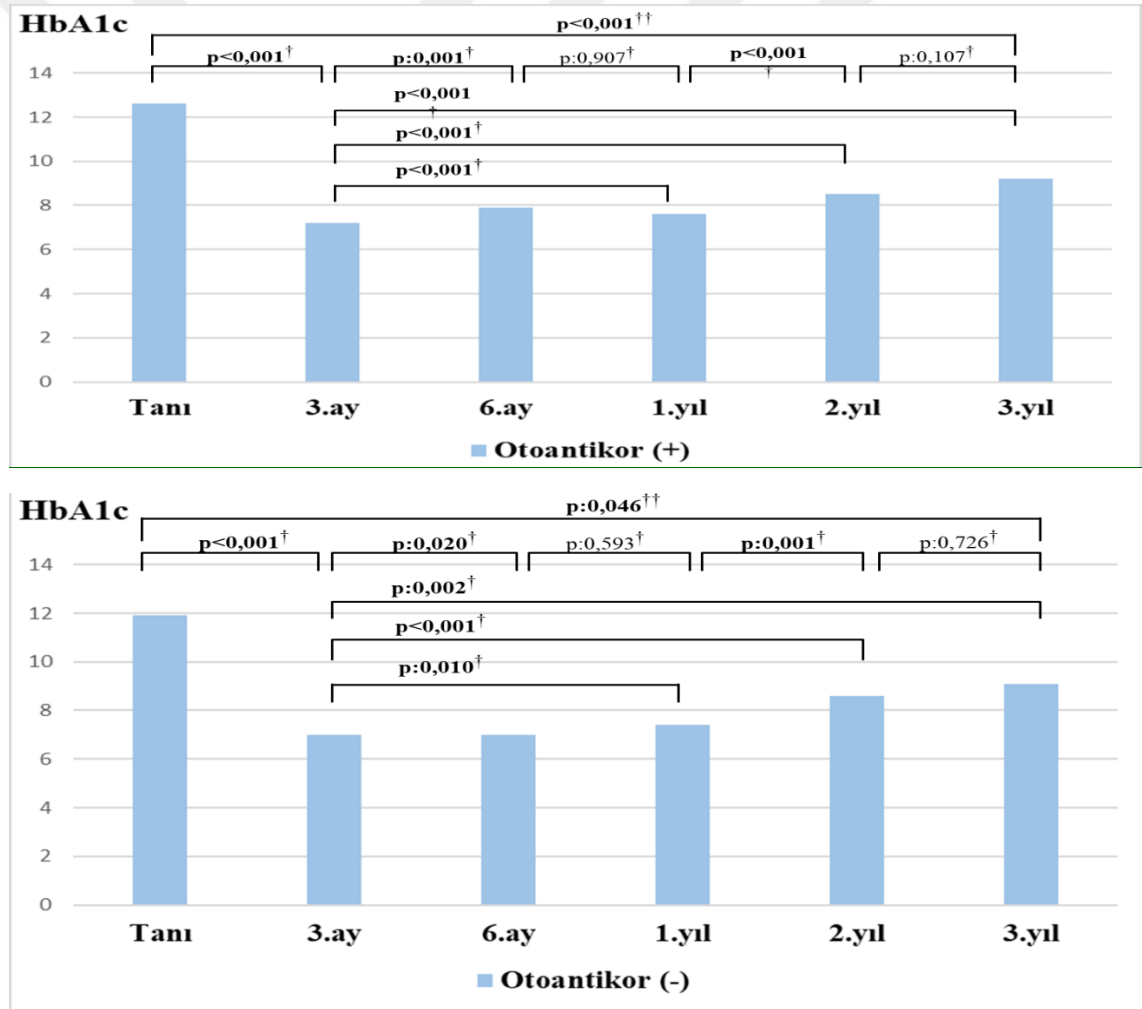
DKA'lı hastalar yaş gruplarına göre HbA1c seviyesi grup içinde analiz edildi. Tüm yaş gruplarında tanı anındaki HbA1c değerleri 3. aya göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). 5 yaş altı hastalarda 3. ay ile diğer zamanlardaki HbA1c seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. 5-10 yaş arası hastalarda 3.ay HbA1c seviyeleri 6.ay ($p<0,003$), 1.yıl ($p<0,001$), 2. yıl ($p<0,001$) ve 3.yıl ($p<0,001$) seviyelerinden anlamlı derecede düşüktü. 2. yıl HbA1c seviyesi 1. yıldan yüksek izlenirken ($p<0,001$), 3. yıl HbA1c seviyesi tanı anındaki HbA1c sevisinden daha düşüktü ($p<0,001$). 10 yaş üzeri hastalarda 3. ay HbA1c seviyeleri 6. ay ($p<0,001$), 1. yıl ($p<0,001$), 2. yıl ($p<0,001$) ve 3. yıl ($p<0,001$) seviyelerinden anlamlı derecede düşüktü. 2. yıl HbA1c seviyesi 1. yıldan yüksek izlenirken ($p<0,001$), 3. yıl HbA1c seviyesi tanı anındaki HbA1c sevisinden daha düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 16, Şekil 18).



[†]Friedman testi ve Wilcoxon t testi kullanıldı, ^{††}Tek yönlü ANOVA ve eşlerde t testi, *Median (min-maks)

Şekil 18. Yaş gruplarına göre HbA1c seviyelerinin zaman içerisinde dağılımı

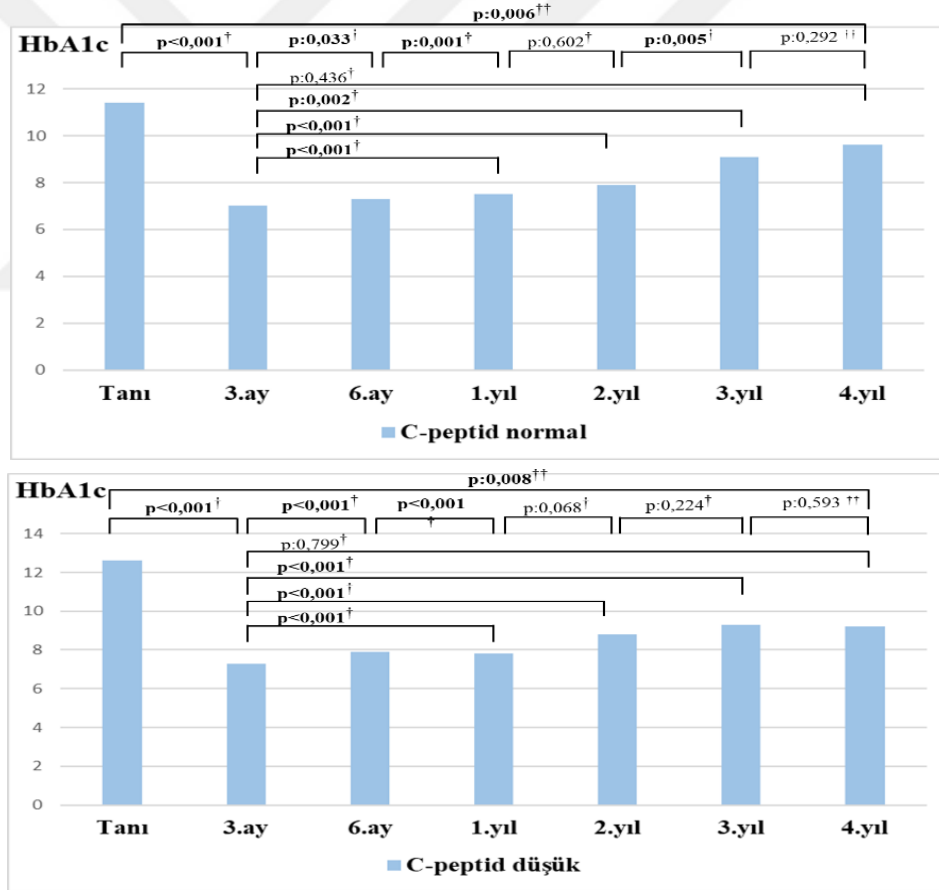
Hastalar diyabet otoantikoru varlığına göre ikiye ayrılarak, grup içinde HbA1c seviyeleri analiz edildi. Her iki grupta tanı anındaki HbA1c diğer zamanlara göre yüksekti ($p<0,001$). Diyabet otoantikoru müspet olan hastalarda 3.ay HbA1c seviyesi 6.ay ($p<0,001$), 1. yıl ($p<0,001$), 2.yıl ($p<0,001$) ve 3.yıl ($p<0,001$) değerlerinden daha düşüktü. 2. yıl HbA1c seviyesi 1. yıl HbA1c seviyesinden daha yüksekti ($p<0,001$). Diyabet otoantikoru saptanmayan grupta 3.ay HbA1c seviyesi 6.ay ($p:0,020$), 1. yıl ($p:0,010$), 2. yıl ($p:0,002$) ve 3. yıl ($p:0,036$) değerlerinden daha düşük, 2. yıl HbA1c seviyesi 1. yıl HbA1c seviyesinden daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 17, Şekil 19).



[†]Friedman testi ve Wilcoxon t testi kullanıldı, ^{††}Tek yönlü ANOVA ve eşlerde t testi, *Median (min-maks)

Şekil 19. Otoantikor varlığına göre serum HbA1c seviyelerinin zaman içerisinde dağılımı

Hastalar serum C-peptid seviyelerine göre normal ve düşük olmak üzere iki gruba ayrılarak HbA1c seviyeleri grup içinde analiz edildi. Her iki grupta tanıda HbA1c düzeyi tanıda diğer zamanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Serum C-peptid seviyesi normal olan hastalarda 3.ay HbA1c seviyesi 6.ay (p:0,033), 1. yıl (p<0,001), 2. yıl (p<0,001) ve 3. yıl (p:0,002) değerlerinden daha düşük; 1. yıl HbA1c seviyesi 6. ay HbA1c seviyesinden daha düşük (p:0,001); 3.yıl HbA1c seviyesi 2. yıl HbA1c seviyesinden daha yüksekti (p:0,005). Serum C-peptid seviyesi düşük olan hastalarda 3.ay HbA1c seviyesi 6.ay (p<0,001), 1. yıl (p<0,001), 2. yıl (p<0,001) ve 3. yıl (p<0,001) değerlerinden daha düşük; 1. yıl HbA1c seviyesi 6. ay HbA1c seviyesinden daha düşüktü (p<0,001) (Tablo 18, Şekil 20).



[†]Friedman testi ve Wilcoxon t testi kullanıldı, ^{††}Tek yönlü ANOVA ve eşlerde t testi, *Median (min-maks)

Şekil 20. C-peptid seviyesine göre HbA1c seviyelerinin zaman içerisinde dağılımı

4.4. KORELASYON ANALİZLERİ

Serum HbA1c seviyeleri ile hasta yaşı, AKŞ, pH, HCO₃, ağırlık SDS, boy SDS değerleri ve insülin tedavi dozlarının korelasyonu analiz edildi. Tanı anındaki serum HbA1c seviyesi ile hastaların yaşı ($p<0,001$) ve AKŞ ($p<0,05$) seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon izlendi. 3. ay HbA1c seviyeleri ile 6. ay HbA1c ($p<0,001$), 1. yıl HbA1c ($p<0,001$), 2. yıl HbA1c ($p<0,05$) arasında pozitif yönde korelasyon izlenirken, hastaların yaşı ile negatif yönde korelasyon izlendi. 6. ay HbA1c seviyesi ile 1. yıl HbA1c ($p<0,001$), 2. yıl HbA1c ($p<0,001$) ve 3. yıl HbA1c ($p<0,001$) seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon izlendi. Hastaların 1. yıl HbA1c seviyesi ile 2. yıl HbA1c ($p<0,001$), 3. yıl HbA1c ($p<0,001$) seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon izlendi. Hastaların 2. yıl HbA1c seviyeleri ile 3.yıl HbA1c ($p<0,001$) ve AKŞ ($p<0,05$) değerleri ile pozitif yönde, ilk kontroldeki boy SDS değeri ile negatif yönde ($p<0,01$) korelasyon izlendi. Hastaların 3. yıl HbA1c seviyesi ile 4.yıl HbA1c ($p<0,01$) ve ilk kontroldeki insülin dozu ile pozitif yönde korelasyon izlenirken, ilk kontroldeki ağırlık SDS ($p<0,01$) ve boy SDS ($p<0,05$) seviyeleri ile negatif yönde korelasyon izlendi. Hastaların 4. yıl HbA1c seviyeleri ile 5. yıl ($p<0,05$) ve ilk kontroldeki insülin dozu ($p<0,05$) pozitif yönde korelasyon gösterirken, HCO₃ ile negatif ($p<0,01$) korelasyon gösterdi. Korelasyon analizleri Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Hastaların HbA1c seviyeleri ile diğer faktörlerin korelasyon analizleri

	HbA1c tanı	HbA1c 3.ay	HbA1c 6.ay	HbA1c 1.yıl	HbA1c 2.yıl	HbA1c 3.yıl	HbA1c 4.yıl	HbA1c 5.yıl
HbA1c tanı	-	-0,035	0,095	0,074	0,169	0,228	0,361	-0,164
HbA1c 3.ay	-0,035	-	0,567^{†††}	0,719^{†††}	0,246[†]	0,212	0,076	-0,326
HbA1c 6.ay	0,095	0,567^{†††}	-	0,867^{†††}	0,668^{†††}	0,549^{†††}	0,245	-0,096
HbA1c 1.yıl	0,074	0,719^{†††}	0,867^{†††}	-	0,711^{†††}	0,581^{†††}	0,322	-0,281
HbA1c 2.yıl	0,154	0,246[†]	0,668^{†††}	0,711^{***}	-	0,825^{†††}	0,330	0,011
HbA1c 3.yıl	0,228	0,212	0,549^{†††}	0,581^{†††}	0,825^{†††}	-	0,653^{††}	0,156
HbA1c 4.yıl	0,361	0,076	0,245	0,322	0,330	0,653^{††}	-	0,658[†]
HbA1c 5.yıl	-0,164	-0,326	-0,096	-0,281	0,011	0,156	0,658[†]	-
Yaş	0,340^{†††}	-0,273[†]	-0,056	-0,158	-0,041	-0,010	-0,046	0,024
AKŞ	0,168[†]	0,041	0,159	0,150	0,251[†]	0,250	0,299	0,319
pH	-0,142	-0,023	-0,025	-0,069	-0,007	-0,015	-0,342	0,005
HCO₃	-0,134	-0,089	-0,055	-0,109	-0,006	-0,065	-0,546^{††}	-0,160
Ağırlık SDS ilk kontrol	-0,022	-0,088	-0,043	-0,105	-0,207	-0,386^{††}	-0,021	-0,260
Boy SDS ilk kontrol	-0,016	-0,068	-0,091	-0,110	-0,299^{††}	-0,277[†]	-0,137	-0,182
İnsülin dozu ilk kontrol	-0,097	0,077	0,118	0,126	0,200	0,410^{††}	0,472[†]	0,305

[†]p<0,05, ^{††}p<0,01, ^{†††}p<0,001, Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı *HbA1c:Glikolize hemoglobin, AKŞ:Açlık kan şekeri, HCO₃:Bikarbonat, SDS:Standart deviasyon skoru

5. TARTIŞMA

Tip 1 diyabetes mellitus insidansı çocuklarda ve adölesanlarda giderek artmaktadır (56-58). Çocuklarda diyabet semptomları akut olarak gelişir, özellikle küçük yaştaki hastalarda semptomlar çok daha hızlı gelişebilmektedir. Tanı anında DKA yaygın izlenen bir komplikasyondur (59,60). Tanı anında DKA varlığının morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz etkileri bildirilmiştir (61). Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi klasik diyabet semptomları tanınmadığında DKA gelişerek serebral ödem, entellektüel ve kognitif fonksiyonlarda bozukluklar ile takiplerde kötü glisemik metabolik kontrol riskini arttırmaktadır (62-64). Klasik diyabet semptomları DKA tablosu öncesi hastalarda bulunmaktadır, dolayısıyla DKA tanısı tip 1 DM tanısının geciktiğine, klasik diyabet semptomlarının fark edilmediği veya atlandığına işaret etmektedir (65). Klasik diyabet semptomlarının erken farkedilmesi veya poliklinik muayenelerinde klasik diyabet semptomların sorgulanması ile hiperglisemi veya diyabetik ketoz aşamasında diyabet tanısı konarak DKA tablosu gelişiminin önlenmesi hayati önem arz etmektedir. Çalışmamızda tanı anında DKA sıklığı, DKA tablosuyla ilişkili klinik ve laboratuvar bulgular ve tanı anındaki DKA tablosunun uzun dönem glisemik kontrol üzerindeki olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda tüm hastaların başlangıçta yüksek olan serum HbA1c seviyesinin tedavi sonrası 3.ayda belirgin şekilde azaldığı, 1.yıla kadar düşük seyrettiği, 3.yıl sonrasında tekrar artış gösterdiği izlendi. Hastalar başvuru şekline göre değerlendirildiğinde ise başvuru HbA1c seviyelerinin DKA ve diyabetik ketoz ile başvuran hastalarda hiperglisemi ile başvuranlardan daha yüksek olduğu izlendi. DKA ile diyabetik ketoz gruplarında başvuru HbA1c seviyesi ise benzer düzeydeydi (Tablo 13). Benzer şekilde 1.yıl HbA1c seviyeleri DKA ve diyabetik ketoz gruplarında benzer olmasına rağmen hiperglisemi grubundan daha yüksekti. 1.yıl HbA1c seviyesinin DKA ve diyabetik ketoz gruplarında hiperglisemi grubuna göre düşüşün az olması uzun vadede anlamlı komplikasyon artışını getirebilir; çünkü %1'lik HbA1c düşüklüğü retinopati riskini %35, nefropati riskini %24-44, nöropati riskini %30, kardiyovasküler hastalık riskini %10 azaltmaktadır (47,48). Örneklem

büyükliğünün sınırlı olması, kötü glisemik kontrollü belirli hastaların uç değerlere sahip olması nedeniyle DKA ve diyabetik ketoz grupları arasında farklılık izlenmemiş olabilir. Başvuru şeklinin DKA olması hastaların uzun dönem takiplerinde daha kötü HbA1c seviyeleriyle ilişkili olabilir. DKA şiddetine göre değerlendirildiğinde sadece 3.ay HbA1c seviyelerinin farklılık gösterdiği, ancak ağır DKA hastalarında HbA1c seviyelerinin orta DKA hastalarıyla benzer düzeyde olduğu izlendi. Bu durumun nedeni başlangıçta klinik tablonun DKA grubunda daha kötü olması ve yoğun bakım gereksiniminin korku ve endişe nedeniyle glisemik kontrole daha çok dikkat edilmesi olabilir. Çok sayıda çalışmada DKA ile başvuran hastaların HbA1c seviyesinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (29, 66-68). İşleyen ve ark'nın (66) çalışmasında da DKA ile başvuran hastalarda HbA1c seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Duca ve ark'nın (67), Mencher ve ark'nın (29) çalışmasında da benzer sonuçlar bildirilmiştir, ancak bu çalışmaların çok az bir kısmında tanı anındaki DKA'nın glisemik kontrol üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Tip 1 DM hastalarında klinik spektrum hiperglisemi ve diyabetik ketozdan DKA'ya kadar uzanmaktadır. Hastaların başvuru spektrumu izleyen yıllarda glisemik kontrol üzerinde etkili görünmektedir (Şekil 9). Mevcut bilgilerimiz ışığında tip 1 DM önlenemeyecek bir hastalıktır, ancak başlangıç semptomlarının erken fark edilip erken müdahale ve tedavi edilmesiyle mortalite ve ciddi morbiditelerin gelişimi önlenabilir. DKA ile başvuru oranları %40-50 seviyelerinden daha aşağı çekilebilir. Bunun için toplumsal DM farkındalığının artırılması, sağlık hizmet sunucularına diyabetin erken tanınması hakkında eğitimlerin planlanması DKA insidansında azalma sağlayacak en önemli unsurları oluşturmaktadır.

Tip 1 DM tanısı sırasında DKA sıklığını değerlendiren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, az sayıda çalışmada tanı anındaki DKA'nın glisemik kontrol üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (13,67,68). Mevcut çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Khanolkar ve ark'nın (13) 2017 yılında İngiltere'de yaptığı çalışmada 19 yaş altındaki 341 tip 1 DM hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada bulgularımıza benzer şekilde DKA izlenen hastalarda HbA1c seviyesinin tanıdan sonra başlanan tedaviyle keskin bir düşüş izlediği, sonrasında tekrar yavaşça yükseldiği, ancak tanı

anındaki seviyelerden düşük seyrettiği belirtilmiştir. Ancak hastaların bir yıllık takipleri sırasında HbA1c seviyelerinin farklılık göstermediği, bu nedenle DKA ile başvurunun kötü glisemik kontrol ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde DKA şiddetinin de kötü glisemik kontrolle ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da DKA şiddetleri arasında HbA1c seviyelerinde hasta takipleri sırasında belirgin farklılık izlenmemiştir. Khanolkar ve ark'nın (13) çalışmasına dahil edilen hastaların çoğu İngiltere'nin farklı etnik azınlık gruplarından oluşmaktaydı. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların da bir kısmı Suriye uyrukluydu. Hastalarımız içerisinde etnik azınlık gruplarının olması aynı zamanda hasta takiplerine etki ederek daha çok hastanın takiplerden çıkmasına neden olmuştu. Çalışmamızda 5 yıllık takiplerin hedeflenmesine rağmen, takiplere gelmeyen hastalar nedeniyle 3 yıllık veriler analizlere dahil edilmişti. Fredheim ve ark'nın (9) Danimarka'da yaptıkları çalışmada 18 yaş altındaki 2964 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların %17,9'unda tanı anında DKA olduğu bildirilmiştir. Takipleri sırasında orta ve ağır şiddetli DKA'sı olan hastaların HbA1c seviyesi DKA olmayan veya hafif şiddetli DKA'sı olanlarla benzer bulunmuştur. Ancak tedavi rejimi ve süresi gibi faktörlere göre düzeltme yapıldığında tanı anında orta veya şiddetli DKA varlığının hasta takiplerindeki HbA1c seviyeleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada hastaların ne kadar süre takip edildiği belirtilmemiş 1996-2009 yıllarından 2012'ye kadar takip edilen hastaların dahil edildiği belirtilmiştir.

Literatürde DKA ile başvuran hastalarda glisemik kontrolün daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Duca ve ark'nın (67) çalışmasında 3364 tip 1 DM hastasında tanı anında DKA izlenen ve izlenmeyen hastalar karşılaştırılmıştır. DKA izlenen hastaların 15 yıllık takipleri sırasında HbA1c seviyesinin DKA izlenmeyenlerden daha yüksek (%0,3-1 daha yüksek) olduğu bildirilmiştir. Çalışmada DKA'nın sadece akut bir komplikasyon olmadığı, aynı zamanda kötü glisemik kontrolle ilişkili morbidite ve mortalitedeki artışın habercisi olduğu belirtilmiştir. Pankreas β hücrelerindeki kaybın DKA hastalarında belirgin olmasının kötü glisemik kontrole aracılık edebileceği bildirilmiştir. Duca ve ark'nın (68) 2019 yılında bir diğer çalışmada yaklaşık 13 yıl takip edilen 1396 tip 1 DM hastası değerlendirilmiştir. DKA hastalarının HbA1c seviyelerinin tanı anında daha yüksek olduğu, ancak tedaviyle birlikte HbA1c seviyelerinin azaldığı ve 1.yılda HbA1c

seviyelerinin eşit olduğu belirtilmiştir. Ancak hastaların takipleri sırasında HbA1c seviyelerinin tekrar farklılaşarak DKA grubunda daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir. Bu nedenle, çalışmada tanı anında DKA varlığının uzun dönem glisemik kontrol üzerinde olumsuz etkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda HbA1c seyri için benzer bir grafik görülmüştü, tanı anındaki HbA1c tedaviyle birlikte belirgin bir düşüş göstermesine rağmen 3.yılda HbA1c seviyelerinin tanıda DKA izlenen hastalarda belirgin farklılık göstermediği görülmüştü. Ancak, çalışmamızda hasta sayımızın kısmen az olması ve hasta takip süresinin kısa olması DKA'nın glisemik kontrol üzerindeki uzun dönem sonuçlarını maskeleyebilir. Piccini ve ark'nın (63) yakın zaman önce yaptığı çok merkezli çalışmada 18 yaş altındaki 1420 çocukta bulgularımıza benzer şekilde DKA sıklığı %43 bulunmuştur. Çalışmada başvuru sırasındaki HbA1c seviyesi ve DKA varlığının 3.yıldaki HbA1c seviyesindeki etkisi değerlendirilmiştir. Özellikle komanın eşlik ettiği DKA hastalarında başvuru HbA1c seviyesi yüksekliği ile 3.yıl HbA1c seviyesi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.

İkinci olarak çalışmamızda 2. ve 3.yılda HbA1c seviyelerinin yükselmesiyle birlikte hastaların boy ve ağırlık SDS seviyesinde değişimler ortaya çıktığı izlendi. Kötü glisemik kontrol göstergesi olan HbA1c artışı ile birlikte hastaların ağırlık SDS seviyesi artarken, boy SDS seviyeleri azalmaktadır. Bu durum tip 1 DM hastalarında kötü glisemik kontrole işaret etmektedir. Bu durumun nedeni insülin tedavisi ve hasta takiplerinde aksaklıklar olabilir (69). Tip 1 DM gibi kronik hastalıklarda yıllar içerisinde hastaların tedavi uyumu azalmakta, hastalığın ve tedavinin özellikle adolesan hastalar üzerinde oluşturduğu kronik yıpranmayla birlikte hastaların tedavi uyumu bozulabilmektedir (69). Tip 1 DM tedavisi hem hasta hem de aileleri için zorlu bir sürece neden olmaktadır. Her gün sık aralıklı insülin enjeksiyonları, devam eden besin kısıtlamaları yıllar içerisinde daha sorunlu bir hale gelip glisemik kontrolü ciddi şekilde etkilemektedir. Bunun için de sürekli motivasyon ve kontrol için diyabet hekimi ve hemşiresi, diyetisyen ve psikolojik destek, sürekli diyabet eğitiminin tekrar edilmesi, son yıllarda giderek artan diyabet teknolojilerinden mümkün olduğu ölçüde maksimum düzeyde faydalanma gereklidir (70-73).

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların ağırlık ve boy SDS değerleri incelenmiştir. Tip 1 DM hastalarında tanı anında ağırlık ve boy SDS

değerlerinin normale yakın olduğu (-1 ila +1 SDS aralığında) izlendi. Tüm hastalar dikkate alındığında, ağırlık SDS seviyelerinin ilk kontrolden 3.yıla kadar düştüğü 3.yıldan sonra arttığı, boy SDS seviyelerinin ise 3.yıldan sonra azaldığı izlendi. Bu durumun 1.yıldan itibaren HbA1c seviyelerinin artış göstermesi ile birlikte değerlendirildiğinde kötü glisemik kontrol göstergesi olduğu düşünüldü. Ancak literatürde tip 1 DM hastalarının başvuru şekline göre ağırlık ve boy SDS seviyesinin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya ulaşılamadı. Çalışmamızda ise başvuru şekillerine göre analiz edildiğine ise hiperglisemi, diyabetik ketoz ve DKA gruplarında ağırlık ve boy SDS seviyelerinin farklı olmadığı izlendi.

Tanı anında DKA sıklığı çok sayıda çalışmada incelenmiş ve %15- 67 arasında değiştiği bildirilmiştir (74-77). Çalışmamızda ise tip 1 DM hastalarının %46,1'inde tanı anında DKA izlenmişti. Bulgularımız tanı anında DKA sıklığının oldukça yüksek olduğuna işaret etmekteydi. Daha önce benzer sonuçlar bildirildiği gibi (76,78), daha yüksek (79) veya daha düşük oranlar da bildirilmiştir (65,80). Çalışmamız tek merkezli olduğu için DKA genel insidansından ziyade hastanemiz sonuçlarını yansıtmaktaydı. Ancak toplum tabanlı, çok merkezli ve prospektif dizaynli çalışmalar ile DKA insidansı hakkında daha kapsamlı sonuçlara ulaşılabilir.

Choleau ve ark'nın (76) 2014 yılında Fransa'da yaptığı prospektif çalışmada 1 yıllık süre içerisinde tip 1 DM tanısı almış 1299 hasta değerlendirilmiş, tanı anında DKA sıklığı %43,9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada bildirilen oran retrospektif dizayndaki çalışmamızda saptadığımız orana benzerdi. Ayrıca çalışmamıza 18 yaş altı hastalar dahil edilirken bu çalışmaya 15 yaş altı hastalar dahil edilmişti. Xin ve ark'nın (78) Çin'de yaptığı çalışmada 2004-2008 yılları arasında tip 1 DM tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. 203 hastanın değerlendirildiği çalışmada tanı anında hastaların %41,9'unda DKA izlendiği bildirilmiştir. Schober ve ark'nın (77) Avusturya'da yaptığı toplum tabanlı çok merkezli prospektif çalışmada yeni tanı tip 1 DM olan 3331 çocuğun tanı anında %37,2'sinde DKA izlendiği bildirilmiştir. Aras ve ark'nın (81) 2019 yılında Diyarbakır'da yaptığı çalışmada yeni tanı alan 142 tip 1 DM hastası değerlendirilmiş ve bulgularımıza benzer şekilde tanı anındaki DKA sıklığı %43 bildirilmiştir.

Literatürde çalışmamızdan farklı olarak başvuru DKA sıklığını daha yüksek bildiren çalışmalar da mevcuttu. Alonso ve ark'nın (79) yakın zaman önce Colarado'da yaptığı çalışmada 2010-2017 yılları arasında tip 1 DM tanısı sırasındaki DKA sıklığı değerlendirilmiştir. Çalışmada 2017 yılındaki DKA sıklığı %58 bildirilmiştir. 2010 yılında DKA sıklığının %40 olduğu bildirilen çalışmada DKA sıklığındaki artışın sağlık sigortalarına erişimin getirdiği sağlık hizmetlerine sunum noktasındaki sıkıntılarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hong ve ark'nın (82) 2015 yılında Malezya'da yaptığı çalışmada 2000-2009 yılları arasında 490 hastada tanı anındaki DKA sıklığı incelenmiştir. Çalışmada DKA sıklığı %54,5- %66,7 arasında bildirilmiştir. DKA sıklığının yüksek olması genel toplumda ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde diyabet farkındalığının az olmasına bağlanmıştır.

Pandemi döneminde yapılan çalışmalarda da DKA sıklığının daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (83,84). Ho ve ark'nın (83) yakın zaman önce yaptığı çalışmada pandemi dönemindeki yeni tanılı tip 1 DM hastaları 2019 yılındaki hastalarla karşılaştırılmış ve pandemi döneminde DKA sıklığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (%68,2 & %45,6). Pandemi döneminde alınan önlemlerin hastaların daha geç başvurmasına neden olduğu, sağlık hizmetlerinin pandemi döneminde daha az kullanıldığı ve bu nedenle pandemi döneminde DKA sıklığının artış gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 2016-2020 arasındaki başvurular değerlendirildiği için sonuçlarımız COVID-19 pandemisine göre sınıflandırılmamıştır.

Çalışmamıza kıyasla tanı anında DKA varlığı açısından daha düşük oranlar bildiren çalışmalar da mevcuttu. Nakhia ve ark'nın (65) çalışmasında 1-17 yaş arası yeni tanı koyulan 3704 tip 1 DM hastasında DKA sıklığı %26,9 bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada sağlık güvencesi olmayanlar dahil edilmemiştir. Sosyoekonomik açıdan gelişmiş bir şehirde yapılan (Quebec, Kanada) bu çalışmanın amacı 'primer bakım veren hekim varlığının (pediyatrist pediatrik endokrinolog veya aile hekimi) DKA sıklığına etkisinin araştırılması' olarak belirlenmiş. Sağlık güvencesi olmayanların çalışmaya dahil edilmemesi ve gelişmiş bir şehirde yapılmış olması bu çalışmada bildirilen daha düşük DKA sıklığına neden olmuş olabilir. Nakhia ve ark'nın (85) yakın zamanda yaptığı bir başka çalışmasında tip 1 DM hastalarında DKA sıklığı

%4,6 bildirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tip 1 DM açısından genetik olarak riskli hastalardan oluşması bu çalışmada tanı anındaki DKA sıklığının düşük olmasına neden olmuştur. Çalışmaya az sayıda hasta dahil edilmesine rağmen, riskli bireylerin takip edilmesi ile DKA sıklığının azaltılabileceği bildirilmiştir. Shaltout ve ark'nın (86) 2016 yılında Kuveyt'te yaptıkları çalışmada tip 1 DM tanısı sırasında DKA sıklığı değerlendirilmiştir. Çalışmada tanı anında hastaların %33,6'sının DKA ile başvurduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmaya çalışmamızdan farklı olarak 0-14 yaş arası hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmalar arasında DKA sıklığının farklı bildirilmesine çeşitli nedenler etkili olmuş olabilir. DKA tanı kriterlerinin, dahil edilen hastaların sosyoekonomik durumlarının, etnik kökenlerinin, hasta yaşlarının farklı olması tip 1 DM tanısı sırasındaki DKA sıklığını etkilemiş olabilir (65,86). Ayrıca sağlık güvencelerinin varlığı ve sağlık hizmetlerine ulaşım DKA sıklığını etkileyebilmektedir. Çalışmalar arasındaki bu metodolojik farklılıklar farklı oranların bildirilmesine neden olmuş olabilir (87).

Ülkemizde Yeşilkaya ve ark'nın (20) 2017 yılındaki çalışmada tip 1 DM prevalansı 0,75/1000 şeklinde bildirilmiştir. Mobasseri ve ark'ı tarafından yakın bir tarihte yapılan meta-analizde tip 1 DM prevalansı Asya için 0,96/1000, Avrupa için 0,21/1000 bildirilmiştir (88). Bu nedenle ülkemizin tip 1 DM prevalansı açısından Asya ile Avrupa arasında olduğu söylenebilir. Yakın komşumuz olan Yunanistan'da tip 1 DM prevalansı 0,11/1000 bildirilmiştir. Ancak çalışmamıza kıyasla daha düşük bir oran bildirilmesinde Yunanistan'da yapılan prevalans ve insidans çalışmalarının 2000'li yıllarda yapılması önemli bir neden olabilir (89). Bosna-Hersek'te yapılan bir çalışmada ise bu oran 0,75/1000 bildirilmiştir (90). Yakın komşu ülkeler arasında farklı oranlar bildirilmesinde çalışma zamanının farklı olması, sağlık hizmetlerinin ve sağlık güvencelerinin farklı olması etkili olmuş olabilir.

Ülkelere göre tip 1 DM insidans ve prevalansının farklı olması, dolayısıyla ülkelerde tip 1 DM ve DKA farkındalığının farklı olmasına neden olmakta bu da tip 1 DM'li hastalarda DKA ile başvuru sıklığını etkilemektedir. Tip 1 DM sık görüldüğü ülkelerde DKA ile başvuru sıklığının daha az olması tip 1 DM ve DKA farkındalığının yüksek olması ile ilişkilidir (91).

Tip 1 DM hastalarının takiplerinde DKA insidansı 35,6/10000 bildirilmiştir. Tekrarlayan DKA gelişimi için çeşitli risk faktörleri değerlendirilmiştir. Bu faktörler arasında genç yaş, erkek cinsiyet, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar, kronik tıbbi hastalıklar (hipertansiyon, dislipidemi vb), etnik azınlıkta olmak, sosyal sağlık güvencesinin olmaması, ekonomik düzeyin düşük olması, kötü tedavi uyumu ve uygun olmayan insülin enjeksiyon yöntemleri yer almaktadır (92). Bununla birlikte, hiperglisemi semptomlarının bilinmesi (93), genetik açıdan riskli bireylerin yakından takip edilmesi (85), aile- bakım verenler ve birinci basamak klinisyenlerinin DKA hakkında eğitilmesi ve DKA hakkındaki farkındalığın artırılması ile DKA gelişim sıklığı azaltılabilir (94). DKA gelişimi bir süreçten oluşmaktadır, önce hastalarda poliüri ve polidipsi ile hiperglisemi ardından diyabetik ketoz, ardından DKA gelişir. Hasta ilk semptomların başlangıcında saptanabilirse hiperglisemi aşamasında veya diyabetik ketoz aşamasında tanı alabilir, bu şekilde uzun süreli hastane yatışı, ağır DKA'nın neden olduğu yoğun bakım gereksinimi, yoğun bakım ilişkili sorunlar ve önemli morbidite ve mortaliteyi beraberinde getiren DKA gelişimi önlenir. Hatta nörolojik komplikasyon gelişme bile DKA, uzun dönem nörokognitif, algılamayla ilgili birtakım sorunları beraberinde getirir. Bu nedenle DKA gelişiminin önlenmesi önemlidir. DKA gelişimini önlemek içinde en önemli husus diyabetle ilgili özellikle çocukluk çağında en sık görülen tip 1 DM ile ilişkili toplumsal farkındalığın artırılması ve bunun için sosyal media platformları, görsel ve yazılı basın, okulda diyabet farkındalığı eğitimleri, toplumsal farkındalığı arttıracak içerikli kamu spotları gibi yöntemlere ve sağlık hizmeti sunan hekim ve diğer toplum sağlığı personellerine özellikle tip1 DM farkındalığını arttıracak hizmet içi eğitimlerin yapılmasının uygun olduğu düşünüldü (64,94). Diyabet otoantikor varlığı açısından çocukların taranması ve bu çocukların yakından takip edilmesi ile tip 1 DM için aile öyküsü olmayan çocuklarda dahi DKA gelişiminin %80-90 oranında öncelenebileceği bildirilmiştir (95,96). Ancak maliyet nedeniyle sadece tip 1 DM açısından riskli bireylerin taranması önerilmektedir (97).

Çalışmamızda tanı anında DKA olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması sırasında, DKA izlenen hastalarda serum C-peptid seviyesindeki düşüklüğün daha sık olduğu izlendi. Serum C- peptid seviyesi pankreatik beta hücrelerinin rezidüel fonksiyonunu yansıtmaktadır. Yüksek C-peptid seviyeleri daha iyi HbA1c seviyesi,

hipoglisemi, retinopati ve nefropati sıklığının düşük olması ile ilişkilidir (98). C-peptid düzeyinin düşük olması ise insülin sekresyonunun az olması ile ilişkilidir. Önceki çalışmalarda, C-peptid düzeyinin düşük olması kötü metabolik kontrol, daha sık hipoglisemi ve DKA gelişiminde etkili bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (99). Aydoğan ve ark'nın (87) yakın zaman önce ülkemizde yaptığı çalışmada tanı anında DKA izlenen hastaların serum C-peptid seviyesinin DKA izlenmeyen hastalardan daha düşük olduğu bildirilmiştir. Duca ve ark'nın (68) 2019 yılındaki çalışmasında da tanı anında DKA izlenen hastalarda C-peptid seviyesinin daha düşük olduğu bildirilmiştir; bu çalışmada aynı zamanda DKA varlığından bağımsız olarak, serum C-peptid seviyesi düşüklüğü kötü glisemik kontrol ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda ise serum C-peptid seviyesi düşük olanlarla normal olanlar arasında HbA1c seviyelerinin hasta takipleri sırasında belirgin farklılık göstermediği izlendi. Ancak serum C-peptid seviyelerinin DKA hastalarında düşük olması DKA'nın engellenmesinde C-peptid seviyelerinin kullanışlı olduğuna işaret etmekteydi. Ayrıca düşük C-peptid seviyeleri yeni tanı tip 1 DM'li hastalarda DKA gelişimi için yüksek riskli hastaların tanımlanması için de tercih edilebilir (99).

Shaltout ve ark'nın (86) çalışmasında DKA sıklığının yaş gruplarına ve cinsiyete göre değişmediği bildirilmiştir. Aydoğan ve ark'nın çalışmasında da tanı anında DKA izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında cinsiyet açısından farklılık bildirilmemiştir (87). Duca ve ark'nın (68) çalışmasında yaş ve cinsiyet açısından benzer sonuçlar belirtilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde tanı yaşı, yaş grupları ve cinsiyete göre DKA sıklığı değişmemekteydi. Diğer taraftan çalışmamızda tanı anında DKA izlenen hastaların %19,3'ünün, DKA izlenmeyenlerin ise %9,3'ünün 5 yaş altında olduğu görüldü. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. Tip 1 DM tanısı sırasında DKA varlığında yaşın önemli olduğu yönünde veriler bulunmaktadır. Duca ve ark'nın (67) çalışmasında tanı anında DKA izlenenlerin daha küçük yaşta olduğu bildirilmiştir. Khanolkar ve ark'nın (13) çalışmasında da DKA sıklığının kızlarda ve 0-6 yaş arasında daha fazla olduğu bildirilmiştir. Fredheim ve ark'nın (9) çalışmasında yaklaşık 3000 yeni tanılı tip 1 DM hastasında DKA sıklığının 5 yaş altında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Küçük çocuklarda DKA sıklığının yüksek olmasında, beta hücre yıkımının daha agresif olması ve dehidratasyon riskinin daha yüksek olmasına bağlanmıştır. Bu

nedenle yaşça küçük hastaların metabolik bozukluklara daha hassas olduğu bildirilmiştir (9). Ayrıca küçük yaştaki hastalarda semptom ve bulguların yorumlanmasının daha zor olması DKA sıklığını arttırmış olabilir (80).

Çalışmamızda hastaların başvuru mevsimi incelendiğinde tip 1 DM tanısı alan hastalarda belirgin mevsimsel farklılık olmadığı görüldü. Benzer şekilde Aras ve ark'nın (81) çalışmasında da tip 1 DM için mevsimsel farklılık bildirilmemiştir. Xin ve ark'ı (78) da belirgin mevsimsel farklılık olmadığını bildirilmiştir. Tip 1 DM hastalarında daha önce mevsimsel farklılık bildiren çalışmalar mevcuttur, ancak bu çalışmalarda mevsimsel farklılığın kuzey ve güney yarımküre ayrimından kaynaklandığı belirtilmiştir(100).

Çalışmamızda tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde tanı anındaki HbA1c seviyelerinin hastaların yaşıyla korelasyon gösterdiği ve 10 yaş üzeri hastalarda daha yüksek olduğu saptandı. Xin ve ark'nın (78) çalışmasında bulgularımıza benzer şekilde tanı anında 10-14 yaş grubunda HbA1c seviyesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmada daha küçük çocuklarda HbA1c ve C-peptid seviyelerinin daha düşük olduğu belirtilmiş ve bu durum küçük çocuklarda β hücre kitlesinin daha az olması, β hücre yıkımının daha yüksek olmasına ve bu yaş grubunda tip 1 DM semptomlarının zor tanınmasına bağlanmıştır.

Tip 1 DM otoimmün aracılı β hücre yıkımı ile karakterize tip 1A ve otoimmün belirteçlerin izlenmedi tip 1B DM şeklinde ayrılmaktadır. Tip 1B, tip 1 DM hastalarının %5-10'nun oluştururken, büyük çoğunluğu tip 1A hastalar oluşturmaktadır. Otoimmun yıkımın göstergesi olarak anti GAD, ICA, anti-insülin antikor gibi antikorlara rutin olarak bakılmaktadır (101). Çalışmamızda hastaların yaklaşık %75'inde otoantikor izlenmişti. Ancak otoantikoru müspet olan ve olmayan hastaların takiplerinde glisemik kontrol açısından farklılık bulunmadı. Daha önceki çalışmalarda da tip 1 DM hastalarında en az bir otoantikor varlığı %28-90 arasında bildirilmiştir (28,102,103). Otoantikorların yaygın izlenmesi nedeniyle, otoantikor varlığı ve sayısı tip 1 DM tanısında dikkate alınmaktadır (28). Ancak otoantikor varlığında ne zaman pankreas β hücre harabiyeti geliştirip, C-peptid/ insülin salgısını azaltacağı, ne zaman hiperglisemi gelişeceği ve semptomatik hale geleceği öngörülemez. Sadece diyabet otoantikor varlığı, zamanı öngörülemez bir belirsizliği

beraberinde getirerek aileler ve hastalar için ciddi stres oluşturabilir. Bu nedenle rutin asemptomatik ve düşük riskli bireylerde otoantikör taraması önerilmemektedir (104,105).

Çalışmamızda insülin dozlarının ilk kontrol sonrasında giderek artış gösterdiği izlendi. Ancak başvuru şekline göre insülin dozlarında belirgin farklılık yoktu. Bulgularımız hastaların glisemik kontrollerinin bozulması ile birlikte insülin dozlarının artma eğiliminde olduğuna işaret etmekteydi. Aynı zamanda hastaların büyümesi ile birlikte insülin dozlarının artış gösterdiği düşünüldü. Benzer sonuçlar daha önce bildirilmişti. Mortensen ve ark'nın (106) yaptığı çok merkezli çalışmada yaşla birlikte insülin dozlarının artış gösterdiği bildirilmiştir. Arman Bilir ve ark'ı (69) tarafından da benzer sonuçlar bildirilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı azdı. Hasta popülasyonu içinde yabancı uyruklu hastaların olması bazı hastaların takiplerden çıkmasına neden olmuştu. Çalışmamızda, aile öyküsü, diyabet semptomları ve semptomların başlangıç zamanları; glisemik kontrolün HbA1c dışında, kan şekeri ölçümleri, glisemik değişkenlik gibi faktörlerin değerlendirmeye alınamaması; çalışma boyunca yapılan tetkiklerin aynı laboratuvarda ama farklı kitlerle yapılmış olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak değerlendirildi. Hasta sayısının arttırılarak, aile öyküsü, diyabete ait semptomların başlangıcı ve ilk başvuruya kadar geçen süreç (tedavi ve yönlendirme); HbA1c ölçümünün yanı sıra KŞ ölçümleri, hipoglisemik- hiperglisemik epizotları içerecek şekilde glisemik değişkenliğin belirlenmesi; izlemde diyet ve egzersiz uyumu gibi glisemik regülasyonda son derece önemli parametrelerin dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda tanı anında tip 1 diyabet hastalarının başvuru sırasında DKA sıklığının yüksek; DKA ile başvuran hastalarda da asidoz şiddetinin genellikle ağır olduğu saptandı. İlk başvuruda ve hastaların izlemi sırasında (1.yıl) ortalama/ median HbA1c seviyelerinin DKA ve diyabetik ketoz izlenen hastalarda hiperglisemi ile başvuranlara göre daha yüksek bulundu. DKA ile başvurunun uzun dönem glisemik kontrol üzerine etkili olduğu düşünüldü. Hastaların hiperglisemi veya diyabetik ketoz aşamasında tanı alması DKA ile ilişkili gelişebilecek ciddi morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi hususunda hayati önem taşımaktadır, bunun gerçekleşebilmesi için ise hiperglisemi semptomlarının bilinmesi, tip 1 diyabet açısından toplumun ve birinci basamak sağlık çalışanlarının farkındalığını arttırmak tip 1 diyabet hastalarında başvuru sırasında DKA insidansını azaltmanın en önemli basamak olduğu düşünüldü. Hastaların 2.yıldan itibaren boy SDS seviyelerinde azalma, 3.yıldan itibaren ağırlık SDS seviyelerinde artış izlendi, 1. yıldan sonra artan HbA1c değerleriyle birlikte 2. yıldan itibaren HbA1c seviyesinde tedrici bir artış izlendi, bu bulgularla tanı sonrası 1. yıldan sonra hastaların tedavi uyum sorunlarına bağlı glisemik kontrolde bozulma ve bununla ilişkili ağırlık artışı ve boy uzamasının olumsuz etkilendiği düşünüldü. Tip 1 DM tanılı hastalarda gerek DKA ile başvuru sıklığının azaltılması, gerekse kötü glisemik kontrole bağlı büyüme ve ağırlık sorunları gibi uzun dönem kronik diyabet komplikasyonlarının önlenmesi için bu hastaların diyabet hekimi, hemşire, diyetisyen, psikolog bile multidisipliner olarak yakın takip edilmesi, motivasyon ve diyabet eğitimlerinin sürekli tekrarlanması gerekmektedir. Ayrıca hastalar, son yıllarda giderek artan diyabet teknolojileriyle şartlar ölçüsünde mümkün olan en kısa zamanda tanıştırılarak iyi bir glisemik kontrol için hastalar sürekli motive edilmelidir.

DKA varlığının morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi dikkate alındığında erken tanınması ve engellenmesi önemlidir. Genetik açıdan riskli olan bireyler, tip 1 diyabet için aile öyküsü olanlar, diyabet otoantikoru saptanan hastaların tip1 diyabet gelişmeden takip edilmesi ile DKA sıklığı azaltılabilir. Hiperglisemi semptomlarının bilinmesi, tip 1 diyabet açısından toplumun ve birinci basamak sağlık çalışanlarının

farkındalığını arttırmak tip 1 diyabet hastalarında başvuru sırasında DKA insidansını azaltabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Syed FZ. Type 1 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2022;175(3):ITC33-ITC48.
2. Simmons KM, Michels AW. Type 1 diabetes: A predictable disease. *World J Diabetes.* 2015;6(3):380-390.
3. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(6):1553-1578.
4. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):364-372.
5. Gregory JM, Moore DJ, Simmons JH. Type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Rev.* 2013;34(5):203-215.
6. Große J, Hornstein H, Manuwald U, et al. Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI). An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Horm Metab Res.* 2018;50(3):209-222.
7. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, et al. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):40.
8. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:155-177.
9. Fredheim S, Johannesen J, Johansen A, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia.* 2013;56(5):995-1003.
10. Emilia K, Aneta S, Barbara M, et al. Is diabetic ketoacidosis a good predictor of 5-year metabolic control in children with newly diagnosed type 1 diabetes?. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):218.
11. Shalitin S, Fisher S, Yackbovitch-Gavan M, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes is a predictor of long-term glycemic control. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(2):320-328.
12. Cengiz E, Cheng P, Ruedy KJ, et al. Clinical outcomes in youth beyond the first year of type 1 diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium (PDC) type 1 diabetes new onset (NeOn) study. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(7):566-573.

13. Khanolkar AR, Amin R, Taylor-Robinson D, et al. Diabetic Ketoacidosis Severity at Diagnosis and Glycaemic Control in the First Year of Childhood Onset Type 1 Diabetes-A Longitudinal Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;15(1):26.
14. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27(Suppl 27):7-19.
15. Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Type 1. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>.
16. Frohnert BI, Chase P, Rewers M. Diabetes Mellitus. In: Hay Jr WW, Deterding RR, Levin M, Abzug MJ. *Lange Current Diagnosis & Treatment Pediatrics*, 24th Ed. Colorado, McGraw-Hill Education. 2018; 1054-1064.
17. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
18. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17016.
19. Green A, Hede SM, Patterson CC, et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*. 2021;64(12):2741-2750.
20. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andiran N, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med*. 2017;34(3):405-410.
21. Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Yavaş Abalı Z, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children Aged Below 18 Years during 2013-2015 in Northwest Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(4):336-342.
22. Akesen E, Turan S, Güran T, et al. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in 6-18-yr-old school children living in Istanbul, Turkey. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(6):567-571.
23. Giwa AM, Ahmed R, Omidian Z, et al. Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. *World J Diabetes*. 2020;11(1):13-25.
24. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı Ve Tedavi Rehberi, Bölüm 2: Tip 1 Diyabet, Patofizyoloji Ve Klinik. Ankara, Buluş Tasarım Ve Matbaacılık. 2018; 13-20.
25. Craig ME, Kim KW, Isaacs SR, et al. Early-life factors contributing to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(10):1823-1834.

26. Nassar M, Nso N, Baraka B, et al. The association between COVID-19 and type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(1):447-454.
27. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):635-650.
28. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449-2462.
29. Mencher SR, Frank G, Fishbein J. Diabetic Ketoacidosis at Onset of Type 1 Diabetes: Rates and Risk Factors Today to 15 Years Ago. *Glob Pediatr Health*. 2019;6:2333794X19870394.
30. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı Ve Tedavi Rehberi, Bölüm 1: Çocukluk Çağı Diyabeti, Diyabet Tiplendirilmesinde Zorluklar Ve Ayırıcı Tanıda Yardımcı Yöntemler. Ankara, Buluş Tasarım Ve Matbaacılık. 2018; 5-12.
31. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):475-487.
32. Akil AA, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med*. 2021;19(1):137.
33. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111-S124.
34. TC. Sağlık Bakanlığı. Birinci Basamak Sağlık Kurumlarında Tip 1 Diyabet Tanı Tedavi İzlem Rehberi, Bölüm 2 İnsülin Tedavisi. Ankara, Tuğba Matbaası. 2018; 23-31.
35. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı Ve Tedavi Rehberi, Bölüm 2: Tip 1 Diyabet, Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocuk Ve Adolesanlarda Yoğun İnsülin Tedavisi. Ankara, Buluş Tasarım Ve Matbaacılık. 2018; 21-26.
36. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:115-135.
37. Sikes KA, Van Name MA, Tamborlane WV. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. In: Radovick S, Misra M. *Pediatric Endocrinology A Practical Clinical Guide*, 3rd Ed. Switzerland, Springer. 2018; 715-736 .
38. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, Bölüm 2: Tip 1 Diyabet Tedavisi. İstanbul, Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş. 2019; 27-37.
39. von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, et al. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64(5):1037-1048.

40. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı Ve Tedavi Rehberi, Bölüm 2: Tip 1 Diyabet, Diyabetes Mellitusun Tedavisinde Karbonhidrat Sayımı Yöntemi. Ankara, Buluş Tasarım Ve Matbaacılık. 2018; 41-46.
41. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı Ve Tedavi Rehberi, Bölüm 2: Tip 1 Diyabet, Tip 1 Diyabette Egzersiz. Ankara, Buluş Tasarım Ve Matbaacılık. 2018; 47-53.
42. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı Ve Tedavi Rehberi, Bölüm 2: Tip 1 Diyabet, Tip 1 Diyabetli Çocuk Ve Adolesanlarda Hipogliseminin Değerlendirilmesi Ve Yönetimi. Ankara, Buluş Tasarım Ve Matbaacılık. 2018; 119-131.
43. Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(3):625-640.
44. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27(Suppl 27):262-274.
45. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:105-114.
46. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı Ve Tedavi Rehberi, Bölüm 2: Tip 1 Diyabet, Tip 1 Diyabetes Mellitus İzlem Kriterleri- Metabolik Kontrol. Ankara, Buluş Tasarım Ve Matbaacılık. 2018; 55-64.
47. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM.* 1993;329:977-86.
48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;352:837-853
49. Castellanos L, Tuffaha M, Koren D, et al. Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Paediatr Drugs.* 2020;22(4):357-367.
50. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, Bölüm 6: Diyabetin Akut Komplikasyonları. İstanbul, Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş. 2019; 83-94.
51. Cashen K, Petersen T. Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Rev.* 2019;40(8):412-420.

52. Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2016;95:268-277.
53. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*. 2016;65(4):507-521.
54. Gallagher MP, Censani M, Oberfield SE. Endocrinology. In: Polin RA, Ditmar MF. *Pediatric Secrets*, 6th Ed. Philadelphia, Elsevier. 2016; 189-219.
55. Savoldelli RD, Farhat SC, Manna TD. Alternative management of diabetic ketoacidosis in a Brazilian pediatric emergency department. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:41.
56. Barat P, Valade A, Brosselin P, et al. The growing incidence of type 1 diabetes in children: the 17-year French experience in Aquitaine. *Diabetes Metab*. 2008;34:601-5.
57. Charkaluk ML, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Incidence data of childhood-onset type I diabetes in France during 1988–1997: the case for a shift towards younger age at onset. *Pediatr Res*. 2002;52:859–62.
58. EURODIAB ACE Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:202.
59. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(Suppl 12):118–33.
60. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1150–9.
61. Doutreix J, Levy-Marchal C. Diagnosis of insulin-dependent diabetes in children: data from the incidence registry. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1996;44(Suppl 1):S90–6.
62. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden - a 2-year paediatric population study. *Diabet Med*. 2007;24:1080–1085.
63. Piccini B, Schwandt A, Jefferies C, et al. Association of diabetic ketoacidosis and HbA1c at onset with year-three HbA1c in children and adolescents with type 1 diabetes: Data from the International SWEET Registry. *Pediatr Diabetes*. 2020;21:339–348.
64. Ghatti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43:2768–2775.

65. Nakhla M, Rahme E, Simard M, et al. Risk of ketoacidosis in children at the time of diabetes mellitus diagnosis by primary caregiver status: a population-based retrospective cohort study. *CMAJ*. 2018;190(14):E416-E421.
66. İşleyen F, Bolu S. Adıyaman ilindeki diyabetik çocukların epidemiyolojik özellikleri. *Güncel Pediatri*. 2019;17(1):1-16.
67. Duca LM, Wang B, Rewers M, et al. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1249-1255.
68. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(2):172-179.
69. Arman Bilir Ö, Mengen E, Kocaay P, et al. Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Çocuk ve Adolesan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2021;15:142-9.
70. Alonso Martín DE, Roldán Martín MB, Álvarez Gómez MÁ, et al. Impact of diabetes education on type 1 diabetes mellitus control in children. *Endocrinol Nutr*. 2016; 63(10):536-542.
71. Lemozy-Cadroy S, Crognier S, Gourdy P, et al. Intensified treatment of type 1 diabetes: prospective evaluation at one year of a therapeutic patient education programme. *Diabetes Metab*. 2002;28(4 Pt 1):287-94.
72. Grant L, Lawton J, Hopkins D, et al. Type 1 diabetes structured education: What are the core self-management behaviours? *Diabet Med*. 2013;30(6):724-30.
73. De Beaufort C, Besançon S, Balde N. Management of type 1 diabetes. *Med Sante Trop*. 2018;28(4):359-362.
74. Bui H, To T, Stein R, et al. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr* 2010;156:472–7.
75. Hekkala A, Reunanen A, Koski M, et al. Age-related differences in the frequency of ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes care* 2010;33:1500–2.
76. Choleau C, Maitre J, Filipovic Pierucci A, et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents. *Diabetes Metab*. 2014;40(2):137-42.
77. Schober E, Rami B, Waldhoer T; Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: a population-based analysis. *Diabetologia*. 2010;53(6):1057-61.

78. Xin Y, Yang M, Chen XJ, et al. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(4):171-5.
79. Alonso GT, Coakley A, Pyle L, et al. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care*. 2020;43(1):117-121.
80. Segerer H, Wurm M, Grimsmann JM, et al. Diabetic Ketoacidosis at Manifestation of Type 1 Diabetes in Childhood and Adolescence—Incidence and Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(22):367-372.
81. Aras B, Akin A, Ünal E, et al. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tanı Anındaki Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2019; 46 (1):11-17 .
82. Hong J, Jalaludin MY, Mohamad Adam B, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes mellitus in Malaysian children and adolescents. *Malays Fam Physician*. 2015;10(3):11-8.
83. Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(4):552-557.
84. Qeadan F, Tingey B, Egbert J, et al. The associations between COVID-19 diagnosis, type 1 diabetes, and the risk of diabetic ketoacidosis: A nationwide cohort from the US using the Cerner Real-World Data. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266809.
85. Nakhla M, Cuthbertson D, Becker DJ, et al. Diabetic Ketoacidosis at the Time of Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children: Insights From TRIGR. *JAMA Pediatr*. 2021;175(5):518-520.
86. Shaltout AA, Channanath AM, Thanaraj TA, et al. Ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes mellitus among children: a study from Kuwait. *Sci Rep*. 2016;6:27519.
87. Aydoğan ZK, Battal F, Doğan D. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Tanı ve Tedavilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Türk J Diab Obes*. 2021; 2: 111-117.
88. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, et al. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020;10(2):98-115.
89. Skordis N, Theodorou S, Apsiotou T, et al. The incidence of type 1 diabetes mellitus in Greek-Cypriot children and adolescents in 1990-2000. *Pediatr Diabetes*. 2002;3(4):200-4.
90. Radosevic B, Bukara-Radujkovic G, Miljkovic V, et al. The incidence of type 1 diabetes in Republic of Srpska (Bosnia and Herzegovina) and Slovenia in the period 1998-2010. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(4):273-9.
91. Farran BA, Bin Elaiwah RI, Aldarsouny AT, et al. Level of awareness of diabetic ketoacidosis among diabetes mellitus patients in Riyadh. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(6):2676-2679.

92. Brandstaetter E, Bartal C, Sagy I, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(5):531-535.
93. Bogale KT, Oser TK, Zettlemoyer A, et al. Prevention of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Are certified athletic trainers an untapped resource? *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;4(2):e00188.
94. Cherubini V, Marino M, Carle F, et al. Effectiveness of ketoacidosis prevention campaigns at diagnosis of type 1 diabetes in children: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;175:108838.
95. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al.; DAISY study. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care.* 2004;27:1399–1404.
96. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care.* 2011;34:2347–2352.
97. Mahon JL, Sosenko JM, Rafkin-Mervis L, et al. The TrialNet Natural History Study of the Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and initial results. *Pediatr Diabetes* 2009; 10:97.
98. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, et al. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 2003;26(3):832-6.
99. Kuhlreier WM, Washer SL, Hsu E, et al. Low levels of C-peptide have clinical significance for established Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(10):1346-53.
100. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, et al. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med.* 2009;26(7):673-8.
101. Skyler JS. Characterizing Subgroups of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2014; 63 (11): 3578–80.
102. Savola K, Sabbah E, Kulmala P, et al. Autoantibodies associated with Type I diabetes mellitus persist after diagnosis in children. *Diabetologia.* 1998;41(11):1293-7.
103. Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, et al. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes.* 2005;54 Suppl 2:S52-61.
104. Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(8):1370-1381.
105. Kahanovitz L, Sluss PM, Russell SJ. Type 1 Diabetes - A Clinical Perspective. *Point Care.* 2017;16(1):37-40.

106. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Diabet Med 1998;15.

