



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

**ÇÜTF ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI'NDA SON
10 YILDA DİYABETİK KETOASİDOZ TANISIYLA
İZLENEN HASTALARIN İNCELENMESİ**

**Dr. İlksen DEMİR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL**

ADANA-2019



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

**ÇÜTF ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI'NDA SON
10 YILDA DİYABETİK KETOASİDOZ TANISIYLA
İZLENEN HASTALARIN İNCELENMESİ**

**Dr. İlksen DEMİR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL**

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinden yazımına kadar her aşamada sabır ve ilgi ile yakın desteğini esirgemeyen, her koşulda yanımda olan, bana engin bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, bu yoğun çalışma sürecimde anlayışı, iyi niyeti ve hoşgörüsüyle asistanı olmaktan ve kendisiyle bu tezi hazırlamaktan onur duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL'e,

Hayatıma ışık tutmaya doğduğum gün başlayan, önce yenidoğan servisinde hayatını adadığı minik prematürelerinden biri iken, asistanı olma şerefine nail olduğum, bu süreçte en ufak sorunumda kendimi yanında bulduğum ve her daim anında çözüm bulan, desteğini hep hissettiğim, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, benim için çok kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Mehmet SATAR'a,

Hekimlik sanatını öğretmekten hiç usanmayan, mesleğimin en sağlam temellerini atmamı sağlayan, uzmanlık eğitimimde vizitlerine katılma ve başasistanlık sürecimde beraber çalışma şansına sahip olduğum, yalnızca klinik disiplinine değil zamanı etkin kullanma yetisine de hayran olduğum hocam sayın Prof. Dr. Dinçer YILDIZDAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan ve kendimi bu büyük pediatri ailesinin bir parçası olduğumu hissettiren saygıdeğer hocalarıma,

Başta, çok kısa sürede hayatımda büyük bir yer edinen, bilime ve hayata dair her zaman desteğini hissettiğim Uzm. Dr. Sibel BALCI ÇETİNKAYA olmak üzere, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm yandal asistanı abla ve abilerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca, yorucu ve stresli hastane yaşamımda dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimi renklendiren başta Dr. Cansu MİÇOOĞULLARI, Dr. Betül CANSEVER AKAY ve Dr. Eray AKAY olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez hazırlık sürecimde aramızdaki 720 km uzaklığa rağmen desteğini hiç eksik etmeyen, iyi ki var dediğim canım arkadaşım Şule ÖZTÜRK ÖZDEMİR'e,

Hayatımda oldukları için kendimi çok şanslı hissettiğim, üniversitede geçirdiğimiz dolu dolu 5 yıldan sonra bulduğumuz her fırsatta bir araya geldiğimiz, uzakta olsak bile yanımda olmayı başarabilen, bir gün tekrar aynı şehirde yaşama hayali kurduğum Dr. Sibel CAN EROL ve Dr. Niyazi EROL'a,

Öğrenim hayatıma başladığım günden bu yana sevgi ve özverileriyle her daim ve her koşulda yanımda olduklarını hissettiren, sahip olduğum her başarıyı onlara borç bildiğim sevgili annem Sultan DEMİR ve sevgili babam Yücel DEMİR'e,

Varlıkları en büyük mutluluğum olan, dünyada sahip olunabilecek en iyi kardeş olduklarını düşündüğüm Selvi Helin DEMİR ile Aysen DEMİR DURMAZ'a ve kısa süre önce ailemize katılan ve erkek kardeş eksikimi gideren Erdiç DURMAZ'a, Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlksen DEMİR



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	3
2.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması	5
2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	9
2.4.1. Tip 1 DM Epidemiyoloji.....	10
2.4.2. Tip 1 DM Etiyoloji ve Patogenez	10
2.4.3. Tip 1 DM Klinik Bulgular	12
2.4.4. Tip 1 DM Tedavisi.....	14
2.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	15
2.6. Monogenik Diyabetes Mellitus.....	16
2.7. Neonatal Diyabetes Mellitus (NDM).....	17
2.8. Tip 1 DM Komplikasyonları.....	17
2.9. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	18
2.9.1. DKA Fizyopatolojisi.....	19
2.9.2. DKA Kliniği	21
2.9.2. DKA Tedavisi	22
3. MATERYAL ve METOD	26
4. BULGULAR.....	28
4.1. Demografik Özellikler	28
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	55
8. ETİK KURUL KARARI	67
9. ÖZGEÇMİŞ	68

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Diyabet sınıflamasında kullanılan belirteçler	6
Tablo 2. Çocuk ve adolesanlarda etyolojik DM sınıflaması	6
Tablo 3. Çocuk ve adolesanlardaki tip 1 DM, Tip 2 DM ve monogenik DM tiplerinin klinik karakteristik özellikleri	9
Tablo 4. Diyabetes mellitus'un klinik prezentasyonları	14
Tablo 5. DKA ile başvuran hastaların cinsiyet ve tanı grubu oranları ve birbiriyle karşılaştırılması.....	28
Tablo 6. DKA ile başvuran hastaların yaş dağılımlarının tanı grubu ile karşılaştırılması	29
Tablo 7. DKA ile başvuran hastaların boy ve ağırlık SDS değerlerinin tanı grupları ile karşılaştırılması.....	30
Tablo 8. Başvuran hastaların DKA dereceleri	30
Tablo 9. Başvuran hastaların DKA derecelerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması	30
Tablo 10. Başvuru semptom süresinin tanı gruplarıyla karşılaştırılması.....	31
Tablo 11. Başvuru sırasındaki kan gazı değerleri ve bu değerlerin tanı gruplarıyla karşılaştırılması.....	31
Tablo 12. Başvuru sırasındaki kan glukozu, sodyum ve potasyum değerleri ve bunların tanı gruplarıyla karşılaştırılması	32
Tablo 13. Başvuru kan glukozunun DKA dereceleriyle karşılaştırılması.....	32
Tablo 14. Başvuru sırasındaki sodyum ve potasyum değerlerinin DKA dereceleriyle karşılaştırılması.....	32
Tablo 15. Başvuru sırasındaki keton, HbA1c ve C peptit değerleri	32
Tablo 16. Başvuru sırasındaki HbA1c ve C peptit değerlerinin DKA dereceleriyle karşılaştırılması.....	33
Tablo 17. Başvuru sırasındaki ICA otoantikör pozitifliği oranı ve yeni/eski tanılılarla karşılaştırılması.....	34
Tablo 18. Başvuru sırasındaki Anti-GAD otoantikör pozitifliği oranı ve yeni/eski tanılılarla karşılaştırılması.....	34
Tablo 19. Başvuru sırasındaki anti-mikrozomal ab oranı ve yeni/eski tanılılarla karşılaştırılması.....	34
Tablo 20. Başvuru sırasındaki anti-tiroglobulin ab oranı ve yeni/eski tanılılarla karşılaştırılması.....	35
Tablo 21. Başvuru sırasındaki anti-endomisyum ab oranı ve yeni/eski tanılılarla karşılaştırılması.....	35
Tablo 22. Başvuru sırasındaki anti-dokutransglutaminaz ab oranı ve yeni/eski tanılılarla karşılaştırılması.....	36
Tablo 23. Başvuru sırasındaki anti-gliadin A ab oranı ve yeni/eski tanılılarla karşılaştırılması.....	36
Tablo 24. Başvuru sırasındaki anti-gliadin G ab oranı ve yeni/eski tanılılarla karşılaştırılması.....	36
Tablo 25. Başvuru sırasındaki bilinç durumunun DKA dereceleri ile karşılaştırılması	37
Tablo 26. Hastanede kalış sürelerinin cinsiyet ve tanı gruplarıyla karşılaştırılması	37
Tablo 27. Hastanede kalış sürelerinin DKA dereceleriyle karşılaştırılması	38
Tablo 28. Başvuru mevsiminin tanı gruplarıyla karşılaştırılması	38
Tablo 29. Subkutan insüline geçiş süresinin cinsiyet ve tanı gruplarıyla karşılaştırılması	39
Tablo 30. DKA etyolojilerinin tanı gruplarıyla karşılaştırılması	40
Tablo 31. Başvuru sırasındaki beyin ödeminin DKA dereceleriyle karşılaştırılması	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. DKA ile başvuran hastaların cinsiyet oranları	28
Şekil 2. Tekrarlayan DKA ile başvuran hastaların cinsiyet oranları.....	29
Şekil 3. DKA ile başvuran hastaların eski/yeni tanı oranları.....	29
Şekil 4. DKA ile başvuran hastaların ek hastalık oranları.....	39
Şekil 5. Başvuru semptomlarının tanı gruplarına göre oranları	42



KISALTMALAR LİSTESİ

Ab	: Antikor
Anti-EMA	: Anti-endomisyum antikor
Anti-GAD	: Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
Anti-Ttg	: Anti-doku transglutaminaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
BAG	: Bozulmuş açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
IAA	: İnsülin autoantibody
ICA	: Islet Cell Antibody
IPEX	: X'e Bağlı İmmüendisregülasyon Poliendokrinopati Enteropati
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
NDM	: Neonatal DM
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
Znt8	: Zinc Transporter 8

ÖZET

Çıft Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Son 10 Yılda Diyabetik Ketoasidoz Tanısıyla İzlenen Hastaların İncelenmesi

Amaç: Tip 1 DM (Diyabetes Mellitus), kısmi veya mutlak insülin eksikliğine neden olan pankreas β hücre yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. DKA (diyabetik ketoasidoz), özellikle tip 1 DM' nin, nadiren de tip 2 DM'nin majör komplikasyonu olup, ciddi metabolik asidoz, dehidratasyon ve elektrolit anormallikleri nedeniyle hayatı tehdit edebilmektedir. Çalışmamızda; son 10 yılda T1 DM tanısıyla izlenen diyabetik ketoasidoz kliniğiyle başvuran hastaların, başvuru anındaki demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, 2009 - 2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğine müracaat edip DKA tanısı alan, 1-18 yaş arasındaki hastalarda retrospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya toplam 226 hasta dahil edildi.

Bulgular: Hastaların 104 (% 46)'ü kız, 122 (% 54)'si erkekti. 192 (% 85) hasta ilk kez DKA tablosuyla başvurmuşken, 34 (% 15) hastanın öncesinde bilinen Tip 1 DM tanısı mevcuttu. Tüm hastaların ortalama yaşı $9,4 \pm 4,1$ yıl idi. Başvuru semptomları yeni tanılılarda en sık % 85,9 poliüri, % 85,4 polidipsi, % 38,5 kilo kaybı iken; eski tanılılarda en sık % 55,9 kusma, % 35,3 karın ağrısı, % 26,5 halsizlik idi. ICA otoantikoru % 31,6, Anti-GAD otoantikoru % 38,5 hastada pozitif. Yeni tanı DKA'ların boy SDS'si $-0,1 \pm 1,1$, eski tanı DKA'ların boy SDS'si $-0,7 \pm 1,1$ idi ($p=0,005$). Hastaların % 47,8'si hafif, % 27,9'ü orta ve % 24,3'ü ağır DKA idi. Yeni tanıluların ortalama diyabet semptom süresi $19,5 \pm 23,3$ gün, eski tanıluların ise $5,4 \pm 6,4$ gün idi ($p=0,000$). Tüm hastaların ortalama HbA1c değeri % $12,6 \pm 2,3$ idi, hafif DKA'luların % $12,7 \pm 2,4$, orta DKA'luların % $12,3 \pm 2,3$, ağır DKA'luların ise % $12,7 \pm 1,9$ saptandı ($p=0,499$). DKA derecesi ne kadar ağırsa, C peptit değerinin de anlamlı olarak düştüğü görüldü ($p<0,05$). DKA dereceleriyle bilinç bozukluğu oranı korele bulundu ($p=0,000$).

Sonuç: DKA tanısı ile başvuran hastalarda başvuru yaşı $9,4 \pm 4,1$ yıl idi. En sık semptomlar yeni tanılılarda % 85,9 poliüri, % 85,4 polidipsi, % 38,5 kilo kaybı, eski tanılılarda % 55,9 kusma, % 35,3 karın ağrısı idi. DKA dereceleri, % 47,8 hafif, % 27,9 orta, % 24,3 ağır idi. DKA derecesi arttıkça hastanede kalış süresinin ve beyin ödemi oranının arttığı görüldü. Yeni tanıluların eski tanılulardan daha uzun diyabet semptom süresine ve hastanede kalış süresine sahip oldukları görüldü.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Ketoasidoz, Tip 1 Diyabetes Mellitus, Çocuk

ABSTRACT

The Investigation of Patients with Diabetic Ketoacidosis in Çukurova University Faculty of Medicine Pediatric Endocrinology Department in the Last 10 Years

Objectives: Type 1 Diabetes Mellitus (DM) is a disease characterized by pancreatic β cell destruction leading to partial or absolute insulin deficiency. Diabetic Ketoacidosis (DKA) is a major complication of type 1 DM and also rarely type 2 DM and can be life-threatening due to severe metabolic acidosis, dehydration and electrolyte abnormalities. In this study, it was aimed to determine the demographic, clinical and laboratory characteristics of tip 1 DM presenting with diabetic ketoacidosis in the last 10 years.

Materials and Methods: This is a retrospective study conducted between 2009 to 2019 at Cukurova University Faculty of Medicine, Balcalı Hospital, Department of Pediatric Endocrinology in patients with DKA aged 1 to 18 years. Totally, 226 patients were included in the study.

Results: 104 (46%) patients were female, 122 (54%) were males. While 192 (85%) of the patients were newly diagnosed type 1 DM (NT1D), 34 (15%) patients were previously diagnosed Type 1 DM (PT1D). The mean age of the all patients was 9.4 ± 4.1 years. The most common symptoms at admission were polyuria (85.9%), polydipsia (85.4%) and weight loss (38.5%) in NT1D, vomiting (55.9%), abdominal pain (35.3%) and fatigue (26.5%) in PT1D. ICA autoantibody (ab) was positive in 31.6% and Anti-GAD ab was positive in 38.5% of the patients. Height SDS was -0.1 ± 1.1 and -0.7 ± 1.1 , in N1TD and PT1D, respectively ($p=0.005$). 47.8% of the patients were classified as mild, 27.9% moderate and 24.3% severe DKA. The mean diabetes symptom duration was 19.5 ± 23.3 days, 5.4 ± 6.4 days, in NT1D and PT1D, respectively ($p=0.000$). While the mean HbA1c value of all patients was $12.6\% \pm 2.3$, $12.7\% \pm 2.4$ for mild DKA, $12.3\% \pm 2.3$ for moderate DKA and $12.7\% \pm 1.9$ for severe DKA ($p = 0.499$). It was observed that the higher DKA level was related to the lower the C peptide value ($p=0.000$). The severity of DKA was found to be correlated with impairment of consciousness level ($p=0.000$).

Conclusion: The mean age at admission was 9.4 ± 4.1 years. The most common symptoms were polyuria (85.9%), polydipsia (85.4%) and weight loss (38.5%) in NT1D, vomiting (55.9%), abdominal pain (35.3%) and fatigue (26.5%) in PT1D. DKA severity levels were 47.8% mild, 27.9% moderate and 24.3% severe. It was found that higher degree of DKA was associated with increased length of hospital stay and brain edema. The duration of diabetes symptoms and hospital stay were longer in NT1D than PT1D.

Keywords: Diabetic Ketoacidosis, Type 1 Diabetes Mellitus, Children

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülinin sekresyonunda veya etkisinde azalma sonucu ortaya çıkan, yağ, karbonhidrat ve protein metabolizmasında bozukluk ve hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır.^{1,2} Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, çevresel etkenler, genetik ve otoimmünite sorumlu tutulmaktadır. Çocuklarda en sık rastlanan kronik hastalıklardan biri olması, beklenen ömür süresinin uzun olması ve uzun dönemde organ ve sistem bozukluklarına yol açması nedeniyle, hastalığın tanısı, tedavisi, komplikasyonlarının bilinmesi, bu yönde önlemlerin alınması ve tedaviye uyumun sağlanması çok önemlidir.³ Bu hastalıkta, diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi akut müdahale gerektiren bir klinik gelişebildiği gibi, uzun dönem hiperglisemiye maruz kalma sonucunda hastalar kronik komplikasyonlarla da başvurabilmektedir. Tip 1 DM'lilerde ilk tanı anında % 15-67'sinde DKA mevcut olup, eski tanılılarda hastaneye yatış gerektiren DKA atakları oranı yılda hasta başına % 1-10'dur.⁴

DKA, özellikle Tip 1 DM'nin, nadiren de Tip 2 DM'nin majör komplikasyonu olması nedeniyle kısa sürede tanı konulması gereken önemli klinik bir durumdur. Ciddi metabolik asidoz, dehidratasyon ve elektrolit anormallikleri nedeniyle hayatı tehdit edebilir.⁵ Hücrelerin enerji için glukoz kullanmasını önleyen insülinin kısmi veya tam yokluğuna bağlı gelişir ve bu durum kan glukozunun artışına yol açar. Diyabetik ketoasidozun tedavisinde hedef; dehidratasyonu ve asidozu düzeltmek, ketozisi geri çevirmek, kan glukozunu normal seviyeye getirmek, DKA komplikasyonlarını tanımak ve tedavi etmektir.⁵ ISPAD'ın 2018 verilerine göre güncellenen Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı ve Tedavi Rehberine göre, DKA tanı kriterleri;

- Hiperglisemi (kan glukozu > 200 mg/dL)
- Metabolik asidoz (venöz kan ph < 7,30 veya HCO³ < 15 mmol/L)
- Belirgin ketozis (ketonemi veya ketonüri) 'dir.

Ketonemi: Kan betahidroksibütirat düzeyi ≥ 3 mmol/L

Ketonüri: İdrar ketonu $\geq +2$

Dehidratasyon, taşikardi, takipne, nefeste aseton kokusu, mide bulantısı ve kusma, karın ağrısı, bulanık görme, uykuya eğilim, bilinçte progresif bozulma ve son olarak koma DKA'nın klinik bulgularındandır. Belirtiler yeni tanılılarda birkaç gün önceye,

eski tanılılarda birkaç saate kadar fark edilmeyebilir Küçük yaş, tanıda gecikme, düşük sosyoekonomik koşullar ve Tip 1 DM'nin düşük prevalanslı olduğu ülkede yaşamak yeni tanılı Tip 1 DM'liler için DKA risk faktörüken; insülin dozu atlamak, tıbbi hizmete ulaşmada zorluk ve insülin pompası kullananlarda insülin iletiminin bozukluğu eski tanılı Tip 1 DM'liler için DKA risk faktörlerindedir.

Asidozun derecesine göre DKA ağırlığı sınıflandırılmakta; venöz pH<7,3 veya bikarbonat<15 mmol/L ise hafif, pH<7,2 veya bikarbonat<10 mmol/L ise orta ve pH<7,1 veya bikarbonat<5 mmol/L ise ağır DKA olarak adlandırılmaktadır (6).

Çalışmamızda; son 10 yılda T1 DM tanısıyla izlenen diyabetik ketoasidoz kliniğiyle başvuran hastaların, başvuru anındaki demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi, birbiriyle olan ilişkisi, diyabetik ketoasidoz derecesi, subkutan insüline geçiş ve hastanede yatış süresi ile olan ilişkisini irdelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

DM; toplumda sık görülen, insülinin eksikliği veya periferik dokulardaki insülin direnci sonucu oluşan, yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması bozukluğuna yol açan, açlık ve/veya postprandial hiperglisemi ile seyreden kompleks, kronik endokrin ve metabolik bir hastalıktır.^{1,2} İnsülin, pankreas β hücrelerinde sentezlenen ve enerji dengesini kontrol eden çok önemli bir hormondur. İnsülinin mutlak veya kısmi eksikliği sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluk meydana gelir.

Tanı, kan glukozu ölçümü ve semptomların varlığına göre konulur. Glukometre ile glukoz ölçümü basit bir yöntem olmakla birlikte tanısız amaçlı kullanılmamalıdır. Laboratuarda venöz kan glukozu mutlaka bakılmalıdır. Rastgele kan glukozunun 200 mg/dL veya daha fazla olması ya da hiperglisemi semptomlarının (poliüri, polidipsi, noktüri, enüresis, iştah artışına rağmen kilo kaybı vb.) varlığında kan glukozunun 126 mg/dL veya daha fazla olması tanıyı doğrular.⁷

Diyabetin etyolojisi heterojen olmakla birlikte, iki büyük etyopatogenik kategoride sınıflandırılabilir. Bunlardan ilki; insülin sekresyonunda eksiklik sonucu oluşan tip 1 DM, ikincisi; insülin direnci ve bu dirence cevap olarak salgılanan kompensatuvar insülin sekresyonunda yetersizlik sonucu oluşan tip 2 DM'dir. Tip 1 DM özellikle Avrupa kökenli genç popülasyonda hala en yaygın diyabet formu olarak görülmesine rağmen, Tip 2 DM özellikle obezite sıklığı fazla olan yüksek riskli etnik popülasyonlarda olmak üzere giderek artan öneme sahip bir sağlık problemidir.^{8,9} DM'de hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz gibi akut komplikasyonlar görülebilmekle birlikte, kronik dönemde katarakt, lipohipertrofi, büyüme geriliği, osteopeni, hiperlipidemi, pubertal gecikme, emosyonel bozukluklar, menstruel bozukluklar, bilişsel fonksiyonlarda bozukluk, nöropati, nefropati, retinopati, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık gibi mikro ve makrovasküler patolojiler başlıca görülen komplikasyonlardır.¹⁰⁻¹²

2.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabetes Mellitusun tanısı kan glukozu ölçümü ve semptomların varlığı temeline dayanır.^{13,16} Poliüri, polidipsi, noktüri, enüresis, iştah artışına rağmen kilo kaybı gibi

hiperglisemi semptomları olan hastalarda glukometre ile kan glukozu ölçümü pratik bir yöntem olmasına rağmen venöz kan glukozu ölçümü mutlaka yapılmalıdır.

DM Tanı kriterleri;⁷

- Açlık kan glukozunun ≥ 126 mg/dL olması
veya
- Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. Saat kan glukozunun ≥ 200 mg/dL olması (1,75 gr/kg max 75 gr glukoz yüklenmeli)
veya
- Rastgele kan glukozunun ≥ 200 mg/dL olması ve beraberinde hiperglisemi semptomlarının olması*
veya
- HbA1c \geq % 6,5 olması (Tip 1 DM tanısında HbA1c'nin tek başına tanısal değeri tartışmalıdır).^{*}
 - *poliüri, polidipsi, noktüri, enürezis, polifajiye rağmen kilo kaybı vs.
 - * hiperglisemi yokluğunda tekrarlayan testlerle tanı teyit edilmelidir.

Bazı durumlarda tanının teyit edilmesi gerekmektedir;⁷

- Tesadüfi saptanan asemptomatik hiperglisemi varlığı
- Hafif veya atipik klinik varlığı
- Akut enfeksiyonlar, travma ve stresle birlikte görülen hiperglisemi varlığında geçici hiperglisemilerin dışlanması için kan glukozu takibi yapılmalıdır. Tanıyı doğrulamak için açlık kan glukozu ölçümlerine ek olarak postprandiyal 2. Saat glukozu ve/veya OGTT yapılabilir.

Açlık veya rastgele kan glukozu ölçümünde aşık hiperglisemi olup diyabet tanısı konulabiliyorsa, OGTT yapılması önerilmemektedir. Tanı şüpheli ise, tanı konulana kadar periyodik olarak OGTT tekrarlanmalıdır.

HbA1C, ölçümünü etkileyen herhangi bir durum yoksa diagnostik test olarak kullanılabilir.^{15,16} Hemoglobinopati, belirli anemi formları veya eritrosit turnoverını etkileyen durumlarda, HbA1C ölçümü güvenilir olmayabilir. Bu durum özellikle belirli coğrafik bölgelerde veya spesifik etnik kökenlilerde görülebilir. Çin gibi, demir eksikliğinin sık görüldüğü kızların ve anemik erkeklerin yaygın bulunduğu ülkelerde bu şekilde ölçüm yapmak yanlış sonuçlar verebilir.¹⁷ Kistik fibrozisli hastalarda

görülebilen hemoliz veya demir eksikliği sonucu olan anemi durumlarında, diyabet tanısı sadece glukoz kriterlerine bakılarak konulur.^{15,18}

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG); normal glukoz homeostazisi ve diyabetes mellitus arasında kalan karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Her ikisi de, özellikle obezite eşlik ediyorsa kardiyovasküler hastalık ve diyabet açısından yüksek risk göstergesi olan ‘prediyabet’ adıyla anılırlar.¹⁹

En az 8 saatlik açlık sonrasında bakılan plazma glukoz değeri 100-125 mg/dL ise bozulmuş açlık glikozu, OGTT'nin 2. saatinde bakılan plazma glukoz değeri 140-200 mg/dL ise bozulmuş glukoz toleransı olarak adlandırılır.¹¹

Açlık plazma glukozu (APG)'na göre;⁷

- APG < 100 mg/dL = Normal Plazma Glukozu
- APG 100-125 mg/dL = Bozulmuş Açlık Glukozu
- APG ≥ 126 mg/dL = Olası Diyabet Tanısı (Tanı doğrulanmalıdır)

OGTT'ye göre;⁷

- Yükleme sonrası 2. Saat plazma glukozu < 140 mg/dL = Normal Glukoz Toleransı
- Yükleme sonrası 2. Saat plazma glukozu 140-200 mg/dL = Bozulmuş Glukoz Toleransı
- Yükleme sonrası 2. Saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL = Olası Diyabet Tanısı (Yukarıda açıklandığı gibi tanı doğrulanmalıdır.)

2.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması

Gençlerde diyabet sınıflaması tipik olarak başlangıçtaki prezentasyona göre yapılmaktayken, son yıllarda Tip 1 DM'lilerde obezite sıklığındaki artış^{20,21} ve Tip 2 DM tanısı sırasında ketoasidoz kliniği görülmesi^{22,23} gibi bazı nedenlerle klinik olarak tanı koyulması zorlaşmış olup tanıda klinik, metabolik, immün ve genetik belirteçler kullanılmalıdır. Çocukluk çağı diyabetinin % 85-95'i tip 1 DM'dir.²⁴ Tip 2 DM ve MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) daha az sıklıkta görülmekte olup, diyabet tiplerinin bazı ortak ve benzer özellikleri olması nedeniyle ilk tanı anında doğru sınıflama yapılamayabilir. İlk başvuruda Tip1 DM tanısı konulsa dahi izlemlerde hasta tekrar değerlendirilmeli ve şüpheli durumlarda (otoantikör negatifliği, balayı sonrasında da iyi metabolik kontrol ile beraber insülin ihtiyacının <0,5 U/kg/gün olduğu hastalarda)

tanı gözden geçirilmeli²⁴ ve izlemde gerekirse belirteçler tekrarlanarak tanı yeniden yorumlanmalıdır.

Tablo 1. Diyabet sınıflamasında kullanılan belirteçler²⁵

1. Klinik Bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Ailede Diyabet Öyküsü• Obezite/Fazla Kilo, Polikistik Over Sendromu, Hipertansiyon, Akantozis Nigrikans• Tanıda DKA varlığı
2. Metabolik Belirteçler
<ul style="list-style-type: none">• Serum C-peptit Düzeyi; tanı sırasında ve şüphe varsa izlemde bakılmalıdır.• Serum Lipid Düzeyleri• Hepatosteatoz
3. İmmün Belirteçler
<ul style="list-style-type: none">• Anti- GAD (Glutamik Asit Dekarboksilaz)• ICA (Islet Cell Antibody)• IAA (İnsülin autoantibody)• ZnT8 (Zinc Transporter 8)
4. Genetik Belirteçler
<ul style="list-style-type: none">• Tip 1 DM için HLA-DR3-DQ2 ve/veya DR4-DQ8 varlığı• Monogenik Diyabet tipleri için klinik ve laboratuvar bulguları ile oluşturulacak ön tanımlar ve görülme sıklıkları dikkate alınarak gen analizleri yapılmalıdır (GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B vb.)

Çocukluk çağında DM; tip 1 DM, tip 2 DM, monogenik DM ve sekonder nedenlere bağlı DM olmak üzere 4 ana grupta sınıflandırılabilir.

Amerikan Diyabet Derneğinin belirlediği DM sınıflaması aşağıdaki gibidir:

Tablo 2. Çocuk ve adolesanlarda etyolojik DM sınıflaması¹⁵

1. TİP 1 DM
Beta hücre yıkımı sonucu görülen komplet insülin eksikliği
A. İmmünite ilişkili
bir veya daha fazla otoimmün marker varlığı ile karakterize (IAA, GAD, IA-2, ZnT8)
B. İdiopatik
2. TİP 2 DM
Göreceli insülin eksikliği ve buna sekonder hiperglisemi ile seyreden insülin direnci
3. DİĞER SPESİFİK TİPLER
A. Monogenik Diyabetin yaygın formları
MODY
HNF4-A MODY
GCK-MODY
HNF1A-MODY
HNF1B-MODY
NEONATAL DİYABET
KCNJ11
INS
ABCC8
6q24 (PLAGL1, HYMA1)
GATA6
EIF2AK3
FOXP3

Tablo 2'nin devamı

B.	İnsülin Etkisinde Genetik Defekt INSR Konjenital Jeneralize Lipodistrofi Ailesel Parsiyel Lipodistrofi PIK3R1 (Short Sendromu)
C.	Ekzokrin Pankreas Hastalıkları Pankreatit Travma/Pankreatektomi Neoplazi Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet Hemokromatozis Transfüzyon ilişkili demir yüklenmesi
D.	Endokrinopatiler Akromegali Cushing Sendromu Hipertroidizm Feokromasitoma Glukagonoma Somatostatinoma
E.	İlaç/Kimyasal İlişkili Diyabet <u>İnsülin Direnci ve Eksikliği</u> Glukokortikoidler Nikotinik Asit Atipik Antipsikotikler Proteaz İnhibitörleri Statinler <u>İnsülin Eksikliği</u> B-Blokörler Kalsinörin İnhibitörleri Diazoksit Fenitoin L-Asparajinaz Pentamidin Thiazid Diüretikleri <u>İnsülin Direnci</u> β-Adrenerjik Agonistler Growth Hormon
F.	Enfeksiyonlar Konjenital Rubella Enterovirüs Sitomegalovirüs
G.	İmmün Sistem Aracılı Nadir Formlar Anti-insülin Reseptör Antikoru Poliendokrin Otoimmün Eksiklik APS I ve II.
H.	Diyabet ile İlişkili Olabilecek Diğer Genetik Sendromlar Down Sendromu Klinefelter Sendromu Turner Sendromu Frederik Ataksisi Myotonik Distrofi Porfiri Prader-Willi Sendromu
4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)	

DM tanısı konulduktan sonra, DM tipini belirlemek tedavi yaklaşımı ve hasta eğitimi açısından önemlidir. Diyabet ilişkili otoantikörler tanısal açıdan önem taşır. Açlık hiperglisemisi tespit edilen ve GAD, IA2, IAA ve/veya ZnT8 otoantikörlerinden bir veya daha fazlası pozitif olan hasta, >% 90 tip 1 DM'dir.²⁶ Otoantikör pozitifliği zamanla azalabilmektedir. Özellikle anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD) olmak üzere otoantikör pozitifliği normal popülasyonda da % 1 oranında görülebileceği için tip 1 DM tanısında özgüllük ve duyarlılığın artırılması için birden fazla otoantikör bakılması önerilmekte, en az iki otoantikör pozitifliğinin tip 1 DM tanısı için yeterli olabileceği belirtilmektedir.²⁴

Ailede diyabet öyküsü en sık MODY'de görülmekle birlikte tip 2 DM'de de sık görülmektedir. Ayrıca Tip 1 DM'li bireylerde de ailede DM öyküsü olabileceği akılda tutulmalıdır. Ailede 3 kuşakta diyabet varlığı olması, otozomal dominant kalıtılan MODY tanısını güçlendirmektedir. Buna ek olarak, MODY'nin en sık görülen tipi olan GCK mutasyonlarında, kan glukozu ılımlı yüksek olduğu için öyküde ailede diyabet tanısı söylenmeyebileceğinden, bu hastaların anne babasının kan glukozlarına bakılarak kontrol edilmesi gerekmektedir.

Tip 2 DM'de asıl mekanizma obezite sonucunda gelişen insülin direnci olması nedeniyle hipertansiyon, dislipidemi ve alkolik olmayan karaciğer yağlanması gibi insülin direnci bulguları varlığı tip 2 DM tanısını destekler. Ayrıca akantozis nigrikans, birinci derece akrabalarda tip 2 DM öyküsü, polikistik over sendromu varlığı veya uyku apnesi bulunan obez bir adolesandaki diyabet, daha çok tip 2 DM'yi düşündürür. Serum lipid düzeylerinin ölçümüyle dislipidemi varlığı tespit edilerek, hastada insülin direnci bulgularına bakılabilir. Tip 2 DM tanısı için oldukça destekleyici olmakla birlikte HNF4A mutasyonuna bağlı MODY tanılı bireylerde de HDL düşüklüğü olabilmektedir.

Tanı anında DKA varlığı yüksek olasılıkla tip 1 DM'i desteklemekle birlikte nadiren Tip 2 DM, HNF1A-MODY'li hastalarda da olabileceği akılda tutulmalıdır. Tip 1 DM için tipik klinik bulgular; semptomların akut başlaması, iştah artışına rağmen kilo kaybı ile beraber olan poliüri polidipsi veya diyabetik ketoasidoz ile başvuru sayılabilir. Bununla birlikte bu klinik bulgular kesin ayırıcı tanı kriterinden ziyade destekleyici bulgu olarak kabul edilmelidir.

Otoantikör negatifliği olan çocuklarda diğer DM tiplerini düşündüren durumlar;

- 3 Jenerasyonda 35 yaşından önce otozomal dominant diyabet öyküsü olması

- İlk 12 ayda özellikle ilk 6 ayda diyabet tanısı alması (NDM)
- Özellikle obez olmayan ve asemptomatik olan gençlerde BAG varlığı
- Sağırılık, optik atrofi veya sendromik durumların varlığı (mitokondriyal hastalık)
- Bilinen β hücre toksisitesi (siklosporin, takrolimus) (27) veya insülin direnci (glukokortikoidler ve bazı antidepresanlar) (28,29) nedeni olan ilaç kullanım öyküsü olması

Genç yaşta görülen tip 1 DM'nin, tip 2 DM ve monogenik DM ile karşılaştırıldığı karakteristik özellikler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Diyabetin türünden bağımsız olarak, şiddetli hiperglisemi, ketonemi ve metabolik bozukluklar ile başvuran çocuklardaki var olan metabolik anormalliği tersine çevirmek için insülin tedavisi gerekir.

Tablo 3. Çocuk ve adolesanlardaki tip 1 DM, Tip 2 DM ve monogenik DM tiplerinin klinik karakteristik özellikleri⁷

Özellikler	Tip 1 DM	Tip 2 DM	Monogenik DM
Genetik	Poligenik	Poligenik	Monogenik
Başlangıç Yaşı	>6-12 ay	Sıklıkla pubertal (veya daha geç)	Sıklıkla postpubertal (GCK-MODY2 ve NDM hariç)
Klinik	Sıklıkla akut, hızlı	Değişken	Değişken (GCK-MODY2'de insidental)
Otoimmünite	Evet	Hayır	Hayır
DKA Riski	Fazla	Sık değil	NDM'de sık, diğer formlarda nadir
Obezite	Popülasyondaki sıklık	Artmış Sıklık	Popülasyondaki sıklık
Akantozis Nigricans	Hayır	Evet	Hayır
Görülme Sıklığı	Sıklıkla % 90+	Çoğu ülkede <% 10	% 1-6
Anne-Babada DM	% 2-4	% 80	% 90*

*Mutasyon de novo görülebilir.

2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM, kısmi veya mutlak insülin eksikliğine neden olan kronik immün ilişkili pankreas β hücre yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Tip 1 DM vakalarının çoğu, değişen oranlarda pankreas β hücre yıkımına uğrar ve takriben % 90 hücrede harabiyet oluştuğunda klinik olarak semptomatik hale gelirler.⁷ En sık görülme yaşı 5-7 ile pubertal dönemdir.³⁰

2.4.1. Tip 1 DM Epidemiyoloji

Her yıl 15 yaş altındaki yaklaşık 96000 çocukta Tip 1 DM görülmektedir.³¹ Çoğu Batı ülkesinde, çocuk ve adolesan diyabetleri içinde tip 1 DM % 90 oranında görülürken, tüm yaşam boyu diyabet tanılı hastalar içinde % 5-10 oranında tip 1 DM görülmektedir.⁷ Bununla birlikte, Tip 1 ve Tip 2 DM insidansı farklı yaş, ırk, etnik köken dağılımı olan toplumlar arasında farklılık gösterebilir.^{9,32} Örneğin, Amerika'da en yüksek tip 1 DM prevalansı 2,5/1000 oranla genç beyaz ırkta, en düşük tip 1 DM prevalansı 0,35/1000 oranla Yerli Amerikan genç ırkta görülmektedir.³² En yüksek insidans oranları, Finlandiya,³³ Kuzey Avrupa^{34,35} ve Kanada'da³⁶ saptanmıştır. Türkiyede yapılan çalışmalar kısıtlı olsa da, 2013 yılında yapılan 3 yıllık bir çalışmada 18 yaş altındaki Tip 1 DM insidansı 10.8/100000'dir.³⁷ 18 yaş altındaki toplam Tip 1 DM tanılı hasta sayısı 17175'tir.³⁷ Yapılan son çalışmalara göre Tip 1 DM'li hasta sayısı her yıl % 3 oranında artmaktadır.³⁸ Tip 1 DM görülme yaşı 5 yaşın altına inmesine rağmen pik yaşlar, 5-7 ile pubertal dönemdir.³⁰ İlk pik noktası, okul döneminin başlamasıyla artan enfeksiyon sıklığına bağlanırken; ikinci pik noktası, pubertal dönemde artan büyüme hormonu ve seks steroidleri ve psikososyal strese bağlanmaktadır.¹¹ Tip 1 DM insidansında, cinsiyet farkı olmadığı düşünülmektedir.³⁹

2.4.2. Tip 1 DM Etiyoloji ve Patogenez

Tip 1 DM, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir patogeneze sahiptir⁴⁰ ve patofizyolojisindeki asıl mekanizma, otoimmün hasar sonucu gelişen pankreas β hücrelerinin harabiyeti ve bunun sonucunda oluşan mutlak insülin eksikliğidir. İnsülin pankreas β hücrelerinden salgılanır ve kan glukozunun düzenlenmesinde çok önemli bir yere sahiptir. Hemen hemen tüm dokular üzerinde anabolizan bir etki gösterir. Glukozun periferik dokularda kullanımını artırır, glikojen sentezini uyarıcı etkisi ve glikojenolizi inhibe edici etkisi vardır. Yağ dokusu üzerinde inhibe edici, lipojenezi uyarıcı, serbest yağ asidi oluşumu ve yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan keton cisimciklerinin sentezini baskılayıcı etkileri ile çok önemli bir hormondur. İnsülin eksikliğinde tüm bu mekanizmalar geriye doğru ilerler ve katabolik bir süreç başlar. Periferik yağ dokusunda kontrolsüz lipolizis ve serbest yağ asidinde artış görülür ve bu durumda periferik dokularda glukoz metabolizasyonu inhibe olur. İnsülin eksikliğine ek olarak β hücrelerinden daha fazla glukagon salgılanması sonucu

hiperglisemide artış ve katabolik süreçte hızlanma görülür.⁴¹ Pankreas β hücre hasarı, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluğa yol açar. Genetik ve çevresel faktörlerin tetiklemesi sonucu otoimmün süreç başlar.⁴² Otoimmün sürecin başlamasıyla yavaş ve ilerleyici şekilde pankreas β hücreleri yıkıma uğrar ve insülin salgısı azalır ve çoğu hücre hasarlandığında diyabetin klinik bulguları ortaya çıkar.

Gençlerde progresyon 3 aşamada gerçekleşir:

Evre 1: Normoglisemi ile seyreden β hücre yıkımı ve aylar yıllarca sürebilen klinik semptomsuz süreç ile karakterizedir,

Evre 2: Disglisemiye progresyon olur ancak asemptomatik olarak devam eder,

Evre 3: Semptomatik hastalığın başlangıcı olarak tanımlanır.⁴³

β hücrelerine karşı gelişen otoantikolar, pankreasta lenfoplazmositer infiltrasyonun olması ve immunosupresif tedavilere cevap alınması otoimmüniteyi desteklemektedir.⁴⁰ GAD, IA2, IAA ve ZnT8 serolojik olarak β -hücre otoimmünite markerı olan diyabet ilişkili otoantikordandır.²⁶ Otoantikoların ekspresyonu yaşa ve cinsiyete göre değişir, IAA ve ZnT8 sıklıkla 10 yaş altındaki çocuklarda görülürken, GAD ve IA2 daha büyük yaşlarda ve GAD sıklıkla kızlarda görülür.⁴⁴

İkiz olmayan kardeşlerde tip 1 DM gelişme riski % 6, monozigot olan ikizlerde tip 1 DM riski % 30-50, dizigot ikizlerde % 6-10'dur.^{42,45} Tip 1 DM poligenik multifaktöriyel kalıttır. % 30-50'sini HLA genotipi belirler.^{43,46,47} En yüksek riskli haplotipler DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 ve DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02' dir. Tip 1 DM'den koruyan haplotipler ise DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02, DRB1*14:01-DQA1*01:01- DQB*05:03, and DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03'tür.⁴⁸

Pankreas β hücre yıkımını başlatan infektif, nutrisyonel, kimyasal ve/veya çevresel tetikleyiciler net olarak bilinmemektedir ancak süreç genellikle klinik semptomların görülmesinden aylar yıllar önce başlar.⁴⁹⁻⁵¹ Enterovirüs enfeksiyonu özellikle erken çocuklukta geçirildiğinde tip 1 DM ile ilişkili bulunmuştur.^{52,53} Konjenital Rubella Sendromu olanlarda tip 1 DM ilişkisi tespit edilmiştir.⁵⁴ CMV, Kızamık, İnfluenza, Rotavirüs ve H1N1 gibi virüslerin tip 1 DM gelişimindeki rolü henüz net bilinmemektedir.

2.4.3. Tip 1 DM Klinik Bulgular

Tip 1 DM; klinik belirtiler olmaksızın, otoimmünitinin başladığı ilerleyici beta hücre harabiyetinin olduğu 1. evre (preklinik evre), aşikar diyabetin ortaya çıktığı 2. evre, geçici iyileşmenin görüldüğü 3. evre (balayı) ve tam insülin eksikliğinin yerleştiği 4. evre (total diyabet evresi) olmak üzere 4 evrede tanımlanmaktadır.

Preklinik evrede, kısıtlı insülin rezervi nedeniyle hiperglisemi nadiren oluşur. İlk klinik bulgu, evre 2’de görülen hiperglisemi nedeniyle artmış su içme isteğidir. Çocuk ve adolesanlarda diyabetin en sık tipik klinik başvuruları poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur.^{55,56} Kan glukoz düzeyi renal eşğin üzerine (180 mg/dL) çıkınca, glukoz idrarla atılmaya başlar ve oluşan osmotik etki nedeniyle elektrolitlerin ve suyun tubuluslardan geri emilimi azalır, tipik klinik bulgulardan olan poliüri ortaya çıkar.¹² Başta potasyum olmak üzere, elektrolit kaybı halsizlik ve yorgunluğa neden olur. Artmış dehidratasyon ve hiperosmolarite susama merkezini uyarıp polidipsiye neden olur. Beraberinde tekrarlayan piyojenik cilt enfeksiyonları, adolesan dönemdeki kız çocuklarında kronik glukozüriye bağlı kandidiyazis, tuvalet eğitimi olan çocukta enürezis nokturna da (bazen poliürinin ilk bulgusudur) görülebilmektedir.^{12,57} Kalori kaynağı olan glukozun büyük çoğunluğunun idrar ile atılımı, artan lipolize sekonder olarak subkutan yağ dokusunda azalma ve alternatif enerji kaynağı olarak protein katabolizmasındaki artışa sekonder kas kitlesinde azalma sonucu kilo kaybı gelişmektedir. Hastalarda metabolik bozukluğun ilerlemesiyle solunum sıkıntısı, ağızda aseton kokusu, kusma, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, bilinç bozukluğu ve koma bulguları ile prezente olan DKA tablosu gelişebilmektedir.^{58,59} Kanda ketoasitlerin (asetoasetat) non-enzimatik yollarla asetona dönüşmesi ve solunum yolu ile atılmaya çalışılması solunum sayı ve derinliğini artırır (Kusmaull Solunumu). Mezenter perfüzyonun bozulması sonucu karın ağrısı şikayeti gelişir. Bu hastaların bir kısmı akut batın ön tanısıyla çocuk cerrahisine yönlendirilebilmektedir. Benzer şekilde kusmaull solunumu (hiperventilasyon) pnömoni veya astım gibi solunum yolu hastalıklarına, poliüri ve enürezis nokturna idrar yolu enfeksiyonuna, kusma sepsis veya gastroenterite, polidipsi ise psikiyatrik hastalıklar gibi klinisyeni yanıltıcı tanılara yönlendirebilmektedir.⁵⁸

Yeni tanı konulan Tip 1 DM olgularının % 30-60’ı ortalama 1-6 ay içinde insülin ihtiyacının azaldığı kısmi remisyon evresine girmektedir.¹² İnsülin ihtiyacının 0,5

U/kg/gün'ün altına düştüğü ve kısmi iyileşmeye bağlı metabolik bozuklukta geçici düzelmenin görüldüğü bu dönem balayı dönemi olarak adlandırılır.^{60,61} Bu evrede ailenin ve çocuğun kronik hastalık olan tip 1 DM'yi kabullenmesi açısından, insülin tedavisinin tamamen kesilmesi yerine hipoglisemi oluşturmayacak minimum doza (0,1 U/kg/gün) düşülmesi önerilmektedir. Balayı dönemi ortalama 1-2 yıl sürmektedir, ancak bazı hastalarda yoktur veya silik geçebilir.

DM ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından birkaç yıl sonra endojen insülin yapımının progresif olarak azalmasıyla klinik ve biyokimyasal bulguların daha hakim olduğu total diyabet evresi başlar. Bu evre, tam insülin eksikliğinin geliştiği kalıcı dönemdir ve insülinin kesilmesi durumunda DKA kaçınılmazdır.⁶²

Yüksek riskli bireylerin prospektif takibi ile persistan hiperglisemi ve buna bağlı semptomlar görülmeden önce tip 1 DM tanısı konulabilir⁶³ ve DKA görülme riski büyük ölçüde azaltılabilir.^{64,65} Poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi klasik öyküsü olan çocuk için tanı basitçe konulabilir ancak, atipik prezentasyon geç tanı konulmasına neden olup, ketoasidoz riskini artırabilmektedir. Bazı hastalar akut başlangıçlı bir semptom gösterirken, bazıları yavaş bir seyir gösterirler. Klinik prezentasyon acil olmayan klinik durumlardan, ağır dehidratasyon, diyabetik ketoasidoz ve şoka kadar değişebilir. Glukozüri ve ketonüri tespiti için üriner dipstick testi, kan glukozu ölçümü ve kan ketonu ölçümü için glukometre kullanmak, atipik prezentasyonlu diyabeti dışlamak için basit ve sensitif bir araçtır. Kan glukozu ≥ 200 mg/dL saptanması, diyabet tanısını destekler, ancak bu kapiller kan glukozundan ziyade, laboratuarda tespit edilmelidir.

Diyabet semptomları görülen hastanın acilen uzman bir merkeze gönderilmesi sağlanmalıdır çünkü çocuklarda diyabetin hızlı bir şekilde tanısı ve tedavisi gerekmekte, diyabetik ketoasidozda hızlı bozulmanın önüne geçilmesi gerekmektedir. Ağır diyabetik ketoasidoz tedavi edilmezse ölümcüldür. Tedavi acildir ve spesifik bir merkezde yapılmalıdır.⁶⁶

Tablo 4. Diyabetes mellitus'un klinik prezentasyonları⁶⁷

ACİL OLMAYAN KLİNİK PREZENTASYON:
<ul style="list-style-type: none">• Tuvalet eğitimi tamamlanan çocukta son zamanlarda olan idrar yolu enfeksiyonu olarak yanlış tanı alabilen enürezis nokturna,• Prepubertal kız çocuklarında perineal kandidiyazis• Kronik kilo kaybı veya kilo almakta güçlük• İrritabilite ve okul başarısında bozulma• Tekrarlayan cilt enfeksiyonları
ACİL OLAN KLİNİK PREZENTASYON (DİYABETİK KETOASİDOZ)
<ul style="list-style-type: none">• Orta veya ağır dehidratasyon• Sık kusma ve bazı vakalarda gastroenterit olarak yanlış tanı konulabilen karın ağrısı• Dehidratasyona rağmen poliürinin devam etmesi• Sıvı kaybına bağlı kilo kaybı, kas ve yağ kaybı• Nefeste aseton kokusu• Hiperpne, takipne ile karakterize kusmaul solunumu• Dezoryantasyon, letarji, koma• Taşikardi, periferel siyanozun olduğu zayıf dolaşım, şok tablosu• Hipotansiyon (geç ve nadir bir bulgudur)

2.4.4. Tip 1 DM Tedavisi

Tip 1 DM'de insülin eksikliği mutlak olup, tanı konulur konulmaz tedavi başlanır. Tedavinin amaçları; semptomları azaltmak, kan glukoz düzeylerini kontrol altında tutabilmek, normal bir büyüme ve gelişme seyri sağlamak, ruh sağlığını korumak ve komplikasyonların gelişimini engellemektir. Hastalığın asıl tedavisi insülin dir, fakat kan glukozunun istenilen aralıkta tutulabilmesi için insülin tedavisiyle birlikte eğitim, düzenli ve dengeli beslenme, bu beslenmenin insülin dozları ile uyumlu olması, egzersiz ve psikolojik danışmanlık desteği de gerekmektedir. Düzenli egzersiz, dokuların insüline duyarlılığını artırmaktadır. Bu nedenle düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltmada ve geç komplikasyonların oluşumunu önlemede yararlıdır.^{68,69} Tedavi; ailenin ve çocukların yaşam şekline göre planlanmalı, her an değişebilen kan glukozu düzeyini izleme, doğru ve gerekli insülin dozunu uygulama ve ideal beslenme düzenini sağlama açısından hasta ve hasta yakınları eğitilmeli ve çocuk endokrinoloji uzmanı, psikolog, diyabet hemşiresi ve diyetisyeni kapsayan bir ekip tarafından yürütülmelidir.⁷⁰

Prepubertal çocukların balayı dönemi dışında insülin ihtiyacı 0,7-1 U/kg/gündür. Pubertal dönemde bu ihtiyaç biraz artabilmekte olup, 1-1,5 U/kg/gün'e çıkabilmektedir. Araya giren enfeksiyonlar ve stres ihtiyacı artırırken, aktivite ve bazı ek hastalıklar (çölyak, hipotiroidi vs.) ihtiyacı azaltabilmektedir.

2.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM, insülin rezistansı sonucu oluşan hiperglisemi ve genetik defekt, glukoz toksisitesi, lipotoksosite veya diğer mekanizmalar sonucu oluşan β hücrelerinde relatif insülin sekresyon bozukluğu ile karakterize bir diyabet türüdür.⁸

Etyoloji; genetik ve fizyolojik bileşenlerin katkısını, aşırı enerji alımı gibi yaşam tarzı faktörlerini, yetersiz fiziksel aktiviteyi ve artan sedanter yaşam tarzını içerir.⁸ Obezite ve sedanter yaşamın son yıllarda artış göstermesine bağlı olarak çok yaygın görülen bir hastalık haline gelmiştir.⁷¹ Tip 2 DM patogenezi, bireyler arasında değişkenlik gösterir; insülin rezistansı ve eksikliğindeki heterojenite, genetik ve çevresel etkiler, hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite gibi komorbidite durumları nedeniyle komplikedir.⁷² Periferik insülin direnci, hastalık seyrinin başlarında ortaya çıkan anahtar bir özelliktir ve başlangıçta hiperinsülinemiye artmış insülin yanıtı ile telafi edilir.⁷² Zaman içinde persistan hiperglisemi, β hücrelerine zarar verir ve bir süre sonra insülin sekresyonunda bozukluğa yol açar (glukoz toksisitesi). Genç bireylerdeki tip 2 DM, tipik olarak insülin direnci ve ayrıca hiperlipidemi, hipertansiyon, akantozis nigrikans, hepatosteatoz ve polikistik over sendromu gibi yaygın görülen metabolik sendrom özellikleri ile karakterizedir.¹⁵

Tip 2 DM Taraması için Amerikan Diyabet Derneği'nin Önerdiği Kriterler şunlardır:

Fazla Kilo: Vücut kitle indeksi yaş ve cinsiyete göre 85 persentilin üzerinde, boya göre ağırlığın 85 persentilin üzerinde ya da ağırlığın, boya göre ideal ağırlığın % 120' sinden fazla olması,

Ek olarak aşağıdaki risk faktörlerinden ikisi;

- Birinci veya ikinci derece akrabalarda tip 2 DM öyküsü
- Irk ve etnik köken ile diyabete yatkınlık (Kızılderili, Afro- Amerikan, İspanyol, Asya/ Pasifik adalı)
- İnsülin direncini gösteren bulgular ya da insülin direnci ile ilişkili durumlar (akantozis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu)

Başlangıç yaşı 10 yaş ve üzeri veya puberte daha önce başlamış ise pubertenin başlamasından itibaren 2 yılda bir açlık plazma glukozu bakılmalıdır.

Bu ölçütleri karşılamayan yüksek riskli çocuklarda kliniğe göre değerlendirme yapılmalıdır.

Tip 2 DM'li hastalar asemptomatik hiperglisemiden diyabetik ketoasidoza kadar geniş bir klinik ile başvurabilmektedir.

Tedavinin amacı, insülin direncini azaltmak, pankreastan insülin salgısını artırmak veya dışarıdan insülin replasmanı yapmaktır. Erişkinlerde birçok ilaç bu amaçla kullanılmakta iken, çocuk ve adolesanda sadece insülin ve metformin onaylanmıştır. Olguların % 25'i ketoasidozla başvurmaktadır.⁷³ Ketoasidoz varlığında diyabet türünden bağımsız olarak tedavi verilir.

2.6. Monogenik Diyabetes Mellitus

MODY olarak isimlendirilen, adolesan çağda veya erişkinliğin erken safhalarında görülen, hafif, ketotik olmayan ailesel bir form^{74,75} olup, şimdilerde β hücrelerinin fonksiyonu ve gelişimi için önemli rol oynayan genlerdeki heterozigot mutasyonlar sonucu oluşan bir grup hastalık olarak bilinmektedir.^{75,76} MODY, klasik olarak 25 yaşından önce başlayan, otozomal dominant kalıtım gösteren ve ketotik olmayan diyabetes mellitus türü olarak bilinmesine rağmen, tip 1 DM, tip 2 DM ve monogenik DM ile önemli ölçüde örtüşmektedir, bu nedenle monogenik DM yanlış tanı ve tedavi alabilir. Gen analizinin maliyetinin yüksek olması ve pratik olmaması nedeniyle rutin kullanımı önerilmemekte, klinik ve laboratuvar olarak MODY düşünülen hastalara (obez olmayan, ölçülebilir serum C-peptit varlığı, ailede 3 kuşakta diyabet öyküsü ve tanı anında ağır DM semptomları bulunmayanlar) MODY gen analizi önerilmektedir. Tablo 3'te belirtildiği gibi kesin klinik karakteristikler klinisyene monogenik diyabeti düşündürmelidir.

Diyabet tanısı alan bir çocukta, MODY tanısı düşündürülen özellikler:

- Diyabetin 25 yaşından önce başlaması
- Bir ebeveynde ve onun birinci derece akrabasında erken yaşta başlayan diyabet varlığı (vertikal geçiş) (en az 2, tercihen 3 nesil)
- Otoantikör negatifliği (2 veya daha fazla bakılan antikor sonucunda)
- İnsülin ihtiyacının düşük olması ($<0,5$ U/kg/gün) ve ölçülebilir C-peptit düzeyi (tanıdan 3 yıl sonrasında)
- İnsülin direnci (dislipidemi, hepatosteatoz, hipertansiyon) ve akantozis nigrikans bulgularının olmaması
- İnsülin düzeylerinin yüksek kan glukozuna göre görece düşük olması

- Obezitenin olmamasıdır.

En sık görülen HNF1 α mutasyonu ile ilişkili olan HNF1-MODY olarak da bilinen tiptir. Glukokinaz geninde (GCK) ve HNF4A geri kalan vakaların çoğunu oluşturur.^{10,76} Monogenik Diyabet grubu içinde, hiperglisemi seviyesi, insülin ihtiyacı ve kronik komplikasyon açısından çok büyük varyasyonlar mevcuttur, örneğin, en azından başlangıçta HNF4A-MODY ve HNF1A-MODY oral sülfonilüre ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmekte, etkilenmemiş fetüsü veya makrozomik fetüsü olan gebeler hariç, GCK-MODY tedavi gerektirmemektedir.⁷⁷

2.7. Neonatal Diyabetes Mellitus (NDM)

Tip 1 DM, ilk bir yaşta, özellikle ilk 6 ay içinde nadiren görülür.^{78,79} NDM çok küçük infantlarda X'e bağlı immüdisregülasyon poliendokrinopati enteropati'nin (IPEX Sendromu) bir parçası olan FOXP3 geninde mutasyona bağlı olarak görülür.⁸⁰ İlk 6 ay içinde, bazı vakalarda 9-12 aylarda da görülebilen monogenik diyabet formudur.^{81,82} NDM tanılı birçok hasta gestasyon yaşına göre küçük (SGA) doğarlar, bu da intrauterin büyüme sürecinden sorumlu olan insülinin, prenatal eksikliğini gösterir.⁸³ Kalıcı NDM, hayat boyu tedavi gerektirirken, geçici NDM yeniden relap riski olsa da birkaç hafta veya ay içinde düzelebilir. Geçici NDM'nin genetik temeli büyük oranda ortaya çıkarılmıştır. Yaklaşık 3'te 2 vaka, β hücrelerinin potasyum duyarlı ATP kanallarını (KCNJ11 veya ABCC8)⁸⁴ kodlayan 6q24 kromozomundaki anormalliğe bağlı ortaya çıkar.^{85,86} Vakaların az bir kısmında ise HNF1B,⁸⁷ INS⁸⁸ gibi genlerde mutasyonlar görülür. Kalıcı NDM'lerin % 20'sinin ise henüz genetik altyapısı bilinmemektedir. Bununla birlikte, popülasyonda bilinen en yaygın mutasyon potasyum duyarlı ATP kanallarında veya INS geninde görülür.^{89,90} Eğer ebeveynler arasında akrabalık varsa, en yaygın etyolojik neden GCK mutasyonundaki homozigot mutasyondur.⁹¹

2.8. Tip 1 DM Komplikasyonları

Tip 1 DM'nin akut dönemde görülen komplikasyonları hipoglisemi ve DKA'dır. Katarakt, lipoatrofi, lipohipertrofi, büyüme geriliği, osteopeni, hiperlipidemi, osteopeni, pubertal gecikme, menstrüel bozukluklar, emosyonel bozukluk, kognitif fonksiyonlarda bozulma ile birlikte retinopati, nöropati, nefropati, koroner kalp hastalığı,

serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık gibi mikro ve makrovasküler patolojiler ise başlıca kronik dönemde görülen komplikasyonlardır.¹⁰⁻¹²

2.9. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Tip 1 DM'nin en önemli komplikasyonu olup, 0-18 yaş arasındaki diyabete bağlı mortalitenin en sık sebebidir⁹² ve acil tedavi gerektirir. Etketif insülin düzeylerinin çok düşük olmasından kaynaklı bir metabolik sonuç olan diyabetik ketoasidoz (DKA), yeni başlangıçlı tip 1 DM'li çocukların % 20-40'ının hastaneye başvuru tablosunu oluşturur^{11,12} ve yaşamı tehdit edici bir komplikasyondur.

ISPAD'ın 2018 verilerine göre güncellenen Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı ve Tedavi Rehberine göre, DKA tanı kriterleri;

- Hiperglisemi (kan şekeri > 200 mg/dl)
- Metabolik asidoz (venöz kan ph < 7,30 veya $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/L)
- Belirgin ketozis (ketonemi veya ketonüri) 'dir.

Ketonemi: Kan betahidroksibütirat düzeyi ≥ 3 mmol/L

Ketonüri: İdrar ketonu $\geq +2$

Genel olarak tanıda ve izlemde kan ketonu kullanılır, ancak kan ketonu bakılmıyorsa tanı için idrar ketonu kullanılabilir ama izlem için önerilmemektedir.

DKA mortalite oranı % 2'den az olup, en sık mortalite nedeni beyin ödemi, hipokalemi ve aspirasyona bağlı pnömonidir.⁹³

DM tanısıyla takipli hastalarda DKA atak oranı hastabaşına yılda % 1-10'dur. DKA insidansı bölgeden bölgeye farklılık göstermekle birlikte, DM prevalansı az olan yerlerde DKA ile prezentasyon fazladır.^{22,94} Beş yaş altı hastalar ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerde daha sık rastlanır.

DKA riskini artıran durumlar;

- DM tanısının yeni konulması
- Küçük yaş (<2 yaş)
- Tanıda gecikme
- İnsülin dozunun atlanması
- Enfeksiyonlar
- Tip 1 DM prevalansının düşük olduğu bölgelerde yaşamak
- Düşük sosyoekonomik durum

- Psikiyatrik bozukluklar
- Kötü metabolik kontrol
- Pubertal ve adolesan kızlar
- İnsülin pompası kullanımı
- Sağlık hizmetlerine ulaşmada güçlük olan bölgelerde yaşamak.¹

Özellikle adolesan çağıdaki rekürrenslerin nedenini çoğunlukla insülin uygulanmasındaki aksaklıklar oluşturmakla birlikte, yeni tanı almış olan hastalardaki tetikleyici etken bir enfeksiyondur. DKA küçük çocuklarda daha ağır seyretmektedir.

Tanı anındaki DKA tablosu Tip 1 DM'yi desteklemesine rağmen, Tip 2 DM ve HNF1A- MODY'li hastalarda da olabileceği akıllarda tutulmalıdır. Tip 2 DM'li hastaların da % 5-10'u DKA kliniğiyle başvuru olabilir. Akut başlayan semptom, kilo kaybı ile beraber olan poliüri, polidipsi veya DKA ile başvuru, Tip 1 DM için tipik klinik bulgulardandır. Bununla beraber, bu klinik bulgular ayırıcı tanı kriterinden ziyade destekleyici bulgu olarak kullanılabilir.

DKA, hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 bölümde sınıflandırılır.

Hafif	: 7.20-7.30 veya : HCO ₃ <15 mmol/L
Orta	: 7.10-7.20 veya : HCO ₃ <10 mmol/L
Ağır	: <7.10 veya : <5 mmol/L

2.9.1. DKA Fizyopatolojisi

DKA, insülin eksikliği ve karşı regülatör hormonlarının (glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu) artışı sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur.

Karbonhidrat Metabolizması: İnsülin eksikliğine bağlı periferik glukoz kullanımının azalması ve insülin karşıtı stres hormonlarının artışına sekonder artan glukoneogenez ve glukojenoliz yoluyla aşırı glukoz üretimi hiperglisemiye neden olur. Glukagon/insülin oranının artmasıyla karaciğerde aktifleşen enzimler ile glukoneojenez artar. Lipoliz sonucu gliserol, glukojenoliz sonucu laktat, protein yıkımı sonucu alanin ve glutamin oluşur. Hipergliseminin derecesi değişkendir ancak asidozun ağırlığıyla

ilişkili değildir. Hipergliseminin ana sebebi, glukojenolizin başlaması ile birlikte karaciğerden devamlı glukoz üretimidir.^{95,96}

Protein Metabolizması: İnsülin eksikliği ve stres karşıtı glukagon ve kortizol fazlalığı sonucunda protein sentezi azalır ancak buna karşılık protein yıkımı artar. Bu yıkım sonucunda oluşan aminoasitler hepatik glukoneojenez için kullanılır.^{93,95}

Yağ ve Keton Metabolizması: İnsülin eksikliği ve insülin karşıtı hormonların artması sonucu yağ dokuda lipoliz aktivasyonu gerçekleşir ve ortaya kolesterol, trigliserit, gliserol ve yağ asitleri çıkar. Yağ asitleri özellikle glukagon yardımı ile karaciğerde keton cisimciklerine dönüşürken, gliserol glukoneogenez metabolizmasında rol alır. Keton cisimciklerinin (beta-hidroksibütirat, asetoasetat) üretildiği ana kaynak karaciğerdir. B-hidroksibütirat, asetoasetat yağ hücrelerinden kana salınan serbest yağ asitlerinin metabolizması sonucu oluşur. Artan serbest yağ asitleri karaciğerde oksidasyona uğrar ve asetil-koenzim A (Asetil CoA)'ya dönüşür, bu oluşan Asetil CoA normalde krebs siklusuna girerek CO₂ ve suya parçalanır. Ancak diyabetik hastalarda Asetil CoA arttığından tam okside olamaz ve keton cisimciklerine dönüşür. Keton cisimcikleri sağlıklı insanlarda başta kas dokusu olmak üzere enerji kaynağı olarak kullanılır. Tedavisiz diyabetiklerde ise keton cisimciklerinin sentez hızı kullanım kapasitesini aşar ve ketoasitlerin birikmesi sonucu metabolik asidoz gelişir. Asidoz başlıca organik ketoasitlerin birikimine bağlı olmakla birlikte azalmış perfüzyona bağlı laktik asidoz da bu durumu ağırlaştırmaktadır. Diyabetik ketoasidoz tablosundaki hastalarda genelde artmış anyon açığı ile birlikte normokloremik asidoz bulunur. DKA'da anyon açığı 20-30 mmol/L düzeylerine kadar artmış olup, 35 mmol/L üzeri değerler eşlik eden laktik asidoza işaret eder.^{12,93,95}

Sıvı-elektrolit Metabolizması: Glukozüriye sekonder osmotik diürez sonucunda su ile beraber sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klor ve fosfor elektrolitlerinin idrarla atılımı artmaktadır. Su kaybı ile birlikte artan dehidratasyon sonucunda renal kan akımı azalarak oligüri ve anüriye doğru ilerler. Dehidratasyon, asidoz, elektrolit kaybı ve artan hiperozmolarite, dolaşımın ve serebral oksijenizasyonun bozulmasına neden olarak, bilinç bulanıklığı ve koma tablosu oluşur.¹²

Potasyum: Hücre içi potasyum hipertonsite ve insülin eksikliği nedeniyle hücre dışına geçer. Kusma ile vücuttan potasyum kaybı gerçekleşir. Volüm kaybına sekonder gelişen hiperaldesteronizm sonucunda potasyumun atılımı artar. Diyabetik ketoasidozda

total vücut potasyum düzeyi azalır. Tedavide insülin başlanması ile potasyum hücre içine geçer ve potasyum düzeyinde düşme görülür.⁹⁷

Sodyum: Glukozun ekstrasellüler sıvıda ozmotik gradient oluşturmasına bağlı olarak, hücre dışına su çekilmesi ile dilüsyonel olarak sodyum düşüklüğü görülür ve düzeltilmiş sodyum olarak hesaplanması gerekmektedir.⁹⁸

Düzeltilmiş Na: Ölçülen Na+1.6 ([ölçülen glukoz(mg/dL)]-100)/100

Klor: Klor düzeyi tedavi ile fazla miktarda klordan zengin sıvı verilmesi ve böbreklerden keton atılımının artması sonucu klorun böbreklerden emilimindeki artışa bağlı olarak artar ve hiperkloremik metabolik asidoz meydana gelir.⁹⁹

Fosfat: Osmotik diürece bağlı olarak kaybedilir ve plazma fosfat düzeyi, insülin tedavisi sonrası fosfatın hücre içine geçmesi ile düşer.¹⁰⁰

Asit-baz mekanizması: Şiddetli asidoz, sıvı ve insülin replasmanı ile geri dönüşümlü olup insülin daha fazla ketoasit üretimini durdurur, ketoasitlerin metabolize edilmesini sağlar, bikarbonat üretir. Diyabetik ketoasidozdaki asit-baz bozukluğu, artmış anyon gapli metabolik asidozdur.¹⁰¹

2.9.2. DKA Kliniği

DKA'da belirtiler yeni tanılılarda birkaç gün önceye kadar, eski tanılılarda birkaç saate kadar fark edilmeyebilir. Diyabet tanılı eski hastalarda hipoglisemi, tedavinin uygun şekilde düzenlenmemesi, geçirilen başka hastalık sürecinde ihtiyaca yönelik uygun revizyona gidilmemesi, stres, insülin pompasının çalışmaması, kasıtlı veya unutulmuş insülin dozlarının atlanması DKA tablosunun gelişmesine neden olurken, yeni tanı almış hastalarda ise genellikle tetikleyici enfeksiyonlardır.

Ketoasidozda başlıca klinik belirtiler:

Dehidratasyon belirtileri: Mukozalarda kuruma, süt çocuklarında ön fontanel çöküklüğü, gözyaşında azalma, deri turgor tonusunda azalma, kapiller dolum zamanının uzaması, taşikardi, hipotansiyon, şok.

Asidoz belirtileri: Kussmaul solunumu, solunum sıkıntısı, yardımcı solunum kaslarının yorulmasına bağlı göğüs ağrısı.

Kusma, dehidratasyon ve hiperozmolarite sonucunda, mezenter perfüzyonunda bozulma gerçekleşir ve akut batını taklit eden karın ağrısı oluşur. İnsülin karşıtı hormonların salınımı veya tetikleyici enfeksiyonlar nedeniyle artmış lökositöz

görülebilmektedir. Hiperosmolaritenin derecesiyle ilişkili olarak progresif bilinç bulanıklığı ve bilinç kaybı görülebilmektedir. Ayrıca eski tanılı tip 1 DM hastalarında bilinç değişikliği durumunda hipogliseminin ketozisi arttırdığı göz önüne alınarak hipoglisemi açısından uyanık olunmalıdır.

2.9.2. DKA Tedavisi⁷³

İlk olarak yapılması gereken acil durum değerlendirmesi (hava yolu, solunum dolaşım değerlendirmesi), çocuklarda ileri yaşam kursu kriterlerini ve hızlıca kan glukozu, idrar incelemesi (kan ketonu bakılmayacaksa, idrar ketonu bakılmalı), üre ve serum elektrolitleri, kan gazı ve tam kan sayımı tetkiklerini içermelidir. Lökositoz DKA'da sık görülmektedir ve her zaman sepsis bulgusu olarak yorumlanmamalıdır. Periferik yayma, akciğer filmi, Bos incelemesi, çeşitli kültürler (boğaz, kan, idrar) endikasyon dahilinde bakılmalıdır. Ateş DKA'nin bir parçası değildir. Ateş veya hipotansiyon, hipotermi, dirençli asidoz veya laktik asidoz varsa sepsisten şüphelenilmelidir. Dehidratasyon derecesi belirlenmeli ve bilinç durumu değerlendirilmelidir. İkinci bir intravenöz katater yerleştirilmelidir.

Tedavi mümkünse sık vital, nörolojik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapılabilecek deneyimli bir merkezde yapılmalı, böyle bir imkan yoksa DKA konusunda uzman bir doktordan destek alınmalıdır. Tedaviye klinik ve biyokimyasal yanıt titizlikle izlenmelidir, böylelikle klinik ve laboratuvar verilere göre gerekli zamanda hızlı bir şekilde müdahale edilebilir.

Tedavinin amacı; dehidratasyonu, asidozu düzeltmek ve ketozisi tersine çevirmek, hiperozmolariteyi düzeltmek ve kan glukozunu normale döndürmek, DKA komplikasyonlarını monitorize etmek ve gelişmişse tedavi etmek, altta yatan etkeni tespit etmek ve tedavi etmektir.

Başlangıç Sıvı Tedavisi

Şok bulgusu olmayan ama ağır dehidrate olan hastalara volüm ekspansiyonu için ilk 1-2 saat boyunca 10-20 ml/kg'dan SF (serum fizyolojik) verilebilir (tercihen 10 ml/kg) ve doku perfüzyonu düzelineye kadar gerekirse tekrarlanabilir. Hasta şokta ise 10 ml/kg'dan SF puşe şeklinde verilmelidir ve gerekirse tekrarlanabilir. Şok dışında puşe endikasyonu yoktur. Hafif ve orta dehidratasyonu olan çocuklarda volüm ekspansiyonuna gerek yoktur. İnsülin başlamadan önce mutlaka sıvı replasmanına

başlanmalıdır. Tahmini sıvı açığı 24-48 saatte kapatacak şekilde sıvı miktarı hesaplanmalıdır.

Sıvı Tedavisi

Dolaşım düzeltildikten sonra sıvı ihtiyacı şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Toplam Sıvı} = \text{Defisit} + \text{İdame}$$

Defisit

Sıvı açığı klinik bulgulara göre belirlenir ve buna göre dehidratasyon derecesi (hafif, orta ve ağır) belirlenebilir. Bu durumda defisit miktarı aşağıdaki gibi hesaplanır.

- Hafif dehidratasyonda 30-50 ml/kg
- Orta dehidratasyonda 60-90 ml/kg
- Ağır dehidratasyonda 100 ml/kg

İdame

İdame sıvı ihtiyacı hesaplanır (ilk 10 kg için 100 ml/kg, 10-20 kg arası 1000+50 ml/kg, >20 kg 1500+20 ml/kg ya da 1500 ml/m²). İngiliz Pediatrik Endokrinoloji Birliği ise aşağıdaki 'azaltılmış volüm' kurallarına göre hesaplama önermektedir (<10 kg 2 ml/kg/saat, 10-40 kg 1 ml/kg/saat, >40 kg 40 ml/saat).

- Eğer volüm ekspansiyonu için 20 ml/kg'dan fazla miktarda SF kullanılmışsa, fazla olan kısım 48 saatlik toplam sıvıdan çıkarılmalıdır.

Dehidratasyon derecesine göre hesaplanan defisit miktarı 48 saate bölünür ve saatlik idame sıvı ile toplanarak 48 saatlik dönemdeki saatlik sıvı miktarı bulunur.

$$\text{Saatlik sıvı miktarı} = (\text{Defisit}/48) + \text{Saatlik idame}$$

Kan glukozu 250 mg/dL'nin altına düşünceye kadar litresine 40 mmol KCL eklenmiş SF kullanılır.

İntravenöz sıvı alan çocuklara kan ketonu negatif olana kadar ağızdan sıvı verilmez. Gastrik parezisi olanlarda nazogastrik tüp takılması gerekebilir. 48 saatlik rehidratasyon süresi dolmadan önce ağızdan sıvı verilen olgularda, verilen miktar intravenöz sıvı miktarından düşülebilir.

Sıvı Tedavisiyle İlgili Uyarılar

Kan glukozu saatte 90 mg/dL'den daha hızlı düşerse ve/veya kan glukozu 250 mg/dL düzeyine inerse, rehidratasyon sıvısına % 5 dekstroz eklenebilir. Hipoglisemi gelişmesini önlemek için gerekirse % 10 veya % 12.5 dekstroz içeren sıvılar kullanılabilir.

Düzeltilmiş sodyumu düşük olgularda SF ile rehidratasyona devam edilmelidir.

Klor içeriği yüksek sıvıların kullanılması hiperkloremik metabolik asidoza neden olabilir. Hiperkloremik asidoz ketoasidozun düzelmesini maskeleyebilir. Hasta başı keton ölçümü bu iki tabloyu ayırtedebilir. (Hiperkloremik asidoz spontan olarak düzelen bir tablodur).

Bikarbonat: Hayatı tehdit edici hiperkalemi veya kardiyak kontraktiletiyi etkileyen ağır asidoz (venöz ph<6.9) haricinde önerilmemektedir.

Glasgow Koma Skoruna göre saatlik nörolojik izlem yapılmalıdır. Başvuruda bilinç bozukluğu varsa veya progresif kötüleşme mevcutsa;

- Hava yolu açıklığı sağlanmalıdır.
- Çocuk endokrinoloji uzmanı veya çocuk yoğun bakım uzmanı ile hasta tartışılmalı ve nerede izleneceğine karar verilmelidir.
- Bilinç düzeyi asidozun derecesine bağlı olarak doğrudan etkilenebilmekle birlikte, intrakraniyal basınç artışı bulguları, fokal nörolojik bulgular ve derin koma olan hastalarda serebral ödem/serebral iskemi-infarkt akla gelmelidir.

Aşağıdaki özelliklere sahip DKA'lı hastalar çocuk yoğun bakım veya eşdeğer servislerde izlenmelidir.

- Yaşı < 2 olan hastalar
- Şiddetli DKA tanılılar
- Serebral ödem/komplikasyon riski olan vakalar
 - Başlangıçta parsiyel CO2 basıncının düşük olması (<10 mmHg)
 - Başlangıçta üre yüksekliği
 - Koma ile başvurular
 - İlk başvuru merkezinde hızlı rehidrate edilerek sevk edilenler
 - Hipernatremi (Serebral herniasyona bağlı olarak hipofiz kan akımının azalması sonucunda diyabetes insipidus gelişme ihtimali akılda tutulmalıdır)
 - İnatçı hiponatremi

Potasyum

İnsülin tedavisinden sonra serum potasyumu düşeceğinden dolayı renal yetmezlik yoksa bolus sıvısı dışındaki tüm sıvılara 40 mmol/L olacak şekilde KCL eklenmelidir.

Hipopotasemi devam edecek olursa hastayı monitorize etmek şartıyla KCL miktarı 40 mmol/L'nin üstüne çıkılabilir. Gerekirse insülin infüzyonu kısa süreli durdurulabilir.

Uyarılar

Hasta hipokalemikse potasyum replasmanı insülin tedavisinden önce, hipokalemi yoksa insülin infüzyonuyla eş zamanlı olarak başlanmalıdır.

Eğer hasta hiperkalemik ise, idrar çıkışı olana kadar potasyumsuz sıvı verilmelidir. Potasyum düzeyi 6 meq/L üstünde olan olgularda ise idrar çıkışı olduktan sonra 20 meq/L olacak şekilde eklenip, sonrasında gerekirse artırılabilir.

İnsülin

İnsülin infüzyonu 0.05-0.1 U/kg/st hızında verilir. Üç yaş altındaki çocuklar için 0.05 U/kg/st dozu tercih edilebilir. İnsülin infüzyonu sıvı replasman tedavisinden en az 1 saat sonra başlanmalıdır. Belirtilen tedavi şeması ile kan glukozunun saatte ortalama 75 mg/dL düşmesi beklenir. Düşme olmazsa insülin dozu artırılabilir.

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, 2009 - 2019 yılları arasındaki son 10 yılda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğine müracaat edip DKA tanısı alan, 1-18 yaş arasındaki hastalarda retrospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya toplam 226 hasta dahil edildi. Çalışma hastaları, hasta bazlı olarak alındı. Tekrarlayan başvuruları olan hastaların yalnızca ilk başvuruları değerlendirmeye alındı. Veriler hastane bilgi sistemi Enlil kullanılarak ve hastane arşivinden hasta dosyaları taranıp incelenerek elde edildi.

Çalışma, Çukurova Üniversitesi etik kurulunun 08.03.2019 tarihindeki 86. toplantısında onaylandı.

DKA tanısı şu kriterlere göre yapıldı:¹⁰²

- kan glukozu >200 mg/dL,
- pH<7,30 veya HCO₃<15 mmol/L,
- Ketonemi veya ketonüri varlığı

DKA sınıflaması asidozun derecesine göre yapıldı;¹⁰²

- Hafif DKA: pH<7,30 veya bikarbonat<15 mmol/L
- Orta DKA: pH<7,20 veya serum bikarbonat<10 mmol/L
- Ağır DKA: pH<7,1 veya serum bikarbonat<5 mmol/L.

Hastaların mevcut başvuruları sırasındaki DKA ile DM tanısı almış olanlar ‘yeni tanı’, daha önceden tip 1 DM tanısı ile takipli hastalar ise ‘eski tanı’ olarak kabul edildi. Toplamda 1 kez başvuranlar ve tekrarlayan başvurusu olanlar iki ayrı grupta kategorize edildi. Tekrarlayan başvuruları olan hastaların yalnızca ilk başvuruları kaydedildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boy ve vücut ağırlığı, persentilleri, standart sapma skoru (SDS), ek hastalık varlığı, başvuru yaşı, başvurduğu ay, başvurduğu mevsim, başvuru semptomları, bilinç durumu, başvuru semptom süresi, başvurudaki ketoasidoz derecesi, yeni tanı veya daha önceden DM tanısıyla izlenip izlenmediği, tekrarlayan başvurusu varlığı, bilinç durumu kaydedildi. Başvuru semptom süresi olarak; yeni tanılılarda poliüri, polidipsi, eski tanılılarda kusma, karın ağrısı gibi esas şikayet süreleri baz alındı. Laboratuvar değerleri olarak başvuru sırasındaki kan gazı değerleri (pH, CO₂, HCO₃, BE), sodyum, potasyum, kan glukozu, kan keton düzeyi, hbA1C, C peptit, ICA, Anti-GAD düzeyleri, Anti-mikrozomal antikor, anti-tiroglobulin antikor, anti-

endomisyum antikor, anti-doku transglutaminaz antikor, anti-gliadin antikor A ve G antikor değerleri kaydedildi. Subkutan insüline geçiş süresi, hastanede kalış süresi, beyin ödemi varlığı ve insülin pompası kullanım varlığı kaydedildi. Hastaların subkutan insüline geçiş süresi, sıvı tedavisi başladığı saat ile ilk subkutan insülin dozu yapıldığı saat arasındaki süre hesaplanarak, hastanede kalış süresi ise, hastaneye yatış ve hastaneden çıkış saatleri arasındaki süre hesaplanarak kaydedildi.

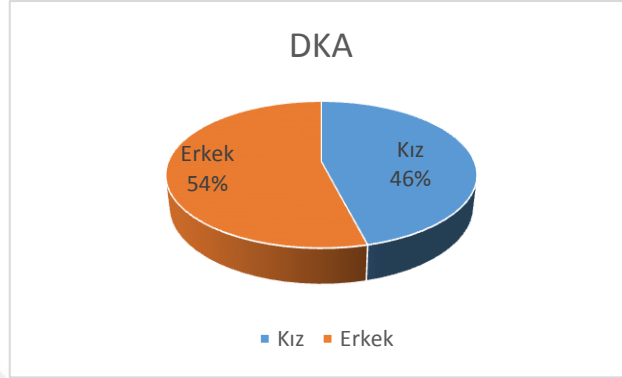
İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda T testi kullanıldı. İki den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

SPSS referansı: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler



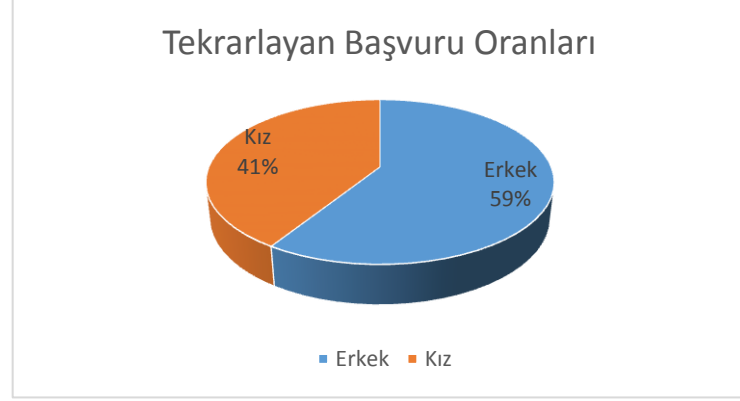
Şekil 1. DKA ile başvuran hastaların cinsiyet oranları

Çalışmamıza diyabetes mellitus tanısı konulan 226 hasta dahil edildi. 104 (% 46)'ü kız, 122 (% 54)'si erkekti. Eski ve yeni tanılı DM'liler, cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0.613$).

Tablo 5. DKA ile başvuran hastaların cinsiyet ve tanı grubu oranları ve birbiriyle karşılaştırılması

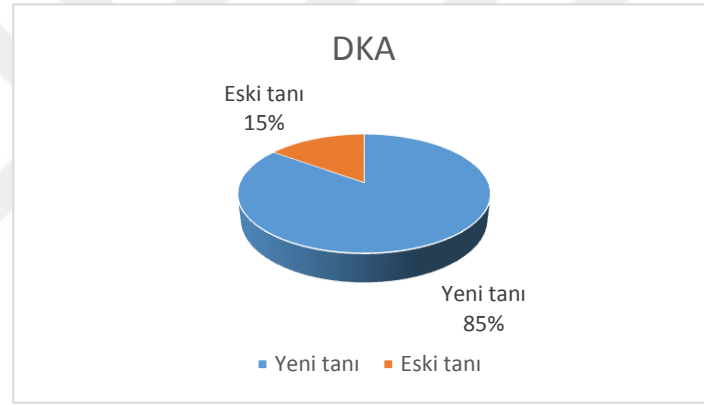
		Tanı grubu		Toplam	p
		Yeni tanı	Eski tanı		
Kız	N (%)	87 (% 83,7)	17 (% 16,3)	104 (% 100)	0,613
	%	% 45,3	% 50	% 46	
Erkek	N (%)	105 (% 86,1)	17 (% 13,9)	122 (% 100)	
	%	% 54,7	% 50	% 54	
Toplam	N (%)	192 (% 85)	34 (% 15)	226 (% 100)	
	%	% 100	% 100	% 100	

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 21 (% 9,2) tanesi 2 defa, 6 (% 2,6) tanesi 3 defa, 1 (% 0,4) tanesi 5 defa ve 1 (% 0,4) tanesi 6 defa olmak üzere toplamda 29 (% 12) hastanın tekrarlayan DKA başvurusu mevcuttu. Bu hastaların 12 (% 41)'si kız, 17 (% 59)'si erkekti. Tekrarlayan başvuruları olan hastaların yalnızca ilk başvuruları değerlendirilmeye alındı.



Şekil 2. Tekrarlayan DKA ile başvuran hastaların cinsiyet oranları

192 (% 85) hasta ilk kez DKA tablosuyla başvurup Tip 1 DM tanısı alırken, 34 (% 15) hasta öncesinde Tip 1 DM tanısı ile takip edilmekteydi.



Şekil 3. DKA ile başvuran hastaların eski/yeni tanı oranları

Çalışmaya dahil edilen 226 hastanın yaş ortalaması $9,4 \pm 4,1$ yıl idi. Yeni tanılıların ortalama yaşı $9,2 \pm 4,2$ yıl, eski tanılıların ortalama yaşı $10,8 \pm 3,9$ yıl idi. Tüm hastalar ele alındığında en sık başvuru 9,9 yaşta olmuştur. Eski ve yeni tanılı DKA'lar yaşa göre karşılaştırıldığında; yeni tanılılar, eski tanılılardan daha erken yaşta başvurmuş olup, bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,044$).

Tablo 6. DKA ile başvuran hastaların yaş dağılımlarının tanı grubu ile karşılaştırılması

	n	Ortalama Yaş±SS	Min-Max	p
Yeni tanı	192	$9,2 \pm 4,2$	0,58-17	0,044
Eski tanı	34	$10,8 \pm 3,9$	2,4-17,8	
Toplam	226	$9,4 \pm 4,1$	0,58-17,8	

Yeni tanı DKA'ların boy SDS'si $-0,1\pm 1,1$, ağırlık SDS'si $-0,6\pm 1,3$ idi. Eski tanı DKA'ların boy SDS'si $-0,7\pm 1,1$, ağırlık SDS'si $-1,1\pm 1,1$ idi. Tüm hastaların boy SDS'si $-0,1\pm 1,1$ olup, ağırlık SDS'si $-0,74\pm 1,32$ idi. Eski ve yeni tanılıların boy SDS ve ağırlık SDS'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 7. DKA ile başvuran hastaların boy ve ağırlık SDS değerlerinin tanı grupları ile karşılaştırılması

		Boy (SDS)	Ağırlık (SDS)
Yeni tanı	Ortalama	$-0,1\pm 1,1$	$-0,6\pm 1,3$
	n		192
Eski tanı	Ortalama	$-0,7\pm 1,1$	$-1,1\pm 1,1$
	n		34
Toplam		$-0,1\pm 1,1$	$-0,7\pm 1,3$
n			226
p		0,005	0,038

Başvuran hastaların DKA klinikleri, ISPAD 2018 verilerine göre derecelendirildi. Hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 grupta değerlendirilen hastaların 108 (% 47,8)'i hafif, 63 (% 27,9)'ü orta ve 55 (% 24,3)'i ağır DKA idi.

Tablo 8. Başvuran hastaların DKA dereceleri

		Hasta sayısı	%
DKA derecesi	Hafif	108	47,8
	Orta	63	27,9
	Ağır	55	24,3
	Toplam	226	% 100

Kızların 46 (% 44,2)'si hafif, 31 (% 29,8)'i orta, 27 (% 26)'si ağır DKA ile başvurmuş olup, erkeklerin; 62 (% 50,8)'si hafif, 32 (% 26,2)'si orta, 28 (% 23)'ü ağır DKA ile başvurmuştu. Her iki cinsiyet ile DKA dereceleri kıyaslandığında istatistiksel olarak bir anlam bulunmadı ($p=0,614$).

Tablo 9. Başvuran hastaların DKA derecelerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması

Cinsiyet	DKA derecesi			Toplam	p
	Hafif	Orta	Ağır		
Kız	N (%)	46 (% 44,2)	31 (% 29,8)	27 (% 26)	0,614
	%	% 42,6	% 49,2	% 49,1	
Erkek	N (%)	62 (% 50,8)	32 (% 26,2)	29 (% 23)	
	%	% 57,4	% 50,8	% 50,9	
Toplam	N (%)	108 (% 47,8)	63 (% 27,9)	55 (% 24,3)	
	%	% 100	% 100	% 100	

Ortalama diyabet semptom süresi tüm tip 1 DM tanılılarda $17,3\pm 22,2$ gün olmakla birlikte, bu süre yeni tanılılarda $19,5\pm 23,3$ gün, eski tanılılarda $5,4\pm 6,4$ gün idi. Medyan diyabet semptom süresi tüm tip 1 DM'lilerde 10 gün, yeni tanılılarda 10 gün, eski tanılılarda 2 gün idi. Yeni tanılılar, eski tanılılardan daha uzun süren semptom süresine sahip olup, $p<0,05$ olması nedeniyle anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Tablo 10. Başvuru semptom süresinin tanı gruplarıyla karşılaştırılması

	Başvuru sırasındaki semptom süresi (gün)	Medyan semptom süresi (gün)	p
Tip 1 DM	$17,3\pm 22,2$	10	0.000
Yeni tanı	$19,5\pm 23,3$	10	
Eski tanı	$5,4\pm 6,4$	2	

Başvuru sırasındaki kan gazı değerleri aşağıdaki tabloda verilmiş olup, eski ve yeni tanı DKA'lılarla karşılaştırıldığında $p>0,05$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 11. Başvuru sırasındaki kan gazı değerleri ve bu değerlerin tanı gruplarıyla karşılaştırılması

Başvuru Sırasındaki;	Tip 1 DM	Yeni tanı	Eski tanı	p
pH	$7,18\pm 0,13$	$7,18\pm 0,12$	$7,14\pm 0,14$	0,120
CO ₂	$22,9\pm 8,73$	$23,2\pm 8,83$	$21,3\pm 8,05$	0,236
HCO ₃	$11,4\pm 4,8$	$11,6\pm 4,8$	$10,2\pm 4,5$	0,205
BE	$-16,1\pm 7,4$	$-15,8\pm 7,3$	$-17,6\pm 7,9$	0,170

Başvuru sırasındaki kan glukozu, tüm tip 1 DM'lilerde $504,1\pm 166,6$ mg/dL idi. Yeni tanı tip 1 DM'lilerde $506,2\pm 168,6$ mg/dL, eski tanı tip 1 DM'lilerde $492,6\pm 156,4$ mg/dL idi. Her iki hasta grubunda da yaklaşık olarak benzer kan glukozu saptanan hastalar, $p>0,05$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sodyum düzeyleri tüm tip 1 DM'lilerde $132,4\pm 4,9$ mmol/L, yeni tanılarda $132,3\pm 5$ mmol/L, eski tanılarda $133,1\pm 4,3$ mmol/L idi. Her iki hasta grubundaki sodyum değeri $p>0,05$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Potasyum düzeyleri, tüm tip 1 DM'lilerde $4,1\pm 0,7$ mmol/L, yeni tanılarda $4,1\pm 0,7$ mmol/L eski tanılarda $4,3\pm 0,6$ mmol/L idi. Aynı şekilde $p>0,05$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 12. Başvuru sırasındaki kan glukozu, sodyum ve potasyum değerleri ve bunların tanı gruplarıyla karşılaştırılması

Başvuru Sırasındaki;	Tip 1 DM	Yeni tanı	Eski tanı	p
Kan glukozu (mg/dL)	504,1±166,6	506,2±168,6	492,6±156,4	0,663
Sodyum (mmol/L)	132,4±4,9	132,3±5	133,1±4,3	0,347
Potasyum (mmol/L)	4,1±0,7	4,1±0,7	4,3±0,6	0,06

Hafif DKA'lılarda başvuru sırasındaki kan glukozu 492,5±181,1 mg/dL, orta DKA'lılarda 499,3±163,5 mg/dL, ağır DKA'lılarda 532,7±137,1 mg/dL idi. Her 3 gruptaki kan glukozlarını karşılaştırdığımızda, $p>0,05$ bulunup istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0,335$).

Tablo 13. Başvuru kan glukozunun DKA dereceleriyle karşılaştırılması

Başvuru Kan Glukozu (mg/dL)	Minimum	Maksimum	N	p
Hafif DKA	492,5±181,1	192	1017	108
Orta DKA	499,3±163,5	256	1100	63
Ağır DKA	532,7±137,1	312	1011	55
Toplam	504,1±166,6	192	1100	226

Hafif DKA'lıların başvuru sırasındaki sodyum düzeyi 132,1±5,5 mmol/L, potasyum düzeyi 4,1±0,6 mmol/L idi. Orta DKA'lıların sodyum değeri 132±4,4 mmol/L, potasyum değeri 4,1±0,7 mmol/L idi. Ağır DKA'lıların sodyum değeri 133,3±4,3 mmol/L, potasyum değeri 4,1±0,8 mmol/L idi. DKA derecelerine göre sodyum ve potasyum düzeylerini karşılaştırdığımızda $p>0,05$ olduğu için istatistiksel bir anlamlı bulunmadı ($p=0,265$, $p=0,677$).

Tablo 14. Başvuru sırasındaki sodyum ve potasyum değerlerinin DKA dereceleriyle karşılaştırılması

Başvuru Sırasındaki;	DKA derecesi			p
	Hafif DKA	Orta DKA	Ağır DKA	
Sodyum (mmol/L)	132,1±5,5	132±4,4	133,3±4,3	0,265
Potasyum (mmol/L)	4,1±0,6	4,1±0,7	4,1±0,8	0,677

Başvurudaki kan keton düzeyleri +3±0,9, HbA1C değerleri % 12,6±2,3, Cpeptit düzeyleri 0,460±0,358 ng/mL idi.

Tablo 15. Başvuru sırasındaki keton, HbA1c ve C peptit değerleri

Tip 1 DM	Ortalama	
	Keton	+3±0,9
HbA1c	% 12,6±2,3 (min: 5,41, max: 22,4)	
C peptit (ng/mL)	0,460±0,358	

Hafif DKA'ların HbA1c değeri % 12,7±2,4, orta DKA'ların HbA1c değeri % 12,3±2,3, ağır DKA'ların HbA1c değeri % 12,7±1,9 idi. DKA derecesi ile HbA1c karşılaştırıldığında, p=0,499 olup istatistiksel bir anlam görülmedi.

Hafif DKA'ların C peptit değeri 0,57±0,40 ng/mL; orta DKA'ların C peptit değeri 0,41±0,29 ng/mL; ağır DKA'ların C peptit değeri 0,29±0,21 ng/mL idi. Ancak C peptit değeri ile DKA derecesi karşılaştırıldığında p=0,000 olması nedeniyle değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için post Hoc testi yapıldı. Hafif DKA'lardaki C peptit değerinin diğer gruplardaki C peptit değerlerinden belirgin yüksek olması ve orta ve ağır DKA'lardaki C peptit değerlerinin birbirine yakın şekilde düşük olması nedeniyle; hafif ve orta DKA ile hafif ve ağır DKA'lardaki C peptit değerleri arasında p<0,05 olup, istatistiksel olarak fark görüldü. DKA derecesi ne kadar ağırsa, C peptit değerinin de anlamlı olarak düştüğü görüldü.

Tablo 16. Başvuru sırasındaki HbA1c ve C peptit değerlerinin DKA dereceleriyle karşılaştırılması

	HbA1c (%)	C peptit (ng/mL)
Hafif DKA (1)	12,7±2,4	0,57±0,40
Orta DKA (2)	12,3±2,3	0,41±0,29
Ağır DKA (3)	12,7±1,9	0,29±0,21
p	0,499	0,000
Post Hoc Testi	1-2	0,023
	1-3	0,000
	2-3	0,059

Yeni ve eski tanıli DKA'larda DM otoantikörlerinden ICA otoantikörü toplamda 196 hastada bakılmış olup, 62 (% 31,6)'sinde pozitif bulundu. Yeni tanılıların % 31,8'inde, eski tanılıların % 30,4'ünde pozitifliği. Her iki grup ICA otoantikör pozitifliği açısından karşılaştırıldığında p>0,05 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,895).

Anti-GAD otoantikörü, toplamda 179 hastada bakıldı. Yeni tanılıların % 37,7'sinde, eski tanılıların % 45'inde pozitifliği. Anti-GAD otoantikörü pozitifliği açısından her iki grup karşılaştırıldı, istatistiksel bir anlam bulunmadı (p=0,529).

Tablo 17. Başyuru sırasındaki ICA otoantikor pozitifliği oranı ve yeni/eski tanılılarla karşılaştırılması

ICA;	Yeni tanı	Eski tanı	Toplam	p
Negatif	118 (% 88,1) % 68,2	16 (% 11,9) % 69,6	134 (% 100) % 68,4	0.895
Pozitif	55 (% 88,7) % 31,8	7 (% 11,3) % 30,4	62 (% 100) % 31,6	
Toplam	173(88,3) % 100	23 (% 11,7) % 100	196 (100) % 100	

Tablo 18. Başyuru sırasındaki Anti-GAD otoantikor pozitifliği oranı ve yeni/eski tanılılarla karşılaştırılması

Anti-GAD;	Yeni tanı	Eski tanı	Toplam	p
Negatif	99 (% 90) % 62,3	11 (% 10) % 55	110 (% 100) % 61,5	0,529
Pozitif	60 (% 87) % 37,7	9 (% 13) % 45	69 (% 100) % 38,5	
Toplam	159 (% 88,8) % 100	20 (% 11,2) % 100	179 (100) % 100	

DM'ye eşlik edebilecek otoimmün tiroit hastalıkları açısından bakılan antimikrozomal antikor, toplamda 198 hastada bakıldı, 20 (% 10,1)'sinde pozitif bulundu. Yeni tanılıların % 7,7'sinde, eski tanılıların % 24,1'inde pozitif. Her iki grup antimikrozomal antikor pozitifliği açısından kıyaslandığında $p < 0,05$ olup, istatistiksel olarak anlam bulundu ($p=0,007$).

Anti-tiroglobulin antikor, toplamda 198 hastada bakılmış olup, 13 (% 6,6)'ünde pozitif bulundu. Yeni tanılıların % 3,6'sında, eski tanılıların % 23,3'ünde pozitif. Her iki grup anti-tiroglobulin antikor pozitifliği açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel bir anlam bulundu ($p=0,000$).

Tablo 19. Başyuru sırasındaki anti-mikrozomal ab oranı ve yeni/eski tanılılarla karşılaştırılması

Anti-mikrozomal ab;	Yeni tanı	Eski tanı	Toplam	p
Negatif	156 (% 87,6) % 92,3	22 (% 12,4) % 75,9	178 (% 100) % 89,9	0,007
Pozitif	13 (% 65) % 7,7	7 (% 35) % 24,1	20 (% 100) % 10,1	
Toplam	169 (% 85,4) % 100	29 (% 14,6) % 100	198 (100) % 100	

Tablo 20. Başvuru sırasındaki anti-tiroglobulin ab oranı ve yeni/eski tanımlarla karşılaştırılması

Anti-tiroglobulin ab;	Yeni tanı	Eski tanı	Toplam	p
Negatif	162 (% 87,6) % 96,4	23 (% 12,4) % 76,7	185 (% 100) % 93,4	0,000
Pozitif	6 (% 46,2) % 3,6	7 (% 53,8) % 23,3	13 (% 100) % 6,6	
Toplam	168 (% 84,8) % 100	30 (% 15,2) % 100	198 (100) % 100	

DM'ye eşlik edebilecek Çölyak hastalığı açısından bakılan antikorlardan anti-endomisyum antikor (anti-EMA), toplamda 187 hastada bakılmış olup, 16 (% 8,6)'sında pozitif bulundu. Yeni tanılıların % 7,5'inde, eski tanılıların % 14,3'ünde pozitif idi. Her iki grup anti-endomisyum antikor pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir anlam bulunmadı ($p=0,240$).

Anti-doku transglutaminaz antikor, toplamda 198 hastada bakılmış olup, 14 (% 7,1)'ünde pozitif idi. Yeni tanılıların % 5,9'unda, eski tanılıların % 13,8'inde pozitif idi. Her iki grup anti-doku transglutaminaz antikor pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlam bulunmadı ($p=0,130$).

Anti-gliadin A antikor, 102 hastada bakılmış olup, 7 (% 6,9)'sinde pozitif bulundu. Yeni tanılıların % 3,6'sında, eski tanılıların % 21,1'inde pozitif idi. Her iki grup anti-gliadin A antikor pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir anlam bulundu ($p=0,022$).

Anti-gliadin G antikor, 101 hastada bakılmış olup, 15 (14,9)'inde pozitif bulundu. Yeni tanılıların % 14,6'sında, eski tanılıların % 15,8'inde pozitif idi. Her iki grup anti-gliadin G antikor pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir anlam bulunmadı ($p>0,999$).

Tablo 21. Başvuru sırasındaki anti-endomisyum ab oranı ve yeni/eski tanımlarla karşılaştırılması

Anti-EMA;	Yeni tanı	Eski tanı	Toplam	p
Negatif	147 (% 86) % 92,5	24 (% 14) % 85,7	171 (% 100) % 91,4	0,240
Pozitif	12 (% 75) % 7,5	4 (% 25) % 14,3	16 (% 100) % 8,6	
Toplam	159 (% 85) % 100	28 (% 15) % 100	187 (100) % 100	

Tablo 22. Başvuru sırasındaki anti-dokutransglutaminaz ab oranı ve yeni/eski tanımlarla karşılaştırılması

Anti-tTG ab;	Yeni tanı	Eski tanı	Toplam	p
Negatif	159 (% 86,4)	25 (% 13,6)	184 (% 100)	0,130
	% 94,1	% 86,2	% 92,9	
Pozitif	10 (% 71,4)	4 (% 28,6)	14 (% 100)	
	% 5,9	% 13,8	% 7,1	
Toplam	169 (% 85,4)	29 (% 14,6)	198 (100)	
	% 100	% 100	% 100	

Tablo 23. Başvuru sırasındaki anti-gliadin A ab oranı ve yeni/eski tanımlarla karşılaştırılması

Anti-gliadin A ab;	Yeni tanı	Eski tanı	Toplam	p
Negatif	80 (% 84,2)	15 (% 15,8)	95 (% 100)	0,022
	% 96,4	% 78,9	% 93,1	
Pozitif	3 (% 42,9)	4 (% 57,1)	7 (% 100)	
	% 3,6	% 21,1	% 6,9	
Toplam	83 (% 81,4)	19 (% 18,6)	102 (100)	
	% 100	% 100	% 100	

Tablo 24. Başvuru sırasındaki anti-gliadin G ab oranı ve yeni/eski tanımlarla karşılaştırılması

Anti-gliadin G ab;	Yeni tanı	Eski tanı	Toplam	p
Negatif	70 (% 81,4)	16 (% 18,6)	86 (% 100)	>0,999
	% 85,4	% 84,2	% 85,1	
Pozitif	12 (% 80)	3 (% 20)	15 (% 100)	
	% 14,6	% 15,8	% 14,9	
Toplam	82 (% 81,2)	19 (% 18,8)	101 (100)	
	% 100	% 100	% 100	

Hastaların başvurudaki bilinç durumları bilinç açık, letarji, stupor, koma olacak şekilde 4 grupta kategorize edildi. Hafif DKA olan 108 (% 47,8) hastanın 104 (% 96,3)'ünün bilinci açık, 4 (% 3,7)'ünün bilinci letarjikti. Orta DKA olan 63 (% 27,9) hastanın 58 (% 92,1)'inin bilinci açık, 5 (% 7,9)'ünün bilinci letarjikti. Ağır DKA olan 55 (% 24,3) hastanın 46 (% 83,6)'sinin bilinci açık, 7 (% 12,7)'sinin bilinci stuporda, 2 (% 3,6)'sinin bilinci kapalı yani komadaydı. Stupor ve komada olan toplam 9 hastanın % 100'ü ağır DKA ile başvurmuştu. DKA dereceleriyle bilinç durumları karşılaştırıldığında p=0,000 olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 25. Başyuru sırasındaki bilinç durumunun DKA dereceleri ile karşılaştırılması

		DKA derecesi			Toplam	p
		Hafif	Orta	Ağır		
Bilinç durumu	Bilinç açık	N (%)	104 (% 96,3)	58 (% 92,1)	46 (% 83,6)	208 (% 92)
		%	% 50,0	% 27,9	% 22,1	% 100
	Letarji	N (%)	4 (% 3,7)	5 (% 7,9)	0 (% 0)	9 (% 4)
		%	% 44,4	% 55,6	% 0	% 100
	Stupor	N (%)	0 (% 0)	0 (% 0)	7 (% 12,7)	7 (% 3,1)
		%	% 0	% 0	% 100	% 100
	Koma	N (%)	0 (% 0)	0 (% 0)	2 (% 3,6)	2 (% 0,9)
		%	% 0	% 0	% 100	% 100
	Toplam	N (%)	108 (% 100)	63 (% 100)	55 (% 100)	226 (% 100)
		%	% 47,8	% 27,9	% 24,3	% 100

Hastanede kalış süreleri kızlarda toplamda $220\pm90,8$ saat, erkeklerde $217\pm88,8$ saat idi. Her iki cinsiyet kıyaslandığında $p=0,798$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yeni tanılıların hastanede kalış süresi $226,3\pm89,3$ saat, eski tanılıların hastanede kalış süresi ise $173,7\pm78$ saat idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Tablo 26. Hastanede kalış sürelerinin cinsiyet ve tanı gruplarıyla karşılaştırılması

	Hastanede kalış süresi (saat)	Minimum	Maksimum	N	p
Kız	$220\pm90,8$	84	528	104	0,798
Erkek	$217\pm88,8$	36	576	122	
Yeni tanı	$226,3\pm89,3$	82	576	192	0,001
Eski tanı	$173,7\pm78$	36	360	34	

Hafif DKA'ların hastanede kalış süresi $210,5\pm90,2$ saat, orta DKA'ların hastanede kalış süresi $204,8\pm77,6$ saat, ağır DKA'ların hastanede kalış süresi ise $249,4\pm95,1$ saat idi. Tüm tip 1 DM'lerin hastanede toplam kalış süresi $218,4\pm89,5$ saat idi. Hastanede kalış süreleri ile DKA derecelerini kıyasladığımızda, $p<0,05$ bulunup, Post Hoc testi ile değişkenler arası p değerleri incelendi. Hafif ve orta DKA (1-2) arasında $p>0,05$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlam bulunmadı ancak, ağır DKA'ların hastanede kalış sürelerinin belirgin uzun olmasından dolayı hafif ve ağır DKA (1-3) ile orta ve ağır DKA (2-3) arasında $p<0,05$ olması nedeniyle istatistiksel anlam bulundu.

Tablo 27. Hastanede kalış sürelerinin DKA dereceleriyle karşılaştırılması

	N	Hastanede Kalış süresi (saat)			p
		Ortalama Kalış Süresi	Minimum	Maksimum	
Hafif DKA(1)	108	210,5±90,2	36	576	0,011
Orta DKA(2)	63	204,8±77,6	84	475	
Ağır DKA(3)	55	249,4±95,1	104	552	
Toplam	226	218,4±89,5	36	576	
Post Hoc Testi				1-2	0,910
(Tukey HSD)				1-3	0,023
				2-3	0,018

DKA kliniği ile en fazla başvuru Aralık ayında oldu. Mevsimlerden en fazla başvuru ise 77 (% 34,1) hasta ile kış mevsiminde olup bunların 66 (% 85,7)'si yeni tanı, 11 (% 14,3)'i eski tanı idi. 62 (% 27,4) hasta, sonbahar mevsiminde başvurmuş olup bunların 55 (% 88,7)'i yeni tanı, 7 (% 11,3)'si eski tanı idi. 48 (% 21,2) hasta, ilkbahar ayında başvurmuş olup, 39 (% 81,2)'u yeni tanı, 9 (% 18,8)'u eski tanı idi. Ve son olarak, 39 (% 17,3) hasta yaz mevsiminde başvurmuş olup, 32 (% 82,1)'si yeni tanı, 7 (% 17,9)'si eski tanı idi. Yeni ve eski tanıların mevsimlere göre başvuru yüzdeleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki yoktur ($p=0,684$).

Tablo 28. Başvuru mevsiminin tanı gruplarıyla karşılaştırılması

		Tanı grubu		Toplam	p
		Yeni tanı	Eski tanı		
Başvuru Mevsimi	İlkbahar	39 (81,2)	9 (% 18,8)	48 (% 21,2)	0,684
	Yaz	32 (% 82,1)	7 (% 17,9)	39 (% 17,3)	
	Sonbahar	55 (% 88,7)	7 (% 11,3)	62 (% 27,4)	
	Kış	66 (% 85,7)	11 (% 14,3)	77 (% 34,1)	

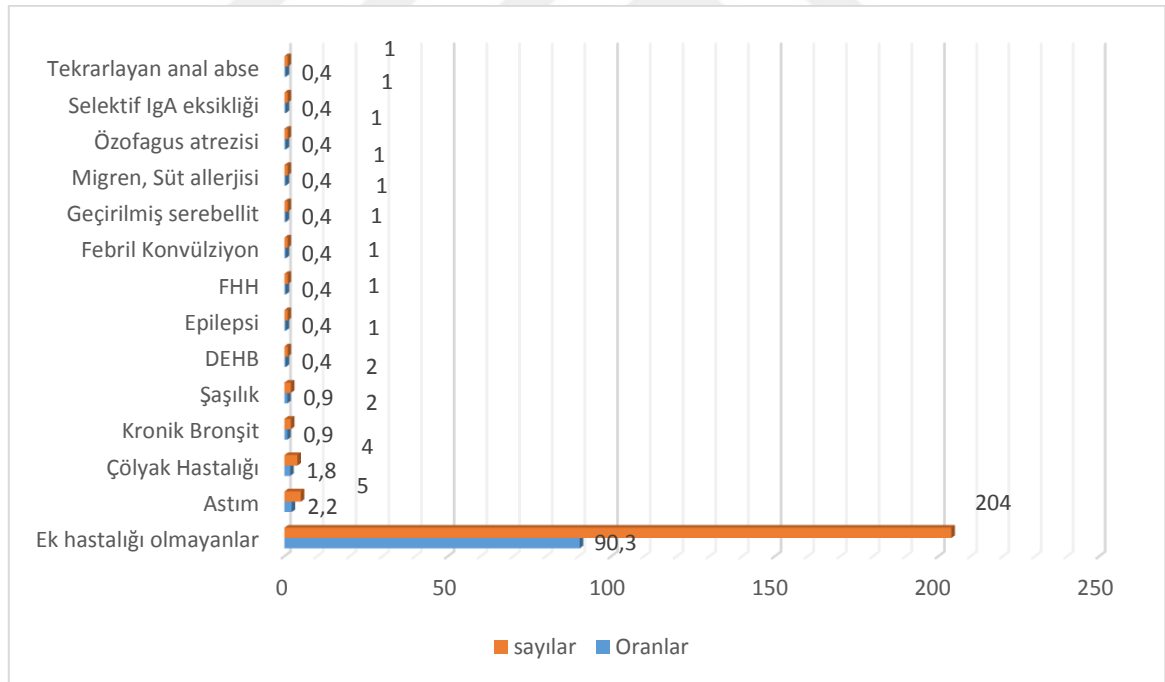
Subkutan insüline geçiş süreleri yeni tanı DKA'lılarda $20,4\pm 11,9$ saat, eski tanı DKA'lılarda $19,8\pm 13,7$ saat olarak saptanmıştır. Tüm tip 1 DM'lileri ele aldığımızda subkutan insüline geçiş süresi $20,3\pm 12,2$ saat idi. Yeni ve eski tanı DKA'lıların subkutan insüline geçiş sürelerini kıyasladığımızda $p=0,795$ olması nedeniyle istatistiksel anlamlı bulunmadı.

Kızlarda tedaviye başladıktan $19,7\pm 10,6$ saat sonra subkutan insüline geçildiği, erkeklerde ise geçiş süresinin $20,8\pm 13,4$ saat olduğu görüldü. Her iki cinsiyetin subkutan insüline geçiş süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,520$).

Tablo 29. Subkutan insüline geçiş süresinin cinsiyet ve tanı gruplarıyla karşılaştırılması

	Subkutan insüline geçiş süresi (saat)	Minimum	Maksimum	N	P
Yeni tanı	20,4±11,9	2	60	192	0,795
Eski tanı	19,8±13,7	4	68	34	
Toplam	20,3±12,2	2	68	226	
Kız	19,7±10,6	4	84	104	0,520
Erkek	20,8±13,4	2	68	122	

226 hastanın 204 (% 90,3)'ünde ek bir hastalık söz konusu değilken, 22 (% 9,7)'sinde tip 1 DM tanısı konulmadan önce bilinen bir ek hastalık mevcuttu. 5 (% 2,2) hastada astım, 4 (% 1,8) hastada çölyak, 2 (% 0,9) hastada kronik bronşit, 2 (% 0,9) hastada şaşılık, 1 (% 0,4) hastada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, 1 (% 0,4) hastada epilepsi, 1 (% 0,4) hastada familial hipomagnezematik hiperkalsiüri, 1 (% 0,4) hastada geçirilmiş febril konvülsiyon, 1 (% 0,4) hastada migren ve süt alerjisi beraberliği, 1 (% 0,4) hastada özofagus atrezisi, 1 (% 0,4) hastada selektif IgA eksikliği, 1 (% 0,4) hastada ise tekrarlayan anal abse mevcuttu.

**Şekil 4. DKA ile başvuran hastaların ek hastalık oranları**

Hastalar etyolojik açıdan incelendiğinde; 35 (% 15,5) hasta araya giren çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle DKA'ya girmişti. Bunların 25 (% 71,4)'i yeni tanı, 10 (% 28,6)'u eski tanıydı. 10 (% 4,4) eski tanı hastada insülin dozunun atlanması nedeniyle

DKA görülmüştü. Yeni tanılı olan 10 (4,4) hasta semptomlarının farkında olmadığı için, eski tanılı 3 (% 1,3) hasta ise diyetine uymadığı için DKA'ya girmişti. Eski tanılı olan 1 (% 0,4) hastanın DKA ile başvurma nedeni tıbbi hizmete ulaşmada zorluktu. Geriye kalan 167 (% 73,9) hastanın arşiv dosyasında belirli bir neden belirtilmemişti. Etyolojik açıdan yeni ve eski tanılı hastalar karşılaştırıldığında $p < 0,05$ olması üzerine istatistiksel açıdan fark bulundu ($p=0,000$).

Tablo 30. DKA etyolojilerinin tanı gruplarıyla karşılaştırılması

DKA etyolojisi		Tanı grubu		Toplam	p
		Yeni tanı	Eski tanı		
1.	n	25 (% 71,4)	10 (% 28,6)	35 (% 15,5)	0,000
2.	n	0	10 (% 100)	10 (% 4,4)	
3.	n	10 (% 100)	0	10 (% 4,4)	
4.	n	0	3 (% 100)	3 (% 1,3)	
5.	n	0	1 (% 100)	1 (% 0,4)	
6.	n	155 (% 92,8)	12 (% 7,2)	167 (% 100)	

1. Araya giren enfeksiyonlar, 2. İnsülin dozunu atlama, 3. Semptomların farkında olmama, 4. Diyet uymama, 5. Tıbbi hizmete ulaşmada zorluk, 6. Bilinmiyor

DKA kliniğiyle başvuran 226 hastanın yalnızca 3 (% 1,3)'ü insülin pompası kullanıyordu ve 8 (% 3,5)'inde beyin tomografisiyle tespit edilen aşikar beyin ödemi mevcuttu. Beyin ödemi saptanan bu 8 hastanın tamamı ağır DKA idi. DKA derecesi ve beyin ödemi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Tablo 31. Başvuru sırasındaki beyin ödeminin DKA dereceleriyle karşılaştırılması

Beyin ödemi;	Hafif DKA	Orta DKA	Ağır DKA	Toplam	p
Var	0 (% 0)	0 (% 0)	8 (% 14,5)	8 (% 3,5)	0,000
Yok	108 (% 100)	63 (% 100)	47 (% 85,5)	218 (% 96,5)	
Toplam	108 (% 47,8)	63 (% 27,9)	55 (% 24,3)	226 (% 100)	

Klinik Özellikler

Çok su içme şikayeti, 226 hastanın 168 (% 74,3)'ünde mevcuttu, 165 (% 98,2)'i yeni tanı, 3 (% 1,8)'ü eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 85,9, eski tanılılarda % 8,8'di.

Sık idrara çıkma şikayeti, 168 (% 74,3) hastada mevcuttu. 164 (% 97,6)'ü yeni tanı, 4 (% 2,4)'ü eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 85,4, eski tanılılar içinde % 11,8 idi.

Halsizlik 77 (% 34,1) hastada mevcuttu, 68 (% 88,3)'i yeni tanı, 9 (% 11,7)'u eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 35,4, eski tanılılarda % 26,5 idi.

Kilo kaybı 76 (% 33,6) hastada mevcuttu. Bunların 74 (% 97,4)'ü yeni tanı, 2 (% 2,6)'si eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 38,5, eski tanılılar içinde % 5,9 idi.

Kusma 65 (% 28,8) hastada mevcuttu, 46 (% 70,8)'si yeni tanı, 19 (% 29,2)'u eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 24, eski tanılılar içinde % 55,9 idi.

Karın ağrısı 51 (% 22,6) hastada mevcuttu, 39 (% 76,5)'u yeni tanı, 12 (% 23,5)'si eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 20,3, eski tanılılar içinde % 35,3 idi.

İştahsızlık 30 (% 13,3) hastada mevcuttu, 25 (% 83,3)'i yeni tanı, 5 (% 16,7)'i eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 13, eski tanılarda % 14,7 idi.

Mide bulantısı 25 (% 11,1) hastada mevcuttu, 18 (% 72)'i yeni tanı, 7 (% 28)'si eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 9,4, eski tanılarda % 20,6 idi.

Ateş şikayeti 23 (% 10,2) hastada mevcuttu, 14 (% 60,9)'ü yeni tanı, 9 (% 39,1)'u eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 7,3, eski tanılarda % 26,5 idi.

Ağız kuruluğu 23 (% 10,2) hastada mevcuttu, tamamı yeni tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 12 idi.

Gece altına kaçırma 19 (% 8,4) hastada mevcuttu ve tamamı yeni tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 9,9 idi.

Boğaz ağrısı 13 (% 5,8) hastada mevcuttu, bunların 11 (% 84,6)'i yeni tanı, 2 (% 15,4)'si eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 5,7, eski tanılılar içinde % 5,9 idi.

Uykuya meyil 12 (% 5,3) hastada mevcuttu. 10 (% 83,3)'u yeni tanı, 2 (% 16,7)'si eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 5,2, eski tanılılar içinde % 5,9 idi.

Hızlı nefes alıp verme 11 (% 4,9) hastada mevcuttu, bunların 9 (% 81,8)'u yeni tanı, 2 (% 18,2)'si eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 4,7, eski tanılarda % 5,9 idi.

Öksürük şikayeti 10 (% 4,4) hastada mevcuttu, bunların 4 (% 40)'ü yeni tanı, 6 (% 60)'si eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 2,1, eski tanılarda % 17,6 idi.

İştah artışı 9 (% 4) hastada mevcuttu, tamamı yeni tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 4,7 idi.

Nefes darlığı 8 (% 3,5) hastada mevcuttu, bunların 3 (% 37,5)'ü yeni tanı, 5 (% 62,5)'i eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 1,6, eski tanılarda % 14,7 idi.

İshal 4 (% 1,8) hastada mevcuttu, tamamı yeni tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 2,1 idi.

Baş dönmesi 3 (% 1,3) hastada mevcuttu, 2 (% 66,7)'si yeni tanı, 1 (% 33,3)'i eski tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 1, eski tanılarda % 2,9 idi.

Ağız kokusu ve burun akıntısı şikayetleri 3 (% 1,3)'er hastada mevcuttu. Tamamı yeni tanı idi. Yeni tanılılar içinde oranları % 1,6 idi.

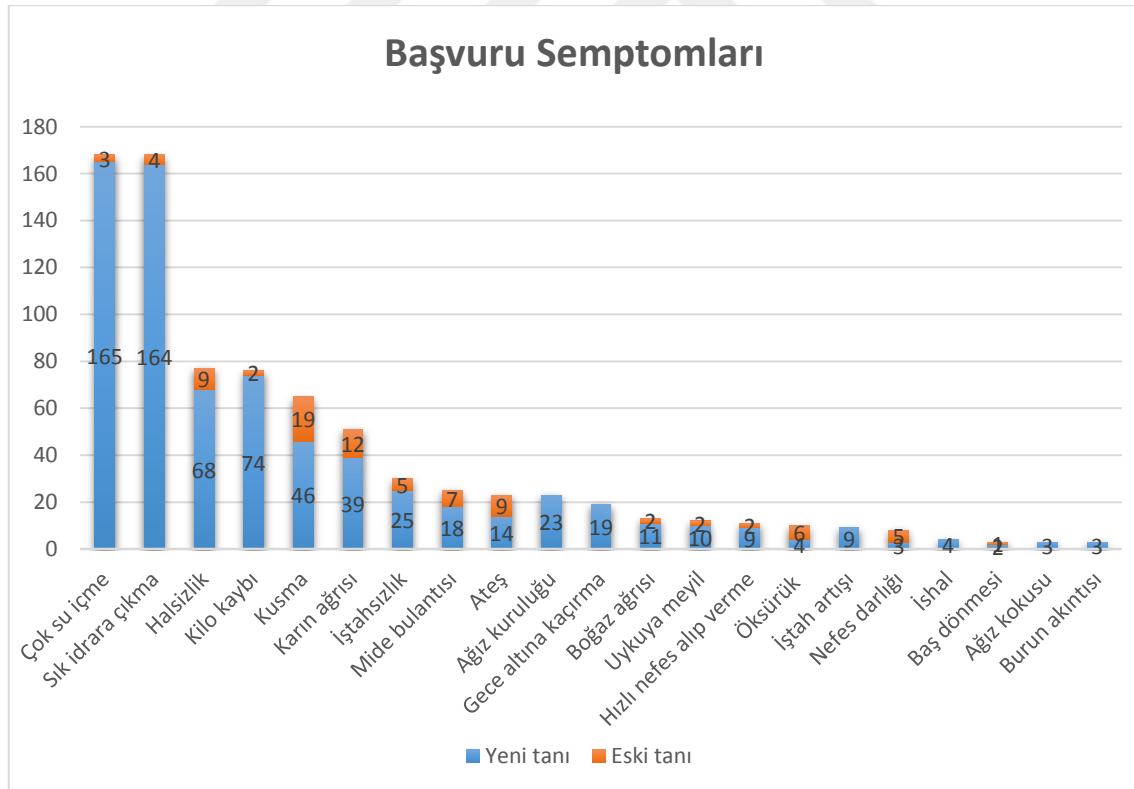
Kan glukozu yüksekliği 2 (% 0,9) hastada mevcuttu, ikisi de yeni tanıydı. Evde DM tanıli birey mevcudiyetinden dolayı bakılan kan glukozu yüksek olması nedeniyle başvurmuşlardı.

Baş ağrısı 2 (% 0,9) hastada mevcuttu. 2 hasta da yeni tanı idi. Yeni tanılılar içinde oran % 1 idi.

Çarpıntı ve balgam şikayetleri yalnızca 2 (% 0,9) hastada mevcuttu, her iki şikayetin de 1 (% 50)'i yeni tanı, 1 (% 50)'i eski tanı idi.

İdrar yaparken yanma, eklem ağrısı, bayılma, huzursuzluk, burun kanaması şikayetleri yalnızca 1'er (% 0,4) hastada mevcuttu ve bunların da hepsi yeni tanı idi.

Burun tıkanıklığı yalnızca 1 (% 0,4) hastada mevcut olup, bu da eski tanıydı.



Şekil 5. Başvuru semptomlarının tanı gruplarına göre oranları

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, 2009 - 2019 yılları arasındaki Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğine müracaat edip DKA tanısı alan, 1-18 yaş arasındaki hastalarda retrospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya toplam 226 hasta dahil edildi.

Tüm başvurular içinde kız olgular % 46, erkek olgular % 54 oranında saptanmış olup, yeni ve eski tanılar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Vicinanza ve ark. tarafından 532 olgunun incelendiği çalışmada da istatistiksel bir fark saptanmayıp, olguların % 49'i kız, % 51'si erkekti.¹⁰³ Ülkemizde yapılmış benzer çalışmalar mevcut olup, Demirbilek ve ark.¹⁰⁴ ile Gül ve ark.¹⁰⁵'nin yaptığı çalışmalarda kızların sayısı erkeklerden fazla olmasına rağmen cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde de bizim çalışmamızla benzer çalışmalar olduğu gibi benzer olmayan çalışmalar da mevcuttur. Razavi ve ark.'nin,¹⁰⁶ Rodacki ve ark.'nin¹⁰⁷ ve Adnan ve ark.'nin¹⁰⁸ yaptığı çalışmalarda, sayıca kızlarda daha fazla DKA görülmesine rağmen, cinsiyetler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Neu ve ark. yaptığı 2121 hastanın retrospektif incelendiği çalışmada ise, DKA kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmüştür (p=0,0079).¹⁰⁹ Çalışmamızda 226 hastanın 29'u (% 41 kız, % 59 erkek) birden fazla DKA atağıyla başvurmuştu. 21 (% 9,2) tanesi 2 defa, 6 (% 2,6) tanesi 3 defa, 1 (% 0,4) tanesi 5 defa ve 1 (0,4) tanesi 6 defa başvurmuştu. Tekrarlayan DKA'yi biz erkeklerde fazla görmüş olmamıza rağmen, kızlarda daha fazla görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır.¹¹⁰⁻¹¹³ Tekrarlayan DKA ataklarının risk faktörleri; erken yaşta tanı, düşük sosyoekonomik koşullar, öncesinde geçirilmiş DKA atakları, kötü metabolik kontrol, kız cinsiyet (peripubertal ve adolesan), yeme bozukluğunu da içeren psikiyatrik bozukluklar, tıbbi desteğe ulaşmada zorluk, insülin pompası varlığıdır.^{112,114}

Bizim çalışmamıza dahil edilen 226 hastanın yaş ortalaması 9,4±4,1 yıl idi. Literatürde çok sayıda benzer çalışma olup, başvuru yaşları 7±3,1 ile 9,6±4,4 yıl arasında saptanmıştır.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Çalışmamızda yeni tanılıların ortalama yaşı 9,2±4,2 yıl, eski tanılıların ortalama yaşı 10,8±3,9 yıl idi. En sık başvuru 9,9 yaşta olmuştu. Yeni tanılılar, eski tanılılardan daha erken yaşta başvurmuş olup, bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,044). Burcul ve ark.'nin çalışmasında ise yeni tanılıların yaş ortalaması 9,9±4,8 yıl, eski tanılıların yaş ortalaması ise 9±5,6 yıl idi. Ancak onlar tanı

grubuna göre yaşı karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır.¹¹⁹ Yine bizim çalışmamızla benzer olarak Bui ve ark.'nın yaptığı çalışmada yeni tanılıların ortalama başvuru yaşı $7,8\pm 4,9$ yıl, eski tanılıların ortalama yaşı $14\pm 2,6$ yıl idi.¹¹⁰ Çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızdaki tüm hastaların boy SDS'si $-0,1\pm 1,1$ olup, ağırlık SDS'si $-0,7\pm 1,3$ idi. Yeni tanı DKA'ların boy SDS'si $-0,1\pm 1,1$, eski tanılıların ise $-0,7\pm 1,1$ idi. Yeni tanılıların ağırlık SDS'si $-0,6\pm 1,3$, eski tanılıların ise ağırlık SDS'si $-1,1\pm 1,1$ idi. Eski ve yeni tanılıların boy SDS ve ağırlık SDS leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Brown ve ark. tarafından yapılan çalışmada başvuru sırasındaki ortalama boy SDS $0,35\pm 1$, çalışma sonunda kaydettikleri ortalama boy SDS $-0,06\pm 1,1$ idi.¹²⁰ Tillman ve ark. tarafından yapılan çalışmada diyabet süresinin boy SDS ile anlamlı ilişkisi olduğu saptandı.¹²¹ Boy SDS değerlerinin eski tanılılarda daha düşük olması hastaların metabolik kontrollerinin iyi olmamasıyla ilişkili olabilir.

Bizim çalışmamızda en fazla başvuru % 34,1 ile kış mevsiminde olmuştur. Aylardan ise en fazla Aralık ayında DKA ile başvuru görülmüştür. Sırasıyla mevsimlere göre başvuru sıklıkları % 27,4 ile sonbahar, % 21,2 ile ilkbahar, % 17,3 ile yaz mevsiminde olmuştur. Yeni ve eski tanılıların mevsimlere göre başvuru yüzdeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,684$). Fernandez ve ark.'nın¹²² yaptığı çalışmada görülme sıklığı ve mevsimler arasında ilişki bulunamazken; Soltesz ve ark.'nın yaptığı çalışmada¹²³ özellikle kış mevsiminde başvurdukları gözlenmiştir. Yine aynı şekilde literatürde, kış mevsiminde başvuru sıklığında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{113,124-126} T1DM'nin sıklıkla soğuk mevsimlerde görüldüğü kabul edilmektedir, çünkü viral enfeksiyonlardaki artışa bağlı olarak adacık hücrelerde hasar oluşmaktadır.^{127,128} Dahlquist ve ark.'nın yaptığı çalışmada, kış aylarında daha sık görülen viral enfeksiyonlarla T1DM'nin ortaya çıkış süresi arasında doğrudan ilişki olduğu saptanmıştır.¹²⁹

Çalışmamızda DKA kliniğiyle başvuran yeni tip 1 DM tanısı konulan 192 hastada en sık başvuru semptomu % 85,9 çok su içme, % 85,4 sık idrara çıkma, % 38,5 kilo kaybı, % 35,4 halsizlik iken, eski tanı tip 1 DM'li 34 hastada en sık başvuru semptomu % 55,9 kusma, % 35,3 karın ağrısı, % 26,5 halsizlik, % 26,5 ateş idi. Levy-Marchal ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, DKA ile başvuran 440 yeni tanı tip 1 DM'li olgu incelenmiş, en sık başvuru şikayetleri sık idrara çıkma (% 96), kilo kaybı

(% 61), halsizlik (% 52) olarak bulunmuştur.¹³⁰ Literatürdeki çok sayıdaki çalışmalarda da DKA ile başvuran yeni tanı tip 1 DM'lilerde en sık görülen semptomlar; çok su içme, sık idrar çıkma, kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısıdır.¹³¹⁻¹³⁵ Çalışmamızdaki veriler literatür ile uyumlu olarak yeni tanı tip 1 DM grubunda, en sık semptomlar çok su içme ve sık idrara çıkma olarak bulunmuştur. Ebeveynlerin bu semptomların tip 1 DM bulguları olabileceği yönünde eğitilmesi doktora başvuru süresinin kısaltılması ve birinci basamak hekimlerine DM farkındalığının artırılması ile DKA gelişim riskinin azaltılabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda ortalama diyabet semptom süresi tüm tip 1 DM tanılılarda ortalama $17,3 \pm 22,2$ gün olmakla birlikte, yeni tanılılarda $19,5 \pm 23,3$ gün, eski tanılılarda $5,4 \pm 6,4$ gündü. Yeni tanılılar, eski tanılılardan daha uzun süren semptom süresine sahip olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$) Bizim çalışmamızda medyan semptom süresi yeni tanılılarda 10 gün, eski tanılılarda 2 gün idi. Bui ve ark. tarafından 630 DKA atağının incelendiği bir çalışmada, yeni tanılılarda medyan semptom süresi 14 gün; eski tanılılarda ise 1 günün altında bulunmuştur.¹¹⁰ Literatürdeki çeşitli çalışmalara göre yeni tanılıların semptom süresi, eski tanılılara göre daha uzun saptanmıştır.^{103,133,135-138} Çalışmamızda, yeni tanı tip 1 DM ve eski tanı tip 1 DM grubundaki semptom süreleri literatürle uyumlu bulunmuştur. Yeni tanı tip 1 DM grubunda, semptomların yanlış yorumlanması; örneğin poliürinin idrar yolu enfeksiyonu, kusmaull solunumunun da solunum yolu enfeksiyonu olarak yorumlanması tanıda gecikmeye neden olabilmektedir.⁹¹ Eski tanı tip 1 DM grubunda ise; bazal beta hücre fonksiyonlarının olmaması, ayrıca hastalık ile ilgili ailenin ve hastanın eğitilmesi nedeniyle semptomlar başladığında hastaneye başvurulması, semptom süresinin kısalması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, çeşitli kampanyalar düzenlenip, başlangıçta diğer akut hastalıklardan ayırt edilemeyecek erken diyabet semptomlarının bilincinin yaygınlaştırılması gerekmektedir. Eğitim kampanyaları sayesinde, beş yaş üzerindeki DKA insidansında belirgin düşüş elde etmek mümkündür.^{139,140}

Çalışmamızda başvuran hastaların DKA dereceleri, ISPAD 2018 verilerine göre derecelendirildi. Hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 grupta değerlendirilen hastaların % 47,8'i hafif, % 27,9'u orta ve % 24,3'ü ağır DKA idi. Cinsiyetler ile DKA dereceleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (0,614). Adnan ve ark.'nin yaptığı bir

çalışmada, % 35,1'i hafif DKA, % 32,5'i orta DKA ve % 32,5'i ağır DKA idi. DKA riski açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamasına rağmen, kızlarda DKA'nın daha ağır görüldüğü saptandı ($p=0,04$).¹⁰⁸ Yordam ve ark. tarafından yapılan çalışmada % 7 hafif, % 75 orta, % 18 ağır DKA saptandı.¹⁴¹ Demirbilek ve ark. tarafından yapılan çalışmada % 7,4 hafif, % 29,6 orta, % 63 ağır DKA saptandı.¹⁰⁴ George ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada % 8 hafif, % 41 orta ve % 51 ağır DKA saptandı.¹⁴² Çalışmamızda hafif DKA'lar daha fazla sayıda olmasına rağmen, literatürde orta ve ağır DKA'lar çoğunlukta idi.

Diyabetik hastalarda glikolize hemoglobin (HbA1c) tedavi başarısının izleminde kullanılan bir parametredir. Yaklaşık olarak son 3 aylık ortalama kan glukoz değerini yansıtmakta olup, plazma glukoz konsantrasyonu ne kadar yüksekse toplam hemoglobinin yüzdesi olarak ifade edilen HbA1c değeri de o kadar yükselmektedir.¹¹ Literatürde T1DM'li çocuklarda hedeflenen HbA1c değerleri ile ilgili farklı görüşler olmakla birlikte, 18 yaş altı bireylerde HbA1c'nin % 7,5'in altında tutulması önerilmektedir.^{143,144} HbA1c'nin % 10 ve üzerinde olması ise hastanın kötü glisemik kontrollü olduğunu göstermektedir.¹¹ Çalışmamızdaki olguların ortalama HbA1c değeri % $12,6\pm 2,3$ olarak saptandı. HbA1c değerinin DKA derecesi ile anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü ($p=0,499$). Wood ve ark. tarafından yapılan pediatrik 13316 olguluk çalışmanın % 73'ünde HbA1c değerlerinin % 7,5'un üzerinde olduğu saptanmıştır.¹⁴⁵ Literatürde benzer şekilde ortalama HbA1c değerinin yüksek bulunduğu çok sayıda çalışma mevcuttur.^{105,146,147} Hanas ve ark.'nın yaptığı çalışmada tekrarlayan ataklarla başvuran olguların ortalama HbA1c değerinin, bir kez başvuranlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla % $11,5\pm 2,3$, % $9,9\pm 1,9$, $p=0,004$).¹⁴⁷ Vicinanza ve ark.'nın yaptığı çalışmada DKA ile başvuran hastaların HbA1c değerleri ortalama % 11,8 idi ve DKA olmadan başvuran olguların ortalama HbA1c değeri % 11 olup, aralarında istatistiksel bir fark vardı ($p<0,0001$).¹⁰³

Çalışmamızda hafif DKA'ların C peptit değeri $0,57\pm 0,40$ ng/mL; orta DKA'ların C peptit değeri $0,41\pm 0,29$ ng/mL; ağır DKA'ların C peptit değeri $0,29\pm 0,21$ ng/mL idi. Hafif DKA'lardaki C peptit değerinin diğer gruplardaki C peptit değerlerinden belirgin yüksek olması ve orta ve ağır DKA'lardaki C peptit değerlerinin birbirine yakın şekilde düşük olması nedeniyle; hafif ve orta DKA ile hafif ve ağır DKA'lardaki C peptit değerleri istatistiksel olarak anlamlı görüldü. DKA derecesi ne kadar ağırsa, C peptit

değerinin de anlamlı olarak düştüğü görüldü. Vicinanza ve ark.'nın yaptığı çalışmada DKA ile başvuran hastaların ortalama C peptit değerleri, DKA ile başvurmayanlara göre anlamlı şekilde düşük idi (sırasıyla 0,2 ng/mL, 0,4 ng/mL, $p < 0,0001$).¹⁰³ Lee ve ark.'nin yaptığı çalışmada DKA grubunun C peptit düzeylerinin DKA olmayan grubunkinden daha düşük olduğu saptanmıştır.¹⁴⁸

Çalışmamızda başvuru sırasındaki kan glukozu, tüm tip 1 DM'lilerde ortalama 504,1±166,6 mg/dL olup literatürle uyumlu idi.^{109,113,141,149} Çalışmamızdaki başvuru sırasındaki kan glukozu ile yeni-eski tanılılar ve DKA dereceleri kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Yine benzer şekilde, Sottosanti ve ark. tarafından yapılan çalışmada hafif-orta DKA'luların ortalama kan glukozu 578 mg/dL, ağır DKA'luların ortalama kan glukozu 643 mg/dL idi. DKA dereceleri ile kan glukozu arasında anlamlı fark saptanmadı.¹⁵⁰ George ve ark. tarafından yapılan çalışmada da kan glukozu DKA derecelerine göre sınıflandırıldığında benzer düzeylerdeydi.¹⁴² Vicinanza ve ark.'nin yaptığı çalışmada DKA ile başvuran hastaların, DKA olmadan başvuran hastalara göre kan glukozları anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla 540 mg/dL, 478 mg/dL, $p=0,001$).¹⁰³

Çalışmamızda tüm tip 1 DM'lerin hastanede kalış süresi 218,4±89,5 saat idi. Literatürdeki çalışmalara kıyasla bu süre bizim çalışmamızda belirgin şekilde daha uzundu.^{150,151} Çalışmamızda ağır DKA'ların hastanede kalış sürelerinin belirgin uzun olmasından dolayı hafif ve ağır DKA ile orta ve ağır DKA arasında istatistiksel fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızla benzer olarak, George ve ark. tarafından yapılan çalışmada orta ve ağır DKA'lular hafif DKA'lulara göre hastanede daha uzun süre kalmışlardır.¹⁴² Literatürde bizim çalışmamızla benzer olmayan, DKA derecesi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı fark saptanmayan çalışmalar da vardır.^{108,150} Çalışmamızda yeni tanıların hastanede kalış süresi 226,3±89,3 saat idi, eski tanıların hastanede kalış süresi ise 173,7±78 saat idi. Yeni tanılar, eski tanılardan daha uzun hastanede kalış sürelerine sahipti ($p=0,001$). Eski tanılıların DKA açısından öncesinde eğitim almış olmaları ve ailelerin bu konuda eğitilmiş ve deneyimli olmaları yeni tanılılara göre hastanede daha kısa süre kalmalarını açıklayabilir. Bizim çalışmamızda hafif ve orta DKA'lular literatürdekilere göre daha uzun süre hastanede kalmış olmakla birlikte,^{108,142} ağır DKA'luların kalış süreleri literatürle uyumlu bulunmuştur. Hastanede

kalış süreleri DKA derecesine ek olarak, aile eğitimi, diyabetik beslenme eğitimi ve insülin dozu eğitimi gibi nedenlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Diyabet tanısını kesinleştirmede zorunluluk ihtiva etmese de belli ölçüde otoantikör testlerinden faydalanılabilir. Yeni tanı konulan tip 1 DM'li hastalarda % 80-90 oranında adacık hücrelerine karşı otoantikörlerin saptanması, hastalığın patofizyolojisindeki otoimmünitenin belirteçidir.¹⁵² P. Cinaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu vakaların % 95'inde en az bir otoantikör pozitif bulunmuştur.¹⁵³ Çalışmamızda tip 1 DM ile ilişkili olan ICA, anti-GAD otoantikörlerinin pozitifliği sırasıyla % 31,6, % 38,5 saptanmıştır. Gül ve ark. tarafından yapılan çalışmada IAA antikoru % 41,6 pozitif, ICA antikoru pozitifliği % 42,5 oranında pozitif saptanmıştır.¹⁰⁵ Karjaleinen ve ark. tarafından yapılan çalışmada IAA % 34,7, ICA % 76,1 oranında pozitif idi.¹⁵⁴ Çalışmamızda tip 1 DM'ye eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklarda görülen anti-endomisyum ve anti-doku transglutaminaz otoantikörleri açısından yeni ve eski tanılılar arasında anlamlı bir fark yoktu. Anti-mikrozomal antikör ve anti-tiroglobulin antikörleri her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,007, p=0,000). Adnan ve ark.'nin yaptığı çalışmada DKA tanısı sırasında tiroid, gliadin, endomisyum ve doku transglutaminaz antikörlerinden hiç biri pozitif saptanmadı.¹⁰⁸ Otoantikör pozitifliği açısından daha büyük çaplı çok sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda sodyum tüm tip 1 DM'lilerde $132,4 \pm 4,9$ mmol/L, yeni tanılılarda $132,3 \pm 5$ mmol/L, eski tanılılarda $133,1 \pm 4,3$ mmol/L idi (P=0,347). Potasyum, tüm tip 1 DM'lilerde $4,1 \pm 0,7$ mmol/L, yeni tanılılarda $4,1 \pm 0,7$ mmol/L, eski tanılılarda $4,3 \pm 0,6$ mmol/L idi (p=0,06). Literatürde benzer şekilde Burcul ve ark. yaptıkları çalışmada sodyum ve potasyum değerlerini yeni ve eski tanılılarla kıyasladıklarında anlamlı fark bulmamışlardır.¹¹⁹ Çalışmamızda DKA derecesi ile sodyum, potasyum değerleri arasında da istatistiksel bir fark yoktu (sırasıyla p=0,265, p=0,677). Sodyum değerleri literatürle karşılaştırılınca bizim çalışmamızda genele göre yüksek bulunmuş olup, potasyum değerleri literatürdekilerle benzerdi.^{142,151}

Çalışmamızda her bir başvuru kan gazı değeri eski ve yeni tanılılarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. George ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kan gazı pH değeri DKA dereceleriyle karşılaştırılmış olup, hafif DKA'larda ortalama pH 7,27, orta DKA'larda ortalama pH 7,19, ağır DKA'larda

ortalama pH 7,04 olup, bizim çalışmamızla benzer değerlerdeydi. Yine aynı çalışmada bikarbonat değerleri hafif DKA'larda ortalama 16 mmol/L, orta DKA'larda 10,3 mmol/L, ağır DKA'larda 7,4 mmol/L idi.¹⁴²

Hastaların başvuruındaki bilinç durumları bilinç açık, letarji, stupor, koma olacak şekilde 4 grupta kategorize edildi. Stupor ve komada olan toplam 9 hastanın % 100'ü ağır DKA ile başvurmuştu. DKA dereceleriyle bilinç durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,000). Yine literatürde benzer şekilde DKA derecesi ile bilinç durumunun korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{141,142} Burcul ve ark.¹¹⁹ ile Lopes ve ark.¹⁵⁵'nin çalışmasında ise yeni ve eski tanılılar bilinç bozukluğu açısından karşılaştırılmış olup, anlamlı fark saptanmamıştır. Soto-Rivera ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 686 DKA'lı hastanın % 14'ünde bilinç bozukluğu mevcuttu. Bilinci açık olan DKA'lılarla karşılaştırıldıklarında bilinç bozukluğu olan hastaların yaşlarının anlamlı olarak daha küçük oldukları (p=0,007), DKA derecelerinin daha ağır oldukları (p=<0,001) ve hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu (p=0,002) saptanmıştır.¹⁵⁶ DKA derecesi ağırlaştıkça, bilinç bozukluğu riski artmaktadır.

Bizim çalışmamızda hastaların % 3,5'inde, beyin tomografisiyle tespit edilen aşikar beyin ödemi mevcuttu. Bu 8 hastanın tamamı ağır DKA olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000). George ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 1361 hastanın % 0,9'unda aşikar beyin ödemi mevcuttu.¹⁴² Burcul ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların % 2,4'ünde beyin ödemi mevcuttu ve tamamı yeni tanılıydı.¹¹⁹ Lopes ve ark. çalışmasında, olguların % 5,7'sine beyin ödemi tedavisi vermişlerdir, ancak yeni ve eski tanılılarda beyin ödemi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,99).¹⁵⁵ Literatürde dünyadaki beyin ödemi insidansı % 0,5-1 olarak gösterilmiş olup,¹⁵⁷ bizim çalışmamızda literatüre göre yüksek oranda beyin ödemi saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların % 15,5'inde araya giren çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle, % 4,4'ünde insülin dozunun atlanması nedeniyle, % 4,4'ünde semptomlarının farkında olmaması nedeniyle, % 1,3'ünde diyetine uymaması nedeniyle, % 0,4'ünde tıbbi hizmete ulaşmada zorluk nedeniyle DKA görüldüğü tespit edilmiş olup, % 73,9'unun dosyasında belirli bir neden belirtilmemiştir. DKA etyolojileri yeni ve eski tanılılarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, yeni tanılılarda özellikle enfeksiyonlar ve semptomların farkında olmamak ön plandayken, eski tanılılarda insülin dozu atlamak, tıbbi hizmete ulaşmada zorluk ve diyetine uymamak ön plandaydı.

Hanas ve ark.'nin yaptıkları çalışmada, 115 hastaya ait 142 DKA atağında DKA nedeni olarak % 48,6 hastada insülin dozu atlanması, % 14,1 hastada gastroenterit, % 12,7 hastada teknik insülin pompası sorunu, % 13,4 hastada enfeksiyonlar, % 1,4 hastada sosyal problemler, % 5,6 hastada bilinmeyen nedenler gösterilmişti ve % 4,2 hastanın nedeni ise belirtilmemişti.¹⁴⁷ Bui ve ark. tarafından yapılan çalışmada yeni tanılarda DKA nedeni olarak enfeksiyonlar saptanmış olup, eski tanılarda sırasıyla enfeksiyonlar ve insülin dozu atlanması saptanmıştır.¹¹⁰ Yine Yordam ve ark.'da eski tanılarda asıl nedenin insülin dozunun atlanması olduğunu saptamıştır.¹⁴¹ Bizim çalışmamızda hastaların % 73,9'unda nedenin belli olmamasını, bu konunun doğru bir şekilde sorularak kaydedilmemesine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Çocuklarda DKA tablosuyla başvuran hastalarda ek hastalık oranları ve bunların DKA seyrine etkisini inceleyen çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda 226 hastanın 22 (% 9,7)'sinde ek hastalık mevcuttu. 5 (% 2,2) hastada astım, 4 (% 1,8) hastada çölyak, 2 (% 0,9) hastada kronik bronşit, 2 (% 0,9) hastada şaşılık, 1 (% 0,4) hastada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, 1 (% 0,4) hastada epilepsi, 1 (% 0,4) hastada familial hipomagnezemik hiperkalsiüri, 1 (% 0,4) hastada geçirilmiş febril konvülsiyon, 1 (% 0,4) hastada migren ve süt alerjisi beraberliği, 1 (% 0,4) hastada özofagus atrezisi, 1 (% 0,4) hastada selektif IgA eksikliği, 1 (% 0,4) hastada ise tekrarlayan anal abse mevcuttu. Burcul ve ark.'nın çalışmasında 82 hastanın 12 (% 14)'sinde ek hastalık mevcuttu. Bunların 5 (% 6,1)'inde çölyak hastalığı, 4 (% 4,9)'ünde otoimmün tiroidit, 2 (% 2,4)'sinde guatr ve 1 (% 1,2)'inde obezite mevcuttu.¹¹⁹

Çalışmamızda yeni tanı DKA'larda $20,4 \pm 11,9$ saat sonra, eski tanı DKA'larda $19,8 \pm 13,7$ saat sonra subkutan insüline geçildiği görüldü. Tüm tip 1 DM'lilerde subkutan insüline geçiş süresi $20,3 \pm 12,2$ saat idi. Yeni ve eski tanı DKA'luların subkutan insüline geçiş süreleri arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p=0,795$). Her iki cinsiyetin subkutan insüline geçiş süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,520$). Lopes ve ark.'nın çalışmasında yeni tanı 21 hastanın subkutan insüline geçiş süresi 11 saat, eski tanı 31 hastanın subkutan insüline geçiş süresi 16 saat idi ve çalışmamızla benzer şekilde anlamlı değildi ($p=0,57$).¹⁵⁵ Öztekin ve ark. da çalışmasında subkutan insüline geçiş sürelerini incelemiş, yeni tanılarda $22,6 \pm 14$ saat, eski tanılarda 15 ± 4 saat bulmuş olup istatistiksel olarak

anlamli değildi. Aynı çalışmada cinsiyet, ek hastalık varlığına göre subkutan insüline geçiş süreleri arasında anlamlı fark saptanmamış, DKA derecesi arttıķa subkutan insüline geçiş süresinin anlamlı uzadığı saptanmıştır.¹⁵⁸ Bu konuda da yeterli çalışma olmayıp, geniş serilerle yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak DKA tanısı ile başvuran hastalarda yeni ve eski tanılı olanlarda cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Ortalama başvuru yaşı $9,4\pm 4,1$ yıl idi. En sık semptomlar yeni tanılılarda % 85,9 poliüri, % 85,4 polidipsi, % 38,5 kilo kaybı, eski tanılılarda % 55,9 kusma, % 35,3 karın ağrısı, % 26,5 halsizlik idi. DKA dereceleri, % 47,8 hafif, % 27,9 orta, % 24,3 ağır idi. DKA derecesi arttıķa hastanede kalış süresinin ve beyin ödemi riskinin arttığı görüldü. Yeni tanılıların eski tanılılardan daha uzun poliüri, polidipsi semptom süresine ve hastanede kalış süresine sahip oldukları görüldü.

6. SONUÇLAR

1. DKA ile başvuran 226 hastanın 104 (% 46)'ü kız, 122 (% 54)'si erkekti.
2. Yeni ve eski tanıli DKA'lılarda cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0,613$).
3. Hastaların 29 (% 12) tanesinin tekrarlayan DKA başvurusu mevcuttu. Bunların 21 (% 9,2) tanesi 2 defa, 6 (% 2,6) tanesi 3 defa, 1 (% 0,4) tanesi 5 defa ve 1 (% 0,4) tanesi 6 defa başvurmuştu.
4. Tekrarlayan başvuruları olan hastaların 12 (% 41)'si kız, 17 (% 59)'si erkekti.
5. İlk kez DKA kliniğiyle başvurup Tip 1 DM tanısı alan 192 (% 85) hasta ve bilinen tip 1 DM tanısıyla takipli 34 (% 15) hasta bulunmaktaydı.
6. Çalışmaya dahil edilen 226 hastanın yaş ortalaması $9,4\pm 4,1$ yıl idi. En sık başvuru 9,9 yaşta olmuştu.
7. Yeni tanılıların ortalama yaşı $9,2\pm 4,2$ yıl, eski tanılıların ortalama yaşı $10,8\pm 3,9$ yıl idi. Eski tanılılar, yeni tanılılardan daha erken yaşta başvurmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,044$).
8. Yeni tanıli DKA'ların boy SDS'si $-0,1\pm 1,1$, eski tanıli DKA'ların boy SDS'si $-0,7\pm 1,1$ idi. Boy SDS değerleri, eski ve yeni tanılılarla karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,005$).
9. Yeni tanıli DKA'ların ağırlık SDS'si $-0,6\pm 1,3$, eski tanıli DKA'ların ağırlık SDS'si $-1,1\pm 1,1$ idi. Ağırlık SDS değerleri, eski ve yeni tanılılarla karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,038$).
10. Başvuru sırasında hastaların 108 (% 47,8)'i hafif DKA, 63 (% 27,9)'ü orta DKA ve 55 (% 24,3)'i ağır DKA idi.
11. Ortalama diyabet semptom süresi tüm tip 1 DM tanılılarda $17,3\pm 22,2$ gün idi.
12. Yeni tanılılarda diyabet semptom süresi $19,5\pm 23,3$ gün, eski tanılılarda diyabet semptom süresi $5,4\pm 6,4$ gün idi. Yeni tanılıların medyan semptom süresi 10 gün, eski tanılıların ise 2 gün idi. Yeni tanılılar, eski tanılılardan daha uzun süren semptom süresine sahip olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

13. Hafif DKA'ların HbA1c değeri % 12,7±2,4, orta DKA'ların HbA1c değeri % 12,3±2,3, ağır DKA'ların HbA1c değeri % 12,7±1,9 idi. DKA derecesi ile HbA1c değeri arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı (p=0,499).
14. DKA derecesi ne kadar ağırsa, C peptit değerinin de anlamlı olarak düştüğü görüldü (p<0,05).
15. DM otoantikörlerinden ICA ve Anti-GAD otoantikörleri yeni ve eski tanılılarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p>0,05).
16. Tip 1 DM'ye eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklara ait otoantikörlerden anti-endomisyum ab, anti-doku transglutaminaz ab ve anti-gliadin G ab yeni ve eski tanılılarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmayıp (p>0,05), anti-mikrozomal ab, anti-tiroglobulin ab ve anti-gliadin A ab yeni ve eski tanılılarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).
17. DKA dereceleriyle bilinç durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000).
18. Hastanede kalış süreleri kızlarda toplamda 220±90,8 saat, erkeklerde 217±88,8 saat idi. Her iki cinsiyet kıyaslandığında istatistiksel bir anlam bulunmadı (p=0,798).
19. Yeni tanılıların hastanede kalış süresi 226,3±89,3 saat, eski tanılıların hastanede kalış süresi ise 173,7±78 saat idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001).
20. Ağır DKA'ların hastanede kalış sürelerinin belirgin uzun olmasından dolayı hafif ve ağır DKA ile orta ve ağır DKA arasında istatistiksel olarak anlam bulundu (p<0,05).
21. Tip 1 DM'li hastalarda DKA kliniği ile başvuru en sık Aralık ayında oldu.
22. Tip 1 DM'li hastalarda DKA mevsimlerden en sık 77 (% 34,1) hasta ile kış mevsiminde görüldü. Sırasıyla 62 (% 27,4) hastada sonbahar mevsiminde, 48 (% 21,2) hastada ilkbahar mevsiminde ve 39 (% 17,3) hastada yaz mevsiminde görüldü
23. Yeni ve eski tanılılar mevsimlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,684).

24. Subkutan insüline geçiş süreleri yeni tanılı DKA'lılarda $20,4 \pm 11,9$ saat, eski tanılı DKA'lılarda $19,8 \pm 13,7$ saat olarak saptandı.
25. Yeni ve eski tanılı DKA'lılar subkutan insüline geçiş süreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel fark yoktu ($p=0,795$).
26. Tip 1 DM tanısı konulmadan önce 22 hastada bilinen bir ek hastalık mevcuttu.
27. DKA başvurusu nedeni olarak hastaların % 15,5'inde araya giren enfeksiyonlar, % 4,4'ünde insülin dozunun atlanması, % 4,4'ünde semptomların farkında olmamak, % 1,3'ünde diyetle uymamak, % 0,4'ünde tıbbi hizmete ulaşmada zorluk tespit edilmişti.
28. Yeni ve eski tanılı DKA'lılar etyolojik açıdan karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,000$).
29. DKA başvurusu sırasında 8 (% 3,5) hastada beyin BT ile tespit edilen aşikar beyin ödemi mevcuttu.
30. Beyin ödemi saptanan 8 hastanın tamamı ağır DKA idi. DKA derecesi ve beyin ödemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,000$).
31. Yeni tanılı Tip 1 DM'li 192 hastada en sık başvuru semptomu olarak % 85,9 çok su içme, % 85,4 sık idrara çıkma, % 38,5 kilo kaybı, % 35,4 halsizlik mevcut idi.
32. Eski tanılı tip 1 DM'li 34 hastada en sık başvuru semptomu olarak % 55,9 kusma, % 35,3 karın ağrısı, % 26,5 halsizlik, % 26,5 ateş mevcut idi.

7. KAYNAKLAR

1. **Altuntaş Y.** *Her yönüyle diabetes mellitus.* Yenigün M ve Altuntaş Y, Editör. Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflandırması. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri **2001**:51-62.
2. **Yılmaz T.** *Diabetes mellitus'un tanı kriterleri ve sınıflandırması.* Yenigün M, Altuntaş Y, Büyükmeşe M, Editör. Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı Yayını **2003**:1-9.
3. **Christopher T, Elizabeth R.** Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus Endocr Review. *Diabetes*, **2008**; 29:494-511.
4. **Onyiriuka AN, Ifebi E.** Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: frequency and clinical characteristics. *J Diabetes Metab Disord*, **2013**; 12(1):47.
5. **Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, et al.** Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*. **2014**; 15(20):154-79.
6. **Chase HP, Garg SK, Jelley DH.** Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev*. **1990**; 11(10):297-304.
7. **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 (27):7-19.
8. **Pulgaron ER, Delamater AM.** Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep*. **2014**; 14(8):508.
9. **Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al.** Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. *N Engl J Med*. **2017**; 376(15):1419-1429.
10. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. **2014**; 37(1):81-90.
11. **Svoren BM, Jospe N.** *Diabetes mellitus in children.* In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th edition, Philadelphia, ElsevierSaunders; **2016**:2760-2783.
12. **Günöz H, Hatun Ş, Arslanoğlu İ, Saka HN.** *Çocuklarda diabetes mellitus*, Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. (ed) Temel Pediatri 1. baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi, **2010**:1172-1189.
13. **World Health Organisation.** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland; **2006**.

14. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes-- 2014. *Diabetes Care.* **2014;** 37(1):14-80.
15. **American Diabetes Association.** 2. Classification and diagnosis of diabetes:standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care.* **2018;** 41(1):13-27.
16. **WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.** Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes MELLITUS: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Copyright (c) World Health Organization, **2011.**
17. **Attard S, Herring A, Wang H, et al.** Implications of iron deficiency/anemia on the classification of diabetes using HbA1c. *Nutr Diabetes.* **2015;** 5(6):166.
18. **Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Compendium Management of cystic fibrosis related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* **2018;** 19(27):64-74.
19. **Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, Ekblom A, Marcus C, Holl R.** Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* **2014;** 38(1):40.
20. **Islam ST, Abraham A, Donaghue KC, et al.** Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with type 1 diabetes: a 20-year study. *Diabet Med.* **2014;** 31:686-690.
21. **Kapellen TM, Gausche R, Dost A, et al.** Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* **2014;** 27(3-4):209-214.
22. **Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al.** Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for diabetes in youth study. *Pediatrics.* **2008;** 121(5):1258-1266.
23. **Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al.** Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* **2014;** 133(4):938-945.
24. **Belma H, Aycan Z.** *Diabet tiplendirilmesinde zorluklar ve ayırıcı tanıda yardımcı yöntemler.* Çocuk Endokrinolojisi ve Diabet Derneği Çocukluk Çağı Diabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi, **2018.**
25. **Haliloğlu B, Aycan Z.** *Diyabet tiplendirilmesinde zorluklar ve ayırıcı tanıda yardımcı yöntemler.* Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı ve Tedav Rehberi. 2K018.
26. **Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA.** Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res.* **2014;** 164:110-121.

27. **Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al.** Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. **1999**; 68(3):396-402.
28. **Andrews RC, Walker BR.** Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci*. **1999**; 96(5):513-523.
29. **McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH.** The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf*. **2006**; 5(1):157-168.
30. **Büyükgöbüz, Ece Böber Atilla.** Tip 1 Diyabet-Derleme.
31. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; **2017**.
32. **Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O.** Weight management in patients with type 1 diabetes and obesity. *Curr Diab Rep*. **2017**; 17(10):92.
33. **Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH.** Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. **2013**; 310(4):427-428.
34. **Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Mollsten A, Dahlquist G.** Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes*. **2011**; 60(2):577-581.
35. **Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM, et al.** The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetologia*. **2014**; 57:1375-1381.
36. **Newhook LA, Penney S, Fiander J, Dowden J.** Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0-14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climbs to over 45/100,000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes*. **2012**; 5:628.
37. **Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran 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.
38. **Group IDFDA.** Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Research and Clinical Practice*. **2015**; 109(3):461-5.
39. **Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, et al.** The incidence of type 1 diabetes in the age group 0–39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. **2002**; 25(5):840-6.
40. **Marrack P, Kappler J, Kotzin BL.** Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nature Medicine*. **2001**; 7(8):899-905.

41. **Demirbilek H.** Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi. Patofizyoloji ve Klinik Bölüm 2.
42. **Haller Michael J, Atkinson MA, Schatz D.** Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics of North America*, **2005**; 52(6):1553-1578.
43. **Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al.** Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. **2015**; 38(10):1964-1974.
44. **Howson JM, Stevens H, Smyth DJ, et al.** Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes*. **2011**; 60(10):2635-2644.
45. **Norris AW, Wolfsdorf JI.** Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 5 edition. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; **2005**:436-91.
46. **Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA.** The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet*. **1996**; 59(5):1134-1148.
47. **Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, et al.** Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab*. **2004**; 89(8):4037-4043.
48. **Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al.** HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. **2008**; 57(4):1084-1092.
49. **Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al.** Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. **2013**; 309(23):2473-2479.
50. **Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al.** Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. **1996**; 45(7):926-933.
51. **Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al.** Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the diabetes prevention trial--type 1. *Diabetes Care*. **2005**; 28(5):1068-1076.
52. **Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG.** The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. **2009**; 52(6):1143-1151.
53. **Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG.** Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia*. **2013**; 56(1):185-193.

54. **Gale EA.** Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia*. **2008**; 51(9):1559-1566.
55. **Alois CI, Rizzolo D.** Diabetic ketoacidosis: Heraldng type 1 diabetes in children. *JAAPA*, **2017**; 30(7):20-23.
56. **Tivener K, Liggett A, Mitchell D.** Onset of type 1 diabetes mellitus presenting with diabetic ketoacidosis requiring hospitalization in a 20-year-old male: a case report. *International Journal of Athletic Therapy&Training*, **2015**; 20(2):30-35.
57. **Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P.** Cutaneous Manifestation of Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Clin Dermatol*, **2017**; 18(4):541-553.
58. **Couper JJ, Haller MJ, Ziegler A-G, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, **2014**; 15(20):18-25.
59. **Quezada RG, Edriss H.** Diabetic ketoacidosis: Should current management include subcutaneous insulin injections? *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*, **2017**; 5(19):6-10.
60. **Chetan M, Charlton M, Thompson C, Dias, RP, Andrews RC, Narendran P.** The Type 1 diabetes 'honeymoon' period is five times longer in men who exercise: a case-control study. *Diabet Med*, **2019**; 36(1):127-128.
61. **Sokolowska M, Chobot A, Jarosz-Chobot PK.** The honeymoon phase - what we know today about the factors that can modulate the remission period in type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, **2016**; 22(2):66-70.
62. **Bundak R, Gökşen D (ed).** Birinci Basamak Sağlık Kurumlarında Tip 1 Diyabet Tanı Tedavi İzlem Rehberi. Sağlık Bakanlığı Ankara **2018**.
63. **DPT-1 Study Group.** Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Eng J Med*. **2002**; 346(22):1685-1691.
64. **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(11): 2347-2352.
65. **Steck AK, Larsson HE, Liu X, et al.** Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls. *Pediatr Diabetes*. **2017**; 18(8):794-802.
66. **Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al.** Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. **2009**; 10(12):118-133.

67. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. **2018**; 19(27):20-27.
68. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*, **2017**; 5(5):377-390.
69. Tikkanen-Dolenc H, Wadén J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Physical Activity Reduces Risk of Premature Mortality in Patients With Type 1 Diabetes With and Without Kidney Disease. *Diabetes care*, **2017**; 40(12):1727-1732.
70. Bundak R. Ergenlik çağında diyabet yönetimi, **2011**:79-81.
71. Sullivan PW, Morratio EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*. **2005**; 28(7):1599.
72. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. **2014**; 383(9922):1068-1083.
73. Aycan Z, Arslanoğlu İ, Bideci A, Bundak R, Darcan Ş, Hatun Ş. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı Ve Tedavi Rehberi, **2018**.
74. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med*. **1998**; 15(1):11-14.
75. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. **2011**; 34(8):1878-1884.
76. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. **2001**; 345(13):971-980.
77. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care*. **2015**; 38(7):1383-1392.
78. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes*. **2006**; 55(6):1895-1898.
79. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia*. **2002**; 45(6):798-804.
80. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care*. **2009**; 32(1):111-116.

81. **Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S.** KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatr Diabetes*. **2012**; 13(4):322-325.
82. **Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP.** Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediate DEND syndrome: extending the age of KCNJ11 mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes*. **2010**; 11(3):203-207.
83. **Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. **2018**; 19(27):47-63.
84. **Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, et al.** Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes*. **2007**; 56(7):1930-1937.
85. **Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP.** Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes*. **2000**; 49(8):1359-1366.
86. **Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ, et al.** An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet*. **2000**; 9(4):589-596.
87. **Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, et al.** Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metabol*. **2004**; 89(6):2905-2908.
88. **Garin I, Edghill EL, Akerman I, et al.** Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. **2010**; 107(7):3105-3110.
89. **De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al.** The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. **2015**; 386(9997):957-963.
90. **Russo L, Iafusco D, Brescianini S, et al.** Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia*. **2011**; 54(7):1693-1701.
91. **Rubio-Cabezas O, Ellard S.** Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr*. **2013**; 80(3):137-146.
92. **Kitzmiller L, Frye C, Clark J.** Management of Diabetic Ketoacidosis. In: Mastropietro C., Valentine K. (eds) *Pediatric Critical Care*. Springer, Cham, **2019**
93. **Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE.** Management of Hyperglycemic Crises. *Med Clin North Am*, **2017**; 101(3):587-606.

- 94. Usher-Smith J, Thompson M, Ercole A, Walter F.** Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia*. **2012**; 55(11):2878-94.
- 95. Nyenwe EA, Kitabchi AE.** The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*, **2016**; 65(4):507-21.
- 96. Kapeluto J, Paty BW, Chang SD, Meneilly GS.** Ultrasound detection of insulin-induced lipohypertrophy in Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med*, **2018**; 35(10):1383-1390.
- 97. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G.** Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine*. **1986**; 65(3):163-72.
- 98. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ.** Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *The American Journal of Medicine*. **1999**; 106(4):399-403.
- 99. Taylor D, Durward A, Tibby SM, Thorburn K, Holton F, Johnstone IC, et al.** The influence of hyperchloraemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. **2006**; 32(2):295-301.
- 100. Kamel KS, Halperin ML.** Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *The New England journal of Medicine*, **2015**; 372(6):546-54.
- 101. Becker DJ, Brown DR, Steranka BH, Drash AL.** Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis. Effects on calcium and phosphorus homeostasis. *American Journal of Diseases of Children*, **1983**; 137(3):241-6.
- 102. 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(27):155-177.
- 103. Vicinanza A, Messaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H.** Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes*. **2019**; 20:584-593.
- 104. Demirbilek H, Ozbek MN, Baran RT.** Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in Turkish Children from the Southeastern Region of the Country: A Regional Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, **2013**; 5(2):98-103.
- 105. Gül A, Adal E.** Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuk ve Adölesan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, **2006**.
- 106. Razavi Z, Maher S, Fredmal J.** Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*, **2018**; 61(2):267-274.

107. **Rodacki M, Pereira JRD, Oliveira AMN.** Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, **2007**; 78(2):259-62.
108. **Al Shaikh A, Farahat F, Saeedi M, Bakar A, Al Gahtani A, Al-Zahrani N, et al.** Incidence of diabetic ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetes children in western Saudi Arabia: 11-year experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **2019**; 32(8):857-862.
109. **Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB.** Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children – frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes*. **2003**; 4(2):77-81.
110. **Bui TP, Werther GA, Cameron FJ.** Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15-yr experience. *Pediatric Diabetes*, **2002**; 3:82-8.
111. **Gill GV, Lucas S, Kent LA.** Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *Q J Med*, **1996**; 89:839-43.
112. **Skinner TC.** Recurrent diabetic ketoacidosis: Causes, prevention and management. *Horm Res*, **2002**; 57:78-80.
113. **Sağlam H, Eren E, Çakır ED, ark.** Diyabetik ketoasidozla başvuran çocukların klinik ve laboratuvar özellikleri. *Güncel Pediatri*, **2008**; 6:94-8.
114. **Maniatis AK, Goehrig SH, Gao D, et al.** Increased incidence and severity of diabetic ketoacidosis among uninsured children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*, **2005**; 6(2):79-83.
115. **Özkan B, et al.** İnsuline bağımlı diyabetes mellitus lu olgularımızın epidemiyolojik özellikleri (1990-1999), *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi*, **1999**; 31(2):57-60
116. **Karadağ A, Çelik Y, Toklucu Ö, Hasbal C, Hatipoğlu S.** Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde izlenen tip 1 diyabetes mellituslu çocukların epidemiyolojik özellikleri. *Şeh Tıp Bülteni* **2008**; 42:17-21.
117. **Clements M, Lind M, Raman S, Patton S, Lipska K, Fridlington G, et al.** Age at diagnosis predicts deterioration in glycaemic control among children and adolescents with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*, **2014**; 39:1-9.
118. **Aydın H, et al.** Tip 1 diyabetes mellituslu hastaların klinik, laboratuvar, sosyokültürel ve demografik özellikleri, *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, **2016**; 10(2).
119. **Burcul A, Polic K, Bartulovic AM.** Characteristics of children with diabetic ketoacidosis treated in pediatric intensive care unit: two-center cross-sectional study in croatia. *Medicina*, **2019**; 55(7):362.
120. **Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB.** Growth During Childhood and Final Height in Type 1 Diabetes. *Diabetic Medicine*, **1994**; 11(2):182-187.

121. **Tillmann V, Adojaan B, Shor R, Price DA, Tuvemo T.** Physical development in estonian children with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, **1996**; 13(1):97-101.
122. **Fernández RC, et al.** Incidence of childhood onset type 1 diabetes in Biscay, Spain, 1990-2013. *Pediatric diabetes*, **2017**; 18(1):71-76.
123. **Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G.** Worldwide childhood type 1 diabetes incidence what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*, **2007**; 8(8):6-14.
124. **Kalliora M, Vazeou A, Delis D, Bozas E, Thymelli I, Bartsocas C.** Seasonal variation of type 1 diabetes mellitus diagnosis in Greek children. *Hormones*, **2011**; 10(1):67-71.
125. **Koyuncu E, Saglam H, Tarim Ö.** Evaluation of children presenting with diabetic ketoacidosis, *Guencel Pediatri*, **2016**; 14(3).
126. **Demir F, Günöz H, Saka N, Darendereliler F, Bundak R, Baş F, et al.** Epidemiologic features of type 1 diabetic patients between 0 and 18 years of age in İstanbul city. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, **2015**; 7:49-56.
127. **Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ.** Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **2010**; 39:481-97.
128. **Shashaj B, Sulli N.** Difference in insulin usage patterns with pubertal development in children with type 1 diabetes during transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and through the CSII treatment. *Diabetes Technol Ther*, **2009**; 11:767-74.
129. **Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G.** Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe the EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care*, **1999**; 22:1698-702.
130. **Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A.** Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *Diabetologia*, **2001**; 44:75-80.
131. **Mallare JT, Cordice CC, Ryan BA.** Identifying risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in new onset type 1 diabetes mellitus. *Clin Pediatr*, **2003**; 42:591.
132. **Vanelli M, Chiarelli F.** Treatment of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Acta Bio Medica*, **2003**; 74:59-68.
133. **Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H.** Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, **2005**; 6:75-8.
134. **Vries L, Oren L, Lazar L, et al.** Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabet. Med*, **2013**.

135. **Razavi Z.** Frequency of Ketoacidosis in Newly Diagnosed Type 1 Diabetic Children. *Oman Medical Journal*, **2010**; 25(2):114-7.
136. **Hanas R, Lindgren F, Lindblad B.** Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden-a 2-year paediatric population study. *Diabetic Medicine*, **2007**; 24(10):1080-5.
137. **Szypowska A, Sk'orka A.** The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, **2011**; 12:302-6.
138. **Syed M, Khawaja F, Saleem T, et al.** Clinical profile and outcomes of paediatric patients with diabetic ketoacidosis at a tertiary care hospital in Pakistan. *Journal of the Pakistan Medical Association*, **2011**; 61(11):1082-7.
139. **Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F.** Effectiveness of a prevention programme for diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care*, **1999**; 22:7-9.
140. **King BR, Howard NJ, Verge CF, Jack MM, Govind N, Jameson K, et al.** A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, **2012**; 13:647-651.
141. **Yordam N, Gönç EN, Kandemir N, Alikasıfoğlu A, Özön A.** Ten-year experience in management of diabetic ketoacidosis and ketosis: 140 episodes at pediatric age. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **2005**; 47:334-8.
142. **George JT, Mishra AK, Iyadurai R.** Correlation between the outcomes and severity of diabetic ketoacidosis: A retrospective pilot study. *J Family Med Prim Care*, **2018**; 7:787-90.
143. **Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL.** Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. **2014**; 37(7):2034-54.
144. **Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. **2014**; 15(20):102-14.
145. **Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM, et al.** Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*. **2013**; 36(7):2035-7.
146. **Bala KA, Didin M, Kaba S, Aslan O, Karaman S, Kocaman S, et al.** Evaluation of our type 1 diabetes mellitus patients. *Van Med J*. **2017**; 24(2):85-90.
147. **Hanas R, Lindgren F, Lindblad B.** A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatric Diabetes*, **2009**; 10(1):33-37.







- 148. Lee HJ, et al.** Factors associated with the presence and severity of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Korean children and adolescents. *Journal of Korean Medical Science*, **2017**; 32(2):303-309.
- 149. Del Pozo P, Aránguiz D, Córdova G, Scheu C, Valle P, Cerda J, et al.** Clinical profile of children with diabetic ketoacidosis in fifteen years of management in a Critical Care Unit. *Rev Chil Pediatr*. **2018**; 89(4):491-498.
- 150. Sottosanti M, Morrison GC, Singh RN, et al.** Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Arch Dis Child Ed*, **2012**; 97:96-100.
- 151. Basetty S, Yeshvanth Kumar GS, Shalini M, Angeline RP, David KV, Abraham S, et al.** Management of diabetic ketosis and ketoacidosis with intramuscular regular insulin in a low-resource family medicine setting. *J Family Med Prim Care*, **2017**; 6:25-8.
- 152. Saka HN.** *Diabetes mellitus*. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric*, 3.baskı, **2002**; 19(7):1306-1327.
- 153. Cinaz FP, Darendeli AA, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T, et al.** Çocuk Endokrinolojisi **2014**; 399-523.
- 154. Karjalainen J, Knip M, Mustonen A, Akerblom HK.** Insulin Autoantibodies at the Clinical Manifestation of Type 1 (Insulin Dependent) Diabetes a Poor Predictor of Clinical Course and Antibody Response to Exogenous Insulin. *Diabetologia* **1988**; 31(3):129-133.
- 155. Lopes CL, Pinheiro PP, Barberena LS, Eckert GU.** Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit. *J. Pediatr*. **2017**; 93:179-184.
- 156. Soto-Rivera CL, Asaro LA, Agus MSD, DeCoursey DD.** Suspected cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatric Critical Care Medicine*, **2017**; 18(3):207-212.
- 157. Bialo SR, Agrawai S, Boney CM, Quintos JB.** Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J. Diabetes*, **2015**; 6:167-174.
- 158. Öztekin M, Konca Ç.** Çocuk yoğun bakım ünitemizde diabetik ketoasidoz tanısıyla izlenen hastalarda başvuru anındaki demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin prognoz üzerine etkisinin değerlendirilmesi. **2019**.

8. ETİK KURUL KARARI

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
86	8 Mart 2019

KARAR NO 37- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Bilgin Yüksel yönetiminde, Araş. Gör. Dr. İlksen Demir tarafından yürütülmesi öngörülen, "ÇÜTF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Son 10 Yılda Diyabetik Ketoasidoz Tanısıyla İzlenen Hastaların İncelenmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İlksen DEMİR
Doğum Tarihi - Yeri : 01.03.1988 - Seyhan
Adres : Gürselpaşa mah. 75598 sk. Sercan Park 3 sitesi
B blok Kat 8 Daire 16 Seyhan/ADANA
Telefon : 05415110692
E-posta : drilksendemir@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Viranşehir Toplum Sağlığı Merkezi, Şanlıurfa
Viranşehir 1 No'lu Aile Sağlığı Merkezi, Şanlıurfa
ÇÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Adana
Yabancı Dil : İngilizce