



T.C

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTEMİZDE DİABETİK
KETOASİDOZ TANISIYLA İZLENEN HASTALARDA
BAŞVURU ANINDAKİ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MEHMET ÖZTEKİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ÇAPAN KONCA

ADYAMAN – 2019



T.C

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTEMİZDE DİABETİK
KETOASİDOZ TANISIYLA İZLENEN HASTALARDA
BAŞVURU ANINDAKİ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MEHMET ÖZTEKİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ÇAPAN KONCA

ADYAMAN – 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında, her aşamada bana yol gösteren ve destek olan saygı değer hocam Doç. Dr. Çapan KONCA'ya,

Bize bilimsel bir eğitim ve araştırma ortamı sağlayan, desteklerini ve hoşgörülerini esirgemeyen, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet TURĞUT hocama,

Eğitim sürecimde hoca-asistan hiyerarşisinden ziyade abi-kardeş hukukuyla çalıştığım, tezimin istatistiksel aşamasında yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Mehmet TEKİN'e,

Anabilim dalımızdaki diğer değerli öğretim üyelerinden Doç. Dr. Habip ALMIŞ ve Doç. Dr. İbrahim Hakan BUCAK hocalarıma, tezimin yazım aşamasında değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşan çocuk endokrinologu Dr. Semih BOLU'ya, beraber çalışmaktan keyif aldığım yenidoğan yoğun bakım uzmanı Dr. Selahattin AKAR'a, tezimin istatistiksel aşamasında yardımcı olan Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Fatih ÜÇKARDEŐLER'e,

Asistanlığım süresince huzurlu bir çalışma ortamını paylaştığım asistan ve hemşire arkadaşlarım ile diğer yardımcı sağlık personeline,

Uzun ve yorucu asistanlığım sürecinde varlığıyla ve dualarıyla ile bana destek olan anneme ve Şu anda hayatta olmayan babama teşekkür ederim. Saygılarımla.

Dr. Mehmet ÖZTEKİN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diabetes Mellitus Tanımı	3
2.2 Tip 1 Diabetes Mellitus	9
2.2.1 Tip 1 DM Epidemiyolojisi ve Demografik Özellikleri	9
2.2.2 Tip 1 DM Patogenezi	10
2.2.2.1 Otoimmünite	12
2.2.2.2 Genetik Faktörler	15
2.2.2.3 Çevresel Faktörler	16
2.2.3 Tip 1 DM Patofizyolojisi	17
2.2.4 Klinik Bulgular	18
2.2.5 Tedavi	20
2.2.5.1 İnsülin	21
2.2.5.2 İnsülin Tedavisinin Planlanması	25
2.2.5.3 İnsülin Tedavisinin Yan Etkileri	26
2.3 Tip 2 Diabetes Mellitus	27
2.3.1 Tanı	28
2.3.2 Labarotuvuar Bulguları	29
2.3.3 Tedavi	29
2.4 MODY (Maturity Onset Diabetes Of The Young)	29
2.4.1 Tip 1 DM ve MODY Ayırıcı Tanısı	32
2.4.2 Tip 2 DM ve MODY Ayırıcı Tanısı	32

2.5 Tip 1 DM Komplikasyonları	32
2.5.1 Tip 1 DM'de Akut Komplikasyonlar	33
2.5.1.1 Hipoglisemi	33
2.5.1.2 Diabetik Ketoasidoz	34
2.5.1.2.1 Diabetik Ketoasidozda Biyokimyasal Tanı	35
2.5.1.2.2 DKA Fizyopatolojisi	36
2.5.1.2.3 DKA Kliniği	37
2.5.1.2.4 DKA Tedavisi	38
2.5.1.2.4.1 Sıvı Tedavisi	39
2.5.1.2.4.2 İnsülin Tedavisi	41
2.5.1.2.4.3 Potasyum Tedavisi	43
2.5.1.2.4.4 Fosfat Tedavisi	43
2.5.1.2.4.5 Bikarbonat Tedavisi	43
2.5.1.2.5 DKA Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar	44
2.5.2 Tip 1 DM'de Kronik Komplikasyonlar	45
2.5.2.1 Diabetik Retinopati	46
2.5.2.2 Diabetik Nefropati	46
2.5.2.3 Diabetik Nöropati	47
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	49
4. BULGULAR	51
4.1 Demografik Özellikler	51
4.2 Klinik Özellikler	55
4.3 Laboratuvar Özellikleri	60
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	74
6.1 Sonuçlar	74
6.2 Öneriler	75
7. KAYNAKLAR	77
8. ÖZGEÇMİŞ	85
ETİK KURUL ONAYI	86

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	3
Tablo 2. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması	11
Tablo 3. Tip 1 DM'de Görülen Otoantikörler ve Görülme Sıklıkları	15
Tablo 4. Diabet Otoantikörlerinin Diabet Riskini Belirleme Derecesi	15
Tablo 5. Diabetli Bireylerin Akrabalarında Diabet Gelişme Riski	16
Tablo 6. Günümüzde Kullanılan İnsülin Tipleri	24
Tablo 7. Tip 2 DM Taraması İçin Amerikan Diabet Derneği'nin Önerdiği Kriterler	28
Tablo 8. Tip 1 DM, Tip 2 DM ve MODY Diabetin Karakteristik Özelliklerinin Kıyaslanması	31
Tablo 9. Klinik Bulgulara Göre Dehidratasyonun Derecelendirilmesi	40
Tablo 10. DKA İzleminde Serebral Ödem Tanı Kriterleri	45
Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri	53
Tablo 12. Temel Demografik Veriler İle Ortalama Subkutan İnsüline Geçiş Süresi Arasındaki İlişki	54
Tablo 13. Klinik Özellikler İle Subkutan İnsüline Geçiş Süresi Arasındaki Korelasyon Analizi	58
Tablo 14. Hastaların Klinik Özellikleri	59
Tablo 15. Bazı Klinik Özellikler İle Ortalama Subkutan İnsüline Geçiş Süresi Arasındaki İlişki	60
Tablo 16. Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Özellikleri	61
Tablo 17. Subkutan İnsüline Geçiş Süresini Etkileyebilecek Laboratuvar Bulgularının Enter Model Tek Yönlü Lineer Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi	62
Tablo 18. Subkutan İnsüline Geçiş Süresini Etkileyen Klinik Ve Laboratuvar Bulguların Backward Model Çoklu Lineer Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi	63
Tablo 19. Laboratuvar Özellikleri İle Subkutan İnsüline Geçiş Süresi Arasındaki Korelasyon Analizi	64

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil-1. Tip 1 DM Patogeneğinde T ve B Hücre Yanıtının Rolü	13
Şekil-2. İnsülinin Moleküler Yapısı ve Üretim Aşamaları	21
Şekil-3. İnsülin Salınımı	22
Şekil-4. Hastaların Cinsiyet Dağılımı	51
Şekil-5. Hastaların İkamet Ettikleri Yerlere Göre Dağılımı	52
Şekil-6. Hastaların Başvurdukları Mevsimlere Göre Dağılımı	53
Şekil-7. Hastaların Başvuru Yakınmaları	55
Şekil-8. DKA Koma Derecesine Göre Hasta Sayısı	56
Şekil-9. Hastalarda Tedavi Sürecinde Görülen Komplikasyonlar	58

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diabet Derneği
ADP	: Adenin Difosfat
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
ASETİL-COA	: Asetil-Koenzim A
ATP	: Adenin Trifosfat
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
β-OHB	: Beta Hidroksi Bütirat
BSPED	: İngiliz Pediatrik Endokrin Ve Diabet Derneği
DKA	: Diabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DN	: Diabetik Nefropati
EEG	: Elektroensefalogram
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GCK	: Glikokinaz
GLUT-II	: Glikoz Transporter-2
HBA1C	: Hemogloblin A1c
HLA	: Human Lökosit Antijen
HNF1	: Hepatosit Nükleer Faktör 1
IA2	: Adacık Tirozin Fosfataz Antikoru
IAA	: Anti İnsülin Antikor
ICA	: Adacık Hücre Antikoru
IFN-Γ	: İnterferon Gama
ISPAD	: Uluslararası Çocuk Ve Adolesan Diabet Derneği
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MMTT	: Mixed Meal Tolerans Testi
MODY	: Maturity-Onset Diabetes Of The Young
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
OGGT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
PIM	: Pediatrik Mortalite İndeksi
PRISM	: Pediatrik Mortalite Risk İndeksi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TNF- B	: Tümör Nekrozis Faktör Beta
ZNT8	: Adacık Hücre Çinko Taşıyıcısına Karşı Antikor

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda diabetik ketoasidoz (DKA) tanısı ile çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ)'ne yatırılan hastaların başvuru anındaki demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin subkutan insülin tedavisine geçiş süresi ile olan ilişkisini irdelemek ve hastaların başvuru anındaki özellikleri ile hem hekimlere DKA prognozunu tahmin etmede yol göstermek hem de literatüre katkı sunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 2013-2018 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÇYBÜ'nde yatarak takip edilen 27 DKA hastası alındı. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak demografik veriler, klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi. Prognostik faktör olarak; subkutan insüline geçiş süresi kabul edildi. Elde edilen verilerin subkutan insüline geçiş süresi üzerine olan etkileri incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 27 hastanın 9'u (%33,3) kız, 18'i (%66,7) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $9,3\pm 3,41$ yıl idi. Özgeçmişinde ailesinde DM öyküsü olan hastalarda subkutan insüline geçiş süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulundu ($p=0,037$). Klinik özelliklerden bilinç durumunun değişmesi ($p=0,006$), solunum sıkıntısı ($p=0,047$) ve ağızda aseton kokusu ($p=0,039$) yakınmaları olan hastalarda subkutan insüline geçiş süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulundu. Ağır DKA koma derecesinde olan hastalarda subkutan insüline geçiş süresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun olduğu saptandı ($p=0,018$). Yoğun bakım ünitesinde kullanılan PRISM skoru ile subkutan insüline geçiş süresi arasında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0,584$, $p=0,002$). Hastaların başvuru anındaki laboratuvar özelliklerinden pH ($r= -0,616$, $p=0,001$) ve HCO_3 ($r= -0,552$, $p=0,005$) değerleri ile subkutan insüline geçiş süresi arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

Sonuç: Bulgularımız başvuru anında Şuur değişikliği, solunum sıkıntısı, ağızda aseton kokusu, yŐksek PRISM skoru, ağır DKA koma ve ağır asidozu olan çocuklarda prognozun daha kŐtŐ olacağını ve subkutan insŐline geçiş sŐresinin daha uzun olacağını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Diabet, diabetik ketoasidoz, prognostik faktörler, çocuklar



ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between the demographic, clinical and laboratory characteristics of the patients admitted to the PICU with the DKA diagnosis and the time to transition to subcutaneous treatment, as well as to guide the physicians in predicting the DKA prognosis and to contribute to the literature.

Method: Twenty-seven DKA patients followed-up in the PICU of Adiyaman University Education and Research Hospital between 2013-2018 were included in the study. The files of these patients were retrospectively analyzed and demographic data, clinical and laboratory features were recorded. As a prognostic factor; time to subcutaneous insulin was accepted. The effects of the obtained data on the time to transition to subcutaneous insulin were examined.

Results: Of the 27 patients included in our study, 9 (33.3%) were female and 18 (66.7%) were male. The mean age of the patients was 9.3 ± 3.41 years. In the past history, the time to transition to subcutaneous insulin was significantly longer in patients with a family history of DM ($p=0,037$). Altered consciousness ($p=0,006$), respiratory distress ($p=0,047$), and acetone odor in the mouth ($p = 0.039$) were significantly longer in patients with complaints of clinical features. The duration of transition to subcutaneous insulin was found to be significantly longer in patients with severe DKA coma grade ($p=0,018$). A positive correlation was found between the PRISM score used in the intensive care unit and the transition time to subcutaneous insulin ($r=0,584$, $p=0,002$). There was a negative correlation between the pH values of the patients at the time of admission ($r= -0,616$, $p=0,001$) and HCO_3 ($r = -0,552$, $p=0,005$).

Conclusion: Our findings at the time of application; changes in consciousness, respiratory distress, acetone odor in the mouth, high PRISM score, heavy DKA coma in children with severe acidosis in blood gas, the prognosis will be worse and the transition time to subcutaneous insulin will be longer.

Key words: Diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, prognostic factors, children

1 .GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM); insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisinde bozukluğa bağlı olarak gelişen; açlık veya postprandiyal hiperglisemiyle karakterize karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğuna yol açan kronik bir hastalıktır.¹

Etyolojisi tam bilinmemekle birlikte tip 1 DM, çevresel faktörlerin etkisiyle, uygun genetik zeminde, pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu, uzun süren bir prelinik dönem sonrası ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Tip 1 DM, çocukluk döneminde en yaygın görülen endokrin hastalık olup insülinin mutlak yokluğu ile karakterizedir ve hasta hayat boyu insüline bağımlı olarak yaşar.² Çocukluk dönemi diabetinin %85-95'i Tip 1 DM'dir.¹ Genellikle çocukluk çağında ve genç erişkin yaşta ortaya çıkar. Çocukluk çağında 5-7 yaş ve pubertal dönemde pik yapar.³ Tüm diabetli hastaların % 5-10'unu tip 1 DM hastaları oluştururken, tip 1 DM gelişen bireylerin %75-80'inde hastalık 30 yaşından önce ortaya çıkmaktadır.⁴ Tip 1 DM'nin insidansı ülkeler arası, ülke içi ve etnik topluluklara göre farklılık göstermektedir.⁵

DM'de akut dönemde hipoglisemi ve diabetik ketoasidoz (DKA), kronik dönemde katarakt, lipohipertrofi, lipoatrofi, büyüme gelişme geriliği, osteopeni, hiperlipidemi, pubertal gecikme, emosyonel bozukluk, menstrual bozukluklar, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve retinopati, nöropati, nefropati, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık gibi mikro-makrovasküler patolojiler başlıca görülen komplikasyonlardır.^{2,4-7}

İlk tanı sırasında DKA tip 1 DM'li hastaların %15-67'sinde mevcut olup, daha önce tanı almış hastalarda hastaneye yatışı gerektiren DKA ataklarının oranı yılda hasta başına ~%1-10'dur.⁸ DKA acil tedavi ile birlikte olası ciddi komplikasyonlar açısından yakın izlem gerektirir. DKA oluşma riskini artıran durumlar araya giren enfeksiyonlar, insülin dozunun atlanması, psikiyatrik davranış bozuklukları, tıbbi hizmet ve tedaviye ulaşmada zorluk yaşamak ve prelinik semptomların farkında olmamaktır. Tekrarlayan DKA riskini artıran nedenler ise araya giren enfeksiyonlar ve insülin dozunun atlanmasıdır. DKA tedavi ve izleminde beyin ödemi gibi mortal komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Bütün bu bilgiler ışığında DKA hastalarının tedavisinin zor olduğu, çoğunlukla çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) takip ve tedavi gerektirdiği bilinmektedir. ÇYBÜ'ne yapılan bu yatışlarda hem hastaların hem de hekimlerin zihinlerinde cevabı en çok merak edilen temel soru, hastalığın seyrinin ve sonucun ne olacağıdır. Ağır hasta bireyler dışında, oral alıma ve subkutan insülin tedavisine geçiş tipik olarak 24 saat içinde başlamaktadır. DKA hastalarının koma tablosundan çıkışında ve klinik düzelmesinde en önemli ve güvenilir parametre, subkutan insülin tedavisine geçiş süresidir. Maalesef literatürde bu konuda çocuk vakaları içeren çalışmalar çok sınırlı sayıdadır.⁹ Bu nedenle, bu çalışmada DKA tanısı ile ÇYBÜ'ne yatırılan hastaların başvuru anındaki demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin subkutan insülin tedavisine geçiş süresi ile olan ilişkisini irdelemek ve hastaların başvuru anındaki özellikleri ile hem hekimlere DKA prognozunu tahmin etmede yol göstermek hem de literatüre katkı sunmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus Tanımı

Diabet; insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisinde bozukluğa bağlı olarak gelişen; açlık veya postprandiyal hiperglisemiyle karakterize karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğuna yol açan kronik bir hastalıktır.¹

Çocuk ve adolesanlarda diabet tanısı kan şekeri ölçümü ve semptomların varlığıyla konur. Hiperglisemi semptomları olan (poliüri, polidipsi, enürezis, noktüri, çok yemek yemesine rağmen kilo kaybı) hastada glukometre ile kan şekeri ölçümü pratik bir yöntem olmakla birlikte diabet tanısı için laboratuvarında venöz kan şekeri ölçümü yapılmalıdır (Tablo1).

Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri²

1-En az 8 saatlik açlık sonrası bakılan plazma glikoz değeri ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L)
veya
2-Klasik diabet semptomları* olan bir hastada randomize bakılan plazma glikoz değeri ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L)
veya
3-Oral Glikoz Tolerans Testinin (OGGT) 2. saatinde bakılan glikoz değeri ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L)
veya
4-Hemoglobin A1c $\geq 6.5\%$ [±]

* poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, enürezis, glikozüri ve ketonüri ile birlikte açıklanamayan kilo kaybı

[±]hiperglisemi yokluğunda sonuçlar tekrarlanacak testlerle doğrulanmalıdır.

En az 8 saatlik açlık sonrası bakılan plazma glikoz değeri 100-125 mg/dL (5.6-7.0 mmol/L) ise bozulmuş açlık glikozu olarak adlandırılır. OGGT'nin 2. saatinde bakılan plazma glikoz değeri 140 mg/dL-200 mg/dL (7,8 -11.1 mmol/L) ise bozulmuş glikoz toleransı/glikoz intoleransı olarak adlandırılır.²

Bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) normal glikoz homeostazı ile diabet arasında kalan karbonhidrat metabolizma bozukluklarıdır. BAG ve BGT olan hastalar 'prediabet' olarak da değerlendirilebilir ve bu hastaların özellikle obezite eşlik ediyorsa tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskleri artmıştır. Hasta obez değilse monogenik diabetler bakımından ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ülkemizde en sık görülen MODY (maturity-onset diabetes of the young) 2'nin yalnızca açlık hiperglisemisi olarak seyrettiği hatırlanmalı ve hastalar diğer diabet tipleri ile ilgili araştırılmalıdır.

HbA1c glikolize hemoglobindir, %6,5 altında olması diabet tanısını dışlamadığı gibi üzerinde olması da tek başına çocuklarda tanı koymada yeterli değildir.^{10,11} Hemoglobin A1c değeri, ortalama 2-3 aylık kan glikoz konsantrasyonunu yansıtır, izole hiperglisemi ataklarından etkilenmez. Yılda 3-4 kez HbA1c ölçümü uzun dönem kan şekeri değerleri profilini saptamak için önerilir. Hemoglobin A1c düzeyi düştükçe uzun dönem komplikasyonların oluşma olasılığı ve şiddetinde azalacaktır. Hemoglobin A1c düzeyi diabetik olmayanlarda < %6'dır, diabetiklerde %6-7,9 değerler iyi metabolik kontrolü, %8-9,9 orta derecede metabolik kontrolü, > %10 değeri ise kötü metabolik kontrolü gösterir.

Glikozüri bazen normal glikozüri yapan nedenlerle (Fanconi sendromu, izole renal glikozüri veya diğer renal tübülopatiler) ve nadiren glikozüri yapan nedenlerle (galaktozemi, pentozüri, fruktozüri) karışabilirse de hipergliseminin olmaması ile diabet tanısı kolaylıkla ekarte edilir. Bazen enfeksiyon veya travmaya enfeksiyona sekonder olarak hafif hiperglisemili glikozüriler de görülebilir.^{12,13} Ayrıca astım hastalarında steroid ve epinefrine sekonder geçici hiperglisemiler sık görülebilmektedir. Bu grup hastalarda ileri testlere gerek yoktur. Glikozüriye sebep olan hastalıklar akut hastalık tablosu geçtikten haftalar sonra (en az 3 gün yeterli beslenme sonrası) OGTT ile diabet açısından araştırılmalıdır. Bu durumlarda kanda otoantikörlerin tayini de yararlıdır.

Tip 1 DM'e yönelik önleme ve geciktirme girişimleri ile ilgili etkin yöntemlerin olmaması nedeni ile tip 1 DM için tarama önerilmemektedir.⁶ Ancak tip 1 DM'li hastaların birinci derecede yakınlarında otoantikör bakılabilir.

Diabetes mellitus çocukluk döneminde tip 1 DM, tip 2 DM, monogenik diabet ve sekonder nedenlere bağlı diabet olmak üzere 4 ana grupta sınıflandırılabilir. Çocukluk dönemi diabetinin %85-95'i tip 1 DM'dir.¹ Tip 2 DM ve MODY daha az sıklıkta görülmektedir. Ancak bu diabet tiplerinin bazı ortak ve benzer özellikleri olması nedeniyle ilk tanı anında doğru sınıflandırma yapılamayabilir. İlk başvuruda Tip 1 DM tanısı konulsa dahi izlemde şüpheli durumlar (otoantikör negatifliği, balayı dönemi sonrasında da iyi metabolik kontrol ile beraber insülin ihtiyacının <0.5 U/kg/gün) varlığında tanı gözden geçirilmelidir. Bu nedenle diabet sınıflandırması izlemde de gündeme alınmalı, farklı seyir gösteren diabetli çocuklarda tiplendirmede hata yapılabileceği akılda tutulmalıdır. Yapılan çalışmalar DM tanısı olan bireylerin %7-10'unun yanlış sınıflandırıldığını göstermektedir.¹ Özellikle çocuklarda obezitenin artması bu durumu daha da karmaşık hale getirebilmekte, Tip 1 DM ve MODY olan fazla kilolu veya obez hastalar klinik başvuruda tip 2 DM tanısı alabilmektedir. Yine aynı şekilde aslında MODY olan zayıf bireylere tip 1 DM tanısıyla insülin tedavisi başlanabilmektedir. Oysa en sık görülen GCK, HNF1A ve HNF4A mutasyonlarına bağlı gelişen MODY'li hastalarda diyet veya oral sülfanilüre tedavisi ile iyi bir glisemik kontrol sağlanabilmektedir. Bu nedenle diabet tipinin şüpheli olduğu durumlarda ayırıcı tanıda kullanılan belirteçler (klinik, metabolik, immün, genetik) dikkatle değerlendirilmeli, izlem sırasında da gerekirse tekrarlanarak yeniden yorumlanmalıdır.

Diabetin tiplendirilmesi için tanıda ve gerekirse izlemde klinik, metabolik, immün ve genetik belirteçler kullanılabilir ve her belirteçten elde edilen bulgular birlikte değerlendirilerek doğru bir tiplendirme yapılabilir:

1. Klinik bulgular
 - Aile diabet öyküsü
 - Obezite/kilo fazlalığı, polikistik over sendromu, hipertansiyon, akantozis nigrikans
 - Tanı anında DKA varlığı
2. Metabolik belirteçler:
 - Serum C-peptid düzeyi; tanıda ve şüpheli durumlarda izlemde bakılmalıdır

- Serum lipid düzeyleri
- Hepatosteatoz
- 3. İmmün belirteçler:
 - Anti-GAD (Glutamic acid decarboxylase)
 - ICA (Isletcellantibody)
 - IAA (Insulinautoantibody)
 - IA2 (Insulinomaantigen 2)
 - ZnT8 (Zinc transporter 8)
- 4. Genetik belirteçler:
 - Tip1DM için HLA DR3-DQ2 ve/veya DR4-DQ8 varlığı

- Monogenik diabetler için klinik ve laboratuvar bulguları ile oluşturulacak ön tanımlar ve görülme sıklıkları dikkate alınarak (*GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B* vb.) gen analizleri

Diabet tanısı alan hastalarda bu belirteçler tanı ve izlemde incelenmeli, diabet tipi doğru belirlenmeye çalışılmalıdır.

Ailede diabet öyküsü varlığı en sık MODY'de olmakla beraber tip 2 DM'de de sık görülmektedir. Ayrıca tip 1 DM'li bireylerde de aile öyküsünün bulunabileceği unutulmamalıdır. Toplumdan topluma ailede diabet öyküsü sıklığı değişmekle beraber yaklaşık 1200 hastalık bir seride aile öyküsü varlığı MODY'de %90, tip 2 DM'de %61 ve tip1 DM'de %19 olarak saptanmıştır.¹ Otozomal dominant kalıtıldığından ailede 3 kuşakta diabet varlığı MODY tanısını güçlendirmektedir. Bununla birlikte, MODY'nin en sık görülen tipi olan GCK mutasyonlarında kan şekerleri ılımlı yüksek olduğu için öyküde ailede diabet varlığının söylenemeyeceği, bu hastaların anne-babalarının kan şekerlerine bakılarak ailede olup olmadığının kontrol edilmesi gerekmektedir. Ailedeki diğer diabetli bireylerin sayısı ve bu bireylerin klinik seyirleri de ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir. MODY'nin nadir görülen alt tiplerinde başta renal tutulum olmak üzere ekstra pankreatik bulgular olabilir, bu nedenle diabetin yanı sıra ekstrapankreatik tutulum varlığı da MODY tanısı açısından değerlendirilmelidir.

Tip 2 DM'de asıl mekanizma obezite sonucunda gelişen insülin direncidir. Bu nedenle 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 tanısı veya uyku apnesi bulunan obez bir adolesandaki diabet daha çok tip 2 DM tanısını düşündürür.

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

Pankreastaki beta hücre rezervinin değerlendirilmesi için serum C-peptid düzeyi kullanılır. İdrarda veya kanda bakılabilir. Sağlıklı bireylerde C-peptid düzeyi açlık 0.9-1.8 ng/mL (0.3-0.6 nmol/L), tokluk 3-9 ng/mL (1-3 nmol/L) arasındadır. Klinik olarak stabil olan diabetlilerde açlık C-peptid düzeyinin <0.225 ng/mL (<0.075 nmol/L), uyarılı C-peptid düzeyinin ise <0.6 ng/ml (<0.2 nmol/L) saptanması beta hücre rezervinin yetersizliğinin göstergesi olarak değerlendirilebilir. Uyarılı C-peptid düzeyi için en değerli yöntem ise MMTT (mixed meal tolerance test) ve glukagon stimülasyon testidir. İyi metabolik kontrol varlığında insülin ihtiyacının <0.5 U/kg/g olması da pankreas rezervlerinin iyi olduğunun dolaylı göstergesi olup C-peptid düzeyi ile desteklenmelidir.

Hastaların dekompanse olduğu akut dönemde, C-peptid düzeyi tüm diabet tiplerinde düşük saptanabileceği için ancak hastaların asemptomatik veya klinik olarak stabil oldukları dönemde ayırıcı tanıda kullanılabilir. Ayrıca tip1 DM'nin balayı döneminde kullanımı uygun olmayıp en az 1, ideali 3 yıllık takip sonunda değerlendirilmesi gerekmektedir.

Serum lipid düzeylerinin ölçümüyle dislipidemi varlığı araştırılarak hastada insülin direnci/metabolik sendrom bulguları bakılabilir. Tip2 DM tanısı için oldukça destekleyici olmakla beraber HNF4A mutasyonuna bağlı MODY'li bireylerde de

HDL düşüklüğü olabilmektedir. Ayrıca bazı erişkin ve çocuk çalışmalarında tip 2 DM olarak takip edilirken sonrasında HNF1A/HNF4A mutasyonlarına bağlı MODY tanısı alan bireylerde dislipidemi/ metabolik sendrom sıklığı %23-25 olarak saptanmıştır.¹

Tip1 DM'li bireylerin %80-90'ının diabet otoantikoru pozitif olup bu grup tip 1a DM, antikor negatif olanlar ise tip 1b DM olarak sınıflandırılır.¹ Otoantikor pozitifliği zamanla azalabilmekle beraber tip 1b DM tanılı hastalarda ilerleyen yıllarda antikorlarda pozitifleşme (insülin ilişkili antikor (IAA) hariç) olduğu da bildirilmiştir. Özellikle anti-glutamik asit dekarboksilaz (GAD) olmak üzere otoantikor pozitifliği %1 oranında normal popülasyonda da olabileceği için tip 1 DM tanısında özgüllük ve duyarlılığın artırılması için birden fazla otoantikor bakılması önerilmekte, en az iki otoantikor pozitifliğinin tip 1 DM tanısı için yeterli olabileceği belirtilmektedir. Otoantikor düzeyleri tanı süresi ilerledikçe negatifleşmekle beraber anti-GAD ve tirozin fosfataz antikoru (IA2)'nun, adacık hücre antikoru (ICA)'na göre daha uzun süre (11 yıla kadar) pozitifliğini devam ettirdiğini gösteren çalışmalar da vardır.¹ IAA düzeyinin mutlaka insülin tedavisi başlanmadan önce alınması gerekmektedir. İnsülin tedavisi alan bir hastada IAA pozitifliğinin tanısal değeri yoktur.

Özellikle insan lökosit antijen (HLA) analizleri tip 1 DM açısından risk gruplarını belirlemede ve tanıda yardımcı olmakla beraber klinikte rutin kullanımı yoktur. MODY için gen analizi ise maliyetinin yüksek olması ve pratik olmaması nedeniyle rutin yapılmamaktadır. Bununla birlikte klinik ve laboratuvar olarak MODY düşünülen hastalara (obez olmayan, ölçülebilir serum C-peptid varlığı, ailede 2-3 kuşak diabet öyküsü ve tanı anında ağır diabet semptomları bulunmayanlar) MODY gen analizi önerilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık GCK mutasyonu saptandığı için, klinik ve laboratuvar bulguları tanıyı destekliyorsa (non-progresif izole açlık hiperglisemisi ve <7.5 HbA1c) önce GCK gen analizi planlanmalı, eğer mutasyon saptanmamış veya kliniği GCK ile uyumlu değilse sırasıyla HNF1A/HNF4A ve diğer gen analizleri yapılmalıdır. Günümüzde birçok merkezde sık görülen gen mutasyonları çalışılabilmektedir.

2.2 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, pankreasın beta (adacık) hücrelerindeki yavaş ilerleyiş gösteren ve ömür boyu devam eden, sıklıkla otoimmün harabiyete bağlı mutlak insülin eksikliğinin geliştiği bir durumdur. Pankreastaki beta hücrelerinin %85-90'dan fazlası harap olduğunda klinik tablo ortaya çıkar.⁵ Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte en sık 5-7 yaş ve adolesanlarda görülmektedir.

2.2.1 Tip 1 DM Epidemiyolojisi ve Demografik Özellikleri

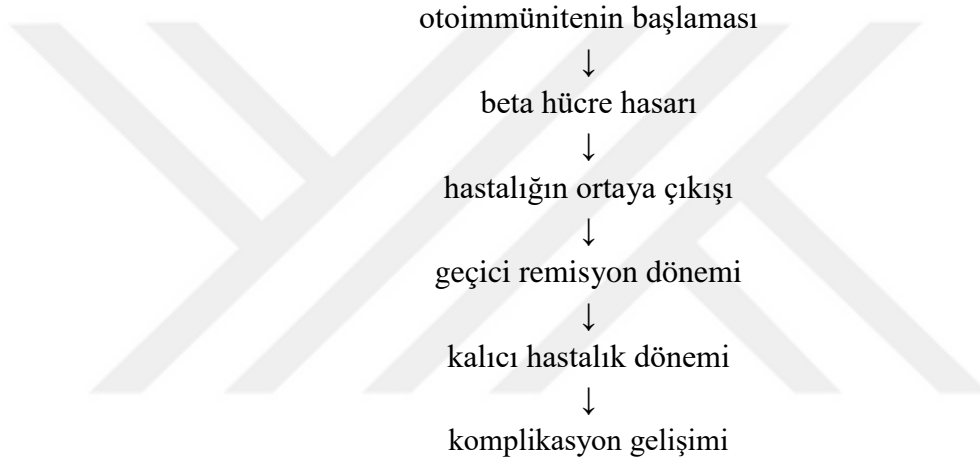
Tip 1 DM, Amerika Birleşik Devletleri'nde 3 milyon, dünyada ise 15 milyondan fazla insanı etkileyen diabet vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır.² Tip 1 DM'nin insidansı ülkeler arası, ülke içi ve etnik topluluklara göre farklılık göstermektedir. İnsidansın en düşük olduğu Asya ülkelerinden biri olan Japonya'da oran 2/100.000 iken, dünyada en sık insidansa sahip ülke olan Finlandiya'da bu oran 63/100.000'e yükselmektedir.⁵ İnsidansın toplumlar arasında bu kadar farklı olmasının nedeni koruyucu ve/veya risk artırıcı HLA doku allelerinin o toplumdaki sıklıkları ile ilişkilidir. Ancak göçmen toplulukların, kendi ülkelerindekinden daha farklı tip 1 DM insidansı göstermeleri olayın genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlere de bağlı olduğunun göstergesidir. Son yıllarda tüm dünyada ve Türkiye'de tip 1 DM insidansında bir artış gözlenmektedir. Ülkemizdeki 18 yaş altı çocuklarda tip 1 DM insidansı 10.8/100.000, prevalansı 0.75/1000 olarak bildirilmektedir.⁵ Türkiye'de 2016 yılında Yeşilkaya ve ark.'nın¹⁴ yaptığı bir çalışmada Sosyal Güvenlik Kurumu'ndan alınan son 3 yıllık verilere göre Türkiye'de tip 1 DM tanılı çocuk sayısı 17,750'dir.

Tip 1 DM, okul öncesi (4-6 yaş) ve ergenlikte (10-14 yaş) olmak üzere iki dönemde pik yapmaktadır. İlk zirve noktasının okul çağının başlaması ile birlikte artan enfeksiyonlara bağlanırken, pubertal dönemde artan büyüme hormonu, cinsiyet steroidleri ve psikolojik strese bağlanmaktadır.² Ancak 5 yaş altı çocuklarda son dönemde sıklığının arttığı bilinmektedir. Tip 1 DM genellikle çocuklarda ve gençlerde görülmekle birlikte son yıllarda erişkin yaşlarda saptanan tip 1 DM vakaları da artmaktadır. Erişkin yaşta (genellikle 30 yaşından sonra) görülen tip 1 DM formu, 'erişkinde latent otoimmün diabet' (latent autoimmune diabetes in adult, LADA) olarak adlandırılmaktadır. Bunlarda adacık otoantikörleri pozitifdir.⁶

Tip 1 DM bilinen otoimmün hastalıklardan farklı olarak kız ve erkekte hemen hemen aynı oranda görülür ancak bazı düşük riskli toplumlarda bu oran kızlar lehine hafif baskın olabilir.^{15,16}

2.2.2 Tip 1 DM Patogenezi

Tip 1 DM pankreasta insülin sekrete eden beta hücrelerinin %80-90 oranında hasar görmesi ile oluşmaktadır.¹⁷ Etiyolojisinde genetik, çevresel ve otoimmün etkenler rol almaktadır (Tablo2).^{11,18-23} Hastalık genelde şu aşamalarla seyrederek:



Beta hücre harabiyeti nedeniyle yaşam boyu eksojen insülin kullanımı zorunludur. Etiyolojide çoğunlukla otoimmünite rol oynar. Özellikle çocuk ve adolesan yaşlarda görülür. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörler (kimyasal maddeler, virüsler, besinler, psikolojik stres vs.) hastalığın ortaya çıkmasını tetikler. Altıncı kromozom üzerinde bulunan sınıf II doku grubu antijenlerinin bazı allelleri tip 1 DM yatkınlığına yol açar.

Tablo 2. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması ¹¹

Tip 1 DM

(Genelde mutlak insülin eksikliğine neden olan hücre destrüksiyonu)

- İmmün aracılı
- İdiopatik

Tip 2 DM

(Göreceli insülin eksikliği ile birlikte belirgin insülin direncinden, insülin direnci ile birlikte belirgin sekretuar defekt kadar değişkenlik gösterir)

Diğer Spesifik Tipler

Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri

- Kromozom 12, HN-1a (eskiden MODY-3)
- Kromozom 7,glukokinaz (eskiden MODY-2)
- Kromozom 20, HNF-4a (eskiden MODY-1)
- Mitokondrial DNA
- Diğerleri

İnsülin Etkisinde Genetik Defektler

- Tip A insülin dirnci
- Leprechaunizm
- Rabson-Mandall Sendromu
- Lipoatrofik diabetes
- Diğerleri

Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

- Pankreatit
- Travma, pankreatektomi
- Neoplazi
- Kistik fibrozis
- Hemakromatoz
- Fibrokalküloz pankreopati
- Pankreatik rezeksiyon
- Diğerleri

Endokrinopati

- Akromegali
- Cushing hastalığı
- Glukagonoma
- Feokromasitoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma
- Diğerleri

İlaç veya Kimyasal Maddelere Bağlı

- Vacor
- Pentamidin
- Nikotinik asid
- Glukokortikoidler
- Tiroid hormonu
- Diazoksid
- Beta adrenerjik agonistler
- Tiazidler
- Dilantin
- B-interferon
- Siklosporin, takrolimus, l-asparaginaz
- Diğerleri

İmmün Aracılı Diabetesin Nadir Formları

- Stiff-man sendromu
- Sitomegalovirüs

Diabetesle bazen ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar:

- Down send
- Klinefelter send
- Turner send
- Wolfram send
- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi
- Laurence-Moon-Biedl send
- Miyotonik distrofi
- Porfiri
- Prader Willi send
- Diğerleri

Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirüs
- Hemolitik üremik sendrom
- Diğerleri

Gestasyonel Diabetes Mellitus

Neonatal Diabetes Mellitus

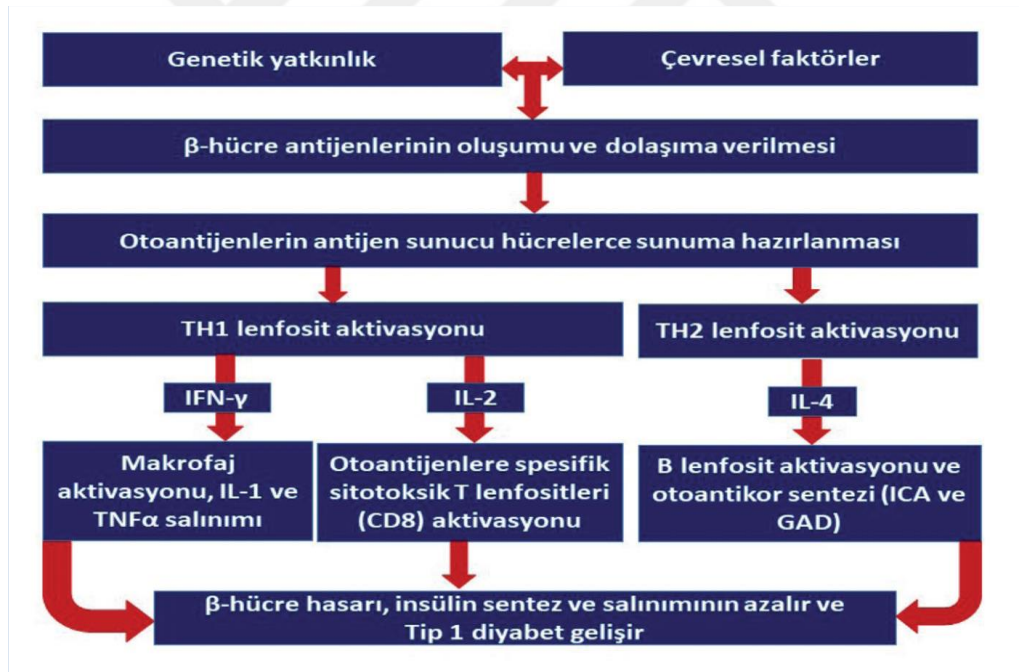
- Geçici nüksüz
- Geçici 7'20 V1 sonra nüks
- Kalıcı

2.2.2.1 Otoimmünite

Tip 1 DM'nin otoimmün bir hastalık olduğu Botazzo'nun 1974 yılında immünfloresan yöntemle pankreas hücrelerine karşı antikor varlığını göstermesi ile anlaşıldı.⁴ Genetik ve çevresel etkenler bu otoimmün sürecin başlamasında tetikleyicidirler. Tanı esnasında pankreasın beta hücrelerine karşı kanda otoantikorların varlığı, birçok hastanın pankreas biyopsisinde beta hücrelerinde T ve B lenfositler, mononükleer hücreler, monositler/makrofajlar ve doğal öldürücü hücrelerinin görülmesi otoimmün patogenezi destekleyen bulgulardır.² Tip 1 DM'de otoimmün sürecin hayatın çok erken döneminde meydana geldiği saptanmıştır. On yaşından önce tanı alan birçok hastada otoimmünitenin ilk bulguları 2 yaşından önce görülür. Bu otoimmün süreç bazı hastalarda beta hücrelerinin önemli bir kısmında progresif bir hasara sebep olur ve insülin eksikliği meydana gelir. Tanı anında bir miktar beta hücreleri mevcuttur ve yeterli insülin sekrete edebilirler (balayı dönemi) ama zamanla hemen hemen tüm beta hücreleri harabiyete uğrar ve hasta dışardan insüline tam bağımlı hale gelir.

Tip 1 DM temelde bir T hücre hastalığıdır ve beta hücrelerinde gerçek hasar T hücre aracılığı ile meydana gelir (Şekil-1). Biyopsilerde saptanan CD4, CD8 T lenfositleri, B hücreleri ve makrofajlar bu hücrelerin beta hücre harabiyetinde etkili olduğunu gösterir. İnsülin sekresyonunun azalması beta hücrelerinin direkt harabiyetine veya ortamdaki sitokinlerin insülin sekresyonunu azaltması nedeniyle gerçekleşir. Çevresel etkenler genetik olarak yatkın bireylerde moleküler benzerlik yoluyla veya beta hücre antijenitesinde değişiklik yaparak inflamasyon sürecini başlatırlar. Bu inflamasyon sürecinde beta hücre antijenleri ve sitokinler ortaya çıkar. Beta hücre antijenleri arasında glutamik asit dekarboksilaz (GAD65), tirozin fosfataz (ICA512/IA-2), adacık hücre antijeni (ICA69) ve insülin antijeni (IA) yer alır.²⁴⁻²⁶ Ortamdaki bu antijen ve sitokinler inflamatuvar hücreler olan makrofaj ve dendritik hücreleri aktive ederler. Bunun sonucunda bu hücrelerin yüzeyinde major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II molekülleri uyarılır. MHC sınıf II moleküllerinin uyarılması ile beta hücre antijenleri CD4 T lenfositlerine sunulur, CD4 T lenfositler, T helper 1 (Th 1) ve T helper 2 (Th 2) olmak üzere farklılaşırlar. Beta hücre otoantijenlerinin CD4 T helper 1 hücrelere sunulması hastalık sürecinin başlamasında ilk aşama olarak kabul edilir. Makrofajlar IL-12 (İnterlökin 12)

salınımı yaparak, CD4 T hücrelerinin IFN gamma (İnterferon gamma), IL-2 ve TNF-beta (Tümör Nekrozis Faktör beta) ve serbest radikallerden nitrik oksit ve süperoksit (NO, O₂⁻) gibi pankreasın beta hücrelerine toksik olan diğer sitokinlerin salınımını tetikler ve beta hücre hasarına neden olurlar. Bu süreç sırasında sitokinler, CD8 sitotoksik T hücrelerinin göçüne de neden olurlar. MHC Sınıf I molekülünün uyarılması ve beta hücresi otoantijenlerinin tanınması sonucunda, CD8 sitotoksik T hücreleri perforin, granzim salınımı ve beta hücre apoptozu ile beta hücre hasarı gelişir.²⁷⁻³² İnsülitis olarak tanımlanan bu süreçte inflamasyon devam ederken beta hücre antijenlerine karşı otoantikörler oluşur ve beta hücre fonksiyonları ile beta hücre kitlesi azalmaya başlar ancak bu aşamada klinik bulgu yoktur. Ancak beta hücre harabiyetinin %80-90' lara ulaşması sonucunda da klinik olarak tip 1 DM ortaya çıkar.^{17,33}



Şekil-1. Tip 1 DM patogenezinde T ve B hücre yanıtının rolü¹

Otoantikörler otoimmüniteyi gösteren belirteçlerdir, artışı diyabet gelişimini göstermede belirleyici olmakla beraber patogenezde rol oynamazlar. Tip1 DM'li

bireylerin %80-90'mın diabet otoantikoru pozitif olup bu grup tip 1a DM, antikor negatif olanlar ise tip 1b DM olarak sınıflandırılır.^{34,35} Otoantikor pozitifliği zamanla azalabilmekle beraber tip 1b DM tanılı hastalarda ilerleyen yıllarda antikorlarda pozitifleşme (IAA hariç) olduğu da bildirilmiştir. Özellikle anti-GAD olmak üzere otoantikor pozitifliği %1 oranında normal popülasyonda da olabileceği için tip 1 DM tanısında özgüllük ve duyarlılığın artırılması için birden fazla otoantikor bakılması önerilmekte, en az iki otoantikor pozitifliğinin tip 1 DM tanısı için yeterli olabileceği belirtilmektedir. Otoantikor düzeyleri tanı süresi ilerledikçe negatifleşmekle beraber anti-GAD ve IA2'nin, ICA'ya göre daha uzun süre (11 yıla kadar) pozitifliğini devam ettirdiğini gösteren çalışmalar da vardır.¹ IAA düzeyinin mutlaka insülin tedavisi başlanmadan önce alınması gerekmektedir. İnsülin tedavisi alan bir hastada IAA pozitifliğinin tanısal değeri yoktur.

Tip 1 DM tanısı alan olguların %80-90'ında; anti-GAD, ICA, IAA, IA2, çinko taşıyıcı otoantikor (ZnT8) gibi otoantikor pozitifliği saptanmaktadır (Tablo3).^{1,36} Ülkemizde sıklıkla ilk üç antikorun ölçümü yapılabilmekte olup yeni tanılı bir hastada tek antikor pozitifliği %80-90, üç antikor pozitifliği ise %25 civarındadır.⁵ Ancak Tip 1 DM tanısında tarama yöntemi olarak otoantikor bakılması önerilmemektedir. Küçük çocuklarda genelde ilk pozitif saptanan IAA'dır.^{2,37} Bunu beta hücre membranına karşı gelişmiş anti-GAD65 ve IA-2 izler. ICA tek başına en duyarlı tarama testidir. Ayrıca tip 2 DM hastalarında adacık hücre antikoru ICA pozitif saptanabilmektedir.^{38,39} Başlangıçta pozitif saptanan otoantikorlar zamanla beta hücre hasarı arttıkça titresinde düşme ve nihayetinde negatifleşme görülebilir.

Diabet gelişimini belirleyici en önemli etken antikorların sayısıdır. Tip 1 DM geliştirme potansiyeli tek antikor pozitifliğinde düşük, iki antikor pozitifliğinde orta, ikiden fazla antikor pozitifliğinde ise yüksek oranda risk taşır (Tablo4).^{1,37-40}

Otoimmün etyolojinin diğer bir göstergesi tip 1 DM'nin çölyak hastalığı, tiroidit, Addison hastalığı, otoimmün poliendokrin sendrom ve diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesidir.^{2,36,37}

Tablo 3. Tip 1 DM'de görülen otoantikorlar ve görülme sıklıkları¹

Otoantikor	Tanı anında görülme sıklığı (%)
Anti-islet (adacık) hücresi antikor (ICA)	70-80
Anti-İnsülin antikor (IAA)	40-50
Anti-glutamik asid dekarboksilaz antikor (Anti-GAD)	70
İnsülinoma-2 ilişkili antikor (IA-2)	50-60
Adacık hücre çinko taşıyıcısına karşı antikor (ZnT8)	60-80

Tablo 4. Diabet Otoantikorlarının Diabet Riskini Belirleme Derecesi¹

Antikor sayısı	Diabet Gelişme Riski (%)
0	0.2
1	20
2	50
3	70
4	80

2.2.2.2 Genetik Faktörler

Tip 1 DM'e genetik yatkınlık insan lökosit antijenlerinde (HLA) eksprese edilen MHC sınıf II allelleri tarafından genetik olarak kontrol edilir. Bu genler 6. kromozomun kısa kolu üzerinde (p21 bölgesi) bulunan MHC sınıf II doku antijenlerinin bazı haplotipleridir.⁴¹ Bu genlerin tip 1 DM'e yatkınlığın % 60 'ını açıkladığı düşünülmektedir.⁴ Bazı HLA antijenlerinin varlığı diyabetin ortaya çıkışını kolaylaştırıcı rol oynarken bazıları engelleyicidir. Özellikle HLA-DR3 ve HLA-DR4 haplotiplerinin varlığı diyabet gelişimi açısından büyük risk oluşturur.⁴² HLA-DR3 veya HLA-DR4 'ün bulunması tip 1 DM oluşma riskini 2-3 kat artırırken, iki haplotipin birlikteliği tip 1 DM oluşma riskini 10 kat artırır. HLA alt gruplarından DRB1 0301, DRB1 0401, DQB1 0302, DQA1 0301 allelleri diyabet olmaya yatkınlık,

HLA DRB1 0403, DQB1 0602, DQA1 0102 ise diabete karşı koruyuculuk özelliği taşır.^{4,43-46}

Tip 1 DM'li kişinin ailesinde özellikle birinci derecede akrabalarında risk artmıştır. Tek yumurta ikizlerinde risk %30-50, çift yumurta ikizlerinde %6-10 ve kardeşlerde %6 olarak saptanmıştır (Tablo 5).^{1,43,47,48} Anne-babasinda diabet bulunan kişilerde diabet gelişme riski artmasına rağmen iki ebeveyn arasında risk farkı vardır; annede diabet bulunması halinde risk %2 ancak babada varsa bu risk %7'dir.¹ Tip 1 DM'de geniş bir genetik etki olmasına rağmen yeni tanımlı tip 1 DM hastalarının % 85'inin aile üyelerinde tip 1 DM olmadığı unutulmalıdır.⁴⁷

Tablo 5. Diabetli Bireylerin Akrabalarında Diabet Gelişme Riski (%)

Aile öyküsü	Tip 1 DM geliştirme riski
Ailede diabet öyküsü yok	0.4
Anne diabetli	2-4
Baba diabetli	5 -8
Anne -baba Tip 1 DM	30
Tip 1 DM Kardeş	5
Tek yumurta ikizi	6-10
Çift yumurta ikizi	30-50

2.2.2.3 Çevresel Faktörler

Tip 1 DM gelişiminde virüsler, ilaçlar, kimyasal maddeler, gıdalar gibi çevresel faktörlerin genetik yatkınlığı olan bireylerde önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Virüslerden konjenital *Rubella*, *Coxsackie B*, *Kabakulak* ve *enterovirüs* gibi viral ajanların tip 1 DM etyolojisinde rol oynadıkları bilinmemektedir.^{2,37,49-52} Viral enfeksiyonlar, daha öncesinde uyarılmış olan otoimmün sürecin hızlanmasına ve/veya enfeksiyon esnasında artan insülin ihtiyacını karşılayacak pankreatik

rezervin azalması sebebiyle diabet semptomlarının çok daha erken ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Konjenital *rubella* enfeksiyonu geçiren bireylerin yaklaşık %12-20'sinde tip 1 DM geliştiği ve bu olguların %40'ında izlemde oral glukoz tolerans testlerinin bozulduğu saptanmıştır.⁵³

Viral enfeksiyonların sık görüldüğü kış ve sonbahar döneminde tip 1 DM tanısında artış olmaktadır.^{4,5}

Erken süt çocukluğu döneminde inek sütü ile beslenmenin tip 1 DM gelişim riskini arttırdığı, anne sütünün ise koruyucu etkisinin olduğu bilinmektedir.^{29,54} Vitamin D ve omega 3'ün koruyucu etkisi halen net olmayıp, çalışmalar devam etmektedir.^{5,29,51,55,56}

2.2.3 Tip 1 DM Patofizyolojisi

Tip 1 DM, insülin eksikliği ile karakterize “insülin bağımlı diabet mellitus” olarak da tanımlanan başta karbonhidrat olmak üzere yağ ve protein metabolizmasını etkileyen bir metabolizma hastalığıdır. Patofizyolojisinde temel mekanizma, pankreas β -hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu ortaya çıkan mutlak insülin eksikliğine bağlı olarak glikozun hücre içine girememesidir.

İnsülin anabolizan bir hormon olup en önemli görevi hücrelerin enerji ihtiyacını sağlamak ve dokularda glikojen (glikojenez), protein ve yağ sentezi (lipojenez) şeklinde enerji depolanmasını sağlamaktır. Sekresyonu besinlerin alımını takiben nöronal, hormonal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü ile gerçekleşmektedir. İnsülin salınımında hedef dokular karaciğer, kas ve yağ dokusudur. Toklukta insülin seviyesi artarak glikoz hücre içine alınır ve depolanır (anabolik etki), açlıkta ise seviyesi azalır ve yedek enerji üretimi için yağ ve proteinin serbestleşmesine olanak sağlar (katabolik etki). Tip 1 DM'de insülin eksikliğinde abartılı bir katabolik durum oluşur. Katabolizmada vücuda enerji sağlayan glukagon, kortizol, epinefrin ve büyüme hormonudur. Katabolik hormonlar insülin sekresyonunu daha da azaltarak, glikojenoliz, glikoneojenez, lipoliz ve ketogeneze yol açarak ve glikozun utilizasyonunu ve klirensini azaltarak metabolik bozukluğun daha da belirginleşmesine neden olur. Tip 1 DM'de insülinin göreceli eksikliği sonucu toklukta kas ve yağ dokusunun glikozu enerji kaynağı olarak

kullanamaması ve depolayamaması hiperglisemiye neden olur. Ağır insülin eksiliği ile birlikte katabolik etkiler tam devreye girdiğinde glikoneojenez ve glikojenez ile hiperglisemiye daha da arttırır. Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı zaman renal glikozüriye sebep olarak osmotik dürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit imbalansına neden olur.

Glikozun hücre içinde kullanılamaması nedeniyle hücreler tarafından alternatif enerji kaynağı olarak yağ ve protein kullanılır. İnsülin eksikliği ve insülin karşıtı hormonların kandaki yüksekliği kolesterol, trigliserid, serbest yağ asitleri konsantrasyonunda artış ile sonuçlanan hızlanmış lipoliz ve bozulmuş lipid sentezine neden olur. İnsülin eksikliği ve glukagon artışının hormonal etkileşimi periferden gelen serbest yağ asitlerinin karaciğerde beta oksidasyon ile krebs siklusuna girmesini ve enerji oluşumunu sağlar. Serbest yağ asitlerinin artışı bu kapasitenin üzerindedir ve çoğu keton cisimciği sentezine kayar; çoğunluğu β -hidroksibütirat ve asetoasetat olan keton cisimciklerinin sentez hızı periferik kullanım ve renal atılım kapasitesini aşar. Tedavisiz kalan diabetiklerde biriken bu keton ürünleri ketoasidoz tablosuna neden olur.⁵⁷⁻⁶¹

2.2.4 Klinik Bulgular

Tip 1 DM'nin klinik seyri 4 evrede sınıflandırılmaktadır. Otoimmünitenin başladığı klinik belirtiler olmaksızın ilerleyici beta hücre harabiyetinin olduğu 1. evre (preklinik evre), aşikar diabetin ortaya çıktığı 2. evre, geçici iyileşme döneminin görüldüğü 3. evre (balayı) ve tam insülin eksikliğinin yerleştiği 4. evre (total diabet evresi).

- 1- preklinik evre
- 2- diabetin ortaya çıkış evresi
- 3- kısmi remisyon (balayı) evresi
- 4- total diabet evresi

Preklinik evrede mevcut kısıtlı insülin rezervi nedeniyle hiperglisemi nadiren oluşur. İlk klinik bulgu evre 2 de artmış hiperglisemi nedeniyle artmış su içme isteğidir. Çocuk ve adolesan yaşlarda diabetin en sık klasik başvuru semptomları

poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur.⁶²⁻⁶⁶ Kan glikoz düzeyinin renal eşiğin (180 mg/dL) üzerine çıkmasıyla glikoz idrarla atılmaya başlar, osmotik etkisi nedeniyle elektrolitlerin ve suyun tubuluslardan geri emilimi azalır, diabetin klinik bulgularından poliüri ortaya çıkar.⁴ Elektrolit kaybı (başta potasyum olma üzere) yorgunluk ve halsizliğe neden olur. Artmış dehidratasyon ve osmolarite susama merkezini uyararak polidipsiye yol açar. Diabetin bir diğer klasik bulgularından olan polifaji çocukluk döneminde ketozisin anoreksik etkisi sebebi ile sık görülmemektedir.⁴ Bu semptomların yanında tekrarlayan piyojenik cilt enfeksiyonları, adolesan dönemdeki kız çocuklarında kronik glikozüriye bağlı vajinal kandidiyazis, tuvalet eğitimi olan çocukta enürezis noktürna (bazen poliürinin ilk bulgusu) da görülebilir.^{4,67} Tip 1 DM'nin gelişim sürecinde, kalori kaynağı olan glikozun büyük çoğunluğunun idrar ile atılması, artan lipolize sekonder olarak subkutan yağ dokusunda azalma, alternatif enerji kaynağı olarak kullanılan proteinin katabolizmasındaki artışa sekonder kas kitlesinde azalma kilo kaybına neden olmaktadır. Hastalar metabolik bozukluğun ilerlemesiyle solunum sıkıntısı (Kussmaul solunum), ağızda aseton kokusu, kusma, ağır dehidratasyon, karın ağrısı, bilinç bulanıklığı ve koma bulguları ile prezente olan DKA tablosu ile de başvurabilmektedirler.^{11,68} Kanda artan ketoasitlerin (asetoasetat) non-enzimatik yolla asetona dönüşmesi ve solunum yolu ile atılmaya çalışılması solunum sayısını ve derinliğini artırır (Kussmaul solunum). Mezenter perfüzyonun bozulması nedeniyle karın ağrısı şikayeti gelişen hastaların bir kısmı akut batın veya akut apandisit ön tanısıyla cerrahiye yönlendirilebilir. Benzer şekilde Kussmaul solunum (hiperventilasyon) pnömoni veya astım gibi solunum yolu hastalıklarına, poliüri ve enürezis noktürna idrar yolu enfeksiyonu hastalıklarına, kusma sepsis veya gastroenterit, polidipsi ise psikiyatrik hastalıklar gibi klinisyeni yanıltıcı tanılara yönlendirebilir.¹¹

DM gelişimi uyarılmış, insülin rezervi azalmış hastalarda araya giren enfeksiyonların veya travmaların etkisiyle artan insülin karşıtı hormonlar DM semptomlarının daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yeni başlangıçlı tip 1 DM'li çocukların %20-40'ı tanıdan önce DKA tablosu ile hastaneye başvurmaktadır.^{2,4} Bu grup hastaların çoğunu sosyo-ekonomik durumu iyi olmayan okul öncesi çocuklar oluşturmaktadır. Okul öncesi küçük çocuklarda β hücrelerinin

otoimmün harabiyeti daha agresif seyrettiğinden bu grup hastalarda semptom sürelerinin daha kısa olduğu (haftalar içinde) ve çoğunlukla da ketoasidoz tablosunda görülen kusma ve letarji semptomları ile başvurdukları bildirilmektedir. Adolesan yaş grubunda otoimmün harabiyetin daha yavaş seyretmesi sebebiyle semptomların ortaya çıkış sürelerinin daha uzun olabileceği bildirilmektedir.²

Yeni tanı tip 1 DM olgularının %30-60'ı ortalama 1-6 ay içinde insülin ihtiyacının azaldığı kısmi remisyon evresine girmektedir.⁴ İnsülin ihtiyacının 0,5 U/kg/gün'ün altına indiği ve kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzeldiği bu dönem balayı dönemi olarak adlandırılır.^{69,70} Bu evrede insülin tedavisinin geçici süreyle kesilmesine ilişkin görüş farklılıkları vardır. Bu dönemde, ailenin ve çocuğun kronik bir hastalık olan tip 1 DM'i kabullenmesi açısından, insülin dozunun hipoglisemi oluşturmayacak minimum doza (0,1 U/kg/gün) inilmesi önerilmektedir. Balayı dönemi ortalama 1-2 yıl sürmektedir. Balayı evresi bittikten sonra total diabet evresi yerleşir. Balayı evresi bazı hastalarda yoktur veya silik geçebilir.

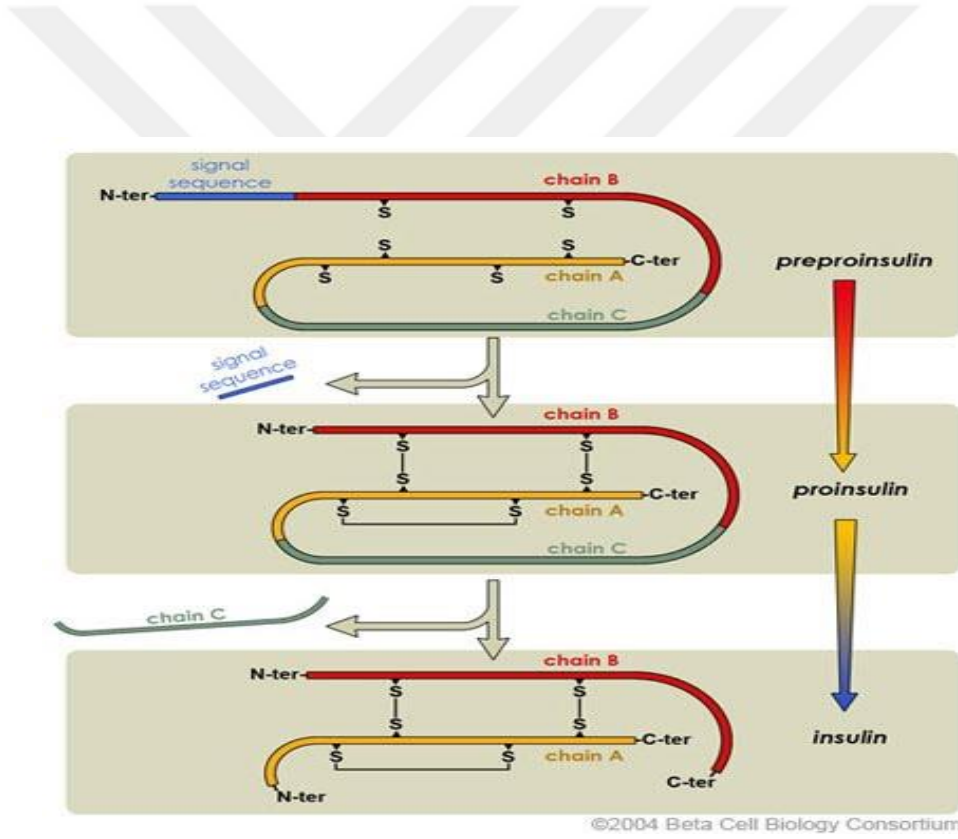
DM ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından birkaç yıl içinde endojen insülin yapımının progresif olarak azalmasıyla klinik ve biyokimyasal bulguların daha hakim olduğu total diabet evresi başlar. Total diabet evresi tam insülin eksikliğinin geliştiği kalıcı dönemdir. Bu evrede, insülinin kesilmesi durumunda DKA kaçınılmazdır.⁵

2.2.5. Tedavi

Tip 1 DM'de insülin eksikliği mutlak olup insülin tedavisine tanı konduğu anda başlanır. Etkin bir tedavi için insülin tek başına yeterli olmaz, insülinin yanı sıra düzenli ve dengeli beslenme ve bu beslenmenin insülin dozları ile uyumlu olması gerekir. Düzenli egzersiz ile dokuların insüline duyarlılığı artar, hareketsizlik ve kilo alımı ile azalır. Bu nedenle diabet tedavisinde düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltmada ve geç komplikasyonların oluşumunu önlemede faydalıdır.⁷¹⁻⁷³ Tip 1 DM tedavisinde hasta ve hasta yakını eğitimi, her an değişebilen kan şekeri düzeyini izleme, doğru ve gerekli insülin dozunu uygulama ve ideal beslenmeyi yapabilme açısından çok önemlidir.

2.2.5.1 İnsülin

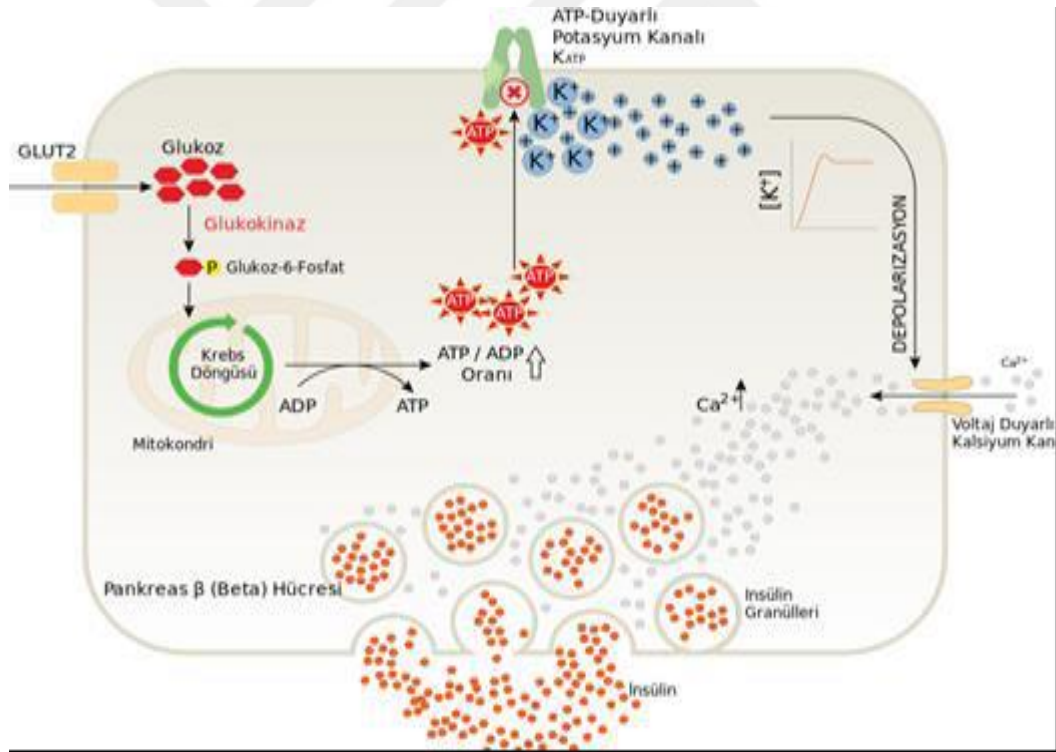
Pankreasın langerhans adacıklarında (insula=ada) bulunan beta hücrelerinden pre-proinsülin şeklinde salınan insülin, kısa (A) ve uzun (B) olmak üzere iki aminoasit zincirinden oluşan, 51 aminoasitli peptid yapısında bir moleküldür. A ve B zincirleri birbirlerine disülfür köprüsü ile (-S-S) bağlanmıştır. B zinciri içinde de bir disülfür köprüsü vardır. İnsülin beta hücre ribozomlarında önce pre-proinsülin olarak sentezlenir; pre-proinsülin endoplazmik retikulumun membranını geçip lümende sinyal peptidini kaybeder, oluşan proinsülin golgi cisimciğinde bulunan proteaz etkisi ile C-peptid segmentini kaybeder. C-peptidini kaybeden insülin molekülü, çinko içeren kristaller şeklinde veziküllerde depolanır (Şekil 2-3).



Şekil-2. İnsülinin moleküler yapısı ve üretim aşamaları⁷⁴

İnsülin salgılanmasında en önemli faktör; ATP-duyarlı K^+ kanallarıdır. İnsülin salgılanması için ATP'nin varlığı önemlidir. GLUT-II (glikoz transporter II aracılığıyla kolaylaştırılmış difüzyon) aracılığıyla β -hücreсі içine giren glikoz,

sitoplazmada bulunan glikokinaz enzimi ile yıkılır. Glikozun metabolize edilmesi ile ATP sentezlenir ve hücre içindeki ATP/ADP oranı yükselir. Bu olay ATP-duyarlı K^+ kanallarının kapanmasına sebep olur. Hücre dışına çıkamayan K^+ hücre içindeki potansiyelin yükselmesine ve hücre membranının depolarize olmasına neden olur. Depolarizasyon ile membrandaki voltaj bağımlı Ca^{2+} kanalları açılır, hücre içine giren Ca^{2+} insülinin depo edildiği veziküllerden ekzositoz ile hücre dışına çıkmasına sebep olur (Şekil-3). İnsülin β -hücresinden parsiyel eksositoz ile salınırken beraberinde; proinsülin, C-peptid ve çinko da salınır. C-peptid, pankreas beta hücre rezervini gösteren en iyi testtir.^{6,75-77} Serum C-peptid düzeyi tip 1 DM ve tip 2 DM’de overlap yapabileceği için kan şekerinin çok yüksek olduğu tanı anında ve tanıdan sonraki ilk 1 yıl içinde ayırıcı tanı için kullanımı önerilmemektedir.¹



Şekil-3. İnsülin salınımı⁷⁸

İnsülin bifazik salınım paterni gösterir. Önce postprandial hızlı ve kısa süren bir salınım (depo insülin) ve sonrasında ise salınım hızı azalır. Daha sonra bu azalmayı izleyen uzun süreli bir yeniden salınım gerçekleşir (yeni sentez edilen insülin).

Günümüzde tip 1 DM tedavisinde 2 çeşit insülin kullanılmaktadır: İnsan (human) insülini ve analog insülinler. İnsan insülini laboratuvar ortamında gen teknolojisi yoluyla bakteri ya da mayadan üretilmiştir. Analog insülinler, insülin molekülünün üzerinde yapılan aminoasit değişiklikleri ile elde edilmiş olup, insülinin etki süreleri farklılaştırılmıştır. Analog insülinler hızlı etki edenler (lispro, aspart, glulizin), yavaş ve uzun süre etki edenler (glargin, detemir) olmak üzere iki gruptur. Hızlı etkili insülinlerin etkisi 10-15 dakikada başladığı için öğün sırasında ve hatta sonrasında bile uygulanabilir. Hızlı etkili insülinlerin hedefi gıdalarla alınan karbonhidratlar olup tokluk kan şekerini düzene koyar. Uzun etkili analoglar ise açlık kan şekerini düzenlemede yararlıdır.

Tedavide yaşanan bazı zorlukları aşmak için geliştirilmiş olan analog insülinler fizyolojik insülin salgısını insan insülinlerine göre daha iyi taklit eder. Bu sayede hastalar diabet tedavisinde en çok korkulan ve tedaviye uyumu aksatmaktan en çok sorumlu tutulan insülin yan etkisi olan semptomatik ve noktürnal hipoglisemi riskini daha az yaşarlar. Bu etki sayesinde hastalar daha etkin glisemik kontrol sağlarlar. İdeal bir insülin tedavisi endojen insülin salınımını taklit ederek iyi glisemik kontrol sağlarken hastanın yaşam kalitesinde olumsuz etkilere neden olmamalıdır. Aynı zamanda hepatik glikoz çıkışını önleyerek bazal glikoz seviyesini kontrol etmeli ve gerektiğinde öğün sonrası regülasyonu sağlayarak normal glikoz dengesini sağlamalıdır.

Bütün bunlar göz önüne alındığında ideal insülin tedavisinin sağlanabilmesi için insan insülinlerine göre olumlu yönde farklılıklar gösteren insülin analogları fizyolojik insülin salgısına benzer farmakokinetik özellikler, daha düşük hipoglisemi riski, glisemik kontroldeki avantajları ve kullanım kolaylığı açısından diabet tedavisinde oldukça önemli yer tutmaktadır.^{79,80}

İnsülinler etki sürelerine göre hızlı, kısa, orta ve uzun etkili insülinler olarak sınıflandırılır. Tablo 6, insülin tiplerini ve etki sürelerini göstermektedir:

Tablo 6. Günümüzde kullanılan insülin tipleri

İnsülin tipi/ preparatları	Başlangıç	Tepe etkisi	Süre
Çok kısa etkili (Hızlı) Lispro/aspart/glulizin	15-30 dk	30-90 dk	2-4 saat
Kısa etkili Regüler (kristalize)	1/2-1 saat	2-4 saat	6-10 saat
Orta etkili NPH Lente	1-4 saat	4-12 saat	12-24 saat
Uzun etkili Glargin/detemir	4-6 saat	8-20 saat	24-30 saat

İnsülin tipi, insülinlerin aynı enjektör içinde karıştırılması, enjeksiyon yeri, her hastada yanıtın farklı olabilmesi insülinin aktivite süresini, başlangıç ve pik değerini etkilemektedir.

Prepubertal çocuklarda balayı dönemi dışında insülin ihtiyacı 0.7-1 U/kg/gün'dür. Puberte dönemde ise 1-1,5 U/kg/gün olabilir. Enfeksiyonlar ve stres ihtiyacı arttırırken, aktivite ve araya giren hastalıklar (çölyak, hipotiroidi) ihtiyacı azaltabilir.

Çocuklarda insülin tedavisini belirlemek için kesin bir formül olmasa da insülin tedavisi yaş, adolesan dönem, yağ kitlesi, enjeksiyon yeri, diabetin süresi, doz, yaşam tarzı (iş, okul, egzersiz vb.), çocuk ve ailenin tercihleri ve metabolik kontrol hedeflerine göre belirlenmektedir.

İnsülin tedavisi başladıktan birkaç hafta sonra çocuklarda çoğu zaman insülin salımının arttığı bir balayı dönemi yaşanır. Yüksek kan glikozunun etkisi ile

fonksiyonları iyice bozulan β -hücresinin geride kalanlarının bir süre daha insülin salgılamasına bağlı olan bu dönem geçicidir. Bu kısmi remisyon fazında (balayı döneminde) günlük total insülin dozu genellikle <0.5 U/kg/gün civarındadır. Hastalar orta ve uzun etkili insülinlerden düşük miktarda ihtiyaç duyarlar. Beta hücre yıkımı balayı döneminde de devam eder ve ilerleyici beta hücre fonksiyon kaybı meydana gelir. Bu dönemde artmış kan glikoz seviyelerini düzenleyebilmek için eksojen alınan insülin dozunu artırmak gerekir.

2.2.5.2 İnsülin Tedavisinin Planlanması

Doğru insülin dozu; hipoglisemiye neden olmadan glisemik kontrolü en iyi şekilde sağlayan ve çocuğun kilo alımı ve boy uzama hızını optimal sağlayan dozdur. Yeni tanıdan sonra kısmi remisyon fazında (balayı döneminde) günlük total insülin dozu genellikle <0.5 U/kg/gün civarındadır. Prepubertal çocuklarda balayı dönemi dışında $0.7-1$ U/kg/gün'dür. Puberte döneminde $1-1,5$ U/kg/gün olabilir.

Bazal ve Bolus İnsülin Uygulaması

Bazal bolus insülin rejimi çoklu doz insülin enjeksiyonu ile ya da insülin pompa tedavisi ile uygulanabilir. Çoklu doz insülin enjeksiyonu yapılması planlanan hastalarda; uzun etkili insülin analogları ya da orta etkili (NPH) insülin, günde bir kez ya da iki kez bazal insülin ihtiyacını karşılamak için kullanılır. Hızlı etkili insülin analogları ve kısa etkili regüler insülinler ana öğün saatlerinde bolus insülinler olarak kullanılır. Bu insülin rejimi, yoğun insülin tedavisi olarak adlandırılır ve fizyolojik insülin salgılanmasını en iyi taklit edebilen rejimdir. Günlük insülin gereksiniminin en azından %40-60'ı bazal insülin olmalıdır. Geriye kalan miktar öğün öncesi hızlı etkili analoglar ve regüler insülin olarak verilir. Orta etkili insülinler ya da uzun etkili insülin analogları yatmadan önce ya da günde iki kez (sabah ve akşam) kullanılır. Regüler insülin enjeksiyonu; her bir ana öğünden 20-30 dakika önce verilmelidir. Bazı çocuklarda hızlı etkili insülin analogları yemekten hemen sonra uygulanabilirse de genellikle ana öğünlerin öncesinde uygulanmalıdır. Orta etkili insülin ya da uzun etkili insülin analogları genellikle yatmadan önce verilir. Bazı hastalarda sabah da verilebilir. Orta etkili insülin, regüler insülin ile birlikte kullanılacaksa, toplam günlük insülin dozunun %30'u kadar kullanılabilir. Hızlı etkili insülin analogları ile

birlikte kullanılacaksa orta etkili insülin dozu günlük total insülin dozunun %50'si olarak kullanılır. Orta etkili insülin gece kullanılırken, bolus etki için, üç ya da dört ana öğüne hızlı ya da kısa etkili insülin dozları bölünür. Glarjin genellikle günde bir kez verilir. Ancak bazı çocuklarda günde iki kez verilmesi gerekebilir. Detemir çocuklarda sıklıkla iki kez verilir. Doz daha sonra kan glukoz kontrolleri ve metabolik ihtiyaçlara göre yeniden gözden geçirilir.

Daha Az Yoğun İnsülin Tedavisi

Günde üç enjeksiyon; Kahvaltı öncesi, regüler veya hızlı etkili insülin analogu ile birlikte orta etkili insülin kullanımı; akşamüstü ara öğününde ya da akşam yemeğinde, regüler ya da hızlı etkili insülin analogu kullanılması ve günün sonunda gece yatmadan orta etkili insülin kullanımı şeklinde varyasyonlar kullanılabilir.

Günde iki enjeksiyon; Sabah ve akşam orta etkili insülin ile birlikte; regüler ya da hızlı etkili insülin analogu kullanılır. Günde iki doz tedavi alacak hastalar; günlük toplam dozun 2/3 üne sabah ve 1/3'üne akşam ihtiyaç duyarlar. Bu tedavi rejiminde günlük toplam insülin dozunun yaklaşık 1/3'ü kısa ya da hızlı etkili insülinler ve 2/3'ü orta etkili insülinlerden oluşur.

2.2.5.3 İnsülin Tedavisinin Yan Etkileri

Şafak (Dawn) Fenomeni

İnsülin tedavisi alan tip 1 ve tip 2 DM hastalarında sabah erken saatlerde görülen geçici hiperglisemi durumudur. İnsülin klirensinde artış veya büyüme hormonu salımının geceleri artması sonucu ortaya çıkar. Tedavi için akşam insülin dozu artırılır.^{81,82}

Somogy Fenomeni

Gece ve sabah erken saatlerde başağrısı, terleme, gece korkuları şeklinde ortaya çıkan hipoglisemi ve bunu izleyen hiperglisemi tablosudur. Bazen asemptomatik olabilir ve kan glikoz takibiyle ortaya çıkabilir. Şüpheli olgularda saat 02.00-06.00 arası kan şekeri kontrolü faydalıdır. Saat 03.00-04.00 civarı kanda ölçülen glikoz <60 mg/dL'nin altında ise akşamki insülin dozunu azaltmak gerekir.

Saat 22.00'deki kan glikoz seviyesinin 100-120 mg/dL (okul öncesi dönemde 140 mg/dL) altına düşmemesine dikkat edilmelidir.^{4,83}

Hipoglisemi

En sık görülen yan etkidir. Bazen gece uyku sırasında bile asemptomatik koma görülür. Sempatik hiperaktivite sonucu açlık, terleme, çarpıntı, halsizlik, baş ağrısı, konfüzyon, görmede bulanıklık, diplopi gibi merkezi sinir sistemine ait belirtiler ile koma ve konvülsiyonlar gelişebilir. Amerikan Diabet Akademisi (ADA), hipoglisemi tedavisinin, 70 mg/dL'lik glikoz uyarı değerinde veya daha düşük bir zamanda başlatılmasını önerir. Bilinçli ve koopere hastaların tedavisi tipik olarak kan şekeri seviyesi normale dönene kadar her 15 dakikada bir 15 ila 20 g glikoz içeren yiyecek veya tabletlerden oluşur. Hipoglisemik kişi bilinçsizse veya oral glukoz almaya istekli değilse, sağlık çalışanı olup olmadığına bakılmaksızın, hastayla yakın temas halinde olan biri tarafından glukagon enjeksiyonu uygulanmalıdır.⁵⁶

Allerjik reaksiyon

Eksojen insüline karşı allerjik reaksiyon IgE ya da IgG türü (daha az sıklıkla) antikorlar ile oluşur. Lokal immün reaksiyona bağlı olarak lipoatrofi ve lipohipertrofi meydana gelir. Aynı bölgeye tekrarlanan insülin enjeksiyonu subkutan yağ dokusunu atrofiye uğratar. Aynı şekilde lokal lipozin uyarılması nedeniyle lipohipertrofi oluşur.^{84,85} Önlenmesi için aynı bölgeye sık olarak enjeksiyon yapılmaması ve enjeksiyon bölgesinin devamlı değiştirilmesi önerilir.

2.3 Tip 2 Diabetes Mellitus

Erişkindeki durumun tam tersine çocukluk çağı diabet sıklığında tip 2 DM'nin payı genelde düşüktür. Bundan bir-iki dekad öncesine kadar tip 2 DM, 18 yaş altında ihmal edilebilecek kadar az görülüyordu, kısmen de öyle zannediliyordu. Güncel olarak, 18 yaş altı tip 2 DM olgularının arttığı, bunun da toplumda obezite ve metabolik sendroma yatkınlığının artmasıyla paralel olduğu kabul görmüştür. Gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik ve eğitim seviyesi düşük bireylerde tip 2 DM daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde ise tam tersi bir durum mevcuttur.

Tip 2 DM, insülin direnci varlığında salgılanan insülinin metabolik gereksinimi karşılayamaması, yani göreceli insülin eksikliği sonucu gelişir. Tip 2

DM'de insülin direnci genetik yatkınlık zemininde çevresel etmenlerle tedricen gelişir. Göreceli insülin eksikliği de tabloya daha sonra eklenir. Yetersiz insülin salgısına yol açacak bir otoimmün olay yoktur, kişiye göre değişen genetik, çevresel ve metabolik nedenler bu duruma yol açmaktadır. Çocuk ve adolesan tip 2 DM hastalarında insülin salgısındaki zamana bağlı azalma erişkinlere göre çok daha hızlı olmaktadır. Genellikle tabloya insülin direnci için tipik olan dislipidemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu, yağlı karaciğer de eşlik eder (Tablo 7).¹ Olguların %25'i ketoasidozla başvurmaktadır.

2.3.1 Tanı: Açlık kan şekeri, yüklemmeden 2 saat sonra ölçülen kan şekeri veya HbA1c ölçütlerinden hangisi pozitif olursa olsun, belirgin diabet kliniği yoksa sonuç tekrar edilmeden tanı konmamalıdır. Testlerin hiç biri tek başına yeterince güçlü dayanak oluşturmaz.

Tablo 7. Tip 2 DM Taraması İçin Amerikan Diabet Derneği'nin Önerdiği Kriterler

Fazla kilolu: Vücut kitle indeksine göre yaş ve cinsiyete göre 85 persentilin üzerinde, boya göre ağırlık 85 persentilin üzerinde ya da ağırlık, boya göre ideal ağırlığın %120'sinden fazla,

Ek olarak aşağıdaki risk faktörlerinden ikisi :

- Birinci, ikinci derece akrabalarda Tip 2 DM öyküsü
- Irk ve etnisite ile diabete 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, puberte daha önce başlamışsa pubertenin başlamasından itibaren sıklık 2 yılda bir test olarak açlık plazma glikoz testi yapılmalıdır.

Bu ölçütleri taşımayan yüksek riskli çocuklarda kliniğe göre değerlendirme yapılmalıdır.

Tip 2 DM'li hastalar başvuru sırasında asemptomatik hiperglisemiden diabetik ketoasidoza kadar geniş bir yelpazede başvurabilmektedir.

Tip 1 DM ile ayrımı önemlidir:

- Tip 2 DM'de tanı yaşı 5-7 yaş iken, tip 2 DM'de tanı yaşı 10 yaş üzerindedir.
- Tip 2 DM'li hastaların %70-96'sı obezken; Tip 1 DM hastalarının %25-34'ü obez veya fazla kiloludur.
- Tip 2 DM'de otoantikor negatifliği tanıda ölçüt olarak kullanılmasına rağmen, ICA pozitifliği %8, IAA pozitifliği %35 ve anti-GAD %25-30 oranında pozitif bulunmuştur.
- Tip 2 DM'de aile öyküsü daha sık görülmektedir.

2.3.2 Labarotuvuar Bulguları: Genelde pankreasın beta hücrelerine karşı otoantikorlar negatif olmakta, açlık kan glikozu ve C-peptid düzeyi normal veya yüksek olmaktadır.

2.3.3 Tedavi: Tedavinin amacı insülin direncini azaltmak, pankreastan insülin üretimini arttırmak veya dışarıdan insülin vermektir. Erişkinlerde birçok ilaç bu amaç için kullanılabilen iken çocuk ve gençlerde sadece insülin ve metformin onaylanmış ilaçlardır. Tedavi bulgulara, hipergliseminin şiddetine ve ketoz/ketoasidoz varlığına göre belirlenir. Olguların %25'i ketoasidozla başvurmuştur.¹ Ketoz ve ketoasidoz varlığında tedavi diabet türünden bağımsız olarak bu durumlara uygun bir şekilde yönetilir.

2.4 MODY (Maturity Onset Diabetes Of The Young)

Monogenik diabet, başta neonatal diabet, sendromik diabetler ve Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) olmak üzere tek gen defektine bağlı gelişen tüm diabet türleri için kullanılan bir tanımdır ve MODY en sık görülen monogenik diabet nedenidir.

MODY, pankreasın beta hücrelerinin embriyonel gelişimi veya fonksiyonundan sorumlu genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişir. İlk tanımlandığında otozomal dominant geçiş, en az 3 nesil ailede diabet öyküsü, 25 yaşından önce klinik bulgu vermesi, insülin ihtiyacının olmaması veya düşük doz insülin (<0.5 U/kg/g) ile iyi metabolik kontrol MODY için tanı kriterleri olarak belirlenmişti. Ancak

sonrasında MODY'nin heterojen bir grup olduğunun anlaşılması ve altta yatan genetik kusura bağlı olarak klinik bulguların ve tedavinin farklılık göstermesi üzerine MODY ön tanısı için klinik şüphe durumları genişletildi. Ayrıca, Tip 1 veya Tip 2 DM olarak takip edilen bazı hastaların MODY tanısı alması nedeniyle son dönemlerde Tip 1 DM düşünülen bireylerde diabet otoantikör negatifliği olması ve obez diabetlilerde insülin direnci bulgularının yokluğu da MODY tanı kriterlerine dahil edilmektedir.

Diabetli çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmalarda MODY, diabetli bireylerin %1-5'inden sorumludur. Ancak MODY'li bireylerin yanlışlıkla Tip 1 veya Tip 2 DM olarak sınıflandırılması nedeniyle gerçek prevalansı bulmak oldukça zordur. Bazı çalışmalarda klinik olarak MODY tanısı oranı tüm diabetliler içinde %10-20 iken, genetik test yapıldığında hastaların yaklaşık %20'sinde bilinen genlerde (en sık 6 gen) mutasyon saptanamamaktadır.

MODY, tek gendeki bir veya daha fazla defekt nedeniyle oluşur. Genelde 25 yaşından önce başlayan otozomal dominant kalıtmı tanımlanan diabet olmasına rağmen başlama yaşı, insülin ihtiyacı ve kalıtımı değişebilmektedir.

MODY'den şüphelenmesi gereken durumlar:

- Diabetin 25 yaşından önce başlaması,
- Ailede vertikal geçişli diabet bulunması, en az iki, tercihen üç nesilde benzer özellikte diabet saptanması,
- Diabet tanısı konulduktan 3 yıl sonra bile insülin ihtiyacı olmaması (<0.5 U/kg/g) veya ölçülebilir C-peptid olması,
- Otoantikör negatifliği (2 veya daha fazla sayıda bakılan antikör sonuçlarında)
- İnsülin direnci bulgularının (dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz) ve akantozis nigrikans olmaması,
- İnsülin düzeylerinin yüksek kan şekere göre göreceli düşük olması,
- Obezitenin olmamasıdır.

Aileler içinde otozomal dominant, resesif, mendeliyen olmayan kalıtımla kalıtılacağı gibi spontan de novo mutasyonda olabilir. Genellikle insülin kullananlar tip 1 DM, kullanmayanlar ise tip 2 DM tanısı almaktadır. Birinci derece akrabalarda

tip 1 DM olmaması ve hastada otoantikörlerin negatif olması veya tanıdan 3 yıl sonra bile insülin ihtiyacının olmaması ile tip 1 DM'den; insülin direnci bulgularının (dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz), akantozis nigrikans ve/veya obezitenin olmaması ile de tip 2 DM'den ayrılabilir. On dört farklı gen kusuruna bağlı MODY alt tipi bulunmaktadır. En sık görülenler MODY tip 2 ve MODY tip 3'tür. Bazı MODY tiplerinde ketoasidozis nadir olmakla beraber hastaların yaklaşık %25'i tip 1 DM kliniği gibi başvurabilmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Tip 1 DM, Tip 2 DM ve MODY diabetin karakteristik özelliklerinin kıyaslanması¹

Parametre	Tip 1 DM	Tip 2 DM	MODY
Başlangıç yaşı	Her yaş (6 ay-geç yetişkinlik)	10 yaş altı nadir (sıklıkla puberte veya sonrası)	Her yaş (sıklıkla postpubertal, GCK-NDM hariç) Yavaş
Başlama hızı	Ani	Yavaş	Yavaş
DKA riski	Fazla	Sık değil	Neonatal diabet hariç nadir
İnsüline bağımlılık	Kalıcı	Geçici	Birçok tipte yok
İnsülin direnci	Yok	Var	Yok
Adacık otoimmünitesi	Var	Yok	Yok
Endojen insülin	Düşük, hızla azalır	Yüksek, göreceli az	Hafif düşük, stabil
Vücut tartısı	Tanıda düşük	Yüksek	Normal
Metabolik sendrom bulguları (dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz)	Yok	Var	Yok
Aile öyküsü	Seyrek	Sık	Çok sık, üç kuşakta tekrarlar

2.4.1 Tip 1 DM ve MODY Ayırıcı Tanısı

Diabet tanısı alan bir çocukta aşağıdaki durumların varlığında MODY tanısı mutlaka düşünülmelidir:

1. Bir ebeveynde ve onun birinci derece akrabasında erken yaşta başlayan diabet öyküsü varlığı (en az 2 nesil)
2. Otoantikör negatifliği (2 veya daha fazla sayıda bakılan antikör sonuçlarında)
3. Düşük insülin ihtiyacı (<0.5 U/kg/g) ve ölçülebilir C-peptid düzeyi (tanıdan 3 yıl sonrasında)

Yapılan çalışmalarda MODY'li bireylerde diabet otoantikör pozitifliği %1 gibi düşük bir yüzde olarak verilse de MODY genetiği genellikle otoantikör negatif bireylerde bakıldığı için gerçek prevalansı saptamak zordur.¹ Ailede 3 kuşak diabet olması, otoantikör negatifliği ve tanıdan sonraki yıllarda devam eden C-peptid varlığı (klinik olarak düşük doz insülinle iyi metabolik kontrol) MODY genetiği çalışmak için oldukça destekleyici verilerdir.

2.4.2 Tip 2 DM ve MODY Ayırıcı Tanısı

Her iki grup diabette de aile öyküsü varlığı, otoantikör negatifliği olması ve obezite/kilo fazlalığının tüm popülasyonda sıklığının artması nedeniyle MODY'li bireylerde de olabilmesi nedeniyle tip 2 DM ve MODY ayırıcı tanısında da dikkatli olunmalıdır. Bu gruptaki hastalarda en önemli ayırıcı tanı özelliği insülin direnci bulguları (dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz) ve akantozis nigrikans olup olmadığıdır. Bu bulguların varlığında hasta öncelikle tip2 DM olarak değerlendirilebilir. Tedavi yaklaşımında β -hücre rezervine dikkat edilerek yapılacak tedavi seçimi doğru bir yaklaşım olacaktır.

2.5 Tip 1 DM Komplikasyonları

DM'de akut dönemde hipoglisemi ve DKA, kronik dönemde katarakt, lipohipertrofi, lipoatrofi, büyüme gelişme geriliği, osteopeni, hiperlipidemi, pubertal gecikme, menstrual bozukluklar, emosyonel bozukluk, kognitif fonksiyonlarda bozulma ile birlikte retinopati, nöropati, nefropati, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık gibi mikro-makrovasküler

patolojiler başlıca görülen komplikasyonlardır.^{2,4-7} Biz burada özellikle, tip1 DM'nin en ciddi komplikasyonu olan ve aynı zamanda mortalitesi en yüksek olan DKA tablosunu detaylı bir şekilde tartışacağız.

2.5.1 Tip 1 DM'de Akut Komplikasyonlar

2.5.1.1 Hipoglisemi

Hipoglisemi tip 1 DM'li çocuklarda en sık görülen akut komplikasyondur. Tip 1 DM'lilerde hipoglisemi tanımı için kullanılan eşik değerler, diabetik olmayan bireylerden farklıdır; örneğin tip 1 DM'li bir çocukta kan glikoz düzeyi için güvenli alt sınır olan 70 mg/dL altına düştüğünde tedavi edilmeli/düzeltilmelidir. Bununla beraber günlük pratikte hipoglisemi sınırı için 65 mg/dL değeri de önerilmektedir.¹

Hipoglisemide başlıca görülen semptomlar:

Otonomik semptom ve bulgular: Titreme, terleme, çarpıntı, solukluk

Nöroglikopenik semptom ve bulgular: Konsantrasyon güçlüğü, bulanık/çift görme, renkli görmede bozulma, işitmede güçlük, peltek konuşma, konfüzyon, hafıza problemleri, baş dönmesi, dengesiz yürüme, bilinç kaybı, nöbet, ölüm

Davranışsal semptomlar: İrritabilite, tutarsız ani değişen davranışlar, ajitasyon, kabus, yatıştırılmayan ağlama

Nonspesifik semptom ve bulgular: Açlık, baş ağrısı, bulantı, yorgunluk

Yaş gruplarına göre bu semptomların değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır.

Semptomatik hipoglisemi, kişinin hipoglisemiye girdiğini hissettiği, kan glikozunu ölçüp <70 mg/dL olduğunu gördükten sonra bunu düzeltmek için harekete geçebildiği durumdur. Asemptomatik hipoglisemi ise, kan glikozu düzeyinin <70 mg/dL olarak ölçülmesine rağmen kişinin bunu hissetmediği durumu tanımlar. Özellikle kan glukozu 55-65 mg/dL'nin altına inmesine rağmen hipoglisemi bulguları görülüyor ya da hissedilmiyorsa asemptomatik hipoglisemiden çok hipoglisemi duyarsızlığı düşünülmelidir. Bu durumun aksine uzun süre kan glikozu

yüksek seyreden bazı diabetli bireyler kan glikozu hipoglisemik sınırlara inmeden de hipoglisemiye ait bulguları hissedebilir. Buna “görelî-rölatif hipoglisemi” denebilir.

Ağır hipoglisemi ise kan glikoz düzeyinin 54 mg/dL'nin altında olduğu veya kişinin yardımsız olarak hipoglisemiye düzeltecek adımları atamayacak durumda ve/veya bilincin kapalı olduğu hipoglisemi tablosudur. Bilincin kapalı olduğu durumlarda intravenöz glukoz ve/veya glukagon verilmelidir.

Hipoglisemin en dramatik bulgularından biri olan nöbet genellikle kan glikozu 20 mg/dL veya altına düştüğünde ortaya çıkar, fakat bazı çocukların nöbet geçirmeye yatkınlığı olabilir. Böyle çocuklar kan glikoz düzeyi bu değerlere düşmeden de (45-65 mg/dL) nöbet geçirebilir. Diabetli çocuklarda epilepsi sıklığının arttığı bildirilmektedir. Bu nedenle nöbet geçiren tip 1 DM'li çocuklarda, bu nöbet hipoglisemi ile açıklansa dahi elektroensefalogram (EEG) ile inceleme yapılmalıdır.

Düşük HbA1C düzeylerine sahip olmak, daha önce ağır hipoglisemi geçirmiş olmak ve diabet süresinin uzun olması hipoglisemi açısından artmış risk oluşturur.¹ Tip 1 DM'e ilaveten çölyak hastalığı ve Addison hastalığı olanlar da hipoglisemi açısından riskli grupta yer alır.¹

Hipoglisemide tedavinin amacı kan glikoz düzeyini güvenli sınırın üzerine çıkarmaktır. Uluslararası Çocuk Ve Adolesan Diabet Derneği (ISPAD) 2014 rehberinde bunun için kan glukozunun 100 mg/dL'ye çıkarılması önerilirken, İngiliz Pediatrik Endokrin Ve Diabet derneği (BSPED) ise 70 mg/dL'yi hedef değer olarak göstermektedir. Günlük pratikte uygulanan ise kan glikoz düzeyinin 70 mg/dL ve üzerine çıkarılmasını hedefleyen tedavi yaklaşımıdır.

2.5.1.2 Diabetik Ketoasidoz

Diabetik ketoasidoz biyokimyasal olarak hiperglisemi, asidoz, ketonemi ile karakterize akut metabolik bir durumdur. Tip 1 DM'in en ciddi komplikasyonu olup, 0-18 yaş arasında diabete bağlı mortalitenin en sık sebebidir.⁸⁶ DKA' da mortalitenin en sık sebebi beyin ödemi, hipokalemi ve aspirasyon pnömonisidir. Günümüzde DKA'da mortalite oranları %2'den daha azdır.⁸⁷ Çocuklarda %15-67 arasında başvuru şekli DKA'dır.^{88,89} Tanı anında DKA varlığı yüksek olasılıkla tip 1 DM'i

desteklemekle beraber nadiren tip 2 DM, HNF1A-MODY'li hastalarda da olabileceği akılda tutulmalıdır. Tip 2 DM'li hastaların da %5-10'u DKA tablosu ile başvurabilir. Tip 1 DM için tipik klinik bulgular; semptomların akut başlaması, kilo kaybı ile beraber olan poliüri-polidipsi veya DKA ile başvuru sayılabilir. Bununla birlikte bu klinik bulgular kesin ayırıcı tanı kriterinden ziyade destekleyici bulgu olarak kullanılmalıdır. DM tanılı hastalarda DKA atak oranı hasta başına yılda %1-10'dur.⁸ DKA insidansı bölgelere göre farklı olmakla birlikte diabet prevalansının düşük olduğu bölgelerde DKA ile başvuru oranı siktir.^{88,89} Beş yaş altı hastalar ve sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde daha sık rastlanır. İnsülin dozunun atlanması, enfeksiyonlar, psikiyatrik bozukluklar, sağlık hizmetlerine ulaşmada zorluk DKA riskini artıran durumlar iken özellikle insülin dozunun atlanması ve araya giren enfeksiyonlar ise rekürren DKA riskini artırır. Özellikle adolesan çağıdaki rekürensler daha çok insülin uygulanmasındaki aksaklıklara bağlıdır. Buna karşılık yeni tanı almış hastalarda ise genelde tetikleyici etken bir enfeksiyondur. DKA küçük çocuklarda daha ağır seyreder.

2.5.1.2.1 Diabetik Ketoasidozda Biyokimyasal Tanı^{1,11,90}

- Hiperglisemi (Kan şekeri >200 mg/dl)
- Metabolik asidoz (pH <7.30 veya HCO₃<15 mmol/L)
- Ketozis (Ketonemi veya ketonüri)
Ketonemi: Kan beta hidroksibütirat (BOHB) düzeyi ≥3 mmol/L
Ketonüri : idrar ketonu ≥2+

DKA sınıflandırılması 2 şekilde yapılmaktadır :

- 1) Hafif-orta : pH≥7.10
Ağır : pH<7.10
- 2) Hafif : pH 7.20-7.30 veya HCO₃<15 mmol/L
Orta : pH 7.20-7.10 veya HCO₃<10 mmol/L
Ağır : pH<7.10 veya HCO₃<5 mmol/L

2.5.1.2.2 DKA Fizyopatolojisi

Diabetik ketoasidoz, insülin eksikliği ve stres hormonlarının (glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu) artışı sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur.

Karbonhidrat metabolizması : İnsülin eksikliğine bağlı periferik glikoz kullanımının azalması, insülin karşıtı stres hormonlarının artışına sekonder artan glikoneogenez ve glikojenoliz yoluyla aşırı glikoz üretimi hiperglisemiye neden olur. Glukagon/insülin oranının artması sonucu karaciğerde aktifleşen enzimler ile hepatik glikoneojenez artar. Glikoneojenez prekürsörlerinden gliserol lipoliz sonucu, laktat glikojenoliz sonucu, alanin ve glutamin protein yıkımı sonrası oluşur. Hipergliseminin derecesi değişken olup genelde asidozun ağırlığı ile ilişkili değildir. Hipergliseminin ana sebebi glikojenolizin başlaması ile birlikte karaciğerden devamlı glikoz çıkışıdır.^{60,85}

Protein metabolizması : Hem insülin eksikliği, hem de glukagon ve kortizol fazlalığı sonucunda protein sentezi azalır, ancak protein yıkımı artar. Bu yıkım sonucu oluşan aminoasitler hepatik glikoneojenez için kullanılır.^{60,87}

Yağ ve keton metabolizması : İnsülin eksikliği ve insülin karşıtı hormonların artması yağ dokusunda lipolizi aktive eder ve ortaya kolesterol, trigliserit, gliserol ve yağ asitleri çıkar. Gliserol glikoneogenez metabolizmasında rol alırken, yağ asitleri özellikle glukagon yardımı ile karaciğerde keton cisimciklerine dönüşür. Karaciğer keton cisimciklerinin (beta-hidroksibütirat, asetoasetat) üretildiği ana kaynaktır. β -hidroksibütirat, asetoasetat yağ hücrelerinden kana salınan serbest yağ asitlerinin metabolizması ile oluşur. Artan serbest yağ asitleri karaciğerde oksidasyona uğrar ve asetil-koenzim A (asetil-CoA)'ya dönüşür. Asetil-CoA normalde krebs siklusuna girerek CO₂ ve suya parçalanır. Diabetik hastalarda asetil-CoA arttığından bu madde tam okside olamaz ve keton cisimciklerine dönüşür. Sağlıklı bireylerde keton cisimcikleri başta kas dokusu olmak üzere enerji kaynağı olarak kullanılır. Tedavisiz diabetiklerde ise keton cisimciklerinin sentez hızı kullanım kapasitesini aşar ve ketoasitlerin birikmesi ile metabolik asidoz tablosu gelişir. Asidoz başlıca organik ketoasitlerin birikimine bağlı olmakla beraber azalmış

perfüzyona bağı laktik asidoz da bu durumu ağırlaştırır. Diabetik ketoasidoz tablosundaki hastalarda genelde artmış anyon açığı ile birlikte normokloremik asidoz bulunur. DKA'da anyon açığı 20-30 mmol/L düzeylerine kadar artmıştır, 35 mmol/L üzeri değerler eşlik eden laktik asidoza işaret eder.^{4,60,87}

Sıvı -elektrolit metabolizması: Glikozüriye sekonder osmotik diürez sonucu su ile beraber sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klor ve fosfor elektrolitlerinin idrarla atılımı artar. Su kaybı ile artan dehidratasyon sonucu renal kan akımı azalarak oligüri ve anüriye doğru ilerler. Dehidratasyon, asidoz, elektrolit kaybı ve artmış hiperozmolarite dolaşım ve serebral oksijenizasyonun bozulmasına neden olarak bilinç bulanıklığı ve komaya neden olur.⁴

2.5.1.2.3 DKA Kliniği

DKA'da belirtiler tanıdan önceki birkaç güne kadar, eski tanıli diabetlilerde ise birkaç saat öncesine kadar fark edilmeyebilir. Diabet tanıli eski hastalarda hipoglisemi, hastalığın iyi tedavi edilmemesi, geçirilen başka hastalık sürecinde tedavide uygun revizyona gidilmemesi, stres, insülin pompasının çalışmaması, kasıtlı veya unutarak insülin dozlarının atlanması DKA tablosunun gelişimine neden olurken, yeni tanı almış hastalarda ise genelde tetikleyici etken bir enfeksiyondur. Klinik ve metabolik göstergeler küçük çocuklarda genelde daha ağır olup tablo daha hızlı gelişir.

Ketoasidozda başlıca klinik belirtiler :

- **Dehidratasyon belirtileri:** Mukozalarda kuruma, süt çocuklarında ön fontanel çöküklüğü, göz yaşında azalma, deri turgorunun azalması, kapiller dolun zamanı gecikmesi, taşikardi, hipotansiyon, şok, kan basıncı ve nabızda postüral değişiklikler.
- **Asidoz belirtileri:** Hiperventilasyonla karbondioksiti atmak için yapılan iç çeker tarzda derin solunum (Kussmaul), solunum sıkıntısı, yardımcı solunum kaslarının yorulmasına bağı göğüs ağrısı
- **Kusma, dehidratasyon ve hiperozmolaritenin sonuçları:** Mezenter perfüzyonunun bozulmasına bağı akut batını taklit eden karın ağrısı

- **İnsülin karşıtı hormonların salınımı sonucu:** 25.000-30.000/mm³e kadar yükselmiş lökositoz
- **Hiperosmolarite belirtileri:** Hiperosmolaritenin derecesi ile ilişkili progresif bilinç bulanıklığı ve bilinç kaybı

Bazı ilaçlar da non-diabetik ketoasidoz tablosuna neden olabilir. En sık bilinen salisilat intoksikasyonudur. Yüksek doz salbutamol ve diazoksitin de non-diabetik ketoasidoz yapabildiği rapor edilmiştir. Ayrıca eski tanılı tip 1 DM hastalarında şuur değişikliği durumunda hipogliseminin ketozisi arttırdığı gözönüne alınarak hipoglisemi açısından uyanık olunmalıdır.

Hiperosmolar Hiperglisemik Durum: Çocuklarda nadir olan bu durum göreceli insülin yetersizliğinde meydana gelir; fazla glikoz üretimi ve osmotik diürez ile sonuçlanır. Bununla birlikte lipolizi baskılayacak kadar yeterli miktarda insülin vardır ve böylece keton cisimciklerinin fazla sentezi önlenir.

2.5.1.2.4 DKA Tedavisi

İlk aşama temel yaşam desteğinin sağlanmasıdır. Hava yolunun açıklığı kontrol edilir. Solunumu değerlendirilir. Monitörize edilir. Bilinç kapalı ise nazogastrik sonda takılıp serbest drenaja alınır. Hasta tartılır ve mümkünse önceki ağırlığı öğrenilir. Damar yolu açılıp laboratuvar tetkiki olarak kan gazı, tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, kan ve idrar ketonu bakılır. Dehidratasyon derecesi fontanel çöküklüğü, göz kürelerinde çökme, ağız kuruluğu, turgor bozukluğu, kapiller dolun zamanı 3 saniyenin üzerinde, takipnesi ve taşikardisi olan olgular için yaklaşık %10 olarak hesaplanabilir. Genelde dehidratasyon derecesi %10 olarak kabul edilir ve dehidratasyonun fazla hesaplanmasının klinik olarak bir sakıncası yoktur. Saatlik glaskow koma skorlaması ile hastanın bilinç düzeyi değerlendirilir. Saatlik kan şekeri değerlendirilir. Venöz kan gazı, kan ketonu, elektrolitler, osmolarite 2-4 saatte bir izlenir. Potasyum anormalliği durumunda EKG çekilir. Beyaz kürenin (WBC) yüksek olması strese bağlı olup enfeksiyona ait bir bulgu değildir. Enfeksiyonun eşlik ettiği DKA durumlarında WBC genelde 25.000-30.000/mm³ üzerinde olmaktadır. Enfeksiyon belirtisi veya şüphesi varsa gerekli kültürler alındıktan sonra

ampirik antibiyotik tedavisi başlanır. Tedavinin devamı kültür sonuçlarına göre revize edilir. HbA1c yeni hastalarda hipergliseminin şiddeti ve süresi hakkında bilgi sağlarken, eski tanımlı hastalarda geçmiş sonuçları karşılaştırmak için yararlı olabilir. Santral venöz kateter tromboz riski açısından gerekmedikçe takılmamalıdır. Mesane kateteri bilinci olmayan ve küçük çocuklarda yapılmalıdır. Ağır DKA olan dolaşımı bozuk, serebral ödem riski olanlar, bilinç bulanıklığı olan ve 5 yaş altındaki çocuklar mümkün olduğu kadar çocuk yoğun bakımda izlenmelidir.

Tedavide amaç sıvı replasmanı ve insülin ile periferik perfüzyonu ve glomerüler filtrasyonu sağlamak, asidoz gelişimini önlemek, insülin ile ketogenezi durdurmak, proteolizi ve lipolizi tersine çevirerek periferik glikoz alımını ve kullanımını artırmak ve kan glikoz düzeyini normale getirmek, elektrolit kayıplarını karşılamak ve tedavi komplikasyonlarını engellemektir.

Tedaviye mutlaka sıvı replasmanı ile başlanır. Sıvı tedavisi başlanmadan insülin perfüzyonu başlatılmaz. İnsülin perfüzyonu sıvı tedavisinin başlanmasından sonraki iki saat içerisinde başlanmalıdır. Sıvı replasmanı ve insülin perfüzyonu hasta oral beslenmeye başlayıp subkutan insülin tedavisi başlanıncaya kadar eşzamanlı olarak sürdürülür. Gerek sıvı replasmanı ve gerekse de insülin perfüzyonu mutlaka infüzyon pompalarıyla yapılmalıdır.

2.5.1.2.4.1 Sıvı Tedavisi

Şokta olmayan ama ağır dehidrate olan hastalarda 10-20 cc/kg'dan serum fizyolojik (SF) en az 1 saatte yüklenmelidir. Şokta olan hastalar ise 20 cc/kg'dan SF ile bolus yüklenmelidir. Doku perfüzyonu yeterli değil ise tekrarlanabilir. Bolus yükleme sadece şokta olan hastalara yapılmalıdır. Sıvı yüklemesine rağmen hipotansif şokta olan hastalara pozitif inotrop desteği yapılabilir.

Sıvı tedavisi ile amaç metabolik bozuklukların 24-48 saat içerisinde (24 saatlik sıvı gereksinimi 4000 cc/m²'yi geçmiyorsa 24 saat, 4000 cc/m²'yi geçiyorsa 36-48 saat içerisinde) yavaş bir biçimde düzeltilmesidir. Bu nedenle hastanın hem idame sıvısı hem de dehidratasyonla kaybettiği sıvıların (defisit sıvısı) yerine konması gerekmektedir. Dehidratasyon derecesi ise klinik bulgulara veya kilo kaybına göre belirlenir. Hastanın hemodinamisi bozulmadan mukozalarda kuruluk

varsa hafif derecede dehidratasyon (sıvı açığı 30-50 ml/kg), taşikardisi varsa orta derecede dehidratasyon (sıvı açığı 60-90 ml/kg), hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu gibi belirgin hipovolemiyi gösteren şok bulguları varsa ağır derecede dehidratasyon (sıvı açığı >100 ml/kg) düşünülmelidir (Tablo 9). Hiperglisemiye ve hiperlipidemiye bağlı dilüsyonel hiponatremi nedeniyle ekstraselüler sıvı kayıplarının değerlendirilmesinde plazma sodyum düzeylerinin kullanılması uygun değildir.

Tablo 9.Klinik bulgulara göre dehidratasyonun derecelendirilmesi

Parametre	Hafif	Orta	Ağır
Fontanel	Normal	Yumuşak	Çökmüş
Göz küresi	Normal	± çökmüş	++ çökmüş
Mukoza	Normal, hafif kuru	Kuru	Çok kuru
Deri turgoru	Normal, hafif ↓	↓↓	↓↓↓
Deri rengi	Soluk	Gri	Alacalı
Kapiller dolum zamanı	Normal	>3 sn	> 5 sn
Nabız	Normal	↑↑	↑↑↑,zayıf
Kan basıncı	Normal	Normal,↓	↓↓↓
İdrar çıkışı	Hafif azalma	Oligüri	Belirgin oligüri,anüri

24 saatlik idame sıvı hesabı :

0-10 kg için 100 cc/kg
 10-20 kg arası 1000 cc+50 cc/kg
 >20 kg 1500 cc+20 cc/kg

ya da 1500 cc/m²/gün olarak hesaplanır.

Başlangıç sıvı tedavisinde SF, 1/2 SF, 2/3 SF kullanımı konusunda fikir birliği yoktur. Kan şekeri 250 -300 mg/dL'e düşüncüye kadar litresine 40 mmol KCL eklenmiş sıvılar kullanılır. Klorürden zengin sıvıların büyük miktarda kullanılmasına hiperkloremik metabolik asidoz eşlik edebilir (klor/sodyum:0.79'un üzerinde ise dikkat!). Hiperkloremik asidoz ketoasidozun düzelmesini maskeleyebilir, yatak

başında kan ketonu ölçümü bu iki tabloyu ayırt etmekte yararlıdır. Kan ketonu 2 saatte bir değerlendirilebilir. Verilen günlük sıvı miktarı idamenin 1.5-2 katını geçmemelidir. Düzeltilmiş sodyumu düşük vakalarda SF ile rehidratasyona devam edilmelidir.

Düzeltilmiş Na: ölçülen Na⁺ 1.6x(ölçülen glikoz-100/100).

Çocuk sıvı tedavisi sırasında hipernatremik olursa bu genel olarak sorun değildir; çünkü beyin ödemeine karşı önleyici bir etkisi vardır. Ancak yine de diabetes insipidus açısından uyanık olunmalıdır.

2.5.1.2.4.2 İnsülin Tedavisi

Sıvı replasman tedavisinden sonra en geç 2 saat içinde iv yavaş insülin tedavisi başlanılmalıdır. İnsülin 0,05-0,1 U/kg/saat olarak başlanır ancak 5 yaşından küçük çocuklarda insülin 0,05 U/kg/saat olarak hesaplanmalıdır. İnsülin mutlaka infüzyon pompasıyla uygulanır ve kısa etkili (regüler, kristalize) insülinler kullanılır. Uygulama kolaylığı açısından 50 cc SF içine 50 ünite regüler insülin konarak (1 cc'sinde 1 ünite insülin) hazırlanan insülinli sıvı 0,05-0,1 U/kg/saat hızında verilir. Böylece 1 cc/saat infüzyon hızında hastaya 1 ünite insülin, 3cc/saat hızında hastaya 3 ünite insülin verilmiş olur. Hipokalemi, hipoglisemi, serebral ödem riski nedeniyle insülin bolus verilmemelidir.

Kan glikoz azalma hızı saatte 50-100 mg/dL aralığında olmalıdır. Daha yavaş düşmesi durumunda insülin infüzyon hızı arttırılmalıdır. Kan şekeri saatte 90 -100 mg/dL'den daha hızlı düşerse ve/veya kan şekeri 250-300 mg/dL civarına inerse rehidratasyon sıvısının dekstroz içeriği değiştirilir. Hipoglisemi gelişimini önlemek için gerekirse % 10 veya % 12,5 dekstroz içeren sıvılar kullanılabilir. Kan şekerinin normal sınırlarda olduğu, metabolik asidozun devam ettiği durumlarda, insülin dozu azaltılmadan kan şekerini 150-200 mg/dL arasında tutacak şekilde sıvının dekstroz içeriği kademeli olarak %12.5 dekstroza kadar arttırılabilir. İzlemde biyokimyasal parametrelerde düzelme izlenmiyorsa hasta yeniden değerlendirilmeli; verilen sıvının içeriği ve infüzyon hızı, insülin infüzyon hızı ve hazırlanma şekli kontrol edilmeli, enfeksiyon olasılığı düşünülmalıdır. Buna rağmen ilk 6 saatte hiperglisemi ve asidoz düzelmeyorsa insülin infüzyon hızı 0.15-0.2 U/kg/saat hızına çıkılabilir. Küçük

çocuklarda hipoglisemiye önlemek için insülin infüzyonu 0.05 U/kg/saatten 0.03 U/kg/saate düşürülebilir. İnsülin tedavisi $pH > 7.30$, $HCO_3^- > 15$ ve $\beta\text{-OHB} < 1$ mmol/l olana kadar devam edilmelidir. Ketoasidozun düzelmesi hipergliseminin düzelmesinden daha uzun sürer. Bu sebeple ketoasidoz düzelmeden önce kan glukoz konsantrasyonları 250-300 mg/dL'ye düşse bile insülin infüzyonu kesilmemeli, intravenöz sıvılara glikoz eklenmelidir, çünkü ancak bu yolla ketojeniz geri döndürülebilir.

Kan ve idrar keton testleri farklı metabolitleri ölçebilir: kan keton testleri 3β -hidroksibutiratı ($3\beta\text{-OHB}$) ve idrar keton testleri ise asetoasetatı ölçer. DKA 'da başlıca artan keton cismi 3β -hidroksibutirattır ($3\beta\text{-OHB}$). İlk başvuru sırasında $3\beta\text{-OHB}$ /asetoasetat oranı 8/1 hatta daha da yüksek olabilir. Ancak idrarda keton cisimciklerini ölçmek için rutinde kullanılan nitroprussid, asetoasetatla reaksiyona girmesine karşılık $3\beta\text{-OHB}$ ile tepkime vermez ve bu nedenle idrar keton ölçümleri yanlış negatif sonuçlar verebilir. Tedaviyle asidoz düzeldikçe $3\beta\text{-OHB}$ nitroprussid ile reaksiyona giren asetoasetata dönüşür ve klinik düzelmeye beraber keton cisimlerinin idrarla atılımında artış görülür. Bu durum tedavinin yetersiz olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Persistan ketonüri, serum keton düzeyi normale dönse bile devam edebilir, bu nedenle DKA rezolüsyonu için karar verici değildir.

İntravenöz insülin verme imkanının olmadığı durumlarda kısa veya hızlı etkili insülinler saatlik veya 2 saatlik aralarla sc veya im olarak uygulanabilir (sadece periferik kan dolaşımı bozulmamış hastalarda). Başlangıç dozu 0.3 U/kg, 1 saat sonra 0.1 U/kg/saat veya 0.15-0.2 U/kg/saat olarak devam edilebilir. Subkutan insülin dozuna geçildiğinde insülin ihtiyacı 0.5-1 U/kg/gün olarak hesaplanır. Oral alım sonrası 0.15-0.2 U/kg olarak hızlı etkili insülin tedavisine başlanır. Bazal insülin ihtiyacı ise toplam insülinin yaklaşık % 30-40'ı olarak düşünülür.

Çocuk aktif, klinik olarak dehidrate değil, bulantısı yok ve kusmuyorsa keton düzeyi yüksek olsa bile daima iv tedavi ihtiyacı olmaz. Bu çocuklar genellikle ağızdan rehidratasyonu ve subkutan insülini tolere ederler.

2.5.1.2.4.3 Potasyum Tedavisi

Asidozun düzelmesi ve potasyumun hücre içine girmesiyle eş zamanlı olarak, ilk 12-24 saat içerisinde K^+ düzeyleri hızla düşer. Sıklıkla serum K^+ düzeylerini 3,5 meq/L'nin üzerinde tutmak için K^+ infüzyonunu arttırmak gerekir. Hastanın K^+ değerleri yakın takip edilmez ya da başlangıçta asidoz sebebiyle K^+ değerleri yüksek olabileceğinden yeterli oranda K^+ replasmanı yapılmazsa ağır hipokalemiden dolayı hasta kaybedilebilir. Bu nedenle hastada renal yetersizlik olmadıkça geç kalınmadan idrar çıkışı olduktan hemen sonra K^+ replasmanına başlanmalıdır.

Hastaya verilecek sıvı içerisinde koyulacak potasyum miktarı genelde aşağıdaki gibi hesaplanır :

- Serum $K^+ < 3.0$ mEq/L ise rehidratasyon sıvısına 40 mEq/L olacak KCl eklenir
- Serum $K^+ 3.0-5.5$ mEq/L ise rehidratasyon sıvısına 30 mEq/L olacak KCl eklenir
- Serum $K^+ > 5.5$ mEq/L ise serum $K^+ < 5.5$ mEq/L altına düşmesi beklenir.

2.5.1.2.4.4 Fosfat Tedavisi

Fosfatın diğer tüm elektrolitler gibi ozmotik diürez ile atılımı ve artan katabolizma sonucu hücre içi fosfatın hücre dışına geçişi fosfat kaybına neden olur. Ancak genellikle oral beslenmeyle birlikte plazma fosfat düzeyleri normale döner ve genellikle replasman tedavisi gerekmez. Plazma fosfor düzeyi 1 mg/dL'nin altına düşmedikçe semptom görülmez (rabdomiyoliz, hemoliz, insülin direnci, yorgunluk, solunum güçlüğü vs.).

2.5.1.2.4.5 Bikarbonat Tedavisi

DKA'da asidozu düzeltmek için hidrasyon ve insülin tedavisi yeterlidir. Bikarbonat tedavisi tartışmalı olup verileceği zaman da 1-2 mEq/kg' dan 1-2 saatte infüzyon şeklinde verilmelidir.^{1,90}

Kullanılması gereken durumlar:

- pH < 6.90 veya $HCO_3^- < 5$ mEq/L
- şiddetli hiperkalemi

- kardiyak kasılmada bozulma

Bikarbonat tedavisinin sakıncaları :

- Hızlı infüzyonu eritrosit içindeki 2,3-DPG 'ı azaltarak oksijen- hemoglobin dissosiasyon eğrisini sola kaydırır ve periferik dokulara oksijen verilmesini, dolayısıyla perfüzyonu azaltır, laktik asidoz artar.
- Merkezi sinir sisteminda paradoksal asidoza,
- K 'u hücre içine sokarak hipokalemiye ve kardiak aritmilere,
- Sodyum içerdiği için hipernatremiye,
- Hepatik ketojenizin artmasına neden olabilir.

2.5.1.2.5 DKA Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar

a.Hipokalemi: Metabolik asidozda hücre içindeki K⁺, hidrojen iyonu ile yer değiştirerek hücre dışına çıkar. İnsülinin potasyumu hücre içine sokucu etkisi ve asidoz tablosunun düzelmesi sonucunda potasyum tekrar hücre içine girer ve ekstrasellüler alanı terkeder. Hipokalemi tablosu belirginleşir. Kas zayıflığı, halsizlik, parestezi, ileus, kardiyak aritmi gelişebilir. Verilen sıvıya yeterli potasyumun eklenmesi ile bu komplikasyon önlenir.

b.Hipoglisemi: Yüksek doz insülin uygulaması yerine düşük doz insülin tedavisi ve kan glikozunun 250-300 mg/dL altına düşmesi ile verilen sıvının dekstroz içeriğinin revize edilmesiyle bu komplikasyon önlenir.

c.Akut respiratuar distres sendromu (ARDS): Agresif sıvı tedavisi nedeniyle bazı çocuklarda akciğerde sıvı toplanmasına sekonder gelişmektedir.

d.Beyin ödemi: DKA'nın en ciddi komplikasyonu olup %1-2 atakta oluşur.^{90,91} Genelde tedavinin ilk 4-12 saatinde görülür. İlk tanı anında DKA tablosunda olan hastalarda ve 5 yaşın altındaki çocuklarda beyin ödemi riski daha fazladır. Aşırı sıvı verilmesi, bolus insülin uygulanması, tedavide bikarbonat kullanımı, sodyum değeri yükselmeden hızlı kan şekeri düşüşü beyin ödeminin nedenleri arasında yer almaktadır.^{90,92} Radyolojik görüntüleme sıklıkla beyin ödemi tanısı koymada yetersizdir. İzlemede bilinç değişikliği, depresif solunum, kötüleşen baş ağrısı, bradikardi, apne, pupiller değişiklikler, papil ödem ve nöbet gibi artmış kafa içi basınç belirtileri için sık sık nörolojik muayene gerekir (Tablo 10). DKA

tedavisi esasında beyin ödemi gelişen hastaların %40-90'ında ölüm veya ağır nörolojik defisit meydana gelir.^{90,92} Tedavide mannitol kullanımı (0.5 -1 gr/kg/15-30 dk infüzyon), %3 hipertonic yükleme (3-5 cc /kg/ 15-30 dk) ve infüzyonu, sıvı kısıtlaması ve hiperventilasyon gerekebilir.¹

Tablo 10. DKA izleminde serebral ödem tanı kriterleri*

Tansal kriterler	Majör kriterler	Minör kriterler
Anormal postür	Bradikardi	Hipertansyon
Midriyazis	Bilinç değişiklikleri	Kusma
	İdrar inkontinansı	Letarji
	(yaşa uygun olmayan)	Baş ağrısı
		Rölatif bradikardi

*2 Majör kriter veya 1 majör artı 2 minör kriter varsa olası tanı

e. Diğer komplikasyonlar: Aspirasyon pnömonisi, pnömomediastinum, pnömotoraks, sistemik enfeksiyon, interstisyel akciğer ödemi, derin venöz trombozu ve serebral tromboz, beyin kanaması, renal yetmezlik, pankreatit, barsak nekrozu vs. komplikasyonlar sayılabilir.

2.5.2 Tip 1 DM'de Kronik Komplikasyonlar

Diabetik çocukta sürvinin uzaması ile birlikte geç dönem komplikasyonların görülme oranı da artar. DM komplikasyonları başlıca üç başlıkta incelenebilir;

- retinopati ve nefropati olmak üzere mikrovasküler komplikasyonlar,
- koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık gibi makrovasküler komplikasyonlar,
- çeşitli organ ve sistemleri etkileyen periferik ve otonom nöropatiler.

2.5.2.1 Diabetik Retinopati

Diabetik retinopati, sistemik hastalığa bağlı olarak gelişen, ilerleyici, retinada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere yol açan nörovasküler bir hastalıktır. Diabetli hasta sayısı arttıkça retinopati görülme sıklığı da artmaktadır. Diabetik retinopati, halen dünyada önde gelen orta veya ciddi derecede görme kaybı nedenleri arasında yer almaktadır. Görülme sıklığı ve progresyonunu çeşitli faktörler olumlu/olumsuz etkilemektedir. Modifiye edilemez risk faktörleri arasında diabet süresi, modifiye edilebilir risk faktörleri arasında da glikoz kontrolü önde gelmektedir. Diabetik retinopati geç evrelerine kadar hastada bir şikayete neden olmayabilir. Bu nedenle şikayeti olmayan hastalar dahil, tüm hastaların düzenli aralıklarla göz muayenesi yaptırması erken tanı, zamanında tedavi ve böylece diabete bağlı görme kaybı riskini önleme açısından çok önemlidir. Diabetik retinopati ortaya çıkması ve progresyonunda glisemi, kan basıncı, dislipidemi kontrolü önemli olduğundan, iyi kontrollü ve en az bir muayenesinde göz dibinde retinopati bulgusu olmayan tip 2 DM'si olan kişilerde muayene aralığı iki yıla uzatılabilir. Buna karşın retinopatisi olan kişilerde retinopatinin evresi ve ek risk faktörleri göz önünde bulundurularak daha yakın takip ve gerekirse tedavi önerilecektir.⁶

2.5.2.2 Diabetik Nefropati

Diabetik nefropati (DN), diabetin önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Klasik olarak DN, DM'li bir hastada ısrarlı proteinüri (>500 mg/24 saat) veya albuminüri (> 300 mg/24 saat) varlığı olarak tanımlanır.¹ Albuminüriye genellikle kan basıncı yüksekliği ve böbrek fonksiyonlarında devam eden azalma eşlik eder. Gelişmiş ülkelerde DN, kronik böbrek hastalığının ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedenidir. Diabetik nefropati klinik olarak çocukluk ve ergenlik döneminde nadirdir. Diabetik nefropatinin erken evrede saptanması ve kan basıncının kontrolü son dönem böbrek yetmezliğinin engellenmesi açısından önemlidir.

DN'nin gelişimi çok faktörlüdür, ancak gelişim mekanizmalarının büyük kısmı bilinmemektedir. DN'nin patojenik bileşenleri; renal fibrozis, mezangial genişleme, glomerüler hipertrofi, oksidatif stres ve tübüler inflamasyondan

oluşmaktadır. Hiperglisemik hasarın tetiklediği böbrek yapısında ve fonksiyonlarda değişim, çeşitli hücrel olaylardaki değişikliklere ve sinyal yollarının aktivasyonuna bağlıdır.

Nefropatinin göstergelerinden biri hipertansiyondur. Her muayenede kan basıncı ölçülmelidir. Prehipertansiyon (yaş, cinsiyet ve boya göre sistolik kan basıncı veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 . persentil) veya hipertansiyon varlığından söz etmek için (yaş, cinsiyet ve boya göre sistolik kan basıncı veya diastolik kan basıncı ≥ 95 persentil) 3 ayrı günde prehipertansiyon veya hipertansiyon gösterilmelidir. Nefropatinin en erken geleneksel göstergesi, idrar albümin atılımında az miktarda da olsa artıştır (mikro albüminüri). Tip 1 DM'de mikroalbüminüri, tanıdan sonra ilk 5 yıl içinde nadiren ortaya çıkarken, tip 2 DM'li hastalarda tanıdan önce de olabilir. Bu nedenle mikroalbüminüri taraması tip 2 DM'de tanı zamanında, tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra başlatılabilir.

Tip 1 DM'li ve tip 2 DM'li hastalarda normale yakın glikoz değerlerine ulaşmak, albuminürinin başlangıcını/ilerlemesini ve glomerüler filtrasyon hızında azalmayı geciktirdiği gösterilmiştir. HBA1c'nin ≤ 7.5 olması hedeflenmelidir. Prehipertansiyonda ilk tedavi beslenmenin düzenlenmesi ve ağırlık kontrolünü amaçlayan daha fazla egzersizdir. Yaşam tarzı müdahalesinin başlatılmasından 3-6 ay sonra hedef kan basıncına ulaşamaması durumunda, farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Hipertansiyon varlığında ise yaşam tarzı değişikliğine ek olarak farmakolojik tedavi hipertansiyonun doğrulanmasıyla birlikte düşünülmelidir. Tedavide ilk seçenek anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE inhibitörü)dir.

2.5.2.3 Diabetik Nöropati

DM'nin en yaygın görülen kronik komplikasyonu diabetik nöropatidir. Diabetik nöropati, sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyerek, periferik ve/veya otonom sinir sistemi ile ilgili farklı klinik bulgular oluşturur. Kötü glisemik kontrol, retinopati, mikroalbüminüri ve hiperlipidemi diabetik nöropati gelişimine katkıda bulunmaktadır. Diabetik nöropatilerin yaklaşık % 75'ini distal simetrik polinöropati oluşturur. Diabetik nöropati ayak ülserine ve amputasyonlara yol açarken, propriyoseptif bozukluk; yürümede dengesizlik ve düşme riskinin artışı ile ciddi

travmatik yaralanmaların oluşmasına neden olur. Tip 1 DM'li hastalar tanıdan 5 yıl sonra başlamak üzere, tip 2 DM'li hastalar ise tanı ile birlikte, diabetik nöropati için yılda en az bir kez klinik muayene ve testler ile değerlendirilmelidir.

Diabetik otonom nöropati, yaşam beklentisinin azalması, hedef organ hasarının artması ve yaşam kalitesinin bozulması açısından olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Kardiyovasküler otonom nöropati, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir. Mortalite, diabetik kardiyovasküler otonom nöropatisi olan diabetik hastalarda 3.5 kat artmıştır. İstirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, dispepsi, konstipasyon, diare ve fekal inkontinans gibi gastrointestinal semptomlar, mesane fonksiyon bozuklukları, erektil disfonksiyon, hipoglisemiye algılayamama ve açıklanamayan kan şekeri dalgalanmaları olan hastalarda otonom nöropati araştırılmalıdır.⁶

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 2013-2018 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÇYBÜ'nde yatarak takip edilen 27 DKA hastası alındı. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak cinsiyet, tanı anındaki yaşı, başvuru anında yaşadığı yer, başvuru mevsimi, ailede diyabet öyküsü, eşlik eden hastalıklar, kullandığı başka ilaçlar, eski/yeni olgu özelliği ve atak sayısı gibi demografik veriler; başvuru anındaki semptomları, bilinç durumu, asidoz derecesi, enfeksiyon odağı, kan basıncı, pediatrik mortalite indeksi (PIM)/pediatrik mortalite risk indeksi (PRISM) skorları, tedavi seyrinde gelişen komplikasyonlar, subkutan insüline geçiş süresi, yoğun bakımda yatış süresi ve tedavi sonucu gibi klinik özellikler; hemogram sonuçları, temel biyokimyasal parametreler (glikoz, sodyum, düzeltilmiş sodyum, potasyum, klor, üre, kreatinin), C-reaktif protein (CRP), HbA1c düzeyi, anyon açığı, serum osmolaritesi, kan gazı parametreleri (pH, karbondioksit basıncı, bikarbonat değeri ve laktat düzeyi), kan ve idrar ketonu gibi laboratuvar özellikleri kaydedildi.

DKA tanısı şuna göre yapıldı: Kan şekeri >200 mg/dL, pH <7.30 veya $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/L, ketozis varlığı (ketonemi veya ketonüri). Ketonemi: Kan beta hidroksibütirat (β -OHB) düzeyi ≥ 3 mmol/, ketonüri: idrar ketonu $\geq 2+$ ^{1,5,11,90}

DKA koma ağırlık skorlaması pH:7.20-7.30 veya $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/L olanlar hafif, pH:7.20-7.10 veya $\text{HCO}_3^- < 10$ mmol/L olanlar orta ve pH <7.10 veya $\text{HCO}_3^- < 5$ mmol /L olanlar ağır DKA olarak derecelendirildi. ^{1,5,11,90}

Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyomedikal Etik Kurulu'ndan onay alındı (2018/2-29).

İstatistiksel Yöntem:

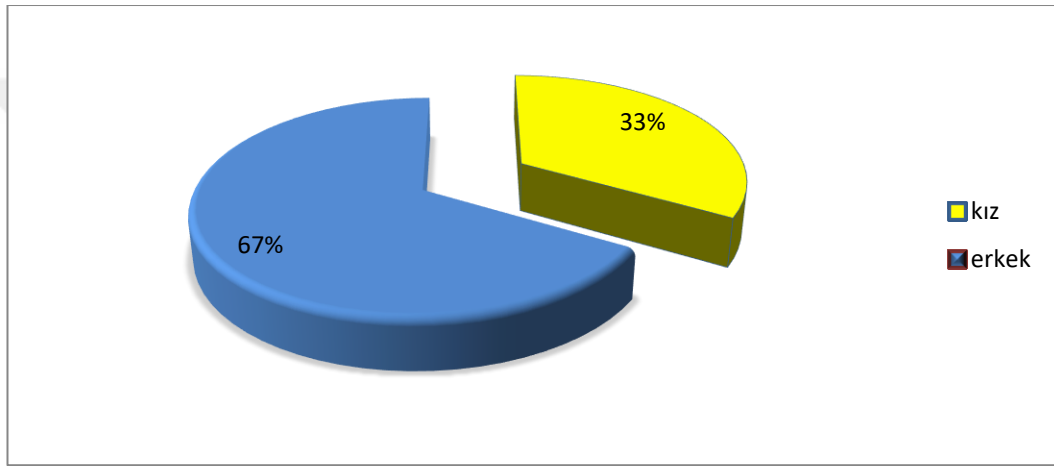
Çalışmada elde edilen veriler SPSS(Statistical Package for Social Sciences Statistical Software) 23.0 for Windows paket programında (SPSS, Inc., Chicago, IL) analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı ve sayı (yüzde) ile ifade edildi. İki grubun olduğu sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğinin belirlenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm ss (standart sapma) şeklinde ifade edildi ve Independent Student T test ile karşılaştırıldı. İki'den fazla grubun olduğu değerlendirmelerde One-Way ANOVA testi kullanıldı. P değeri için $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

Sürekli verilerin subkutan insüline geçiş süresi ile olan ilişkisi Pearson Korelasyon testi ile değerlendirildi. Subkutan insüline geçişi etkileyen bağımsız faktörlerin belirlenmesi amacıyla önce Tek Yönlü Logistic Regresyon Analizi (Enter model) yapıldı. Ardından tek yönlü regresyon analizinde anlamlı çıkan faktörler Çok Yönlü Logistic Regresyon Analizi (Backward model) ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

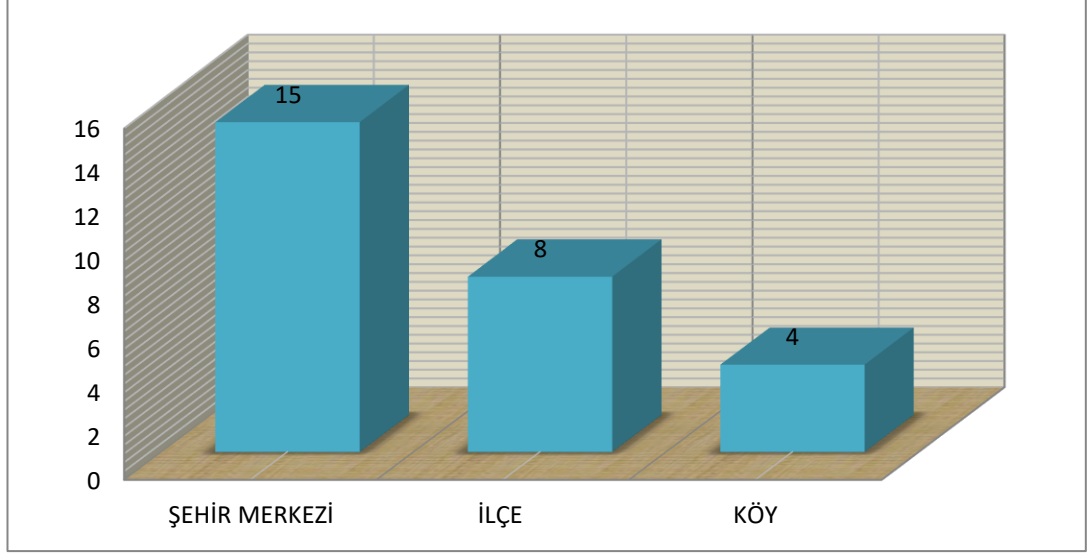
Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında hastalarımızın 9'u (%33,3) kız, 18'i (%66,7) erkekti (Tablo 11, Şekil-4). Kızlarda subkutan insüline geçiş süresi erkeklerden daha uzun olmasına rağmen; bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,419$) (Tablo 12).



Şekil-4. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Hastaların yaş ortalaması $9,3\pm 3,41$ yıl idi. En küçük hastamızın 2 yaş, en büyük hastamızın 15 yaşında olduğu görüldü (Tablo 11). Demografik özellikler ile subkutan insüline geçiş süresi arasında yapılan korelasyon analizinde; yaş ile subkutan insüline geçiş süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü ($r=0,055$, $p=0,794$) (Tablo13).

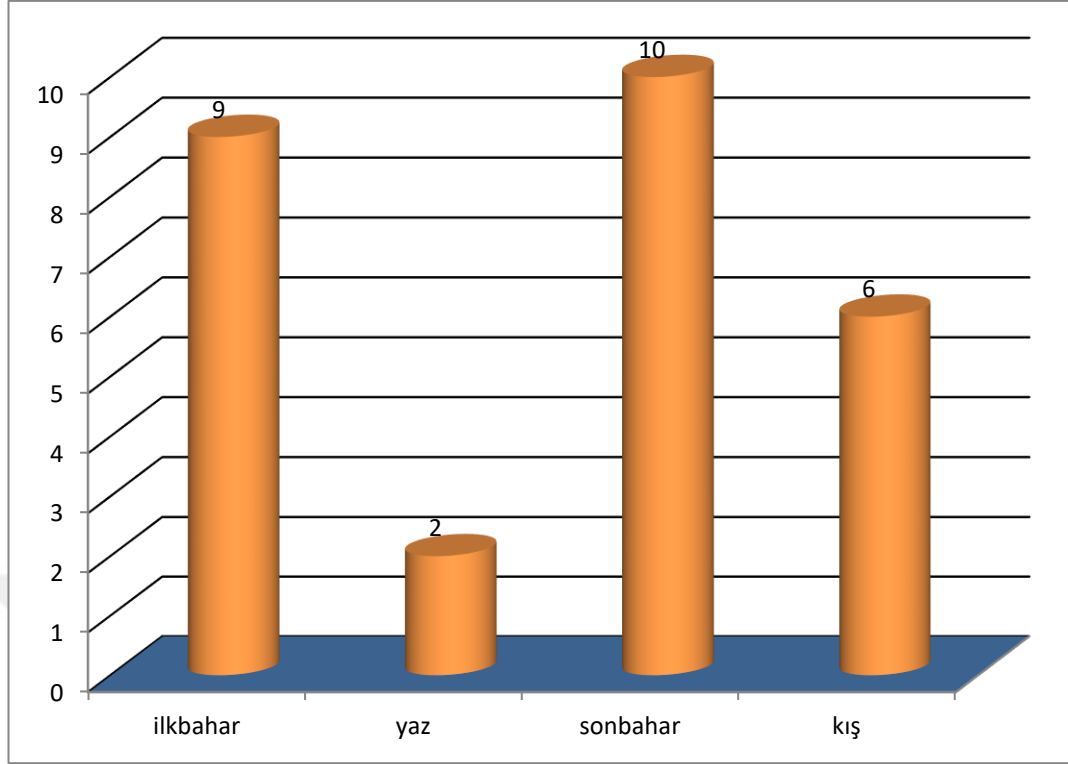
Hastaların ikamet ettikleri yerlere göre dağılımına bakıldığında; 15 hasta (%55,6) şehir merkezinde, 8 hasta (%29,6) ilçede, 4 hasta (%14,8) köylerde ikamet etmekte idi (Tablo 11, Şekil-5). Şehir merkezinde oturanlarda subkutan insüline geçiş süresinin diğerlerinden daha uzun olduğu görüldü ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı saptandı ($p=0,816$) (Tablo 12).



Şekil-5. Hastaların İkamet Ettikleri Yerlere Göre Dağılımı

Hastaların özgeçmiş özelliklerine bakıldığında 3 hastada (%11,1) DM dışında kronik hastalık öyküsü olduğu görüldü. Ondokuz hastamız (%70,3) DM tanısını DKA tablosu ile başvurduğunda almıştı. Sekiz hastamız (%29,6) ise eski tanı DM hastası idi. Yeni tanı hastalarda subkutan insüline geçiş süresi daha uzun olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (**p=0,335**). Hastaların soy geçmiş özelliklerine bakıldığında, ebeveynler arasında akrabalık olan hasta sayısı 5 (%18,5) idi. Ayrıca ailesinde DM öyküsü olan 4 hasta (%14,8) mevcut idi. Ailede DM öyküsü olan hastalarda ortalama subkutan insüline geçiş süresi istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde uzun bulundu (**p=0,037**). Diğer özgeçmiş ve soy geçmiş özelliklerinin subkutan insüline geçiş süresi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (Tablo 12).

Hastaların başvurdukları mevsim dağılımına bakıldığında; ilkbahar mevsiminde 9 hastanın (%33,3), yaz mevsiminde 2 hastanın (%7,4), sonbahar mevsiminde 10 hastanın (%37), kış mevsiminde 6 hastanın (%22,2) hastanemize başvurduğu görüldü (Tablo 11, Şekil-6). Hastaların en sık sonbahar ve ilkbahar mevsiminde (%70,3) başvurduğu saptandı. İlkbahar mevsiminde başvuranlarda subkutan insüline geçiş süresi diğerlerine göre daha uzun olmasına rağmen bunun istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı görüldü (**p=0,708**) (Tablo 12).



Şekil-6. Hastaların Başvurdukları Mevsimlere Göre Dağılımı

Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri

Parametre	Ortalama
Cinsiyet (kız/erkek) (n, %)	9 (%33,3) /18 (%66,7)
Yaş (yıl) [ortalama ± SD (min-maks)]	9,3±3,41 (2-15)
İkamet yeri (n, %)	
İl	15 (%55,6)
İlçe	8 (%29,6)
Köy	4 (%14,8)
Kronik hastalık varlığı (n, %)	3 (%11,1)
İlaç kullanım öyküsü (n, %)	1 (%3,7)
Yeni tanılı DM (n, %)	19 (%70,3)
Ebeveynler arasında akraba evliliği varlığı (n, %)	5 (%18,5)
Ailede DM öyküsü varlığı (n, %)	4 (%14,8)
Başvuru mevsimi (n, %)	
İlkbahar	9 (%33,3)
Yaz	2 (%7,4)
Sonbahar	10 (%37,0)
Kış	6 (%22,2)

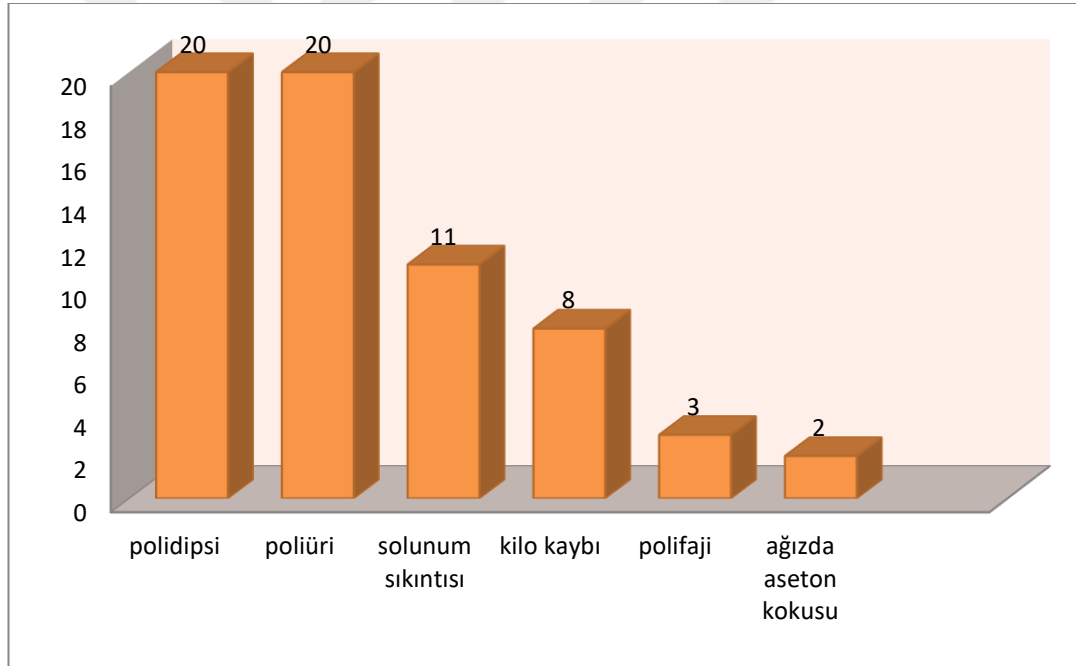
Tablo 12. Temel demografik veriler ile ortalama subkutan insüline geçiş süresi arasındaki ilişki

Parametre	Subkutan insüline geçiş süresi (saat)	p
Cinsiyet ^a		
Erkek (n=18)	18,79±10,57 (9-45)	0,419
Kız (n=9)	23,13±15,49 (9-53)	
İkamet yeri ^b		
Şehir merkezi (n=15)	21,27±14,31 (9-53)	0,816
İlçe (n=8)	19,50±9,76 (12-41)	
Köy (n=4)	16,33±5,69 (10-21)	
Kronik hastalık öyküsü ^a		
Var (n=3)	15,6667±6,11010	0,586
Yok(n=24)	20,7955 ±12,76962	
Yeni tanı DM hastaları ^a	22,6176± 14,00617	0,335
Eski tanı DM hastaları	15,0000±4,03556	
Ebeveynler arasında akrabalık varlığı ^a		
Var (n=5)	13,7000±5,35724	0,143
Yok(n=22)	21,8000±12,95986	
Ailede DM öyküsü varlığı ^a		
Var (n=4)	31,2500±13,72042	0,037*
Yok(n=23)	18,0714±11,00032	
Mevsim ^b		
İlkbahar (n=9)	24,29±16,35 (10-53)	0,708
Yaz (n=2)	13,50±6,37 (9-18)	
Sonbahar (n=10)	19,00±9,57 (9-41)	
Kış (n=6)	19,58±13,25 (9-45)	

*p<0,05; a, Independent Studen T test,ortalama±SD (minimum-maksimum); b, One-Way ANOVA, ortalama±SD (minimum-maksimum); DM, Diabetes mellitus

4.2 Klinik Özellikler

Çalışmamızda hastalarımızın başvuru anındaki klinik yakınmalarına bakıldığında; 20 hastada (%74,1) polidipsi, 20 hastada (%74,1) poliüri, 3 hastada (%11,1) polifaji, 8 hastada (%29,6) kilo kaybı, 11 hastada (%40,7) solunum sıkıntısı ve 2 hastada (%7,4) ağızda aseton kokusu vardı. Hastalarımızda en sık yakınmaların polidipsi ve poliüri olduğu görüldü (Tablo 14, Şekil-7). Hastaların başvuru yakınmaları ile subkutan insüline geçiş süresi arasındaki ilişki incelendiğinde; solunum sıkıntısı ($p=0,047$) ve ağızda aseton kokusu ($p=0,039$) varlığının subkutan insüline geçiş süresini istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde uzattığı görüldü (Tablo 15).



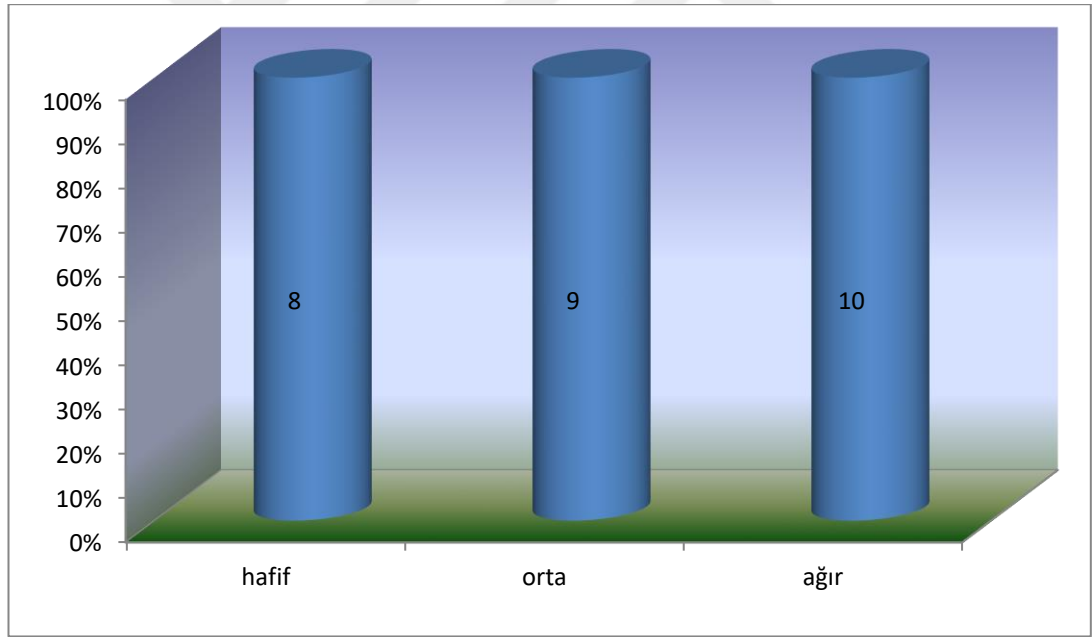
Şekil-7. Hastaların Başvuru Yakınmaları

Hastaların DKA atak sayısı incelendiğinde; ilk kez başvuran 25 hasta (%92,6), ikinci atakla başvuran 1 hasta (%3,7), üçüncü atakla başvuran ise 1 hasta (%3,7) olduğu görüldü (Tablo 14). Hastalar içinde ilk kez başvuranlarda subkutan

insüline geçiş süresi daha uzun olmasına rağmen bunun istatistiksel açıdan anlamlı bir düzeyde olmadığı görüldü ($p=0,725$) (Tablo 15).

Hastaların bilinç durumuna bakıldığında ise 15 hastanın (%55,6) bilincinin açık ve 12 hastanın (%44,4) konfüze olduğu görüldü. Bilinç düzeyinde değişiklik saptanan hastalarda ortalama subkutan insüline geçiş süresi, şuur değişikliği olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde uzun saptandı ($p=0,006$) (Tablo 15).

Hastalar DKA koma derecesine göre sınıflandırıldığında 8 hastanın (%29,6) hafif, 9 hastanın (%33,3) orta, 10 hastanın (%37,0) ise ağır DKA tablosunda olduğu görüldü (Tablo 14, Şekil-8). Hastaların koma ağırlık derecesinin ortalama subkutan insüline geçiş süresi üzerine olan etkisi incelendiğinde; ağır koma tablosundaki hastalarda bu sürenin anlamlı düzeyde uzun olduğu görüldü ($p=0,018$) (Tablo 15).



Şekil-8. DKA Koma Derecesine Göre Hasta Sayısı

Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarına bakıldığında sistolik kan basıncı ortalamasının $114,44 \pm 15,34$ mmHg olduğu, buna göre en düşük sistolik kan basıncı 91 mmHg, en yüksek 150 mmHg olarak ölçüldüğü; diyastolik kan basıncı

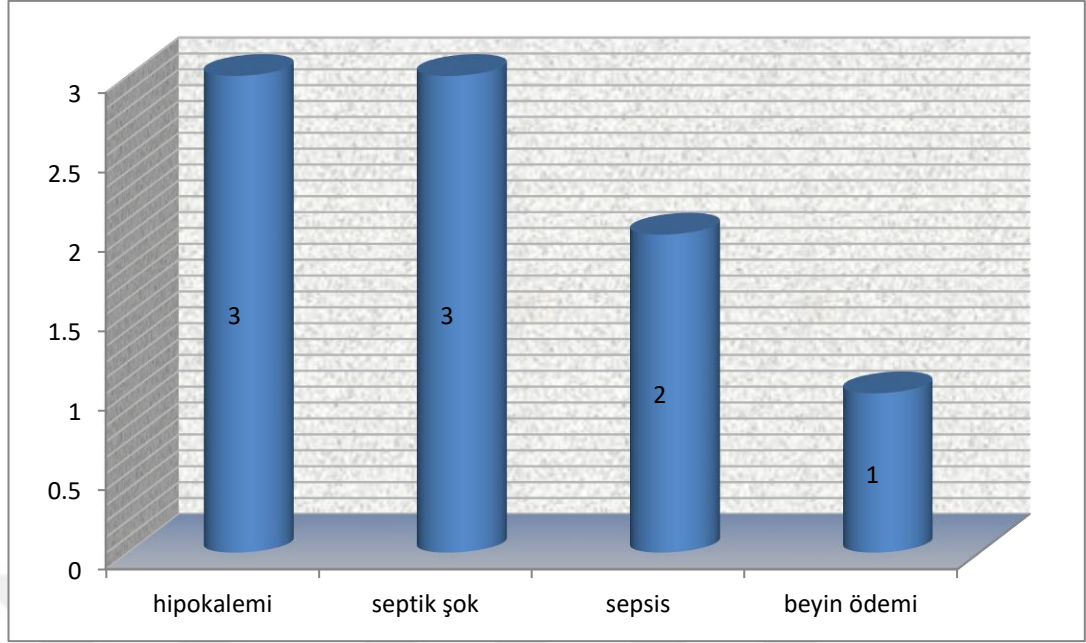
ortalamasının ise $69,70 \pm 13,08$ mmHg olduğu, ölçülen en düşük diyastolik kan basıncının 41 mmHg, en yüksek 90 mmHg olduğu saptandı. Klinik özellikler ile subkutan insüline geçiş süresi arasında yapılan korelasyon analizinde; hem sistolik kan basıncı ölçümleri ($r=0,217$, $p=0,297$) hem de diyastolik kan basıncı ölçümleri ($r=-0,046$, $p=0,827$) ile subkutan insüline geçiş süresi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü (Tablo 13).

Hastaların 25 tanesinde (%92,6) bir enfeksiyon odağı bulunmazken, 1 hastada (%3,7) üst solunum yolu hastalığı, 1 hastada (%3,7) alt solunum yolu hastalığı bulgusuna rastlandı. Enfeksiyon odağı varlığı ile subkutan insüline geçiş süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,422$) (Tablo 15).

Hastaların PIM ve PRISM skorlarına bakıldığında PIM skoru ortalaması $1,00 \pm 0,19$ (min.0,8-max.1,4) olarak, PRISM skoru ortalaması $7,22 \pm 2,88$ (min.1,5-max.18,7) olarak saptandı (Tablo 14). Klinik özellikler ile subkutan insüline geçiş süresi arasında yapılan korelasyon analizinde; PRISM skoru ile subkutan insüline geçiş süresi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0,584$, $p=0,002$) (Tablo 13).

Tedavi seyrinde görülen komplikasyonlara bakıldığında 3 hastada (%11,1) hipokalemi, 3 hastada (%11,1) septik şok, 2 hastada sepsis, 1 hastada (%3,7) beyin ödemi tablosu geliştiği görüldü (Tablo 14, Şekil-9).

Hastaların yoğun bakımdaki ortalama yatış süresinin $36,37 \pm 19,09$ saat olduğu görüldü. En uzun süre yatan hastamız 73. saatten sonra eğitim amaçlı servise alınmış iken; en kısa süreli yatışı olan hastamız ağır DKA komasında ve beyin ödemi oluşmuş olarak ÇYBÜ'ne alınmış olup yatışının 2. saatinde exitus olan hastamız idi. Klinik özellikler ile subkutan insüline geçiş süresi arasında yapılan korelasyon analizinde; yoğun bakımda yatış süresi ile subkutan insüline geçiş süresi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0,689$, $p=0,000$) (Tablo 13).



Şekil-9. Hastalarda tedavi sürecinde görülen komplikasyonlar

Tedavi sonrası 20 hasta (%74,1) servise transfer edilirken, 5 hasta (%18,5) dış merkeze sevk edildi, 2 hasta (%7,4) ise tedavi sürecinde exitus oldu (Tablo 14). Dış merkeze yapılan sevklerin, hastalarda subkutan insülin tedavisine geçildikten sonra (hastanemizde o dönemde çocuk endokrin uzmanı olmadığı için) ileri tetkik, ilaç raporlanma ve DM eğitimi sebebiyle yapıldığı görüldü.

Tablo 13. Klinik özellikler ile subkutan insüline geçiş süresi arasındaki korelasyon analizi

Parametre	Subkutan İnsüline Geçiş Süresi	
	r	p
Yaş	0,055	0,794
Sistolik basınç	0,217	0,297
Diyastolik basınç	-0,046	0,827
PIM	-0,257	0,215
PRISM	0,584**	0,002*
Yatış Süresi	0,689**	0,000*

*P<0,05; **: anlamlı korelasyon; PIM, pediatrik mortalite indeksi; PRISM, pediatrik mortalite risk indeksi

Tablo 14. Hastaların Klinik Özellikleri

Parametre	Sayı (%)
Başvuru yakınması	
Polidipsi (n, %)	20 (%74,1)
Polifaji (n, %)	3 (%11,1)
Poliüri (n, %)	20 (%74,1)
Kilo kaybı (n, %)	8 (%29,6)
Gelişme geriliği (n, %)	0 (%0)
Ağızda aseton kokusu (n, %)	2 (%7,4)
Solunum sıkıntısı (n, %)	11 (%40,7)
Atak sayısı (n, %)	
Bir	25 (%92,6)
İki	1 (%3,7)
Üç	1 (%3,7)
Bilinç durumu (n, %)	
Açık	15 (%55,6)
Konfüze	12 (%44,4)
DKA koma derecesi (n, %)	
Hafif	8 (%29,6)
Orta	9 (%33,3)
Ağır	10 (%37,0)
Sistolik tansiyon (mmHg) [ortalama±SD (min-maks)]	114,44±15,34 (91-150)
Diastolik tansiyon (mmHg) [ortalama±SD (min-maks)]	69,70±13,08 (41-90)
Enfeksiyon odağı (n, %)	
Var	2 (%7,4)
Yok	25 (%92,6)
PIM [ort. ±SD (min-maks)]	1,00±0,19 (0,8-1,4)
PRISM [ort. ±SD (min-maks)]	7,22±2,88 (1,5-18,7)
Komplikasyonlar	
Hipokalemi (n, %)	3 (%11,1)
Beyin ödemi (n, %)	1 (%3,7)
Sepsis (n, %)	2 (%7,4)
Septik şok (n, %)	3 (%11,1)
Hipokalemi (n, %)	3 (%11,1)
Yoğun bakım yatış süresi (saat) [ort.±SD (min-maks)]	36,37±19,09 (2,0-73,0)
Netice (n, %)	
Servis	20 (%74,1)
Sevk	5 (%18,5)
Exitus	2 (%7,4)

Tablo 15. Bazı Klinik Özellikler İle Ortalama Subkutan İnsüline Geçiş Süresi Arasındaki İlişki

Parametre	Subkutan insüline geçiş süresi (saat)	p
Solunum sıkıntısı ^a		
Var (n=11)	26,5556±15,51702	0,047*
Yok (n=16)	16,5938±8,44831	
Ağızda aseton kokusu varlığı ^a		
Var (n=2)	37,0000±22,62742	0,039*
Yok(n=25)	18,7174 ±10,53439	
Atak sayısı ^a		
İlk atak (n=25)	20,3261±12,70255	0,725
Tekrarlayan atak (n=2)	18,5000±3,53553	
Bilinç durumu ^a		
Açık (n=15)	15,2667±8,26755	0,006*
Konfüze (n=12)	27,5500±13,76883	
DKA koma derecesi ^b		
Hafif (n=8)	12,5000±3,96412	0,018*
Orta (n=9)	19,2500±9,75046	
Ağır (n=10)	27,8333±14,94574	
Enfeksiyon odağı varlığı ^a		
Var (n=2)	13,7500±5,30330	0,422
Yok (n=25)	20,7391±12,52350	

*p<0,05; a, Independent Studen T test, ortalama±SD (minimum-maksimum); b, One-Way ANOVA, ortalama±SD (minimum-maksimum); DKA, Diabetik ketoasidoz

4.3 Laboratuvar Özellikleri

Çalışmamızda DKA ile başvuran 27 hastanın bazı laboratuvar bulgularının ortalama değerleri sırasıyla; pH=7,08±0,17, CO2 basıncı= 21,36±8,19 mmHg, HCO3= 8,72±3,03 mmol/L, laktat= 1,75±1,02 mmol/L, anyon açığı= 23,69±5,17 mmol/L, beyaz küre sayısı=17,88±9,53 mm³, CRP=0,89±1,98 mg/L, glikoz=544,63±161,24 mg/dL, sodyum=133,11±4,68 mEq/L, düzeltilmiş sodyum=139,78±4,89 mEq/L, potasyum= 4,46±0,70 mEq/L, klor=106,37±6,55 mEq/L, üre=29,51±11,25 mg/dL,

kreatin=0,89±0,29 mg/dL, serum osmolaritesi=319,79±15,28 mOsm/L, HbA1c (%) =12,31±2,51, kan ketonu=5,62±0,76 mmol/L ve idrar ketonu=2,76±0,59 mmol/mol olarak saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Özellikleri

Parametre	Ortalama (min-max)
Kan ketonu (mmol/L)	5,62±0,76 (4,20-6,70)
İdrar ketonu (mmol/L)	2,76±0,59 (1,00-3,00)
Glükoz (mg/dL)	544,63±161,24 (180-791)
Serum Osmolaritesi (mOsm/L)	319,79±15,28 (292,90-350,30)
HbA1c (%)	12,31±2,51 (8,80-18,90)
Na (mEq/L)	133,11±4,68 (122-143)
Düzeltilmiş Na (mEq/L)	139,78±4,89 (128-150)
K (mEq/L)	4,46±0,70 (3,20-6,20)
Cl (mEq/L)	106,37±6,55 (92-124)
Üre (mg/dL)	29,51±11,25 (13,70-52,00)
Kreatin (mg/dL)	0,89±0,29 (0,40-1,40)
WBC (mm ³)	17,88±9,53 (7,10-37,00)
CRP (mg/L)	0,89±1,98 (0,10-10,40)
pH	7,08±0,17 (6,78-7,39)
pCO ₂ (mmHg)	21,36±8,19 (11,00-42,70)
HCO ₃ (mmol/L)	8,72±3,03 (4,80-14,90)
Laktat (mmol/L)	1,75±1,02 (0,60-4,80)
Anyon Gap (mmol/L)	23,69±5,17 (13,50-32,80)

Tablo 17. Subkutan İnsüline Geçiş Süresini Etkileyebilecek Laboratuvar Bulgularının Enter Model Tek Yönlü Lineer Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi

Parametre	UnstandardizedCoefficients		StandardizedCoefficients	t	p
	B	Std. Error	Beta		
Kan ketonu	-5,076	2,497	-0,491	-2,033	0,063
İdrar ketonu	2,279	4,336	0,111	0,526	0,604
Glukoz	-0,002	0,017	-0,030	-0,142	0,888
Serum osmolaritesi	-0,115	0,177	-0,135	-0,653	0,520
HbA1c	-0,363	0,751	-0,116	-0,483	0,635
Sodyum	-0,335	0,531	-0,130	-0,631	0,534
Düzeltilmiş sodyum	-0,502	0,501	-0,205	-1,003	0,326
Potasyum	-3,150	3,647	-0,177	-0,864	0,397
Klor	0,248	0,380	0,135	0,653	0,520
Üre	0,040	0,243	0,035	0,166	0,870
Kreatinin	3,372	8,919	0,079	0,378	0,709
WBC	0,407	0,286	0,284	1,423	0,168
CRP	0,087	1,238	0,015	0,070	0,945
PH	-41,999	11,188	-0,616	-3,754	0,001*
pCO2	0,177	0,352	0,104	0,502	0,621
HCO3	-2,204	0,710	-0,552	-3,104	0,005*
Laktat	-0,022	2,590	-0,002	-0,008	0,993
Anyon Gap	0,158	0,492	0,068	0,322	0,750

* p<0,05; WBC, Beyaz küre; HCO3, Bikarbonat; CO2, Karbondioksit

Subkutan insüline geçiş süresi üzerine etkili olabilecek laboratuvar özellikleri için yapılan lineer regresyon analizi, bu parametrelerden sadece pH (**p=0,001**) ve HCO3 (**p=0,005**) ile subkutan insüline geçiş süresi arasında ilişki olduğu ortaya kondu (Tablo 17). Çalışmada enter model tek yönlü lineer regresyon analizi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan pH ve HCO3 parametreleri Backward model çoklu lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde sadece pH değerinin bağımsız olarak subkutan insüline geçiş süresi üzerine etkili olduğu görüldü (**p=0,014**) (Tablo 18). Laboratuvar özellikleri ile subkutan insüline geçiş süresi arasında yapılan

korelasyon analizinde; pH ($r=-0,616$, $p=0,001$) ve HCO₃ ($r=-0,552$, $p=0,005$) ile subkutan insüline geçiş süresi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü (Tablo 19).

Tablo 18. Subkutan İnsüline Geçiş Süresini Etkileyen Klinik Ve Laboratuvar Bulguların Backward Model Çoklu Lineer Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi

Parametre	UnstandardizedCoefficients		StandardizedCoefficients	t	p
	B	Std. Error	Beta		
pH	-34,159	12,742	-0,469	-2,681	0,014*
HCO ₃	-0,179	1,156	-0,045	-0,155	0,879
PRISM	1,492	0,729	0,358	2,047	0,053

* $p<0,05$; HCO₃, Bikarbonat; PRISM, Pediatrik mortalite risk indeksi

Tablo 19. Laboratuvar Özellikleri İle Subkutan İnsüline Geçiş Süresi Arasındaki Korelasyon Analizi

Parametre	Subkutan insüline geçiş süresi	
	r	p
Kan ketonu	-0,491	0,063
Glikoz	-0,030	0,888
Serum osmolaritesi	-0,135	0,520
HbA1c	-0,116	0,635
Sodyum	-0,130	0,534
Düzeltilmiş sodyum	-0,205	0,326
Potasyum	-0,177	0,397
Klor	0,135	0,520
Üre	0,035	0,870
Kreatinin	0,079	0,709
WBC	0,284	0,168
CRP	0,015	0,945
PH	-0,616**	0,001*
CO2	0,104	0,621
HCO3	-0,552**	0,005*
Laktat	-0,002	0,993
Anyon Gap	0,068	0,750

*p<0,05; **r, anlamlı korelasyon; WBC, beyaz küre; CRP, C-reaktif protein; CO2, Karbondioksit; HCO3, Bikarbonat

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus, insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisindeki bozukluğa bağlı olarak gelişen; açlık veya postprandiyal hiperglisemiyle karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluğuna yol açan kronik, metabolik bir hastalıktır.¹ Tip 1 DM'nin tanı ve uzun süreli tedavisindeki ilerlemelere karşın, DKA çocukluk ve adolesan dönemde diabete bağlı mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Son yayınlanan verilere göre DKA'ya bağlı mortalitenin %2'den daha az olduğu bildirilmiştir.⁸⁷ Çalışmamızda DKA tanısı ile ÇYBÜ'ne yatırılan hastaların başvuru anındaki demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin subkutan insülin tedavisine geçiş süresi ile olan ilişkisini irdelemek ve hastaların başvuru anındaki özellikleri ile hem hekimlere DKA prognozunu tahmin etmede yol göstermek hem de literatüre katkı sunmak amaçlanmıştır.

Çocuklarda DKA tablosunda başvuran hastalarda cinsiyet ile prognoz arasındaki ilişkiyi irdeleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Gerek çocuk gerekse erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Agarwal ve ark.'nın⁹³ 2016 yılında DKA nedeniyle hastaneye yatışı yapılan, yaş aralığı 13-80 yıl arasında değişen, 138'i erkek ve 132'si kadın olan toplam 270 hasta üzerinde cinsiyetin mortalite üzerine olan etkisini araştırdıkları çalışmada, mortalite oranlarının ve prognoz kadınlar da daha kötü olduğu ifade edilmiştir. Oysa Ezeani ve ark.⁹⁴ ise 2013 yılında, erişkin hastalar üzerinde DKA dahil hiperglisemik acil durumlarda mortalite oranlarını araştırdıkları çalışmada erkeklerde mortalite oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda DKA tablosu ile yatırılan hastalarda erkekler çoğunlukta olup, olguların 9'u (%33,3) kız, 18'i (%66,7) ise erkek idi. Her ne kadar kızlarda subkutan insüline geçiş süresi daha uzun olsa da bu fark istatistiksel açıdan anlamlı görülmedi (**p=0,419**).

DKA tablosunda başvuran hastalarda yaş ile prognoz arasındaki ilişkiyi irdeleyen gerek çocuk gerekse erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Agarwal ve ark.⁹³ %20'sini 20 yaş altı hastaların oluşturduğu çalışmalarında, 40 yaş altı hastalarda mortalite oranları daha düşük oranda görülse de yaşın prognoz üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir. Jayashree ve ark.⁹⁵ 68 pediatrik DKA hastası üzerinde mortaliteyi

etkileyen faktörleri araştırdıkları çalışmada, yaş ortalaması ileri olan çocuklarda mortalite oranının daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir, ancak çoklu lojistik regresyon analizinde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varmışlardır. Steel S. ve ark.⁹⁶ DKA'lı çocuklarda yaptıkları çalışmada genç yaşın kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Erişkin DKA hastalarında yapılan bazı çalışmalarda yaş ile artmış mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.^{94,97} Ancak Barski ve ark.⁹⁸ 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada DKA tablosu ile takip ettikleri erişkin hastalarda ileri yaşın artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise yaş ile subkutan insüline geçiş süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyonun olmadığı görüldü (**r =0,055, p=0,794**).

Diabetik ketoasidoz tablosunda başvuran hastalarda sağlık kuruluşu ile kişinin ikamet ettiği yer arasındaki mesafe arttıkça DKA koma derecesinin ve prognozun kötü olması beklenir. Ancak bu konuda literatürde pediatrik çalışma yok denecek kadar azdır. Ulaşılabilen çalışmalarda ise çelişkili ifadeler mevcuttur. Butalia ve ark.⁹⁹ 2014 yılında bir çalışmalarında DKA nedeniyle yatışı yapılan 151 erişkin hastanın ikamet adreslerinin hastane merkezine olan mesafesinin DKA nedeniyle hastaneye yatışı önleyici bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Ancak, literatürde diabetli hastalarda evden sağlık merkezine ulaşım mesafesi ile glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi irdeleyen bazı çalışmalarda sağlık merkezinden uzaklaştıkça hastalarda glisemik kontrolün kötüleştiği belirtilmiştir.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Çalışmamıza dahil edilen hastaların 15'i şehir merkezinde, 8'i ilçede, 4'ü ise köyde ikamet etmekteydi. Her ne kadar şehir merkezinde oturanlarda subkutan insüline geçiş süresi diğerlerine göre uzun olsa da bu farkın istatistiksel bir anlamının olmadığı görüldü (**p=0,816**). Bu uzamış süre farkına, muhtemelen şehir merkezinde oturan hastaların sağlık merkezine ulaşım konusunda endişe taşımamasına bağlı uzamış başvuru süresinin katkısı olduğu kanaatindeyiz.

Tip 1 DM'li hastalarda en korkulan komplikasyon DKA gelişmesi iken daha da ürkütücü olan DKA atak sayısının fazla olmasıdır. Atak sayısı arttıkça prognozun kötüleştiği bir çok çalışmada ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmalarda temel prognostik faktör mortalite olarak kabul edilmiştir. Literatürde Gibb ve ark.¹⁰² 2016

yılında yaptıkları çalışmada DKA atak sayısı arttıkça özellikle genç yaştaki ve yüksek HbA1c düzeyine sahip erişkin hastalarda mortalite oranlarının da arttığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Mays ve ark.¹⁰³ 2016 yılında yaptıkları bir araştırmada rekürren DKA atağını artmış mortalite ile ilişkili olarak bulmuşlardır. Çalışmamıza ilk kez başvuran hastalarda subkutan insüline geçiş süresi daha uzun olsa da bu fark istatistiksel açıdan anlamlı görülmedi (**p=0,725**). Çalışmamızda temel prognostik faktör subkutan insüline geçiş süresi kabul edilmekle birlikte ilk DKA atağında başvuran hastalarda sürenin uzamış olmasının hastaların hastalık hakkında farkındalığının yetersiz olması ve öncesinde herhangi bir insülin desteği almamış olması ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz.

Ailede DM hastasının varlığının, ailenin DM ve DKA atağı konusunda farkındalığını arttırması ve dolayısıyla DKA sıklığının daha az ve prognoz daha iyi olması beklenir. Literatürde de ailede DM öyküsü olan hastalarda DKA atağı görülme sıklığının daha az olduğunu bildiren çalışmalar vardır.¹⁰⁴ Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ailede DM öyküsü varlığı DKA sıklığını azaltmıştır. Ancak literatür ile uyumlu olmayan durum, ailesinde DM öyküsü olan hastalarımızın prognostik faktör olarak kabul edilen ortalama subkutan insüline geçiş süresinin anlamlı yüksek oluşudur (**p=0,037**). Bu durum bölgemizin sosyokültürel düzeyinin ve hastalık hakkındaki farkındalığının yetersizliği ile açıklanabilir.

DKA'lı hastalar, tipik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, dehidratasyon, hiperpne (Kusmaul solunum), ağızda aseton kokusu, şuur bulanıklığı, kilo kaybı, gelişme geriliği, enürezis noktürna ile başvurabilirler.^{1,2,4-6} Özellikle küçük çocuklarda DKA tanısını koymak zordur. Süt çocukları pnömoni, bronşiolit gibi yanlış tanılar alarak, steroid ve semptomimetik ajanlar gibi mevcut tabloyu daha da kötüleştiren ilaçlara maruz kalabilirler. DKA'lı hastalarda başvuru şikayetleri ve bu şikayetlerin süresi ile prognoz arasında ilişki olduğuna dair bir çok çalışma yapılmıştır. Konstantinov ve ark.¹⁰⁵ 2015 yılında yaptıkları çalışmada DKA sırasında gelişen solunum yetmezliğinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Kıtıabchi ve ark.¹⁰⁶ 2009 yılında yayınladıkları erişkin diabet hastalarında hiperglisemik krizler adlı bir derlemede hipotermimin kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Steel S. ve ark.⁹⁶ yayınladığı makalede diabet

semptomlarının uzun süreli varlığını kötü prognostik faktör olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen yakınmaların sırasıyla polidipsi, poliüri, solunum sıkıntısı ve kusmaul solunum, kilo kaybı, polifaji, ağızda aseton kokusu olduğu görüldü. Çalışmamızda başvuru anında solunum sıkıntısı (**p=0,047**) ve ağızda aseton kokusu (**p=0,039**) olan hastalarda subkutan insüline geçiş süresinin istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde uzadığı görüldü. Ancak diğer başvuru semptomları ile subkutan insüline geçiş süresi arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Literatürde DKA'lı hastalarda başvuru anında şuur değişikliği gelişmiş olmasının prognoz üzerine olumsuz etki yaptığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Otieno ve ark.⁹⁷ 2010 yılında, erişkin hastalarda DKA'da prognostik faktörleri inceleyen araştırmalarında şuur bozukluğu ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Chung ve ark.¹⁰⁷ 2006 yılında erişkin DKA hastalarında şuur bozukluğunun artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ponjeba J. ve ark.¹⁰⁸ 2018 yılında DKA'lı çocuklarda yaptıkları çalışmada bilinç değişikliğinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Poovazhagi V.¹⁰⁹ 2016 yılında yaptığı çalışmada bilinç değişikliğinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise 27 hastanın 12'si (%44,4) başvuru esnasında konfüze idi ve bunlardan 2'si exitus oldu. Çalışmamızda prognostik faktör kabul edilen subkutan insüline geçiş süresinin literatür ile uyumlu olarak şuur bozukluğu olan hastalarda anlamlı düzeyde uzun olduğu görüldü (**p=0,006**).

Diabetik ketoasidoz koma ağırlık skorlaması esas olarak pH ve HCO₃ ile klinik bulgulara göre yapılmaktadır. DKA koma ağırlığı arttıkça prognozun kötü olacağı birçok çalışmada ifade edilmiştir. Otieno ve ark.⁹⁷ yaptıkları çalışmada, mortalite oranlarını yüksek buldukları şuur bozukluğu olan hastaların daha çok ağır asidoz tablosunda olduğunu bildirmişlerdir. George ve ark.¹¹⁰ 2019 yılında 37 erişkin DKA hastası üzerinde yaptıkları çalışmada DKA koma derecesinin ağırlığı ile hastaların mortalite oranları arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ponjeba J. ve ark.¹⁰⁸ yaptıkları çalışmada düşük pH ve HCO₃ düzeylerinin DKA'lı çocuklarda artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Steel S. ve ark.⁹⁶ 2009 yılında yayınladıkları bir makalede pH<7.1 değerini kötü prognostik faktör olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu olarak DKA koma

skorlaması arttıkça prognozun kötü olduğu görüldü. Prognostik faktör kabul ettiğimiz subkutan insüline geçiş süresini ağır DKA koma tablosundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun saptadık (**p=0,018**). Ayrıca çalışmamızda ağır DKA komasındaki hastalarda ortalama pH (**p=0,001**) ve HCO₃ (**p=0,005**). değerleri anlamlı düşük saptandı. Bu veriler ile uyumlu olarak yapılan korelasyon analizinde, pH (**r=-0,616, p=0,001**) ve HCO₃ (**r=-0,552, p=0,005**) ile subkutan insüline geçiş süresi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Diabetes mellituslu çocuklarda ölüm, ağırlıklı olarak DKA nedeniyle olmaktadır ve literatürde DKA'lı çocuklardaki mortalite ile ilişkili sebepler hakkında yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda mortalitenin izlem süresince ortaya çıkan komplikasyonlar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Jayashree ve ark.⁹⁵ yaptıkları çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen komplikasyonlardan beyin ödemi, septik şok ve akciğer ödeminin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Poovazhagi V.¹⁰⁹ 2014 yılında yaptığı derlemede gelişmiş ülkelerde DKA hastalarında serebral ödemi mortalite ile ilişkili olarak saptarken; gelişmekte olan ülkelerde serebral ödem, sepsis, septik şok, böbrek yetmezliğinin ve en sık olarak da tanıda gecikmenin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Yakın zamanda yapılan sepsis ile mortalite arasındaki ilişkiyi irdeleyen birçok çalışmada sepsisin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.^{94,111-113} Hastalarımızdan üçünde hipokalemi, üçünde septik şok, ikisinde sepsis ve birinde beyin ödemi gelişti. Bu hastalardan beyin ödemi olan hastamız ve ağır septik şok tablosundaki bir diğer hastamız exitus oldu.

Çocuk yoğun bakım ünitelerinde mortalitenin ön görülmesinde kullanılan çok sayıda skorlama sistemi mevcuttur. Bu amaçla PIM, PRISM, APACHE-II(akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirilmesi) ve SOFA (Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) gibi skorlamalar kullanılmıştır. Literatürde bu skorlama sistemlerinin güvenilirliği çok sayıda çalışma ile desteklenmiştir. Agarwal ve ark.⁹³ DKA nedeniyle takip ettikleri erişkin hastalarda yoğun bakım ünitesinde prognostik skorlama sistemi olarak kullanılan APACHE-II skorlaması ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda ÇYBÜ'nde pediatrik mortalite riskini tahmin etmede kullanılan PRISM skorlaması ile subkutan insüline

geçiş süresi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0,584$, $p=0,002$). Ancak PIM skorlaması ile subkutan insüline geçiş süresi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü ($r=-0,257$, $p=0,215$).

Literatürde DKA'lı hastalarda başvuru anında ölçülen düşük kan basıncının mortaliteyi arttırdığına dair yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Otieno ve ark.⁹⁷ yaptıkları çalışmada, sistolik kan basıncı düşük ölçülen hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Agarwal ve ark.'nın⁹³ yaptığı çalışmada ise hipotansif hastalarda mortalite daha sık görülmesine rağmen yapılan çok değişkenli lojistik analizde bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da Agarwal ve ark.⁹³ ile uyumlu olarak hastaların hem ortalama sistolik kan basıncı ölçümleri ($r=0,217$, $p=0,297$) hem de ortalama diyastolik kan basıncı ölçümleri ($r=-0,046$, $p=0,827$) ile subkutan insüline geçiş süresi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü.

Diabetik ketoasidoz vakalarında başvuru anında lökositözün saptanabileceği birçok çalışmada ifade edilmiş ancak mekanizması hakkında ortak bir kaniya varılamamıştır. DKA sırasında meydana gelen lökositözün mekanizmalarından biri dehidratasyon olmakla beraber sadece bununla açıklanamayacağını belirten çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle enfeksiyonun eşlik etmediği olgular değerlendirilmiş ve lökositözün DKA sırasında artan sitokinlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir.¹¹⁴ Lökositözün DKA'da sık görülmesi nedeniyle bu parametrenin hastalarda prognostik rolünü araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. Agarwal ve ark.'nın⁹³ 2016 yılında yaptıkları çalışmada total lökosit sayısı $\leq 16000/\text{mm}^3$ olan DKA hastalarında mortalite oranlarının daha az olduğu gözlemlenince de bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Wei Xu ve ark.¹¹⁵ 2013 yılında DKA hastalarında yaptıkları çalışmada başvuru anında bakılan total lökosit sayısı ile pH derecesi arasında negatif korelasyon gözlemlenmiş olup, aynı çalışmada total lökosit sayısını etkileyen en önemli faktörün arterial pH değeri olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde Eren ve ark.¹¹⁴ 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada pH derecesi azaldıkça lökosit değerlerinde anlamlı bir yükseliş saptayıp bunun hemokonsantrasyona bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda 13 hastada (%48.1) lökositöz mevcut idi. Hastalarımızda prognostik faktör olarak kabul edilen

subkutan insüline geçiş süresi ile kan lökosit düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaz iken; kan pH değeri ile lökosit sayısı arasında negatif anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($r= -0,741$, $p=0,000$). Sonuçlarımız önceki çalışmalar ile uyum içindeydi.

DKA'da rölatif ya da mutlak insülin eksikliği ile artmış insülin karşıtı hormon (glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu, kortizol) düzeylerinin tetiklediği artmış hepatik glikoz üretimi ile azalmış glikoz hücre alımının neden olduğu ciddi hiperglisemi durumu söz konusudur. Bu nedenle kan şekeri ne kadar yükseğe mevcut katabolik tablonun da aynı oranda ağır olmasından dolayı hastalarda prognoz daha kötü olması beklenir. Ancak literatürde DKA hastalarının başvuru anındaki kan şekeri düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Jayashree ve ark.'nın⁹⁵ yaptıkları araştırmada başvuru anında bakılan kan şekeri ortalaması hayatta kalanlarda 441 mg/dL, exitus olan çocuklarda ise 487 mg/dL idi. Ancak aradaki bu farkın istatistiksel olarak prognoza anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Otieno ve ark.'nın⁹⁷ yaptığı çalışmada da DKA tablosu ile gelen hastalarda başvuru anında ölçülen kan şekerinin mortalite ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Ancak Kitabchi ve ark.¹⁰⁶ 2009 yılında yaptıkları erişkin diabet hastalarında hiperglisemik krizler adlı derlemede, hiperosmolar hiperglisemik durumda yüksek kan şekerinin kötü prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. Wei Xu ve ark.¹¹⁵ 2013 yılında DKA hastalarında yaptıkları çalışmada başvuru anında bakılan kan şekeri ile total lökosit arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda kan şekeri düzeyi ile subkutan insüline geçiş süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü. Ancak ÇYBÜ'nde yatan hastalarda mortalite ve prognozu ön görmede çok güvenilir bir parametre olan PRISM skoru ile kan şekeri düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0,399$, $p=0,048$). Bu durumda kan şekeri yüksekliğinin kötü prognostik bir faktör olabileceği yorumu yapılabilir.

DKA'da kusma, asidoz, hipergliseminin indüklediği ozmotik diürez ve kompartmanlar arası sıvı geçişi, dehidratasyon sonucu gelişen hiperaldosteronizm ve DKA tedavisine bağlı komplikasyonlara sekonder olmak üzere birçok nedenden dolayı serum elektrolit değerlerinde bozukluklar meydana gelebilir. Literatürde

serum elektrolit imbalansının DKA'da prognoz üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, artmış mortalite ile ilişkili bulan çalışmalar olduğu gibi herhangi bir ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur. Jayashree ve ark.⁹⁵ yaptıkları çalışmada serum sodyum ve potasyum düzeylerinin mortalite üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını saptamışlardır. Bu konuda benzer sonuçlara ulaşan farklı çalışmalar da mevcuttur.^{93,97} Ancak Ponjeba J. ve ark.¹⁰⁸ yaptıkları çalışmada başvuru anındaki yüksek sodyum düzeylerini artmış mortalite ile ilişkili bulmuşlardır. Çalışmamızda sodyum/dzeltiymiş sodyum ve potasyumun yanı sıra, klor, anyon açığı, laktat, kan ve idrar keton düzeyinin de subkutan insüline geçiş süresi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (**p>0,05**).

DKA hastalarında renal yetmezlik şiddetli dehidratasyona bağlı olarak meydana gelir ve uygun sıvı replasmanı ile renal fonksiyonların iyileşmesi beklenir. Bozulmuş renal fonksiyonların DKA'da prognoz üzerine etkisini inceleyen çoğu çalışmada artmış mortalite oranları kaydedilmişken; az sayıda çalışmada ise prognoz üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir. Otieno ve ark.⁹⁷ 2010 yılında yaptıkları çalışmada hastaların başvuru anında saptanan yüksek kreatinin düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaya benzer sonuçlar elde eden Dese ve ark.'nın¹¹³ 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada da artmış kreatinin düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde Ponjeba J. ve ark.¹⁰⁸ yaptıkları çalışmada artmış üre ve kreatinin düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Ancak Agarwal ve ark.'nın⁹³ yaptığı çalışmada yüksek üre ve kreatinin düzeylerinin mortalite ile ilişkisi olsa da çok değişkenli lojistik analizde bunun anlamlı olmadığı görülmüştür. Bizim alışmamızda Agarwal ve ark.⁹³ ile uyumlu olarak kan üre (**r=0,035, p=0,870**) ve kreatinin (**r=0,079, p=0,709**) düzeyi ile subkutan insüline geçiş süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü.

DKA patofizyolojisinde hiperglisemi nedeniyle yükselmiş serum osmolaritesinin hem hücre içi ve hücre dışı kompartmanlardaki sıvı dengesini bozarak, hem de serum elektrolit değerlerinde değişime yol açarak hastalarda prognozu ktleştirmesi beklenir. Jayashree ve ark.⁹⁵ yaptıkları araştırmada, serum osmolaritesi yüksek olan hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu

bildirmişlerdir. Aynı şekilde Poovazhagi V.¹⁰⁹ 2016 yılında yaptığı derlemede yüksek serum osmolaritesinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Kıtıabçı ve ark.¹⁰⁶ 2009 yılında yayınladıkları erişkin diabet hastalarında hiperglisemik krizler adlı derlemede, hiperosmalar hiperglisemik durumda yüksek serum osmolaritesinin kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Agarwal ve ark.⁹³ çalışmalarında serum osmolaritesi yüksek olan hastalarda mortaliteyi daha fazla saptamasına rağmen; yaptıkları çok değişkenli lojistik regresyonda serum osmolaritesinin mortalite üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını ifade etmişlerdi. Bizim çalışmamızda Agarwal ve ark.⁹³ ile uyumlu olarak serum osmolaritesi ile subkutan insüline geçiş süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü (**r=-0,135, p=0,520**).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1 Sonuçlar

1. Ailede DM öyküsü olan hastalarda subkutan insüline geçiş süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulundu (**p=0,037**).
2. Başvuru anında solunum sıkıntısı (**p=0,047**) ve ağızda aseton kokusu (**p=0,039**) yakınmaları olan hastalarda subkutan insüline geçiş süresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzadığı görüldü.
3. Bilinç durumu değişmiş hastalarda subkutan insüline geçiş süresinin anlamlı uzun olduğu saptandı (**p=0,006**).
4. Ağır DKA koma derecesinde olan hastalarda subkutan insüline geçiş süresinin anlamlı uzun olduğu saptandı (**p=0,018**).
5. Yoğun bakım ünitesinde kullanılan PRISM skoru ile subkutan insüline geçiş süresi arasında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü (**r=0,584, p=0,002**).
6. Hastaların başvuru anındaki pH (**r= -0,616, p=0,001**) ve HCO₃(**r= -0,552, p=0,005**) değerleri ile subkutan insüline geçiş süresi arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü.

6.2 Öneriler

1. Ailede DM öyküsü olan hastalarda hastalık hakkındaki farkındalığın artırılması, prognoza ve subkutan insüline geçiş süresine olumlu etki edecektir.
2. Hastanelere daha yakın yerlerde ikamet eden hastalardaki sağlık kuruluşuna rahat ulaşabilme yanlış algısının kırılması gerekir. Yoksa gecikmiş başvurulara bağlı istenmeyen durumlar görülebilir.
3. İlkbahar mevsiminde yaşanan ısı değişimleri viral enfeksiyonları ve dolayısıyla da DKA atak tetiklemesini arttırabilir. Bu konuda hastaların ve ebeveynlerin eğitilmesi gerekir.
4. DM hastalarında nefes alma sıklığında artış ve/veya ağızda koku yakınması fark edildiğinde acilen hastaneye başvurmaları gerektiği hasta veya ebeveynlerine anlatılmalıdır. Böylelikle erken başlanacak DKA tedavisinin sonuçları da iyi olacaktır.
5. DM hastalarında şuurda değişikliği fark edildiğinde acilen hastaneye başvurmaları gerektiği hasta veya ebeveynlerine anlatılmalıdır. Böylelikle erken başlanacak DKA tedavisinin sonuçları da iyi olacaktır.
6. Hastaneye ağır DKA tablosunda başvuran hastalarda prognozun kötü olacağı düşünülüp ileri tedavi için gerekli olabilecek malzeme ve cihazların hazır bulundurulması prognozu olumlu yönde etkileyecektir.
7. ÇYBÜ'ne yatış anında yüksek PRISM skoru olan hastalarda prognozun kötü olacağı düşünülüp ileri tedavi için gerekli olabilecek malzeme ve cihazların hazır bulundurulması prognozu olumlu yönde etkileyecektir.
8. DM tanısı ile takipli hastalarda karın ağrısı, halsizlik, poliüri ve polidipsi yakınmalarında artış olması, DM tanısı olmayan hastalarda ise DM düşündüren bulgular varlığında karın ağrısı, hızlı nefes alma, dehidratasyon durumlarında DKA düşünülüp acil tanı doğrulaması yapılmalıdır.

9. ÇYBÜ'ne başvuru anında düşük pH ve HCO₃ olan hastalarda prognozun kötü olacağı düşünülüp ileri tedavi için gerekli olabilecek malzeme ve cihazların hazır bulundurulması prognozu olumlu yönde etkileyecektir.



7. KAYNAKLAR

1. **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**
2. **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; **2015**;2760-2783.
3. **Al-Fifi, S.H.**The relation of age to the severity of Type 1 diabetes in children.*J Family Community Med.* **2010**;17(2):87-90.
4. **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.
5. **Bundak R, Gökşen D (ed).** Birinci Basamak Sağlık Kurumlarında Tip 1 Diyabet Tanı Tedavi İzlem Rehberi. Sağlık Bakanlığı Ankara **2018**
6. **Yılmaz T, Kaya A, Balcı MK, Karadeniz Ş, Dağdelen S, Şahin İ, et al.** TURKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi **2018**
7. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, American Diabetes Association, Diabetes Care **2014**;37(Supplement 1): S81-S90.
8. **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
9. **Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, Finberg L, Harris GD.** An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: an approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. *Pediatr Diabetes* **2007**;8(3):142-149.
10. **Rabbone I, Wolfsdorf JI, Hanas, R.**Diabetes Ketoacidosis Management in Children and Adolescents. ISPAD Versus ISPED: Similarities and Differences.*Research into Childhood-Onset Diabetes* **2017**;11-19.
11. **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 (Suppl. 20): 18–25.
12. **Norris A, Wolfsdorf J.** Diabetes Mellitus. In: Brook C.G.D, eds. Clinical Pediatric Endocrinology USA: Blackwell Publishing **2005**; 436-73.
13. **Poulaki V, Miller JW.** Diabetic Retinopathy. In: Mantzoros C, eds. Obesity and Diabetes. Totowa, New Jersey, USA: *Humana Press Inc* **2006**;291-318.
14. **Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al.** First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey.*Diabet Med* **2017**;34(3):405-410.
15. **Sp B, Pejaver R, Raghavendra K, SrinivasaR, Mt SB.** Clinical profile and outcome of diabetic ketoacidosis in a tertiary care hospital in South India. *Int J Contemp Pediatr* **2015**;2(1):29-31.

16. **Krischer JP, Cuthbertson DD, Greenbaum C.** Male sex increases the risk of autoimmunity but not type 1 diabetes. *Diabetes Care* **2004**;27(8):1985–90.
17. **Koyuncu E, Sağlam, Hİ, Tarim Ö.** Evaluation of Children Presenting with Diabetic Ketoacidosis. *Guncel Pediatri* **2016**; 14(3):116-123.
18. **Redondo Mj, Steck Ak, Pugliese A.** Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **2018**;19(3):346-353.
19. **Jerram ST, Dang MN, Leslie RD.** The Role of Epigenetics in Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* **2017**;17(10): 89
20. **Rewers M, Ludvigsson J.** Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet* **2016**;387(10035):2340-2348.
21. **Shimada A.** Autoimmunity as an etiology of fulminant type 1 diabetes. *Diabetol Int* **2016**;7(2):104-105.
22. **Regnell SE, Lernmark Å.** Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia* **2017**;60(8):1370-1381.
23. **Awadalla NJ, Hegazy AA, El-Salam MA, Elhady M.** Environmental Factors Associated with Type 1 Diabetes Development: A Case Control Study in Egypt. *Int J Environ Res Public Health* **2017**;14(6)
24. **Mauvais F, Diana JL, Endert PV** Beta cell antigens in type 1 diabetes: triggers in pathogenesis and therapeutic targets. *F1000Res* **2016**;5 pii: F1000 Faculty Rev-728
25. **Törn C, Liu X, Hagopian W, Lernmark Å, Simell O, Rewers M, et al.** Complement gene variants in relation to autoantibodies to beta cell specific antigens and type 1 diabetes in the TEDDY Study. *Sci Rep* **2016**;6:27887
26. **Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al.** Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* **2017**;3:17016.
27. **Tomita T.** Apoptosis of pancreatic β -cells in Type 1 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci* **2017**;17(3):183-193.
28. **Wällberg M, Cooke A.** Immune mechanisms in type 1 diabetes. *Trends Immunol* **2013**;34(12):583-91
29. **Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, Shapiro AM, et al.** Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance. *Cell J* **2018**;20(3):294-301.
30. **Mannering SI, Carluccio AR, Elso CM** Neopeptides: a new take on beta cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetologia* **2019**;62(3):351-356.
31. **James EA, Pietropaolo M, Mamula MJ.** Immune Recognition of β -Cells: Neopeptides as Key Players in the Loss of Tolerance. *Diabetes* **2018**;67(6):1035-1042.
32. **Newby BN, Brusko TM, Zou B, Atkinson MA, Clare-Salzler M, Mathews CE.** Type 1 Interferons potentiate human CD8⁺ T-cell cytotoxicity through a STAT4- and granzyme B-dependent pathway. *Diabetes* **2017**;66(12): 3061-3071.

33. **Chen C, Cohrs CM, Stertmann J, Bozsak R, Speier S.** Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Mol metab* **2017**;6(9):943–957.
34. **Bravis V, Kaur A, Walkey HC, Godsland IF, Misra S., Bingley, P. J. et al.** Relationship between islet autoantibody status and the clinical characteristics of children and adults with incident type 1 diabetes in a UK cohort. *BMJ Open* **2018**;8:e020904.
35. **Hameed S, Ellard S, Woodhead HJ, Neville KA, Walker JL, Craig ME, et al.** Persistently autoantibody negative (PAN) type 1 diabetes mellitus in children. *Pediatr diabetes* **2011**;12:142–9.
36. **Singh S, Usha MR, Singh GP, Agrawal NK, Singh RG, Kumar SB.** Prevalence of Autoantibodies and HLA DR, DQ in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res* **2016**;10(7):EC09-13
37. **Jaberi-Douraki M, Schnell S, Pietropaolo M, Khadra AA.** Unraveling the contribution of pancreatic beta-cell suicide in autoimmune type 1 diabetes. *J Theor Biol* **2015**;375:77-87.
38. **Kotwal N, Upreti V, Kumar KV, Nachankar A.** Etiopathological differentiation of diabetes mellitus in lean, young adults. *Diabetes Metab Syndr* **2017**;11 Suppl 2:S771-774.
39. **Wang J, Zhang M, Liu Z, Wang X, Pang Y, Lu Y.** Heterogeneous clinical features of ketosis-prone type 2 diabetes mellitus patients: gender, age, loss of weight and HbA1c. *Minerva Endocrinol* **2018**
40. **Atkilt HS, Turago MG, Tegegne BS.** Clinical Characteristics of Diabetic Ketoacidosis in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes in Addis Ababa, Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *PloS one* **2017**;12(1):e0169666
41. **Nyaga DM, Vickers MH, Jefferies C, Perry JK, O'Sullivan JM.** The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* **2018**;477:70-80.
42. **Hippich M, Beyerlein A, Hagopian WA, Krischer JP, Vehik K, Knoop J, et al.** Genetic Contribution to the Divergence in Type 1 Diabetes Risk Between Children From the General Population and Children From Affected Families. *Diabetes* **2019**;68(4):847-857.
43. **Redondo MJ, Oram RA, Steck AK.** Genetic Risk Scores for Type 1 Diabetes Prediction and Diagnosis. *Curr Diab Rep* **2017**;17(12):129
44. **Pociot F, Lernmark Å.** Genetic risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet* **2016**;387:2331-2339.
45. **Bonifacio E.** Predicting Type 1 Diabetes Using Biomarkers. *Diabetes Care* **2015**;38:989–996.
46. **Michels AW, Zhang L, Khadra AA, Kushner JA, RedondoMJ, Pietropaolo M.** Prediction and prevention of type 1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention. *Pediatric diabetes* **2015**;16(7): 465-84
47. **Priya G, Kalra B, Grewal E, Dardi IK.** Premarriage Counseling in Type 1 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* **2018**;22(1):126–131.
48. **Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C.** On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect* **2018**;7(1):R38-R46

49. **Nyalwidhe JO, Gallagher GR, Glenn LM, Morris MA, Vangala P, Jurczyk A.** Cocksackievirus-Induced Proteomic Alterations in Primary Human Islets Provide Insights for the Etiology of Diabetes. *J. Endocr. Soc* 2017;1:1272-1286.
50. **Eizirik DL, Beeck A.O.** Cocksackievirus and Type 1 Diabetes Mellitus: The Wolf's Footprints. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:137-139.
51. **Krishna C, Srikanta S.** Type 1 diabetes pathogenesis – Prevention???. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19(Suppl 1):S58-63.
52. **Beeck AO, Eizirik DL.** Viral infections in type 1 diabetes mellitus — why the β cells? *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:263-273.
53. **Korkmaz HA, Ermiş Ç.** A case of immune-mediated type 1 diabetes mellitus due to congenital rubella infection" *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;24(1):68-70.
54. **Knip M, Simell O.** Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(7):a007690
55. **Adamczak DM, Nowak JK, Frydrychowicz M, Kaczmarek MT, Sikora J.** The role of Toll-like receptors and vitamin D in diabetes mellitus type 1--a review. *Scand J Immunol* 2014;80(2):75-84.
56. **Brinkman AK.** Management of Type 1 Diabetes. *Nursing Clinics of North America* 2017;52(4):499–511.
57. **Qiu H, Novikov A, Vallon V.** Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(5)
58. **Ozougwu JC, Obimba KC, Belonwu CD3, Unakalamba CB.** The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology* 2013;4(4):46-47.
59. **Kanikarla-Marie P, Jain SK.** Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med* 2016;95:268-77.
60. **Nyenwe EA, Kitabchi AE.** The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism* 2016;65(4):507-21
61. **Dhatariya KK.** Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar crisis in adults. *Medicine* 2014;42(12),723–726.
62. **Alois CI, Rizzolo D.** Diabetic ketoacidosis: Heraldng type 1 diabetes in children. *JAAPA* 2017;30(7):20-23.
63. **Corwell BN, Knight BB, Olivieri LJ, Willis GC.** Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32(2):437-52
64. **Westerberg DP.** Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment *Am Fam Physician* 2013;87(5):337-46
65. **Olivieri LJ, Chasm RM.** Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2013;31(3):755-73

66. **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.
67. **Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P.** Cutaneous Manifestation of Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Clin Dermatol* **2017**;18(4):541-553.
68. **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.
69. **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.
70. **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.
71. **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.
72. **Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Granville EO, Piner LW, Samsa GP, et al.** Effects of exercise training alone vs a combined exercise and nutritional lifestyle intervention on glucose homeostasis in prediabetic individuals: a randomised controlled trial. *Diabetologia* **2016**;59(10):2088-98
73. **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.
74. Beta Cell Biology Consortium. (2004) Insulin—from secretion to action. <http://www.betacell.org/content/articles/print.php> Erişim tarihi: 24/04/2019
75. **Wentworth JM, Bediaga NG, Giles LC, Ehlers MR, Gitelman SE, Geyer SM, et al.** Beta cell function in type 1 diabetes determined from clinical and fasting biochemical variables. *Diabetologia* **2019**;62(1):33-40.
76. **Buchanan K, Mehdi AM, Hughes I, Cotterill A, Cao KA, Thomas R, et al.** An improved clinical model to predict stimulated C-peptide in children with recent-onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **2019**;20(2):166-171.
77. **Pociot F.** Capturing residual beta cell function in type 1 diabetes. *Diabetologia* **2019**;62(1):28-32.
78. **Prof.Dr. Esin Akıyalçın.** Oral antidiyabetik ilaçlar. <https://acikders.ankara.edu.tr> Erişim tarihi: 24/04/2019
79. **Jordi, M.** New insulin types in type 1 diabetes mellitus. *Medicina Clinica* **2015**;145(2):70-5
80. **Nally LD, Sherr JL, Name MA, Patel AD, Tamborlane WV, et al.** Pharmacologic Treatment Options for Type 1 Diabetes: What's New? *Expert Rev Clin Pharmacol* **2019**
81. www.nice.org.uk Erişim tarihi: 13/04/2019

82. **Hautier-Suply O, Friedmann Y, Shapley J.** A Retrospective Review of the Clinical Characteristics and Blood Glucose Data from Cellnovo System Users using Data Collected from the Cellnovo Online Platform. *Eur Endocrinol* **2018**;14(1):30-34.
83. **Pandit K.** Continuous glucose monitoring. *Indian J Endocrinol Metab* **2012**;16(Suppl 2):S263-6.
84. **Tidwell WJ, Callen JP.** Lipodystrophy in a Type 1 Diabetic Woman. *J Cutan Med Surg* **2018**;22(2):220.
85. **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.
86. **Kitzmilller L, Frye C, Clark J.** Management of Diabetic Ketoacidosis. In: Mastropietro C., Valentine K. (eds) *Pediatric Critical Care*. Springer, Cham, **2019**
87. **Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE.** Management of Hyperglycemic Crises. *Med Clin North Am* **2017**;101(3):587–606.
88. **Rewers A, Klingensmith GJ, Davis CD, Petitti DB, Pihoker C, Rodríguez BB, et al.** Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* **2008**;121(5):e1258-66
89. **Usher-Smith JA, Thompson MJ, Ercole A, Walter FM.** 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
90. **Besli GE, Akyıldız BN, Ağin, et al.** Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Derneği Diabetik Ketoasidoz Tedavi Protokolü **2017**
91. **Agarwal Hemant S.** Subclinical cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. *Clin Case Rep* **2018**;7(2):264-267.
92. **Jeziorny K, Niwald A, Moll A, Piasecka K, Pyziak-Skupien A, Waszczykowska A, et al.** Measurement of corneal thickness, optic nerve sheath diameter and retinal nerve fiber layer as potential new non-invasive methods in assessing a risk of cerebral edema in type 1 diabetes in children. *Acta Diabetol* **2018**;55(12):1295-1301.
93. **Agarwal A, Yadav A, Gutch M, Consul S, Kumar S, Prakash V, et al.** Prognostic Factors in Patients Hospitalized with Diabetic Ketoacidosis. *Endocrinol Metab (Seoul)* **2016**;31(3):424-432.
94. **Ezeani I, Eregie A, Ogedengbe OS.** Treatment outcome and prognostic indices in patients with hyperglycemic emergencies. *Diabetes Metab Syndr Obes* **2013**;6:303-7
95. **Jayashree M, Singhi SC.** Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. *Pediatr Crit Care Med* **2004**;5(5):427-33.
96. **Frca SS, Tibby SM.** Paediatric diabetic ketoacidosis. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* **2009**;9(6):194-199
97. **Otieno CF, Kayima JK, Mbugua PK, Amayo AA, Mcligeyo SO.** Prognostic factors in patients hospitalised with diabetic ketoacidosis at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J* **2010** ;87(2):66-73.

98. **Barski L, Nevzorov R, Jotkowitz AB, Rabaev E, Zektser M, Zeller L, et al.** Comparison of diabetic ketoacidosis in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* **2013**;345(4):326-330.
99. **Butalia S, Patel AB, Johnson JA, Ghali W, Rabi D.** Association between diabetic ketoacidosis hospitalizations and driving distance to outpatient diabetes centres in adults with type 1 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* **2014**;38(6):451-5
100. **Ba DK, Mdcn CD, Troy A, Littenberg B.** Driving distance as a barrier to glycemic control in diabetes. *Journal of General Internal Medicine* **2006**:378-380. *J Gen Intern Med* **2006**;21(4):378-80
101. **Zgibor JC, Gieraltowski LB, Talbott EO, Fabio AD, Sharma RK, Hassan K.** The association between driving distance and glycemic control in rural areas. *J Diabetes Sci Technol* **2011**;5(3):494-500.
102. **Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA.** Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* **2016**;59(10):2082-7
103. **Mays JA, Jackson KL, Derby TA, Behrens JJ, Goel S, Molitch ME, et al.** An Evaluation of Recurrent Diabetic Ketoacidosis, Fragmentation of Care, and Mortality Across Chicago, Illinois. *Diabetes care* **2016**;39(10):1671-6
104. **Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM.** Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* **2011**;343:d4092
105. **Konstantinov NK, Rohrscheib MR, Agaba EI, Dorin R, Murata GH, Tzamaloukas AH.** Respiratory failure in diabetic Ketoacidosis. *World J Diabetes* **2015**;6(8):1009-23
106. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN.** Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care* **2009**;32(7):1335-43
107. **Chung ST, Perue GG, Johnson A, Younger NO, Hoo CS, Pascoe RW, et al.** Predictors of hyperglycaemic crises and their associated mortality in Jamaica. *Diabetes Res Clin Pract* **2006**;73(2):184-90
108. **PonJeba JM, Varadarajan P.** Risk factors for poor outcome in diabetic keto acidosis at the initial presentation among children with type 1 diabetes mellitus. *Int J Contemp Pediatr* **2018**;5(5):1745-1749.
109. **Poovazhagi V.** Risk factors for mortality in children with diabetic keto acidosis from developing countries. *World J Diabetes* **2014**;5(6):932-8
110. **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(4):787-790.
111. **Sayed MH, Hegazi MA, Abdulwahed K, Moussa K, El-deek BS, Gabel H, et al.** Risk factors and predictors of uncontrolled hyperglycemia and diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Jeddah, western Saudi Arabia. *J Diabetes* **2017**;9(2):190-199.

112. **Zabeen B, Nahar J, Mohsin FS, Azad K, Nahar N.** Diabetic Ketoacidosis in Children - An Experience in a Tertiary Hospital. *Imj Journal* **2009**;8(3)
113. **Desse TA, Eshetie TC, Gudina EK.** Predictors and treatment outcome of hyperglycemic emergencies at Jimma University Specialized Hospital, southwest Ethiopia. *BMC Res Note* **2015**;8:553
114. **Eren E, Oymak Y, Özgür T, Sağlam H, Tarım Ö.** Hematological Findings in Patients with diabetic ketoacidosis. *Smyrna Tıp Dergisi Araştırma Makalesi* **2012**;12(5)
115. **Xu W, Wu H, Ma S, Bai F, Hu W, Jin Y, et al.** Correlation between peripheral white blood cell counts and hyperglycemic emergencies. *Int J Med Sci* **2013**;10(6):758-65.



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Mehmet ÖZTEKİN
Doğum Tarihi ve Yeri	12.02.1984 /Adıyaman
Adres	Musalla mah. 1429 sk. no:27 Merkez/Adıyaman
Telefon	5063833502
E-mail	oztekn@gmail.com
Mezun olduğu Tıp Fakültesi	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Görev Yerleri	Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD.
Yabancı Dil	İngilizce

ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
20/03/2018	2	2018/ 2-29

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Çapan KONCA'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan. "Çocuk yoğun bakım ünitemizde diabetik ketoasidoz tanısıyla izlenen hastalarda başvuru anındaki klinik ve laboratuvar özelliklerinin prognoz üzerine etkisi" adlı proje için hazırlanmış olan ve 06/03/2018 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş,, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(Katılmadı)

Yrd.Doç.Dr.Hüseyin KAFADAR
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mehmet TEKİN
Üye

(İmza)

Yrd.Doç.Dr.Serdar OLT
Üye

(İmza)

Yrd.Doç.Dr. Ali PARLAR
Üye

(İmza)

Yrd.Doç.Dr.Mehmet BÜLBÜL
Üye

(İmza)

Yrd.Doç.Dr. Muhtin ÖNDERCI
Üye

(İmza)

Yrd. Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK
Üye

(İmza)

Yrd.Doç.Dr.Mahmut KOPARAL
Üye

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

