

*Uzm. Dr. Ahmet UÇAR¹,
Prof. Dr. H. Nurçin SAKA²*

*¹ Uzman Doktor, Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı
² Emekli öğretim üyesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul.*

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı Atatürk Mah., Hastane Cad. Merkez/Şanlıurfa

*Tel/phone: +90 0 414 316 3030
mail: aucar76@yahoo.com*

Anahtar Kelimeler:

Tip 1 diyabet, ketoasidoz, insulin.

Keywords:

Type 1 diabetes, ketoacidosis, insulin.

*Geliş Tarihi - Received
20/09/2016
Kabul Tarihi - Accepted
20/10/2016*

Çocukluk Çağında Tip 1 Diyabet

Type 1 Diabetes in Childhood

Öz

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) veya insulin bağımlı DM ağır insulinopeni sonucu gelişebilecek ketozun önlenerek yaşamın devam ettirilebilmesi için eksojen insulin bağımlılığı ile karakterizedir. Her ne kadar büyük oranda çocukluk döneminde başlangıç gösterse de her hangi bir yaşta ortaya çıkabilir. İmmünite ilişkili tip 1a ve idiyopatik tip 1b olmak üzere iki alt grubu vardır. Çocuklarda diyabetin klasik başvuru şekli poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı hikayesinin olmasıdır. Şikayetlerin uzun süre devam ettiği olgularda morbidite ve mortalitesi yüksek olan ketoasidoz ile başvuru olabilir. T1DM tanısı konulan hastalarda tedavi hastanın beslenme ve yaşam biçimi bir bütün olarak değerlendirilip düzenlenmeli ve tedavi ve izlemin mutlaka deneyimli pediatrik endokrinolog tarafından yapılması gerekmektedir. Pediatrik diyabetin büyük bir kısmını oluşturduğundan bu derlemede güncel bilgiler doğrultusunda kısaca T1DM tanı, tedavi ve komplikasyonları ele alınmıştır.

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) or insulin dependent DM is characterised by severe insulinopenia and dependency on exogenous insulin to prevent ketosis and to maintain normal life. Although the vast majority of the cases occur in childhood, it can be observed at any age. There are two subgroups of T1DM as immune mediated type 1a and idiopathic type 1b. The classical presentation of diabetes in children includes polyuria, polydipsia, polyphagia and history of weight loss. In cases with long lasting complaints, presentation with ketoacidosis, which is associated with high morbidity and the mortality is possible. The treatment of the patient with T1DM should be individualized considering the nutritional habits and the life style of the patient and treatment and follow-up of the patients should be performed by an experienced pediatric endocrinologist. Because T1DM encompasses a large fraction of pediatric diabetes, brief updates on the diagnosis, treatment and complications were described in this review.

Giriş

Diabetes mellitus (DM) mutlak veya görece insülin eksikliğine bağlı olarak gelişen uygunsuz açlık veya tokluk hiperglisemisi yanı sıra protein ve yağ metabolizmasında bozulma ile birliktelik gösteren metabolik komplikasyonlarla seyreden bir durum olarak tanımlanmaktadır (1). DM izole bir bozukluk olmayıp farklı genetik alt yapısı olan ve değişik fizyopatolojik mekanizmalarla glikoz intoleransına yol açabilen heterojen bir hastalık grubudur. Bu derlemede giderek genişleyen bu heterojen hastalık grubunun çocuk ve adolesanlarda en büyük bölümünü oluşturan Tip 1 DM (T1DM) ele alınacaktır.

Nadiren otoimmünite göstergeleri, mitokondriyal veya başka genetik bir bozukluk saptanamamakta, ancak belirgin insülinopeni ve insülin bağımlılığı gözlenebilmektedir. Bu olgular Tip1b DM olarak sınıflandırılmaktadır (2). Tip 1b DM çocukluk çağında son derece nadir olup olguların çoğu Tip1a DM'dir.

Epidemiyoloji

T1 DM'nin prevalansı yaşla artış göstermektedir. Beş yaşında insidans 1/1430, 16 yaşında 1/360 olarak bildirilmektedir (5-7). Irk veya etnik kökene göre insidans verilerine bakıldığında Finlandiya'da 100,000'de 50 oranında yeni olgu saptanırken Çin ve bazı Güney Amerika ülkelerinde insidans 100,000'de 1 oranında bulunmuştur (5-8). İncelenen tüm bölgelerde T1 DM insidansında yılda %2-3 oranında artış saptanmaktadır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda İstanbul'da T1 DM prevalansı 0.67/1000, Diyarbakır'da T1 DM insidansı 7.2/100,000 olarak bildirilmiştir (9,10).

Etkilenme kız ve erkeklerde benzer oranda olmaktadır. Sosyoekonomik durumla T1 DM arasında ilişki yoktur. T1 DM sıklığı 5-7 yaş arasında ve pubertede zirve yapmaktadır. İlk zirve yaş aralığı okula başlamakla enfeksiyon ajanlarıyla daha fazla karşılaşılmasına, ikinci zirve ise puberte ile büyüme hormonu salgısına eşlik eden insülin direncindeki artışa bağlıdır. Beş yaş altındaki olgularda başlangıç daha ani olup otoimmün göstergelerle ilişki diğer çocuk ve adolesan yaş gruplarındaki kadar belirgin değildir (1). Japonya'da sıklıkla pankreatitle komplike olan viral enfeksiyonların tetiklediği, ani başlangıçlı ve otoimmün belirteçlerin negatif olduğu Tip 1 b DM bildirilmektedir (11).

Mevsimsel değişiklikler T1 DM'nin sıklığına etki etmektedir. Yeni olguların görülme sıklığı sonbahar ve kış mevsimlerinde artmaktadır (12). T1 DM insidansındaki mevsimsel farklılıklar adolesanlarda daha belirgindir. Viral enfeksiyonlarla T1 DM ilişkisi net olmamakla birlikte konjenital rubella enfeksiyonu olanlarda T1 DM insidansında

artış kesindir. Viral enfeksiyonlar ve mevsimsel değişikliklerle insidans arasındaki ilişki, virüsler ve diğer mikrobiyal ajanların duyarlı konakta doğrudan ya da dolaylı olarak T1 DM gelişiminde etkili olduklarını düşündürmektedir (13).

Etiyopatogenez

T1 DM'de başlangıçtaki klinik bulguların ana nedeni insülin salgısında belirgin azalmadır. Yeni tanı hastalarda başlangıçta bazal insülin konsantrasyonları normal olabilmekle birlikte çeşitli farmakolojik uyarılara insülin yanıtı körelmiş olup aylar içerisinde yanıt kaybolur. T1 DM'li hastanın tek yumurta ikizinde olduğu gibi bazı riskli hastalarda klinik aşikar diyabet bulguları ortaya çıkana kadar ilerleyici olarak pankreas beta hücrelerinin insülin salgılama kapasitesinde azalma gözlenir. Beta hücrelerinin insülin salgılama kapasitesi normalin % 20'si veya altına düştüğünde diyabet semptomları ortaya çıkar (14).

Pankreas beta hücrelerinin fonksiyonlarındaki ilerleyici bozukluğun hassas bireylerde adacık hücrelerinin otoimmün harabiyetine bağlı olduğu gösterilmiştir. Addison hastalığı, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarda T1 DM insidansının artmış olması da bunu desteklemektedir. (14,15). İmmünitinin regülasyonundan sorumlu çeşitli genlerin (AIRE, PTPN22, CTLA4, ve INS geni) ve çeşitli histokompatibilite lokus antijenlerinin (HLA DR3, HLADR4) T1 DM ile ilişkisi bildirilmiştir (15).

T1 DM'li hastaların %80-90'ında tanı anında adacık hücre antikorları "islet cell antibodies" (ICA) saptanır. Bu antikorların prevalansı zamanla azalır. T1DM açısından riskli monozygot ikizlerde ve aile bireylerinin değerlendirilmesinde aşikar diyabet gelişiminden aylar, yıllar önce ICA pozitifliği saptanmıştır . T1 DM olgularının tanıda % 80'inde anti-GAD antikorları, % 30-40'ında anti-insülin antikorları saptanır. Anti-ZnT8 antikorları beta hücreesindeki ilerleyici hasarla ilişkili bulunmuştur (16). Ayrıca hücre immünite regülatör ve öldürücü T hücre oranlarında bozulmalar ve T hücrelerinde süperantijen uyarılı aktivasyonun da patogeneze rolü olduğu bildirilmektedir (17). Ancak tanımlanan immünolojik bozuklukları hedef alan immüniteyi baskılayan tedavilerin başarısı kısıtlıdır (18).

T1 DM'nin gelişimini öngörebilecek güvenli bir laboratuvar parametresi bugün için yoktur. Bunun en önemli nedenlerinden biri olguların çoğunun aile öyküsü olmadan spontan olarak ortaya çıkmasıdır.

Diyabet gelişiminin öngörüsü ile ilgili çalışmaların çoğu T1 DM tanı hastaların birinci derece akrabalarında yapılmıştır. Yüksek konsantrasyonda anti-GAD, ICA, anti-IA2,

anti-ZnT8 ve anti-insulin antikörlerinin varlığında intravenöz glikoza birinci faz insülin yanıtında azalmanın T1 DM gelişimini öngörücü değerinin yüksek olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (19,20).

İnsülin anabolizan bir hormon olup karbonhidrat, lipid ve proteinlerin depolanmasını artırır, yıkımını azaltır. İnsülin eksikliği ise katabolik süreci tetikler, karaciğerden glukoneogenez ve glukojenolizle glikoz yapımı artar. İnsülin eksikliği ana bozukluk olsa da epinefrin, kortizol, büyüme hormonu, glukagon artışı gibi sekonder değişiklikler de lipoliz ve ketogenezi artırır, glikoz kullanımındaki azalma hipergliseminin artmasına, renal eşik değeri olan 180 mg/dl üzerindeki glikoz düzeylerinde glikozurinin ortaya çıkmasına yol açar. Osmotik diürez poliüri, idrarda elektrolit kaybı ve dehidratasyona yol açar. Travma veya enfeksiyon sonucu ortaya çıkan akut stres metabolik dekompanasyonun ilerleyerek ketoasidoza gidişini kolaylaştırır (21).

İlerleyici hiperglisemiye bağlı artan serum ozmolalitesi özellikle şuur bulanıklığının gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır. Serum ozmolalitesi şu formülle hesaplanabilir:

Serum ozmolalitesi (mosm/kg) = 2 x serum Na(meq/L) + glikoz (mmol/L); 1 mmol/L glikoz 18 mg/dL'ye eş değerdir.

İnsülin eksikliği ve glukagon fazlalığı serbest yağ asitleri, total lipid, kolesterol ve trigliseridlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açar. Yağ asitlerinden keton cisimlerinin [beta-hidroksibutirat (BOHB) ve asetoasetat] oluşumu artar, ve yapım hızı kullanım hızından fazla olduğu için ketoasitlerin birikimi metabolik asidoz ve bunu kompanse edebilmek için hızlı derin solunuma (Kussmaul solunumu) yol açar.

Klinik

Çocuklarda diyabetin başvuruda klasik bulguları poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybıdır. Tuvalet alışkanlığı kazanmış bir çocuğun yatağını ıslatması, ve polidipsi uyarıcı bulgulardır. Açıklanamayan sinsi seyirli halsizlik ve kilo kaybı diyabeti akla getirmeli, ve öncelikle tokluk, daha sonra açlık glikozu ölçülmelidir. İdrarda glikozüri varlığı kontrol edilmelidir. Semptomların süresi değişken olmakla birlikte sıklıkla bir ayın altındadır (1).

Piyojenik deri enfeksiyonları, kandida vajiniti, sünnet olmamış erkeklerde kandida balaniti de gözlenebilir. Yeni tanı almış diyabetli çocukların %25-40'ında başvuru diyabetik ketoasidozla olmaktadır. Ailenin klasik semptomları fark etmesi, ve tanıdan şüphelenilmesi beş yaş altı çocuklarda daha zor olduğundan bu yaş grubunda DKA daha siktir (1).

Uzun süreli ve ağır olgularda Kussmaul solunumu ve

nefeste aseton kokusu belirgindir. Kussmaul solunumunun astım veya bronşitle karıştırılarak hatalı olarak steroid verilmesi klinik tablonun daha da ağırlaşmasına neden olur. Karın ağrısı ve karında sertlik akut apandisit veya pankreatiti taklit edebilir. Şuur bulanıklığı ve koma gelişebilir. Laboratuvar bulgularında glikozüri, ketonuri, hiperglisemi, ketonemi ve metabolik asidoz saptanabilir. Lökositoz siktir, ve spesifik olmayan amilaz yüksekliği gözlenebilir. Serum lipaz seviyesi genelde artmaz. Akut karın sendromu ile başvuranlarda bir süre elektrolit ve sıvı tedavisi verildikten sonra yeniden değerlendirilerek cerrahi konsültasyon ihtiyacına karar verilmelidir. Akut karın bulguları sıklıkla tedaviyle geriler (1).

Tanı

Klinik bulguların yanında laboratuvar olarak diyabet tanısının konulması ketonuri olsun veya olmasın glikozüriye eşlik eden hiperglisemi bulunmasına bağlıdır. Amerikan diyabet derneği veya Dünya Sağlık Örgütü'nün belirttiği tanı kriterleri sağlanıyorsa glikoz tolerans testi yapılması sakıncalıdır.

Diyabet tanı kriterleri a) açlık plazma glikozunun ≥ 126 mg/dL, b) semptomatik hastada rastgele venöz plazma glikoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL , c) 1.75 g/kg glikoz (mak: 75 g) verildikten sonra 2.saat. Plazma glikozunun 200 mg/dL üzerinde, d) glikozile hemoglobin değerinin ≥ 6.5 olması olarak özetlenebilir. Farklı iki test diyabet tanısı ile uyumlu ise ek tetkike gerek yoktur. Testlerden biri diyabetle uyumlu değilse diyabetle uyumlu bulunan testin tekrarlanması uygun olur (22).

Renal glikozüri izole konjenital bir bozukluk olabileceği gibi Fanconi sendromu bulgusu veya diğer renal tübüler bozuklukların bir göstergesi de olabilir. Bu durumlarda kusma, ishal ve yetersiz besin alımı eşlik ettiğinde açlık ketozu gelişebilir, ve diyabet ketoasidozunu taklit edebilir. Bu vakalarda hiperglisemi olmaması diyabet tanısından uzaklaştırır. İdrardaki tek şeker glikoz olmayıp galaktozemi, pentozüri, ve nadiren fruktozüri de olasılıklar arasındadır (1).

Çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatış sırasında normoglisemi veya hafif hiperglisemiye glikozürinin eşlik ettiği durumlar da gelişmekte olan diyabetin habercisi olabilir. Hastalık iyileşirken glikozüri sıklıkla geriler. Ancak bu çocukların ilerleyen zamanda hiperglisemi, diyabetin klinik bulguları ve ailede diyabet öyküsü açısından değerlendirilmeleri gerekir. Zira bu durum stres hormonlarının artışına paralel olarak artması beklenen insülin salgısında bir kısıtlamayı akla getirmektedir.

Özellikle bu derlemenin konusu olmayan MODY “maturity onset diabetes of the young” olarak tanımlanan diyabette bu şekilde silik bulgular gözlenebilir (2).

Diyabetik Ketoasidoz

DKA dolaşımdaki insulinin eksikliği ve karşıt hormonların (BH, kortizol, glukagon, katekolaminler) konsantrasyonlarında artış sonucu ortaya çıkar (23). Yeni tanı alan T1 DM’li hastalarda ve bazal-bolus insulün tedavisi alan hastalarda bazal insulün uygulanması unutulduğunda veya kasıtlı olarak insulün yapılmadığında DKA ortaya çıkar. Sadece hızlı etkili insulün kullanıldığı insulün pompasında ise pompanın insulün sunum fonksiyonunda herhangi bir aksama hızla DKA gelişimine yol açabilir. Sepsis, travma, ishal ve kusma gibi gastrointestinal hastalıkların varlığı DKA gelişimini hızlandırır. Stres hormonlarındaki artış insulün direncini, ve dolayısıyla hiperglisemi ve hiperketonemiye ağırlaştırır. Eğer sıvı, elektrolit tedavisi yapılmaz ve insulün verilmezse hayatı tehdit eden dehidratasyon ve metabolik asidoz gelişebilir. Hipoperfüzyon veya sepsise bağlı laktik asidoz klinik tabloyu daha da ağırlaştırır (Şekil 1) (24). Dehidratasyona rağmen hastaların kan basıncı genellikle normal, ve hatta nadiren yüksek olabilir. Bu da muhtemelen artmış katekolamin konsantrasyonları, hiperosmolaliteye yanıt olarak artan antiüretik hormonun V2 reseptörleri aracılığı ile etki etmesine ve başka faktörlere bağlı olabilir (25). Tanı anında hastadaki spesifik eksiklikler hastalığın süresi ve ciddiyetine, sıvı elektrolit alım derecesine ve tıbbi desteğe başvurmadan önce tüketilen yiyecek ve içeceklerin içeriğine bağlıdır. Yüksek karbonhidratlı içeceklerin tüketilmesi hiperglisemiyi ağırlaştırabilir. Tedaviyle gastroparezi düzelme olması bol miktarda şeker içeren mide içeriğinin hızla boşalmasına yol açar. Bu da bazı hastalarda idrarla fazla miktarda glikoz kaybına rağmen tedavi başladıktan sonra bile yükselen plazma glikoz konsantrasyonlarını açıklayabilir (26).

DKA’nın biyokimyasal tanı kriterleri hiperglisemi (≥ 200 mg/dL), venöz pH < 7.3 veya $\text{HCO}_3^- < 15$ meq/L ve ketonemi/ketonuri varlığını içermektedir. Mümkün olduğunda kanda BOHB ölçümü yapılmalıdır. BOHB konsantrasyonunun 3 mmol/L ve üzerinde olması DKA’yı düşündürür (27).

DKA asidozun derecesine göre sınıflandırılmaktadır [28]:

- Hafif (pH < 7.3 veya $\text{HCO}_3^- 10-15$ meq/L)
- Orta (pH $7.2-7.3$ veya $\text{HCO}_3^- 5-10$ meq/L)
- Ağır (pH < 7.1 veya $\text{HCO}_3^- < 5$ meq/L)

Daha çok T2 DM’li hastalarda tanımlanmış olan hi-

perglisemik hiperosmolar koma (HHK) tip 1 DM’li hastalarda da görülebilmektedir (29).

HHK Tanı Kriterleri :

- Plazma glikoz konsantrasyonu > 600 mg/dL
- Arteriyel pH > 7.3 ; venöz pH > 7.25
- Serum $\text{HCO}_3^- > 15$ mmol/L
- Ketonürinin hafif olması veya hiç olmaması
- Serum osmolalitesinin 320 mosm/kg üzerinde olması
- Şuur bulanıklığı ve konvülsiyonlar (yaklaşık % 50 olguda)

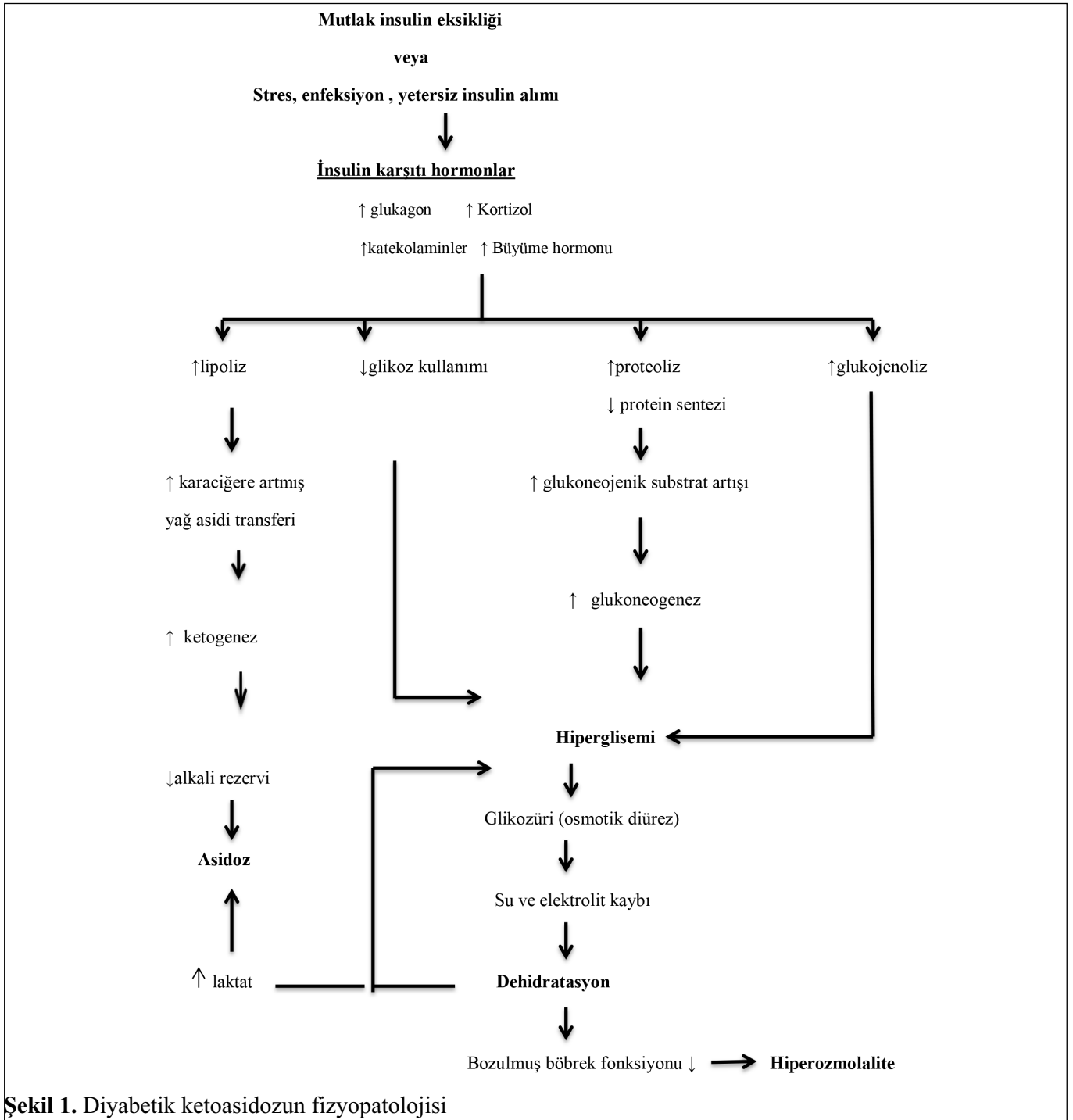
Kimi zaman hem DKA, hem de HHK bulguları bir arada olduğunda biyokimyasal bozukluğa göre tedavi düzenlenmelidir.

DKA sıklığı coğrafi bölgelere göre fark etmekle birlikte T1 DM insidansı ile ters ilişki göstermektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika’da frekansı %15-70 arasında değişmektedir. İstanbul’da yapılan bir çalışmada T1 DM’li olgularda başvuruda DKA oranı % 44.9 bulunmuş olup Ulusal Diyabet Farkındalık Programı’nın DKA insidansında azalmaya ilişkili olabileceği vurgulanmıştır [30]. Tip 1 DM tanısı almış çocuklarda izlemde DKA gelişme sıklığı ise yılda %1-10 olarak bildirilmektedir (31-33).

T1 DM tanılı hastalarda DKA riskini artıran durumlar

- İnsulün kullanımını aksatan çocuklar
- Kötu metabolik kontrollü olan veya daha önce DKA atağı öyküsü olan çocuklar
- Israrlı kusmanın eşlik ettiği ve hidrasyonun sağlanmadığı gastroenteritler
- Yemek bozukluklarını da içeren psikiyatrik bozukluklar
- Aile ortamı uygunsuz olan çocuklar (örneğin anne-baba istismarı)
- Puberte başlangıç ve adolesan dönemindeki kızlar
- Tıbbi müdahaleye sınırlı erişimi olan çocuklar
- İnsulün pompa tedavisinde sadece hızlı etkili insulün kullanıldığından pompada bozukluk olduğunda uzun etkili insulün olmadığından dört saat kadar kısa sürede DKA gelişebilir (34,35).

DKA tanısı konulan hasta mutlaka DKA tedavisi ve izlemi konusunda deneyimli sağlık personelinin, yazılı DKA protokollerinin ve zamanında sonuç verebilen uygun laboratuvar hizmetlerinin bulunduğu merkezde takip edilmelidir. Coğrafi sınırlamalardan ötürü daha az deneyimin olduğu merkezlerde tedavi edilme zorunluluğu doğarsa, DKA konusunda deneyimli bir hekimle telefon görüşmelerinin yapılması uygun olur.



Ağır DKA'sı olan (uzun süreli semptomlar, dolaşım bozukluğu, veya şuur bulanıklığının olması) veya serebral ödem riski artmış hastalar (5 yaş altı, ağır asidozu olan, düşük pCO₂, yüksek kan üre azotu) mutlaka yoğun bakım ünitesinde veya benzer donanımı olan yerlerde takip edilmelidir. (36,37).

Anne-babası diyabet yönetimi konusunda deneyimli olan, ağır dehidratasyonu veya kusması olmayan ketozusuz veya hafif ketonuri/ketoneminin olduğu T1 DM'li olgular evde veya ayaktan izlemin yapılabildiği bir acil poliklinikte takip edilebilir (38,39).

DKA Tedavisinin Genel Prensipleri (24)

Tedavide amaç sıvı açığının yerine konması, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi ve insülin eksikliğinin giderilmesidir.

Hava yolu, solunum ve dolaşım değerlendirilir. Gerekirse oksijen desteği verilir. Hasta komada ise nasogastrik sonda yerleştirilir ve aspirasyona alınır. Kateterizasyon tavsiye edilmemesine karşın, hasta komada ise ve rehidratasyona rağmen idrar yapamıyorsa idrar sondası konur. Elektrolit bozukluklarının değerlendirilmesi için EKG ile izlem gerekir.

1. Sıvı ve elektrolit tedavisi: DKA' da sıvı tedavisinin süresi genellikle 48 saattir. Serum osmolaritesi çok yüksekse bu süre 72 saate kadar uzayabilir.

Vücut yüzeyine göre: 1500-2000 mL/m²/gün (ortalama 1700 mL/m² /gün)

Vücut ağırlığına (ideal tartıya) göre:

İlk 10 kg için 100 mL/kg/gün

10-20 kg için 50 mL/kg/gün + 1000 mL

20 kg üstü için 20 mL/kg/gün + 1500 mL

24 st. lik hesaplanan idame sıvıdan 48 saatlik sıvı tayin edilir.

Kayıpların hesaplanması: Hastanın genellikle önceki tartısı bilinmediğinden, klinik (mukoza kuruluğu, fontanel çöküklüğü, deri turgoru, göz çöküklüğü, kan basıncı, kalp tepe atımı) ve laboratuvar bulgularına göre dehidratasyon derecesi değerlendirilir.

Dehidratasyon derecesi ve sıvı miktarı

	Hafif	Orta	Ağır
Sütçocuğu /<2 yaş	% 5 (50 mL/kg)	%10 (100 mL/kg)	% 15 (150 mL/kg)
Büyük çocuk ve şişman	% 3 (30 mL/kg)	% 6 (60 mL/kg)	% 9 (90 mL/kg)
Büyük çocuk ve zayıf	% 4 (40 mL/kg)	% 8 (80 mL/kg)	% 12 (120 mL/kg)

DKA'lı bir hasta genellikle orta derecede ve hiponatremik dehidratasyonda kabul edilir. Klinik olarak dehidratasyon derecesi belirlenemediğinde hafif ve orta dereceli DKA vakalarında dehidratasyon oranı % 5, ağır DKA vakalarında ise % 10 olarak kabul edilir. Gereksinim ve kayıplara göre sıvı-elektrolit ihtiyacının 48 saatte yerine koyulması planlanır.

1) Düzeltilmiş sodyum değeri : [(glikoz (mg/dL) - 100)/100] x 1.6 + serum Na

2) Anyon Açığı: (Na + K) – (HCO₃ + Cl)

Diyabetik ketoasidozda günlük sıvı-elektrolit gereksinimi ve yaklaşık kayıplar aşağıdaki gibidir:

Günlük gereksinim (İdame) Kayıplar (Dağılım)

Su 1500 mL/m² 100 mL/kg (60-100 mL/kg)

Sodyum 45 mEq/m² 6 mEq/kg (5-13 mEq/kg)

Potasyum 35 mEq/m² 5 mEq/kg (4-6 mEq/kg)

Klor 30 mEq/m² 4 mEq/kg (3-9 mEq/kg)

Fosfat 10 mEq/m² 3 mEq/kg (2-5 mEq/kg)

Sıvı Tedavisi ile İlgili Dikkat Edilecek Noktalar

1. Periferik dolaşım bozuk, ağır dehidratasyon, şok tablosu gelişmişse 20ml/kg/saat, %0.9 NaCl (veya Ringer-

li Laktat) verilir. Dolaşım yeterli değilse 10-20 mL/kg/saat % 0.9 NaCl tekrar verilebilir.

2. İlk 1-2 saat sonrası, kalan sıvı eşit hızda verilmeye başlanır. En az 4-6 saat boyunca % 0.9 NaCl (veya Ringerli asetat) verilir. Daha sonra kan glikozu 250-300 mg/dL'nin altına inince % 5 Dekstroz içinde % 0.45 NaCl verilmeye ve düzeltilmiş Na düzeyleri >140 mEq'l'nin üzerinde tutulmaya çalışılır.

3. DKA tablosundaki çocuk, kusma ve osmotik diürez nedeniyle potasyum kaybeder. Sıvı hacmi azalması sonucu gelişen sekonder hiperaldosteronizm idrarla potasyum kaybını artırır. İnsülin tedavisi ve asidozun düzeltilmesi potasyumu hücre içine çekerek serum potasyum düzeyinin düşmesine, sonuçta kalpte aritmiye neden olabilir. İlk saatten sonraki sıvılara (çocuk idrar yapıyorsa) 30-40 mEq/L olacak şekilde potasyum (potasyum klorür veya potasyum fosfat şeklinde) eklenir. Ancak başlangıçta serum potasyumu düşükse insülin tedavisinden önce potasyum (20 mEq/L) başlanmalıdır. Serum potasyum düzeyi yakından izlenerek intravenöz solüsyona 30-40 mEq/L, hatta gerekiyorsa EKG kontrolü altında daha yüksek miktarlarda KCl verilebilir. Bir yandan fosfat açığını kapatmak, diğer yandan hiperkloremik asidozu önlemek için potasyumun yarı yarıya fosfat ve klorür (veya asetat) solüsyonları şeklinde verilmesi ve potasyum tedavisine intravenöz sıvı tedavisi boyunca devam edilmesi önerilir. Maksimum dozda potasyum tedavisine rağmen hipopotasemi devam ediyorsa insülin perfüzyonu azaltılmalıdır.

4. Serum potasyum tayini gecikirse EKG ile potasyum düzeyi değerlendirilebilir. Yassı T dalgaları, geniş QT aralığı ve U dalgalarının varlığı hipopotasemiye, yüksek T dalgası ve kısa QT aralığı hiperpotasemiye gösterir.

5. DKA'da osmotik diürez sonucu fosfat kaybı da olmaktadır. İnsülin tedavisiyle fosfatın hücre içine girişiyle fosfat kaybı daha da ağırlaşır. Asidozun düzeltilmesiyle hipofosfateminin etkileri daha da belirginleşir. Hipofosfatemi rabdomiyoliz, hemoliz, kas güçsüzlüğü, solunum güçlüğü ve insülin direncine neden olur.

6. Fosfat tedavisi sırasında hipokalsemi ve hipomagnezemi gelişebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

7. Kan glikozu hızlı düşerse dekstroz konsantrasyonu %10-12.5'a kadar çıkarılabilir.

8. Düzeltilmiş Na <140 mEq/L ise sıvı içindeki Na içeriği artırılır.

9. Kan glikozu düşerken, serum osmolalitesindeki hızlı düşüş beyin ödemi riskini arttıracığından serum sodyum

düzei yakın takip edilmeli, düzeltilmiş sodyum düzei hesaplanmalıdır.

10. Serum osmolalitesi normalde 280-285 mmol/kg'dir, >320 mmol/kg ise sıvı tedavi süresi 72 saate kadar uzatılabilir. XIII

11. Anyon açığı normalde 12 ± 2 mmol/L olup, DKA'da 20-30 mmol/L düzeylerine kadar çıkabilir. 35 mmol/L'nin üzerindeki değerler eşlik eden laktik asidoza işaret eder. % 7.5 KCl solüsyonunun 1 mL'sinde 1 mEq K, potasyum fosfat solüsyonunun 1 mL'sinde 1 mEq K, 0.6 mmol fosfat mevcuttur. 4.saatten sonra KCl solüsyonu yerine potasyum asetat solüsyonu verilebilir.

2. Bikarbonat Tedavisi

Sıvı ve insülin tedavisiyle asidoz düzelir. Ayrıca HCO₃ tedavisi paradoks olarak serebral asidoza, asidozun hızlı düzeltilmesi sonucu hipopotosemiye, alınan ilave sodyum nedeniyle hiperosmolaliteye neden olabilir. Kontrollü çalışmalarda HCO₃ tedavisinden klinik fayda görülmemiştir. HCO₃ tedavisi nadiren yaşamı tehdit eden hiperpotasemisi olan hastalarda tercih edilebilir (24). Eğer HCO₃ verilecekse, dikkatli bir şekilde 1-2 mmol/kg dozunda 1 saatte verilmelidir. % 8.4'lük NaHCO₃ solüsyonlarının 1 mL'sinde 1 mEq HCO₃ bulunmaktadır.

3. İnsulin Tedavisi

Sadece sıvı ve elektrolit tedavisi ile kan glikozu bir miktar düşer, ancak normal sınırlar içine gelmesi, lipoliz ve ketogenezin sonlanması için insülin tedavisi gerekir. Devamlı insülin tedavisi tercih edilir.

Devamlı insülin tedavisinde aşağıda belirtilen hususlara dikkat edilmelidir:

1. Doku perfüzyonunun iyileştirilerek insülinin hedef dokuya erişebilmesi için insülin tedavisine ilk 1-2 saatlik rehidratasyon tedavisinden sonra başlanmalıdır.
2. İnsülin, sıvı ve elektrolit verilen venden ayrı bir venden verilmelidir.
3. İnsülin tedavisi genellikle kısa veya hızlı etkili insülin olarak 4 yaş üstündeki vakalarda 0.1 Ü/kg/saat olarak başlanır. 4 yaş altında ise doz 0.05 Ü/kg/saat olarak ayarlanır.
4. İnsülin infüzyon pompası ile sabit bir hızda verilmelidir.
5. Serum glikoz düzeyi düşüş hızı, insülin tedavisine başlandıktan sonra saatte 75-100 mg/dL'nin üzerine çıkmamalıdır.
6. İnsülin perfüzyonu, kan glikozu 300mg/dL veya altına düşünce ve asidoz (pH>7.3 ve HCO₃ >15

mmol/L) düzelince durdurulur ve 4- 6 saatte bir kısa veya 2-4 saatte bir hızlı etkili insülin deri altı olarak verilmeye başlanır. Bu tedaviye 24-48 saat devam edilir ve sonra rutin insülin tedavisine geçilir.

7. Serum glikoz düzeyi 300 mg/dL'nin altına düştüğü halde asidoz ve ketonemi devam ediyorsa insülin perfüzyona aynen veya 0.05 Ü/kg/saat devam edilir, ancak glikoz içeriği arttırılarak kan şekeri 200mg/dL civarında tutulmaya gayret edilir. Dekstroz oranı %10-12.5 olacak şekilde sıvı içeriği ayarlanır.
8. İnsülin solüsyonu her 4-6 saatte taze olarak hazırlanmalıdır.
9. İnsülin % 0.9 NaCl içinde hazırlanmalıdır. Genellikle 50 mL % 0.9 NaCl içine 50 ünite kısa veya hızlı etkili insülin (1 Ünite=1 mL) konularak perfüzyon sıvısı hazırlanır. İnsulinin temas ettiği yüzeye yapışabilme özelliğinden dolayı perfüzyon sıvısının 5-6 mL'si dışarı akıtılır.
10. Deri altı kısa veya hızlı etkili insülin tedavisine geçilirken insülin dozu ortalama 0.5-1.5 U /kg/gün (yeni tanı konan diyabetliler için önerilen günlük insülin dozu ergenlik öncesi 0.75-1.0 /kg, ergenlik dönemindeki çocuklar için 1.0-1.2 U/kg) hesaplanarak bu dozun 1/4 - 1/8'i ile başlanır. Daha sonra kısa etkili insülin için her 4-6 saatte, hızlı etkili insülin tedavisi için 2-4 saatte bir verilecek insülin dozları glikoz düzeylerine göre ayarlanır.
 - a) Kan glikozu > 200 mg/dL ise insülin dozu % 10 arttırılır, b) 100-200 mg/dL ise aynı bırakılır, c) < 100 mg/dL ise % 10 azaltılır, d) < 100 mg/dL ve hipoglisemi varsa % 20 azaltılır.
11. İnsülin perfüzyonundan, deri altı insülin tedavisine geçilirken, deri altı doz yapıldıktan sonra kısa etkili insülin uygulamasında 1-2 saat, hızlı etkili analog insülin verilecekse 15-60 dak. daha aynı dozda insülin perfüzyonuna devam edilir.
12. Devamlı intravenöz insülin perfüzyonu mümkün değilse ve periferik dolaşım bozulmamışsa hızlı etkili analoglar (insülin lispro veya aspart) deri altı veya kas içi yoldan saatlik veya 2 saatlik aralarla verilebilir:
 - Başlangıç dozu olarak 0.3 U/kg hızlı etkili insülin analogu deri altı verildikten sonra saat başı 0.1U/kg veya 2 saat arayla 0.15-0.20 U/kg dozda devam edilir.
 - Kan glikozu asidoz düzelmeden önce 250 mg/dL altına düşmüşse sıvı tedavisine %5 glikoz eklenir ve insülin tedavisine aynen devam edilir.

- Kan glikozunun 250 mg/dL altına inmesiyle birlikte asidoz da düzelmişse kan glikozunun 200 mg/dL düzeyinde tutulması için derialtı insülin dozu 0.05 U/kg olarak düşürülür.

DKA Tedavisinin Komplikasyonları

1. Beyin ödemi
2. Uygunsuz rehidratasyon
3. Hipoglisemi
4. Hipopotasemi
5. Hiperkloremik asidoz

DKA Tedavisinin İzlemi

1. Sıvı alımı ve çıkışı takip edilmelidir.
2. Yaşamsal bulgular (kalp ve solunum hızı, kan basıncı) izlenmelidir.
3. Nörolojik bulgular (Glasgow koma skoru) saat başı ve gerekiyorsa daha sık aralarla izlenmelidir.
4. Kapiller kan glikozu saat başı ölçülmelidir.
5. Serum glikozu, Na, K, pH, HCO₃, üre, kreatinin, kalsiyum, magnezyum, fosfor ilk 12 saat 2 saat arayla (geçerirse daha sık) kontrol edilmelidir.
6. İdrarda keton temizleninceye kadar, idrar ve mümkünse kan BOHB düzeyi bakılmalıdır
7. Önerilen tedavi hedefleri kan keton düzeyinin 0.5 mmol/L/saat düşürülmesi, kan keton ölçülemiyorsa venöz HCO₃ düzeyinin 3 mmol/L/saat yükseltilmesi, kapiller kan glikozunun 50 mg/dL/saat düşürülmesi ve serum K düzeyinin 4-5 mmol/L düzeyinde tutulmasıdır.

Beyin Ödemi

DKA'nın en korkulan komplikasyonudur ve DKA'ya bağlı ölüm ve nörolojik sorunların başlıca sorumlusudur. Başlangıçta ağır asidoz, yüksek potasyum ve üre, düşük sodyum düzeyi ile ilk saatte insülin verilmesi ve ilk 4 saatte verilen sıvı miktarı ve bikarbonat tedavisinin beyin ödemi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. a) Fazla, çok hızlı ve hipotonik sıvı verilerek osmotik dengenin hızlı değişikliği, b) Fazla HCO₃ verilmesi (serebral hipoksi ve/veya paradoksal serebral asidoz), c) Glikoz düzeyi düşerken sodyum düzeyinin yükselmemesi beyin ödemi nedenidir.

Genellikle tedavi sırasında ilk 6-24 saat içinde beyin ödemi ortaya çıkar. Ancak bazı vakalarda tedaviden önce de beyin ödemi görülebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sıklık %0.5-0.9 ve mortalite oranı %21-24 olarak bildirilmektedir.

Beyin ödemi tedavisi:

- Şüphe varsa en kısa zamanda tedaviye başlanmalıdır.
- Sıvı miktarı 1/3 oranında azaltılmalıdır.
- **Mannitol:** 0.5-1 g/kg İV 20 dak.'da verilir. Eğer 0.5-2 saat içinde yanıt yoksa tekrarlanır.
- Mannitole yanıtız vakalarda hipertonic (%3'lük) NaCl, 5-10 mL/kg 30 dak. içinde verilir.
- Baş 30 derece yükseltilir.
- Solunum yetersizliği gelişirse entübasyon gerekebilir, ancak aşırı hiperventilasyondan (pCO₂ <22 mm Hg) kaçınılmalıdır.
- Beyin ödemi tedavisine başladıktan sonra tromboz, kanama gibi diğer intraserebral nedenleri dışlamak için kraniyal BT çekilmelidir.

Hiperglisemik Hiperosmolar Komada Tedavi

HHK çocuk ve adolesanlarda tedaviyi yönlendirecek prospektif veriler yoktur. Bu nedenle öneriler daha ziyade erişkinlerdeki deneyimden ve DKA ve HHK arasındaki fizyopatolojideki farklılıklardan yararlanarak hazırlanmıştır (24).

Sıvı tedavisi: Sıvı tedavisinde başlangıçtaki hedef hücre içi ve hücre dışı hacmi artırarak normal renal perfüzyonu sağlamaktır. Başlangıçta ≥ 20 mL/kg % 0.9 NaCl verilmeli, ve sıvı açığı DKA'da hesaplanandan daha yüksek (% 12-15) tutulmalıdır. Periferik perfüzyonu sağlayabilmek için ek bolus sıvı verilebilir. Daha sonra % 0.45 - % 0.75 NaCl verilerek sıvı açığı 24- 48 saatte tamamlanmalıdır. Serum Na konsantrasyonu sık aralıklarla ölçülmeli ve düzeltilmiş Na düzeylerinde tedrici azalma sağlanmalıdır. Tedavi ile Na düzeylerinde beklenen düşmenin sağlanamaması hemodiyaliz endikasyonudur. Sodyum konsantrasyonunda saatte 0.5 mEq/L düşme başarılı kabul edilmektedir. Yeterli hidrasyonla saatte 75-100 mg/dL glikoz düşüşü de sağlanabilir. Saatlik kan glikozu düşüşü 90 mg/dL üzerinde olursa hidrasyon sıvısına % 2.5- 5 glikoz ilave edilebilir.

İnsülin tedavisi: HHK'de doku hipoperfüzyonuna bağlı laktik asidoz sık iken ketoz minimaldir. Sadece hidrasyon tedavisi ile sağlanan dilüsyon ve düzelen renal perfüzyon etkisi ile kan glikozunda etkin düşme sağlanabilir. İnsülin tedavisi sadece sıvı tedavisi ile kan glikozundaki saatlik azalma ≤ 50 mg/dL olduğunda önerilmektedir. Bu durumda saatte 50-75 mg/dL glikoz düşüşü sağlanacak şekilde 0.025-0.05 U/kg/saat insülin perfüzyonu verilebilir.

Elektrolit tedavisi: HHK'de elektrolit açığı DKA'ya göre daha fazladır.

Yeterli renal perfüzyon sağlandıktan sonra ve serum potasyum düzeyinin normal aralıkta olduğu görülünce 40 meq/L olarak potasyum desteği sağlanmalıdır. İnsulin infüzyonu başlanırsa potasyum desteğine olan ihtiyaç artabilir. Hastada hipopotasemi varsa saatlik, yoksa 2-3 saatte bir potasyum konsantrasyonu takip edilmelidir.

Ağır hipofosfatemi rabdomiyoliz, hemolitik üremi, kas güçsüzlüğü ve paralizye yol açabilir. İntravenöz solüsyonda yarı yarıya KPO₄ ve KCl (veya potasyum asetat) bulunması İV fosfor verilmesine bağlı hipokalsemi riskini azaltır. Fosfor düzeylerine 3-4 saatte bir bakılmalıdır.

Hipomagnezemi HHK'de sık gözlenmektedir. Tedavi sırasında ciddi hipomagnezemi ve hipokalsemi gözlenen hastalarda eksikliğin yerine konulması önerilmektedir. Önerilen doz 4-6 saatte bir 25-50 mg/kg /doz olarak bildirilmektedir.

Komplikasyonlar: Venöz tromboz, rabdomiyoliz, malign hipertermi ve çok nadir görülen serebral ödemdir.

Tip 1 DM' de Uzun Süreli Tedavi ve İzlem

Diyabet tedavisi hastanın beslenme ve yaşam biçimi aile ortamıyla bir bütün olarak değerlendirilip düzenlenmelidir. Kan glikozu ölçümlerinde hedefler yaşa göre belirlenmeli ve gerçekçi hedefler konulmalıdır. T1DM'nin tedavisi yaşam boyu insülin kullanılmasını gerektirir. T1DM'li çocuk ve adolesanlarda tedavide hedef yoğun insülin tedavisi ile normoglisemi veya normale yakın glikoz değerlerinin sağlanması, akut komplikasyonların ve uzun vadede mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların oluşumunun engellenmesi ve bunlar hedeflenirken mümkün olduğunca normal yaşam sürülmesine olanak sağlanmasıdır. T1 DM'de uygun tedavi için bireyin istekleri ve ailenin ekonomik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Hedef glisemik kontrolün sağlanmasında en etkin yöntem bazal ve bolus insülin uygulamalarını içeren çoklu insülin enjeksiyon tedavisi veya sürekli deri altı insülin perfüzyonudur. Endojen insülin salgısını taklit etmek için bir çok insülin tipleri geliştirilmiştir (Tablo 1) (40). Çoklu insülin enjeksiyon uygulamasında bazal insülin ihtiyaçları uzun veya orta etkili insülin analogları ile sağlanırken öğünlere bağlı glikoz artışları bolus olarak hızlı etkili insülinlerin verilmesi ile sağlanmaktadır. Bu uygulamaya alternatif olarak

sürekli deri altı insülin uygulamasına olanak veren insülin pompası geliştirilmiştir. Bu uygulamada 24 saat önceden ayarlanabilen saatlik insülin infüzyonu bazal insülin ihtiyacını karşılarken öğün zamanı hızlı etkili insülin uygulaması enjeksiyona gerek olmadan yapılabilmektedir. Hem çoklu insülin enjeksiyon tedavisi, hem de insülin pompa tedavisi hasta ve ailenin kapsamlı eğitimini gerektirmektedir. Diyabet izleminde amaç kan glikozunu yaşa göre kabul edilebilir sınırlarda tutmak (Tablo 2) (41), hiperglisemiye ilişkin uzun dönem komplikasyonlara ve hipoglisemiye engel olmaktır. Hedeflenen gliseminin sağlanabilmesi için uygun insülin dozunun yapılması ve glikoz ölçümlerinin önerilen sıklıkta değerlendirilmesi gerekmektedir. Günümüzde insülin uygulamaları beta hücrelerinden salgılanan insülini taklit etmekte yetersiz kalmaktadır. Önerilen insülin tedavi rejiminin başarısı hastanın kendi kendine glikoz düzeyini ölçmesi veya sürekli glikoz takibi yapabilen bir sensörün varlığına bağlıdır. Sensörlü insülin pompa tedavisi ve yakın gelecekte yapay pankreas tedavisi güvenli insülin uygulamasını kolaylaştıracaktır (39).

T1DM'li hastalarda yılda en az iki kez tam bir fizik muayene yapılmalı ve hasta biyokimyasal ve hormonal olarak değerlendirilmelidir. Her 3 ayda bir HbA_{1C} ölçümü, tanı anında ve sonrasında her yıl çölyak hastalığı taraması (anti-doku transglutaminaz Ig A ve Ig A eksikliğini dışlamak için serum Ig A), pubertede dislipidemi taraması (sonuç normalse 5 yılda bir, normal değilse yılda bir), otoimmün tiroidit açısından yılda bir veya iki yılda bir tiroid fonksiyon testleri (ST₄, TSH), anti-tiroid peroksidaz ve anti-tiroglobülin antikörleri bakılmalıdır. On yaş üzerinde ve 5 yıldan uzun süredir diyabeti olan çocuklarda yılda bir mikroalbuminuri incelemesi, oftalmolojik muayene ve nöropati açısından ayak muayenesi yapılması gereklidir (42).

T1DM Komplikasyonları

Çocukluk dönemi T1DM'de en sık görülen akut komplikasyonlar hipoglisemi, hiperglisemi ve DKA'dır. Uzun dönem komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak iki başlık altında incelenir.

Retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlar olup kardiyovasküler bozukluklar ve hipertansiyon başlıca makrovasküler komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar çocukluk döneminde başlayabilmekle bir-

Tablo 1. İnsulin çeşitleri ve farmakokinetik parametreleri

İnsulin tipi	Etki başlangıç zamanı (saat)	Zirve etki (saat)	Etki süresi (saat)
Kısa etkili insulin preparatları			
Regüler insulin	0.5-1	2-4	5-8
Lispro/aspart/glulizin (hızlı etkili analoglar)	0.15-0.35	1-3	3-5
Uzun etkili insulin preparatları			
Neutral Protamine Hagedorn	2-4	4-12	12-18
Glarjin (bazal analog)	2-4	Zirve yok	24
Detemir (bazal analog)	1-2	Zirve yok	6-23
Degludec (bazal analog)	0.5-1.5	Zirve yok	> 42

Tablo 2. Amerikan Diyabet Derneği'nin T1DM'li hastalarda önerdiği plazma glikoz (mg/dl) hedefleri

Yaş grubu	Öğünler öncesi	Yatarken/gece boyu
Oyun çocuğu ve okul öncesi dönem (< 6 yaş)	100-180	110-200
Okul çağı çocuklar (6-12 yaş)	90-180	100-180
Adolesan ve genç erişkin (13-19 yaş)	90-130	90-150

likte genelde erişkin dönemde klinik olarak belirginleşmektedir. Gastroparezi, nekrobiosis lipoidika, eklem mobilitesinde sınırlılık, adet düzensizlikleri, kalsiyum, D vitamini eksiklikleri ve kemik metabolizması bozuklukları bildirilmektedir (42).

Son söz

T1DM çocukluk dönemi diyabetinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Eksojen insulin preparatları ve insulin uygulamaları konusunda son yıllarda kaydedilen ilerlemelere rağmen akut komplikasyonlar halen görülebilmektedir. Hasta ve ailenin bir bütün olarak değerlendirilerek her hastaya özgün insulin tedavisinin uygulanması ve hedeflenen glikoz değerlerinin gerçekçi olması gerekmektedir. Yakın gelecekte yapay pankreas uygulama-

masındaki ilerlemeler hastaların glisemik kontrolünde kayda değer bir iyileşme sağlayacak gibi gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, et al. Diabetes Mellitus. In: Sperling M, ed. Pediatric Endocrinology, Fourth ed, 2014: 846-900.
2. Ize-Ludow D, Sperling M. The classification of Diabetes Mellitus: A conceptual Framework. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52, 1533-52.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*, 2013; S0140-6736: 60591-69597.
4. Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2403-407.
5. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, et al. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013; 310: 427-28.
6. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 248-51.

7. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013 Doi: 10.1007/s11892-013-0433-5.
8. Libman IM, LaPorte RE, Becker DJ, et al. Was there an epidemic of diabetes in nonwhite adolescents in Allegheny County, Pennsylvania? *Diabetes Care* 1998; 21:1278-81.
9. Akesen E, Turan S, Guran T, et al. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in 6–18-yr-old school children living in Istanbul, Turkey. *Pediatric Diabetes* 2011; 12 (6): 567-71.
10. Demirbilek H, Ozbek MN, Baran RT. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the southeastern region of the country: A regional report *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5 (2): 98-103.
11. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa JI, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related autoantibodies. *N Engl J Med* 2000; 342: 301-307.
12. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, et al. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54, S125-S136.
13. Craig ME, Nair S, Stein H, Rawlinson WD. Viruses and type 1 diabetes: a new look at an old story. *Pediatr Diabetes* 2013; 14, 149-58.
14. Eisenbarth GS. Banting lecture 2009: an unfinished journey: molecular pathogenesis to prevention of type 1 A diabetes. *Diabetes* 2010; 59: 759-74.
15. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genomewide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009; 41: 703-707.
16. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2007, S0140-6736, 60591-60597.
17. Atkinson MA, Conrad B, Trucco M. Superantigens as etio-pathogenetic factors in the development of insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 309.
18. Skyler JS. Primary and secondary prevention of type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 161-69.
19. Barker JM, McFann KK, Orban T. Primary prevention of Type 1 A Diabetes? Are we there yet? *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 115-16.
20. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc1IA-s autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926.
21. Schade DS, Eaton RP. The temporal relationship between endogenously secreted stress hormones and metabolic decompensation in diabetic man. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 131-36.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1: S11-61.
23. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *New Engl J Med* 1983; 309: 159-69.
24. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 154-79.
25. Deeter KH, Roberts JS, Bradford H, et al. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 295-301.
26. Carlotti AP, St George-Hyslop C, Guerguerian AM, et al. Occult risk factor for the development of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: possible role for stomach emptying. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 522-33.
27. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31: 631-47.
28. Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev* 1990; 11: 297-304.
29. Bagdure D, Rewers A, Campagna E, Sills MR. Epidemiology of hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children hospitalized in USA. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 18–24.
30. Uçar A, Saka N, Baş F, et al. Frequency and severity of ketoacidosis at onset of autoimmune type 1 diabetes over the past decade in children referred to a tertiary paediatric care centre: potential impact of a national programme highlighted. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26 (11-12): 1059-65.
31. Hanas R, Lindgren F, Lindblad BA. 2-year national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 33–37.
32. Smith CP, Firth D, Bennett S, Howard C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr* 1998; 87: 537–41.
33. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, et al. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997; 350: 1505–510.
34. Hanas R, Lindgren F, Lindblad BA. 2-year national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 33–37.
35. Cope JU, Morrison AE, Samuels-Reid J. Adolescent use of insulin and patient-controlled analgesia pump technology: a 10-year Food and Drug Administration retrospective study of adverse events. *Pediatrics* 2008; 121: e1133–e1138.
36. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89: 188–94.
37. Monroe KW, King W, Atchison JA. Use of PRISM scores in triage of pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Manag Care* 1997; 3: 253–58.
38. Bonadio WA, Gutzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1988; 142: 448–50.
39. Linares MY, Schunk JE, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 347–51.
40. Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Drugs* 2014; 16: 141-50.
41. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes---2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1): 14-80.
42. Vuralı D, Kandemir N. Tip 1 Diabetes Mellitus. *Çocuk Endokrinolojisi; Editörler: Cinaz, Darendeliler, Akıncı, ve ark., 2014; 15 (2): 399-452.*