

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**5 YAŞ ALTINDA TİP 1 DİABETES MELLİTUS'LU OLGULARIN TANIDA
VE 1 YILLIK İZLEMDE KLİNİK VE LABORATUVAR FARKLILIKLARININ
BELİRLENMESİ**

Dr. Ayşegül SUBAŞI

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2019

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**5 YAŞ ALTINDA TİP 1 DİABETES MELLİTUS'LU OLGULARIN TANIDA
VE 1 YILLIK İZLEMDE KLİNİK VE LABORATUVAR FARKLILIKLARININ
BELİRLENMESİ**

Dr. Ayşegül SUBAŞI

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. E. Nazlı GÖNÇ**

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tasarımında ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan, desteğini esirgemeyen sevgili tez hocam Prof. Dr. E. Nazlı GÖNÇ'e, çalışma sürecinde bana sürekli destek olup yol gösteren başta Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı bölüm başkanımız Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU, Prof. Dr. Z. Alev ÖZÖN ve Prof. Dr. Nurgün KANDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığımız süreçte tüm sıcaklıklarıyla bana hep yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Hacettepe Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ailesi öğretim üyelerine, yan dal ve asistanlarına, hemşirelerine, yardımcı sağlık çalışanlarına, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı ve Merkez Laboratuvar çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Dr. Ayşegül SUBAŞI

Ankara, 2019

Canım'a...

ÖZET

SUBAŞI, A., 5 Yaş Altında Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Olguların Tanıda ve 1 Yıllık İzlemde Klinik ve Laboratuvar Farklılıklarının Belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2019

Amaç: Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) pankreatik β hücrelerinin yıkımı sonucu insülinin eksikliği veya mutlak yokluğu ile karakterize, ekzojen insüline bağımlı çocukluk çağıının sık görülen kronik seyirli bir hastalıdır. Son yıllarda literatür bulguları incelendiğinde 5 yaş altı olgularda belirgin bir artış olduğuna ve bu olgulara yönelik çalışmaların önemine dikkat çekilmektedir. Bu çalışmada hastanemizde izlenen 5 yaş ve altında tanı alan T1DM'li hastalarımızın, 5 yaş üstünde tanı alan olgularımızdan tanıda ve bir yıllık izlemdeki klinik ve laboratuvar farklılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 1 Ocak 2000-28 Aralık 2018 tarihleri arasında tanı almış ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda düzenli bir yıllık izlemi olan 6 ay-18 yaş arası, 263 T1DM'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Beş yaş ve altı (73 hasta-%27,8) ve 5 yaş üstü (190 hasta -%72,2) olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak incelendi. İki yaş grubunun demografik özellikleri, başvuru şikayet ve bulguları, tanıdaki laboratuvar ve görüntüleme bulguları, yatış bilgileri, aldıkları tedavileri ile bir yıllık takipte almakta oldukları insülin tedavileri, remisyon durumları, eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar ve diğer izlem bulguları karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: 5 yaş ve altında T1DM tanısı alan hastalarda tanı anında ateş ve enfeksiyon bulgusu daha sık, şikayet süresi kısa, kilo kaybı sıklığı ve oranı daha az, dış merkezde insülin tedavisi alma durumu daha fazla, tanıda laboratuvar bulgularından sodyum/düzeltilmiş sodyum/osmolarite/C-peptid düzeyi daha düşük, Bun ve potasyum daha yüksek, yatış süresi daha uzun, diyabet otoantikor pozitiflik sıklığı daha fazla, Anti-İnsülin (İAA) düzeyi daha yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Beş yaş ve altındaki olguların bolus/bazal oranı ilk 3 ayda daha yüksekti. Beş yaş ve altındaki hastalar bir yıllık izlemde

daha az remisyona girdi ancak diğer yaş grubundakilere göre anlamlı fark saptanmadı. Beş yaş altındaki hastalarda bir yıllık izlem süresince daha fazla oranda Çölyak Hastalığı (ÇH) saptandı. Her iki yaş grubu arasında Otoimmün Tiroidit görülme sıklığı arasında fark bulunmadı.

Sonuç: 5 yaş ve altında T1DM tanısı alan olguların, diğer yaş gruplarına göre sıklıkla yaşa özgül yaygın görülen enfeksiyonları sırasında tanı aldığı, şikayet süresinin daha kısa olmasına rağmen pankreatik β hücre hasarının daha hızlı ve agresif gelişmesine bağlı olarak diyabet otoantikor sıklığının daha fazla ve düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Metabolik dekompanseasyon laboratuvar bulgularının tanı anında 5 yaş altında daha fazla olduğu gösterildi. Beş yaş altı hastaların daha büyük yaş gruplarına göre daha az insülin ihtiyacının olduğu bilinmesine rağmen ilk bir yıl izlemde verilen tedavi dozlarında farklılık saptanmadı. Beş yaş ve altında tanı alan hastaların büyüme gelişme döneminde olması, çok hareketli olmaları, sık beslenmeleri ve ara öğünlerinin ana öğünlere yakın olması nedeniyle tedavide daha yüksek bolus tedaviye ihtiyaç duyduklarını destekleyen bulgular bulundu. Genel popülasyonda literatürde 5 yaş altında otoimmün hastalık nadir olarak bildirilmesine rağmen çalışmamızda 5 yaş altı çocuklarda otoimmün hastalık sıklığı etyopatogenezdaki farklılıkları göstermektedir. Çalışmamız 5 yaş altı T1DM'nin daha büyük yaş gruplarına göre tanıda, tedavide ve takipte pek çok farklı özelliklerini göstermiş olup bu yaş grubuna yönelik bu özelliklerin iyi bilinmesi hem sağlık sunucuları hem de bu yaş grubunun tamamıyla bağımlı olduğu ebeveynleri için önemlidir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 Diyabet, Endokrinoloji, Çocuk

ABSTRACT

SUBAŞI, A., Determination of Clinical and Laboratory Differences in The Diagnosis and One-Year Follow-up of Type 1 Diabetes Mellitus In Children Under 5 Years, Hacettepe University Faculty of Medicine, Departments of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara 2019

Aim: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a common chronic disease of exogenous insulin-dependent childhood, which is characterized by a deficiency or absolute absence of insulin as a result of the destruction of pancreatic β cells. When the literature findings are examined in recent years, it is pointed out that there is a significant increase in the cases under 5 years of age and the importance of the studies related to these cases. In this study, we aimed to determine the clinical and laboratory differences in terms of the diagnosis and one-year follow-up in our hospital between the cases with T1DM aged 5 and younger and the cases older than 5 years.

Material and Methods: 263 patients with T1DM, aged between 6 months and 18 years old, who were diagnosed and followed up one year in Pediatric Endocrinology Department of Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital between January 1, 2000 and December 28, 2018 were analyzed retrospectively. Our patients were divided into two groups as aged 5 and under 5 years of age (73 patients - 27.8%) and the cases older than 5 years (190 patients - 72.2%). The demographic characteristics, complaints and findings at the time of admission, laboratory and imaging findings at diagnosis, hospitalization information, treatments, remission status, concomitant autoimmune diseases, insulin treatments in the one-year follow-up period, and other follow-up findings were evaluated.

Results: At the time of diagnosis, in patients under 5 years old, it was found that fever and infection symptoms were more common, shorter duration of complaints, less frequency and rate of weight loss, higher insulin intake at the external center, lower sodium/corrected sodium levels/osmolality /C-peptide level, higher BUN and potassium levels. Hospitalization time was longer, frequency of diabetes autoantibody positivity was higher, Anti-Insulin (IAA)

level was higher and it was statistically significant. The ratio of bolus to basal in the patients aged 5 years and younger was higher in the first 3 months. Less remission was observed in patients under 5 years of age, but there was no statistical difference between the groups. Celiac disease (CD) was found to be higher in patients under 5 years of age during a one-year follow-up. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of the incidence of Autoimmune Thyroiditis.

Conclusion: In our study, patients with T1DM at the age of 5 and younger were diagnosed more frequently during the period of age-specific common infections compared to the older age groups. Although the duration of the complaint was shorter, it was thought that the frequency of diabetes autoantibodies was more common, and the levels of diabetes autoantibodies was higher due to the rapid and aggressive development of pancreatic β cell damage. It was shown that laboratory findings related to metabolic decompensation were higher under 5 years of age at the time of diagnosis. Although it is known that patients under 5 years of age need less insulin compared to older age groups, we found no difference in the treatment doses given in the first-year follow-up. Findings supporting the need for higher bolus treatment in patients aged 5 years because they were in a period of growth and development, in very active period and were fed more frequent and their snacks close to main meals. Although it is reported that autoimmune diseases are very rare in the general population under 5 years of age, the frequency of autoimmune disease in children under 5 years of age shows differences in etiopathogenesis. In our study, many different features of T1DM in terms of the diagnosis, treatment, and follow-up are shown in children under 5 years of age. Both healthcare providers and their parents need to know these features related to this age group.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, Endocrinology, Child

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
TABLolar DİZİNİ	xvi
GRAFİKLER DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)	5
2.1.1. T1DM Epidemiyolojisi	5
2.1.2. T1DM Etyolojisi	6
2.1.3. T1DM Evreleri	9
2.1.4. T1DM Patofizyoloji	10
2.1.5. T1DM Klinik Belirti ve Bulguları (1,42-43,47)	11
2.1.6. T1DM Tanı	11
2.1.7. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	13
2.1.8. T1DM Tedavisi	19
2.1.9. T1DM'de Remisyon	21
2.1.10. T1DM İzlemi	22
2.1.11. T1DM'de Beslenme	23
2.1.12. T1DM'de Egzersiz	23
2.1.13. T1DM'nin Akut ve Kronik Komplikasyonları (1,42,43)	24
2.1.14. T1DM'de Hipoglisemi	24
2.1.15. T1DM ve Otoimmün Hastalıklar	25
2.2. 5 Yaş Altında Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)	26
2.2.1. 5 yaş altında T1DM Epidemiyolojisi	28
2.2.2. 5 yaş altında T1DM Patofizyolojisi	28
2.2.3. 5 Yaş Altında T1DM Klinik Belirti ve Bulguları	30

2.2.4. 5 Yaş Altında Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	32
2.2.5. 5 Yaş Altında T1DM'de Laboratuvar Bulguları	34
2.2.6. 5 Yaş Altında T1DM Tanısı	35
2.2.7. 5 Yaş Altında T1DM Tedavisi	35
2.2.8. 5 Yaş Altında T1DM'de Remisyon	37
2.2.9. 5 Yaş Altında T1DM İzlemi	38
2.2.10. 5 Yaş Altında T1DM'de Hipoglisemi	39
2.2.11. 5 Yaş Altında T1DM ve Otoimmünite	40
3. MATERYAL VE METOD	41
4. BULGULAR	51
4.1. TİP 1 Diabetes Mellitus'lu Hasta Gruplarının Değerlendirilmesi	51
4.1.1. Demografik Özellikler	51
4.1.2. Başvuru Şikayetleri	53
4.1.3. Özgeçmiş Bulguları	55
4.1.4. Soygeçmiş Bulguları	57
4.1.5. Tanıda Fizik Muayene Bulguları	58
4.1.6. Başvuruda Enfeksiyon Bulguları	58
4.1.7. Başvuruda Laboratuvar Bulguları	59
4.1.8. Yatışta Tedavi ve Komplikasyon Durumunun Değerlendiril.	62
4.1.9. Yatış Sürelerinin Değerlendirilmesi	63
4.1.10. T1DM Tanısı Alan Hasta Gruplarının İzlemde Kullandıkları İnsülin Tedavileri	64
4.1.11. T1DM Tanısı Alan Hasta Gruplarının İzlem Süresinde Almakta Oldukları Karışım İnsülin ve Bolus/Bazal İnsülin Türlerine Göre Karşılaştırılması	65
4.1.12. T1DM Tanısı ile İzlenen Bolus/Bazal İnsülin Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Bolus/Bazal Oranlarının Karşılaştırılması	66
4.1.13 T1DM Tanısı Alan Hasta Gruplarının Tanı Anında ve İzlem Süresinde HbA _{1c} (%) Düzeyleri	67
4.1.14. T1DM Tanısı ile İzlenen Hasta Gruplarının Remisyon Durumları	68

4.1.15. T1DM Tanısı ile İzlenen Hasta Gruplarının Antropometrik Ölçümlerinin Tanı Anında ve Birinci Yıl İzlemde Değerlendirilmesi	69
4.1.16. T1DM Tanısı ile İzlenen Olgu Gruplarının Tanı anında ve Bir Yıllık İzlemde Otoimmünite Durumlarının ve Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi	70
4.1.17. T1DM Tanısı ile İzlenen Olgu Gruplarının Bir Yıllık İzlemde Yatış Gerektiren DKA, Hipoglisemi ve Kan Şekeri Düzenlemesi Durumları	73
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇLAR	84
7. KAYNAKLAR	92

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	: Amerikan Diyabet Topluluğu
Akr.	: Akrabaları
Ark.	: Arkadaşları
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGA	: Anti-Gliadin Antikor
AGE	: Akut Gastroenterit
Anti-GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru
Anti-TG	: Tiroglobulin Antikoru
Anti-TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
Asye	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
Bun	: Kan Üre Nitrojeni
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD	: Cluster of Differentiation
DIDMOAD	: Diabetes İnsipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi ve Sağırılık (Deafness) ile Seyreden Sendrom
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
dTG	: Doku Transglutaminazı
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EMA	: Anti-Endomisyum Antikor
EURODIAB	: Avrupa Diyabet Çalışma Grubu
ESPHAGAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğu
Fox P3+ T	: Forkhead Box P3
Hba1c	: Glikolize Hemoglobin
HCO3	: Bikarbonat
HHS	: Hiperozmolar Hiperglisemik Sendrom
HLA	: İnsan Lökosit Antijen
IA-2A	: Anti Tirozin Fosfataz Antikoru
IAA	: İnsülin Otoantikoru

ICA	: Adacık Hücre Sitoplazmik Antikorları
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflaması
ISPAD	: Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabet Topluluğu
Ig A	: İmmünglobulin A
İv	: İntravenöz
İye	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KIR	: Kromozom 19 Üzerindeki Öldürücü İmmünoglobulin Benzeri Reseptör
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MODY1-6	: Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet Formları 1-6 (Maturity Onset Diabetes Of The Young 1-6)
MR	: Manyetik Rezonans
NK	: Natural Killer
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
Pco2	: Parsiyel Karbondioksit
Ph	: Power of Hydrogen
RIA	: Radioimmunassay
Sc	: Subkutan
SDS	: Standart Deviasyon (Sapma) Skoru
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
St4	: Serbest Tiroksin
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
Üsye	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VA	: Vücut Ağırlığı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
ZnT8	: Çinko İçeren Taşıyıcı Protein-8
dl	: (Desilitre)
dk	: (Dakika)
gr	: (Gram)

IU	: Uluslararası (Ünite)
kg	: (Kilogram)
L	: (Litre)
mg	: (Miligram)
mm³	: (Milimetreküp)
mEq	: (Miliekivalan)
ml	: (Mililitre)
m²	: (Metrekare)
mmol	: (Milimol)
sa	: (Saat)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Diyagramı	42

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. T1DM'de Saptanan Otoantikorlar	7
2.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	12
2.3. DKA'da Sıvı ve Elektrolit Kayıpları ile Normal Çocuklarda İdame Miktarları	16
2.4. İnsülin Türleri, Etki Başlangıcı ve Etki Süreleri	21
2.5. T1DM'li Çocuklarda Glisemik Hedefler	23
2.6. T1DM'nin Komplikasyonları	24
4.1. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Yaş ve Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması	51
4.2. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstündeki Hastaların Başka Merkeze Başvuru Sayılarının Karşılaştırılması	52
4.3. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvuru Şikayetlerinin Karşılaştırılması	54
4.4. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvuru Şikayet Sürelerinin Karşılaştırılması	55
4.5. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Doğum Ağırlıkları Açısından Karşılaştırılması	55
4.6. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların C/S ile Doğum ve YD Döneminde Yatış Öyküleri Açısından Karşılaştırılması	56
4.7. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastalarda Eşlik Eden Hastalıkların Karşılaştırılması	56
4.8. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Akrabalık Durumlarının Karşılaştırılması	57
4.9. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Aile ve Yakın Akrabalarında Diyabet (T1DM,T2DM) Öykülerinin Karşılaştırılması	58
4.10. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvuruda Kilo Kaybı Yüzdelerinin Karşılaştırılması	58
4.11. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvurudaki Enfeksiyon Tiplerinin Karşılaştırılması	59

- 4.12.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvuru Anında Serum Glukoz, Na, Düzeltilmiş Na, Ca, P, Bun, Ürik Asit, K, pH, HCO₃, PCo₂, Anyon Gap, Osmolarite Düzeylerinin Karşılaştırıl. 60
- 4.13.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvuru Anında Bakılan C-peptid, İnsülin Değerinin Karşılaştırılması 61
- 4.14.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tanıda Hiperglisemi ve Diyabetik Ketoz ve DKA Dağılımlarını Karşılaştırılması 61
- 4.15.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tanıda DKA Şiddetinin Karşılaştırılması 61
- 4.16.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Hastane ve YB'da Yatış Sürelerinin Karşılaştırılması 63
- 4.17.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Taburculuk/İlk Bir Ay İçinde, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12. ayda Kullanılan İnsülin Miktarlarının Karşılaştırılması 64
- 4.18.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Bir Yıllık İzlemde Karışım İnsülin ve Bolus/Bazal Türünde İnsülin Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması 66
- 4.19.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Aldıkları İnsülinde Bolus/Bazal Oran Değerlerinin Karşılaştırılması 67
- 4.20.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tanı, 3.ay, 6.ay 9.ay ve 12.aydaki Hba_{1c} (%) Düzeyleri Karşılaştırması 67
- 4.21.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Bir Yıllık İzlemde Remisyon Durumlarının Karşılaştırılması 69
- 4.22.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tanı Anında Ve Birinci Yıl İzlemde VA (SDS)'nin Karşılaştırılması 69
- 4.23.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Diyabet Otoantikor Pozitiflik Durumlarının Karşılaştırılması 70
- 4.24.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Diyabet Otoantikor Düzeylerinin Karşılaştırılması 71
- 4.25.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi 72

- 4.26.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Otoimmün Tiroidit, Çölyak Hastalığı Görülme Durumlarının Karşılaştırılması 73
- 4.27.** 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Bir Yıllık İzlem Süresince Yatış Gerektiren Durumlarının Karşılaştırılması 73

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik	Sayfa
4.1. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvurdukları Mevsimlere Göre Dağılımı	52
4.2. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Bir Yıllık İzlemde kg Başına Aldıkları İnsülin Dozlarının İzlemde Bir Yıl İçindeki Seyrinin Karşılaştırılması	65
4.3. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların HbA _{1c} (%) Düzeylerinin Bir Yıllık İzlemde Karşılaştırılması	68
4.4. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tanıda ve Birinci Yıl İzlemde VA (SDS)'nin Karşılaştırılması	70

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) pankreatik β hücrelerinin yıkımı sonucu insülinin eksikliği veya mutlak yokluğu ile karakterize, ekzojen insüline bağımlı çocukluk çağının sık görülen kronik seyirli bir hastalıdır (1). T1DM'de genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmün bir süreç içinde pankreasın adacık hücrelerinde ilerleyici hasarlanma oluşur. Tüm T1DM olgularının %90'ının 18 yaş altında olması nedeniyle ön planda çocukları etkilemektedir (2).

Tüm dünyada yaklaşık 497,100 çocuğun T1DM ile yaşadığı ve her yıl 15 yaş altı 79,100 çocukta T1DM geliştiği tahmin edilmektedir (3). Amerika ve Karayipler bölgesinde T1DM çocuk sayısının 108,600 olduğu ve yılda 16,700 çocukta T1DM geliştiği öngörülmektedir. Dünyada en fazla T1DM'li çocuğun yaşadığı bölge Avrupa'dır. Bu bölgede yaklaşık 129,300 T1DM'li çocuk vardır ve yılda 20,000 çocuğa T1DM tanısı konulmaktadır. T1DM özellikle Kuzey Avrupa'da İskandinav ülkelerinde ve Güney Avrupa'da Sardunya'da hızla artmaktadır (4).

Türkiye'de 18 yaş altı çocuklarda ilk ulusal T1DM araştırması Yeşilkaya ve arkadaşları (ark.) (5) tarafından 2016 yılında yapılmış olup, çalışmada prevalans 0,75/1000, insidans 10,8/100,000 belirlenmiştir. Tanı anında hastaların %39,8'nin 10-14 yaş, %35,7'sinin 15-18 yaş, %19,1'nin 5-9 yaş, %5,4'ünün 0-4 yaş arasında olduğu raporlanmıştır.

T1DM insidansı yaşa, ırka, coğrafik bölgeye, aynı topluluktaki farklı etnik özelliklere ve mevsime göre değişiklik gösterebilmektedir. Çocuklarda her yaşta görülebilmekle beraber okula başlangıç ve enfeksiyöz ajanlarla karşılaşmanın yoğun olması nedeniyle 4-6 yaş arasında ve pubertede cinsiyet hormonları, büyüme hormonu ve emosyonel stresin fazla olması nedeniyle 10-14 yaş arasında olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir. Ancak son yıllarda literatür bulguları incelendiğinde 5 yaş altı olgularda orantısız bir artış olduğu görülmekte ve bu olgulara yönelik çalışmaların önemine dikkat çekilmektedir (6). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde T1DM hastalarıyla ilgili Kandemir ve ark. (7)

tarafından 1969-1991 yılları arasında 477 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Takip eden süreçte hastanemizde, Ardıçlı ve ark. (8) tarafından 1990-2010 ve 2000-2010 yılları arasında T1DM tanısıyla izlenen 354 olgu 2 farklı zaman dilimi karşılaştırılarak incelenmiştir. Kandemir ve ark. tarafından yapılan çalışmada T1DM ortalama tanı yaşı $9,52 \pm 3,99$ iken ilerleyen 20 yıllık sürede ortalama tanı yaşı $7,67 \pm 4,28$ 'ye inmiştir. Bu durum ülkemizde de T1DM tanı yaşının küçüldüğünü desteklemektedir.

Patterson ve ark. (9)'larının 17 Avrupa ülkesi verilerini kullanarak 1989- 2003 yılları arasında yaptıkları araştırmada 0-4 yaş, 5-9 yaş ve 10-14 yaşta yeni hasta görülme oranı sırasıyla %5,4, %4,3, %2,9 olarak saptanmış ve en yüksek oranda artış 4 yaş altı grup olgularda belirlenmiştir. 1989-2013 yılları arasında 25 yıllık izlemde 26 Avrupa merkezinde 0-4 yaş arası hem kızlarda hem de erkeklerde %3,7 oranda T1DM insidansı saptanmış 5-14 yaş arasındaki olgulara göre daha fazla oranda arttığı raporlanmıştır (10). ABD Philadelphia eyaletinde 2000-2004 yılları arasında yapılan T1DM insidansı üzerine bir çalışmada 20 yıllık bir değerlendirmede en yüksek oranda artış 0-4 yaş arası olgularda bildirilmiştir (11). İngiltere Birleşik Krallık'ta çocuklarda T1DM yıllık insidansı %3,4 oranında görülürken bu oran <5 yaş çocuklarda %6,3'e kadar çıkmıştır (12). Zhejiang ve ark.'larının Çin'de 2007-2013 yılları arasında 0-19 yaşları arasında T1DM insidansı üzerine yapılan çalışmada 5 yaş grupta %33,61 ile en büyük artış gösterilmiştir (13). Yeşilkaya ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmada en düşük insidans 0-4 yaş arası çocuklarda raporlanmıştır.

T1DM, 5 yaş üstündeki hastalara göre 5 yaş altında tanı alan çocuklarda spesifik bir hastalık niteliğine sahiptir ve klinik bulgular yaygın çocukluk hastalıklarını taklit etmektedir. Bu yaş grubunda semptomlar ve belirtiler spesifik değildir. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve polifaji gibi klasik semptomlar Diyabetik Ketoasidoz (DKA) gelişmesine kadar genellikle gözden kaçmakta ya da diğer nedenlere atfedilmektedir. Bu yaş grubundaki düşük bilişsel yetenek ve olgunlaşmamış iletişim de bu durumu kolaylaştırmaktadır. Beş yaş altı hastalar sağlık kuruluşuna başvurduğunda bu yaş grubundaki hastalığın nispeten düşük insidansı göz önüne alındığında sağlık

sunucularının olası tanılar listesinde genellikle ön planda olmamaktadır. T1DM'de klinik bulgular immünolojik bozuklukların oluşumundan sonra aylar yıllar sürebilen bir prodromal dönemi takiben ortaya çıkmakla beraber 5 yaş altı olgularda daha agresif pankreatik β hücre hasarı olması nedeniyle bu dönem daha büyük çocuklara göre çok daha kısa olarak görülmektedir. Bu durum daha büyük çocuklara göre bu hastaların DKA ile başvuru sıklığını artırmakta ve en korkulan akut komplikasyon olan Serebral Ödem'in bu yaş grubunda görüme eğilimini artırmaktadır. Beş yaş altındaki çocukların çok hareketli olması, oyun çağını içeren dönemi kapsamı, hızlı büyüme gelişme döneminde olmaları, bakımlarının tamamiyle aile sorumluluğunda olması, beslenme ve uyku alışkanlıklarının farklı olması, diğer otoimmün hastalıklara daha yatkın olmaları, insülin uygulamasını ağrı, korku vb. nedenlerle reddetme eğiliminde olmaları, remisyon dönemlerinin daha kısa olması, bilişsel yetersizlik nedeniyle hastalığı ve gereksinimlerini kavrama güçlüğü çekmeleri, gece hipoglisemisinin bu yaş grubunda sık olması, tedavide pek çok farklılıkları içermesi ve kronik komplikasyonlar açısından süreç olarak daha fazla maruziyetin olması gibi pek çok zorlukla beslenmektedir (14-24).

Beş yaş altında tanı alan T1DM hastalarının tedavisinde; daha büyük yaş gruplarına göre daha az oranda insülin gereksinimi vardır, daha sık aralıklarla beslenmeleri nedeniyle orantısız olarak daha büyük bolus insülin dozuna ihtiyaç duyarlar, düşük vücut ağırlıkları nedeniyle insülin uygulamasındaki küçük kayıplarda hedef glukoz düzeyinde çok daha büyük dalgalanmalar oluşur, insülin duyarlılıkları yüksektir, sık geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle insülin dozunun sürekli ayarlanması gerekebilmektedir (25-28).

T1DM insidansının dünya genelinde 5 yaş altında artışı, bu yaş grubundaki sorunun büyüklüğünü artırmakta ve bu yaş grubunun farklı gereksinimlerini karşılamak üzere özel hizmet sağlama konusunda büyük bir gereksinime neden olmaktadır.

Bu araştırmada amacımız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde 6 ay-18

yaş arası; ≤ 5 yaş tanı alan T1DM hastalarının, >5 yaş tanı alan olgulara göre demografik özellikler, tanıdaki klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi özellikleri, ilk bir yıllık izlemde kısmi ve tam remisyon durumları ve otoimmünite açısından karşılaştırması; böylece günümüzde 5 yaş altında T1DM'nin fenotipinin literatür bilgileri ışığında retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM), pankreastaki β hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle hasarlanmasıyla insülin eksikliği veya mutlak yokluğu sonucu hiperglisemi ile karakterize çocukluk döneminin en önemli endokrin ve metabolik hastalığıdır. Hastaların büyük kısmı (%90) β hücrelerinin otoimmün yıkımı ile oluşurken (Tip 1A), az bir kısmında (%10) β hücrelerinin idiyopatik yıkımı (Tip 1B) veya yetmezliği söz konusudur. Tip 1A DM duyarlı bireylerde pankreatik β hücrelerinin T hücre aracılı otoimmün yıkımı sonucu mutlak insülin eksikliği oluşmaktadır. Tip 1 B DM etyolojisinde immün faktörler mevcut olmayıp β hücre hasarının belirteçleri olan antikorlar negatiftir (29-31).

2.1.1. T1DM Epidemiyolojisi

T1DM görülme sıklığı farklı etnik kökenler ve coğrafi bölgeler arasında yaşa, cinsiyete, altta yatan genetik ve otoimmün faktörlere, çevresel etkilere bağlı değişkenlik göstermektedir.

Yaş ve Cinsiyet

T1DM çocukluk çağında her yaşta görülebilmekle beraber başlangıcı sıklıkla 4-6 yaş arasında okul öncesi dönemde ve 10-14 yaş arası erken puberte döneminde olmak üzere 2 yaş grubunda görülmektedir ve hastaların yaklaşık %45'i 10 yaştan önce tanı almaktadır (32-35). Otoimmün hastalıklar kız cinsiyette sık görülmekle beraber T1DM'de cinsiyet farklılığı bildirilmemektedir (36). Bununla birlikte seçilmiş toplumlarda sıklıkla erkek cinsiyette artış gözlenmektedir (37,45-46).

Coğrafi Farklılıklar

T1DM prevalansında tüm dünya genelinde bölgesel farklılıklar görülmektedir. T1DM'nin ekvatora yakın ve gelişmekte olan bölgelerde görülme sıklığı nispeten düşükken gelişmiş ülkelerde, özellikle Kuzey Avrupa ve Amerika ile bazı özel bölgelerde sıklığı çok yüksektir (1). İnsidansın en düşük olduğu ülkelerinden Japonya'da oran 2/100,000 iken dünyada en

yüksek insidansa sahip ülke olan Finlandiya'da bu oran 63/100,000'e kadar yükselmektedir (47). Avrupa diyabet merkezlerinde T1DM'de yıllık insidansı %2-5 iken bazı orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde %9'a kadar artış gözlenmektedir ve artış en fazla 5 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir. ABD'de 2001-2009 yılları arasında 20 yaş altında T1DM tanısında %21 artış saptanmıştır. İngiltere'de 0-14 yaş arası her 100,000 çocukta yaklaşık 22, Meksika'da 2000'den 2010 yılına kadar 19 yaş altında 100,000'de 3,4'den 6,2'ye artış, İspanya'da 0-14 yaş arası her 100,000 çocukta 9,5-16, Almanya'da 0-14 yaş arası her 100,000 çocukta 18, Arjantin'de 0-14 yaş arası her 100,000 çocukta 7 artış raporlanmıştır (44). Avusturalya'dan gelen veriler ise 2003 yılında T1DM'nin pik yaptığını ancak bu dönemden itibaren plato çizdiğini göstermektedir (48).

2.1.2. T1DM Etiyolojisi

Genetik Duyarlılık

T1DM'de genetik faktörler önemli oranda yer tutmasına karşın, herhangi bir mendeliyan kalıtımın tek başına rol oynamadığı ve gelişimin kompleks ve multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (1). Çoğu vakada T1DM sporadik olarak gelişmekle beraber T1DM'li bir hastanın birinci derece akrabalarında hastalığın gelişme riski normal topluma göre 15 kata kadar yükselmektedir (30). Bireylerin aile öyküsüne göre T1DM geliştirme riski incelendiğinde; aile hikayesi olmayanlarda %0,4, T1DM'li anne çocuğunda %1-4, T1DM'li baba çocuğunda %3-8, hem anne hem baba diyabet olanlarda %30'a kadar yükselen oranda, T1DM'li çocuğun ikiz olmayan kardeşinde 20 yaşına kadar %3-6 ve 60 yaşına kadar %10, T1DM'li çocuğun dizigotik ikizinde %8, monozigotik ikizinde ilk 10 yılda %30 ve 60 yaşına kadar %55 oranında görülmektedir (49-54).

HLA Genleri

T1DM'de, genetik yatkınlıktan ve koruyuculuktan sorumlu olan insan lökosit antijen (HLA) genleri 6p21 kromozomu üzerindeki major histokompatibilite kompleksi (MHC) en fazla katkıyı yapan genomik bölgedir. MHC insanda bağışıklık sisteminin fonksiyonu ile ilişkili genleri içerir. HLA

moleküllerinin başlıca görevi, yabancı proteinlerin peptit parçalarına bağlanıp T hücrelere sunmaktır. Farklı HLA moleküllerinin, pankreas spesifik otoantikörlerin farklı bir ekspresyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. HLA bölgesindeki genetik varyasyon T1DM riskinin %40-50'sini açıklayabilir. T1DM'de en yüksek riskli genotip HLA-DQB1*0201-DQA1*05/DQB1*0302-DQA1*03 olup insülitis lezyonu bu genotipleri taşıyan olgularda diğer genotipteki çocuklara göre 10 kat daha sık gözlenmektedir. DQA1*0201, DQB1*0303 ve DRB1*1401 ise T1DM'den koruyucu genlerdir (1,29,55).

Otoimmünite

Genetik ve çevresel faktörler, pankreasın adacık hücrelerine karşı otoimmün sürecin başlamasında tetikleyici etkide bulunurlar. Otoimmün sürece bağlı olarak pankreasın adacık hücrelerine yavaş progresyonlu yıkım ile birlikte insülin sekresyonu azalmaktadır. Pankrestaki β hücrelerinin %90'ının hasarlanması durumunda diyabetin klinik bulguları başlamaktadır. 10 yaşından önce tanı alan çocukların çoğunda, ilk otoimmünite belirtileri 2 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (1). T1DM gelişiminde rol oynayan antikörler Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. T1DM'de Saptanan Otoantikörler (1,29,43)

Adacık Hücre Sitoplazmik Antikörleri (ICA)
Glutamik Asit Dekorbokasilaz Antikörleri (Anti-GAD)
İnsülin Otoantikörleri (IAA)
İnsülinoma ile İlişkili Otoantikörler (Alfa ve Beta/IA-2 Ve IA-2 Beta)
Adacık Beta Hücrelerinin Çinko Taşıyıcısına Karşı Gelişen Otoantikör (ZnT8)

Adacık Sitoplazmik Hücre Antikörü: Bir hastada ICA'nın yüksek olması β hücresinin mevcut olduğunu ancak hasarlanmanın devam ettiğini gösterir, bu nedenle tanıda yüksek oranda pozitiflik mevcuttur, zamanla doku kaybının azalmasına bağlı olarak pozitiflik azalır.

Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru merkezi sinir sisteminde, testis, over, adrenal bez ve pankreasın adacık hücrelerinde sentezlenir. Diğer otoantijenlerin aksine GAD'ın hücrel ve humoral immüniteyi uyararak etyolojik faktör olarak etki ettiği saptanmıştır (56-57).

Anti-İnsülin Antikorları: Pankreasın β hücresine spesifiktir ancak endojen veya ekzojen insüline karşı gelişen antikor olup olmadığı ayrımı yapılamaz, düzeyi negatif olsa da tedavi başladıktan sonra pozitif olur.

İnsülinoma ile İlişkili Otoantikorlar: IA-2 antikorları nöroendokrin proteine karşı gelişir. Genellikle Anti-İnsülin ve Anti-GAD'dan sonra ortaya çıkar, bu antikorların da diyabette ilerleme ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çinko Taşıyıcısı ZnT8'e Karşı Gelişen Otoantikorlar: Adacık hücresinde bulunan katyon taşıyıcısı görevinde bir transmembran antijendir.

Tek antikor pozitifliğinde T1DM geliştirme riski düşük iken, iki antikor pozitifliğinde orta risk, ikiden fazla antikor pozitifliğinde yüksek risk söz konusudur (57). Yeni tanı alan Tip 1 DM'li hastalarda pozitif saptanma oranı Anti-GAD antikoru için %60-80, İCA için %70-80, İAA için %35-60'tır (58). Antikor negatif olan hastaların %26'sında ZnT8 antikor pozitifliği saptanmaktadır (43).

Çevresel Faktörler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde otoimmünitenin tetiklenmesinde çevresel faktörler rol oynamaktadır (59). Düşük insidansın görüldüğü bir ülkeden daha yüksek insidansın görüldüğü bölgeye göç eden toplulukların T1DM geliştirme riskinin artması, çevresel faktörlerin T1DM etyolojinde önemli rolü olduğunu desteklemektedir (43). Sonbahar ve kış aylarında T1DM daha sık saptanmaktadır. Mevsimsel farklılıklarda virüslerin etkili olduğu, sitolitik etkiyle veya otoimmüniteyi tetikleyerek β hücre hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Kızamık, kabakulak, viral hepatit ve koksaki B4 ve sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonlarının T1DM'ye yol açabileceği gösterilmiştir (60). Bugün için diyabet ve viral enfeksiyon ilişkisi en iyi bilinen konjenital rubella enfeksiyonudur. Konjenital rubella enfeksiyonu geçiren olguların %12-20'sinde 5-21 yıl sonra T1DM geliştiği ve %40'ının takiplerinde

Oral Glukoz Tolerans Testleri'nin bozulduğu gösterilmiştir (61). Son dnemelerde gastrointestinal mikrobiota üzerine yapılan insan çalışmalarında T1DM'li hastaların bağırsak mikrobiyal çeşitliliğinde ve butirat ürünlerinde sağlıklı kontrollere göre azalma saptanmıştır. Butirat, kısa zincirli bir yağ asididir ve msin üretimini arttırma etkisi ile doğrudan veya dolaylı olarak antiinflamatuvar etki gösterir ve bağırsak epitelinin korunmasında rol oynar (1). T1DM insidansının artışında etyolojide hijyen hipotezi de suçlanmıştır. Hijyen hipotezi; aşırı korunarak en iyi hijyen koşullarında yetiştirilen bireylerin otoimmün ilişkili hastalıkları geliştirme riskinin yüksek olduğu öngörüsü olup çocukların daha az hijyenik koşullarda yetiştirilmesinin erken dönemde doğal bağışıklığı uyararak T1DM gibi otoimmün hastalıkların azalmasına neden olacağı düşünülmektedir (62). Toksik etkenler, beslenme alışkanlıkları, nitrit ve nitratların aşırı tüketimi, anne sütü ile beslenmenin azalması T1DM gelişiminde rol oynayabilir (42).

2.1.3. T1DM Evreleri

T1DM, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler etkisiyle pankreatik β hücrelerinin hasarı ile giden otoimmün bir süreçtir. Adacık hücre otoimmünitesinin çok erken ortaya çıktığı hatta doğumdan önce geliştiği düşünülmektedir. İki veya daha fazla adacık antikorun varlığı ile normoglisemi yıllarca sretilirken pankreasın adacık hücrelerine ilerleyici otoimmün saldırı β hücrelerinin yıkımına ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olur. β hücrelerinin hasarlanması ile birlikte glisemik bozukluk oluşur ve presemptomatik evreye girilir. Oluşan metabolik değişiklikler temelde insülin eksikliğine bağlı olmakla beraber insülin karşıtı hormonlar da hipergliseminin ön planda olduğu metabolik dekompanasyon gelişimine katkıda bulunur. Semptomatik hastalığın başlangıcı ise haftalar, nadiren aylar sürerken oldukça kısa da olabilir. Total diyabet dönemi insülin tedavisinin mutlaka olarak uygulanması gerektiği ve uygulanmadığı takdirde DKA ve komanın kaçınılmaz olarak görüldüğü evredir ve bu evre hayat boyu devam eder. Bu ilerlemede antikorların varlığı önemli bir yer tutar. T1DM tanısı aldıktan sonra 6 ay içinde pankreatik adacık hücrelerinin lenfositik infiltrasyon

ile yıkımı sonucu insülitis olarak adlandırılan histopatolojik durum oluşur. T1DM'li çocukların birçoğunda tanıdan kısa bir süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. T1DM'de balayı dönemi olarak adlandırılan bu remisyon dönemi ekzojen insülin kullanımıyla pankreasta rezidüel β hücrelerin kısmi iyileşmesine bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzelmesidir. Remisyon, genellikle başlangıçtan itibaren haftalar içinde içinde başlarken 6-12 aya kadar sürebilir. Komplikasyonların gelişimi ise altta yatan genetik ve otoimmün bozukluğa, metabolik kontrole ve hastanın maruz kaldığı sürecin büyüklüğü gibi faktörlere bağlı olmak üzere oldukça değişkendir (1,43,63).

2.1.4. T1DM Patofizyoloji

İnsülinin en önemli görevi, hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak ve fazla enerji kaynaklarının depolanmasını sağlamaktır. İnsülin sekresyonu besinlerin gıdalarla alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altındadır. Açlıkta insülin seviyesi azalır ve depolanan enerji mobilize edilir. Toklukta insülin seviyesi artarak glukozun hücre içine alınır ve depolanır. Normal metabolik kontrolün sağlanması için insülinin normal bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir. T1DM'de pankreasın ilerleyici β hasarına bağlı olarak insülin üretiminde kayıp olur, yağ ve kas dokusu glukozu enerji kaynağı olarak kullanamaz veya depolayamaz bunun sonucunda ise hiperglisemi gelişir. İnsülinopeni gelişen olgularda karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenez artarak kan glukozu daha da artar. Gelişen hiperglisemi renal eşiği aştığında (>180 mg/dl) glukozüriye bağlı olarak osmotik diürez başlar, dehidratasyon ve elektrolit bozukluğu gelişir. Dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği strese neden olarak insülin karşıtı hormonların (kortizol, glukagon, epinefrin ve büyüme hormonu) artışına neden olur. İnsülin eksikliği ve karşıt düzenleyici hormonların plazmadaki yüksek düzeylerinin kombinasyonu lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum kolesterol, lipid, trigliserid ve serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı sonucunda artan serbest yağ asitleri periferik glukozun

kullanılamamasına ve keton cisimlerinin artmasına yol açar. Ketonların artması periferik kapasitenin aşılması ve renal atılım eşiğinin üzerine çıkması durumunda ketoasidoz gelişir (55,64-65).

2.1.5. T1DM Klinik Belirti ve Bulguları (1,42-43,47)

T1DM'nin klinik bulguları aşağıda belirtildiği üzere;

- Yeni başlamış enürezis, nokturi, poliüri, polidipsi, polifaji
- Kilo kaybı veya kilo alımının durması
- Halsizlik, yorgunluk
- Tekrarlayan cilt enfeksiyonları
- Vajinal kandidiyazis
- Orta-ağır dehidratasyon, ağız kuruluğu, ağızda keton kokusu
- Karın ağrısı, bulantı, kusma
- Kussmaul solunum (sık ve derin solunum)
- Bilinç değişikliği, hipotansiyon, Şok şeklinde olabilirken belirti ve bulguların karışabileceği diğer hastalıklardan ayrımı yapılmalıdır. Örneğin polidipsi ve enürezis ile gelen hastada idrar yolu enfeksiyonu, psikojenik nedenler; solunum sıkıntısı ile gelen hastada pnömoni, astım; şiddetli kusma ve karın ağrısında akut batın ve gastroenterit ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

2.1.6. T1DM Tanı

Diabetes Mellitus tanısı, klinik semptomlar ve biyokimyasal parametrelere göre konulmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabet Topluluğu (ISPAD) tarafından yayınlanan tanı kriterleri kullanılır (66-67). Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (2018)

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) (En az 8 saat açlık sonrası ölçülmelidir*)

veya

Oral Glukoz Tolerans Testi sonrası 2. saatte ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). (Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği gibi 75 gr glukoz, suda çözülerek hazırlanmalıdır*)

veya

HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)**

veya

Hastada klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemik kriz varlığında, rastgele ölçülen plazma glikozu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

*Hipergliseminin yokluğu kesin olarak saptanmamışsa, test tekrar edilip sonuç doğrulanmalıdır.

**Hba1c $< 6,5\%$ altında olması çocuklarda diyabet tanısını dışlamadığı gibi, tek başına tanı koymak için yeterli değildir.

T1DM tanısı için poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi diyabetin klasik semptomlarına eşlik eden hiperglisemi (plazma glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl ve üzerinde olması) ve uzun süreli insülin tedavisine gereksinim duyulması esas alınır. Tanıda diyabet otoantikörleri bakılır. T1DM açısından otoantikörleri negatif saptanan ancak diyabetin klasik semptomları ve başvuru kliniği bulunan ve sürekli ekzojen insülin gereksinimi olan hastalar da T1DM tanısı alır. Tanıda kullanılan bir diğer kriter olan HbA_{1c}, enzimatik olmayan bir yolla glukozla bağlanan hemoglobin yüzdesi ölçümüne dayanır. Yaklaşık 10-12 haftalık kan şekeri düzeylerinin kontrolünü yansıtır. Diyabet tanılı hastalarda düzeyleri $\geq 6,5\%$ 'tur ancak duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Anormal hemoglobin değerlerinde ve kan yıkımı ile giden hastalıklarda test sonucu farklı çıkabilir (43,66).

2.1.7. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Diyabetik Ketoasidoz (DKA), insülin eksikliği veya yetersizliğinden dolayı strese karşı artmış insülin karşıtı hormonların etkisiyle hiperglisemi, ketoz ve metabolik asidozun birlikte olması durumu olup karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının her üçünün de etkilendiği T1DM'nin akut komplikasyonudur.

2.1.7.1. DKA Tanı Kriterleri (66)

DKA tanısı ve sınıflaması ISPAD 2018 referansa alınarak aşağıdaki kriterlere göre yapılmaktadır.

- Hiperglisemi (kan şekeri >11 mmol/L (≈ 200 mg/dL])
 - Venöz kan gazı pH $<7,3$ ve/veya $\text{HCO}_3^- <15$ mmol/L olması
 - Ketonemi veya ketonüri varlığı *
- *Kan β -hidroksibutirat ≥ 3 mmol/L olması (eğer ölçülmesi mümkün ise) (idrar ketonu tipik olarak ≥ 2 pozitifdir)*

2.1.7.2. DKA Sınıflaması (66)

DKA'nın sınıflaması aşağıdaki kriterlere göre yapılmaktadır.

- Hafif DKA: Venöz kan gazında pH:7,2- 7,3 veya HCO_3^- :10-15 mmol/L
- Orta DKA: Venöz kan gazında pH:7,1- 7,2 veya HCO_3^- :5-10 mmol/L
- Ağır DKA: Venöz kan gazında pH: $<7,1$ veya HCO_3^- : <5 mmol/L

2.1.7.3. DKA Klinik Belirti ve Bulguları (68-70)

DKA'nın klinik belirti ve bulguları; değişen derecelerde dehidratasyon, taşikardi, takipne, kussmaul solunumu, akut batını taklit edebilen karın ağrısı, bulantı-kusma, bulanık görme, bilinç düzeyinde progresif azalma ve komadır.

2.1.7.4. DKA Risk Faktörleri (68-69)

DKA sıklığı tanı anında ve takipli hastalarda olmak üzere aşağıdaki risk faktörlerine göre değişmektedir.

- ✓ Tanıda geç kalınması
- ✓ <5 yaş altı hastalar
- ✓ Düşük sosyoekonomik durum
- ✓ T1DM prevalansı düşük bir bölgede yaşamak
- Takipli hastalarda;*
- ✓ İnsülin atlayan çocuklar
- ✓ Metabolik kontrolü kötü olan çocuklar
- ✓ Kusmanın devam ettiği hidrasyonu sürdüremeyen gastroenterit ve enfeksiyonlar
- ✓ Yeme bozukluğu olanlar dahil, psikiyatrik bozukluğu olan çocuklar
- ✓ Zor veya dengesiz aile koşullarına sahip çocuklar (ebeveyn istismarı vb)
- ✓ Peripubertal ve adolesan kızlar
- ✓ Aşırı alkol tüketimi
- ✓ Sağlık hizmetlerine sınırlı erişimi olan çocuklar

2.1.7.5. DKA Tedavisi (1,42,43,69)

Tedavinin amaçları, vücut sıvı ve elektrolit dengesini, asidozu ve ketozisi düzeltmek, hiperosmolalite ve kan glukoz konsantrasyonunu normale döndürmek, komplikasyonlar açısından izlemek, gerekli olduğunda uygun bakımı sağlamaktır.

DKA'nın tedavisinde önemli derecede bireysel değişkenlik olduğundan hastaların tedavisinde hastaya göre yönetim uygulanmalıdır. Tedavinin zamanında ayarlanması (elektrolit içeriği ve rehidrasyon sıvılarının infüzyon hızı, insülin dozu) ve hastanın takibinin dikkatli klinik ve biyokimyasal izlemine dayandırılması gerekmektedir.

Tüm hastalar öncelikle temel ve ileri yaşam desteğine göre değerlendirilir. İlk aşama temel yaşam desteğinin ABC'si ile başlar. Solunum ve dolaşım değerlendirilir. Dolaşım bozukluğu veya Şok'taki hastalara

oksijen verilmelidir. Tüm hastalar monitorize edilir. Damar yolu açılır, kan şekeri ölçülür. Glaskow Koma Skalası hesaplanır. Hastanın bilinç durumuna göre gerekirse nazogastrik, foley sonda takılabilir. Tüm hastalara ikinci bir periferik intravenöz (iv) kateter yerleştirilir. Laboratuvar tetkikleri (glukoz, kan gazı, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, idrar ketonu) alınır. Belirgin elektrolit anormalliklerinde, potasyum düzeyinin hızlı görülemediği dönemde EKG ile kardiyak monitorizasyon da yapılmalıdır.

Çocuklarda DKA tedavisinin yönetimi deneyimli bir merkezde yapılmalı ve yaşamsal bulguların, nörolojik durumun ve laboratuvar sonuçlarının sık aralıklarla izlenebilmesi gerekmektedir. Dehidratasyon değerlendirmesi, biliniyorsa önceki ağırlığı ile güncel ağırlığına göre hesaplanır. Sıvı açığı ISPAD 2018 önerisine göre klinik olarak hafif- orta DKA'da %5-7 ve şiddetli DKA'da %7-10 dehidratasyon olarak kabul edilmektedir.

Sıvı ve Elektrolit Tedavisi

Sıvı ve elektrolit tedavisine başlarken aşağıdaki hesaplamalar yapılır:

$$1. \text{Düzeltilmiş Na} = [\text{Ölçülen Na}] + (1,6) \times [(\text{plazma glukoz}-100)/ 100]$$

(dNa: Hastada hiperglisemi yokken olması beklenen serum Na düzeyini gösterir)

2. Anyon açığı= $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ (normal değer: 12 ± 2 mmol/L). Anyon açığı DKA'da genel olarak 20-30 mmol/L olarak bulunmakta olup eğer >35 mmol/L ise laktik asidoz açısından hasta değerlendirilmelidir.

3. Efektif osmolalite (mOsm/kg)= $[2 \times (\text{plazma Na})] + [(\text{plazma glukoz (mg/dl)} \div 18)]$ (normal: 290 ± 5 Osm/kg H₂O).

Amaç periferik dolaşımı düzeltmek, sıvı defisitini yerine koymak, elektrolit ve bikarbonat eksikliklerini yerine koymak, dehidratasyon nedeniyle bozulan glomerüler filtrasyonu düzelterek renal keton ve glukoz klirensini artırmak ve böylece uygun sıvı ve elektrolit tedavisi ile Serebral Ödem'in gelişmesinin önüne geçmektir.

Verilecek Sıvı Miktarı

Toplam sıvı miktarı=Yükleme sıvısı+İdame sıvı+Defisit sıvısı formülüyle hesaplanır. Toplam sıvı miktarı vücut yüzeyine göre belirlenir.

Başlangıç Sıvı Tedavisi (Yükleme)

Periferik dolaşımı geri yüklemek için gerektiği gibi kristaloidler kullanarak hacim genişletilir. Şok'ta olmayan hastalar için, periferik dolaşımı yeniden sağlamak için sıvı tedavisi %0,9 izotonik ile başlanılır. Genel olarak önerilen sıvı miktarı 10-20 ml/kg'dır ve 30-60 dk içinde uygulanır. Eğer doku perfüzyonu zayıfsa, başlangıçtaki sıvı bolus olarak verilir ve yeterli doku perfüzyonunu sağlamak için ikinci bir sıvı bolus gerekebilir ancak toplam 500 ml'yi geçmemelidir. Sıvı yüklemesine rağmen Hipotansif Şok'taki hastalara pozitif inotrop desteği uygulanması gerekebilir.

Tablo 2.3. DKA'da Sıvı ve Elektrolit Kayıpları ile Normal Çocuklarda İdame Miktarları

	Sıvı açığı (Ortalama kayıp/kg)	İdame
Sıvı	70 ml (30-100ml)	- ≤10 kg 100 ml/kg/gün -11-20 kg 1000 ml+50 ml/kg/gün ->20 kg 1500 ml+20 ml/kg/gün
Sodyum	6 mmol (5-13)	2-4 mmol/100ml
Potasyum	5 mmol (3-6)	2-3 mmol/100ml
Klor	4 mmol (3-9)	2-3 mmol/100ml
Fosfat	0,5-2,5 mmol	1-2 mmol/100ml

Sıvı açığının yerine konulması hesaplanan efektif osmolalite düzeyine göre ayarlanır:

- <320 mOsm/kg arasında ise sıvı defisiti 24 saatte
- 320-340 mOsm/kg arasında ise sıvı defisiti 36 saatte

->340 mOsm/kg ise 48 saatte günlük idameye eklecek şekilde ve toplam sıvı miktarı günlük idame sıvısının 1,5-2 katını geçmeyecek şekilde verilmelidir. Defisit 24 saatten uzun sürede verilecekse 24 saatten sonraki süre için hesaplanan idame sıvısı da toplam sıvıya eklenir.

İzlemde hastalar Glaskow Koma Skalası ile saatlik değerlendirilir ve kan glukozu, vital bulgular, aldığı çıkardığı takibi yapılır. 2-4 saatte bir kan gazı, elektrolitler, Bun, kreatinin ve ürik asit düzeyi bakılır.

Bikarbonat Tedavisi

Uygun sıvı replasmanı ve doku perfüzyonunun düzelmesi, böbrek fonksiyonlarını da düzelterek metabolik asidoza katkıda bulunan organik asitlerin atılmasını ve laktik asidozun düzelmesini sağlar. Diğer taraftan insülin tedavisi ketoasitlerin oluşumunu baskılayarak ve mevcut olanların metabolize olmasını sağlayarak bikarbonat rejenerasyonu ve asidozun düzelmesini sağlar. Ancak ağır asidoz varsa (kan pH \leq 6,9) ise bikarbonat infüzyonu 1-2 meq/kg'dan 1 saat süreyle verilir.

Potasyum Tedavisi

DKA'da hipergliseminin neden olduğu extrasellüler hiperosmolarite ve asidozu tamponlamak için hücre dışından hücre içine giren H⁺ iyonunun neden olduğu elektrik yükünü dengelemek için hücre içindeki potasyum H⁺-K⁺ pompası aracılığıyla hücre dışına çıkar. Hücre dışına çıkan bu potasyum, osmotik diürez, sekonder hiperaldosteronizm etkisi ve ketoanyonların atılımda potasyum iyonlarına dönüşmesi nedeniyle idrarla kaybedilir. Total vücut potasyumu azalmasına rağmen hipopotasemi görülmez. Ancak prerenal böbrek yetmezliğine neden olacak kadar ağır dehidratasyonda potasyumun klerensinin bozulmasına bağlı olarak nadiren hiperpotasemi görülebilir. Serum potasyum düzeyi 2,5-3,5 meq/L ise 40-60 meq/L, 3,5-5,5 meq/L ise 30-40 meq/L potasyum desteği verilmesi gerekir. Hasta hiperkalemik ise, idrar çıkışı görülene kadar potasyum replasman tedavisi ertelenir. İdrar çıkarımı varsa ve hasta \geq 10mL kg/sa oranında sıvı alıyorsa, 40meq/L potasyum ile başlanır. Tamamen potasyum klorür olarak potasyum verilmesi, hiperkloremik metabolik asidoz riskine katkıda bulunurken, tamamen potasyum fosfat olarak verilmesi hipokalsemi ile sonuçlanabileceği

için 20 meq/L potasyum klorür+20 meq/L potasyum fosfat olarak verilir. Potasyum replasmanı iv sıvı tedavisi boyunca devam etmelidir. Önerilen maksimum iv potasyum replasman oranı genellikle 0,5 mmol/kg/sa'tir.

Fosfor Tedavisi

DKA'da osmotik diürece bağlı fosfat kaybedilir. İnsülin tedavisi başlandıktan sonra hücre içinde fosfat düzeyi artarken plazma fosfat düzeyi daha da düşer ve tedavi gereksinimi olabilir. Fosfat tedavisiyle hipokalsemi gelişebileceği unutulmamalıdır.

İnsülin Tedavisi

İntravenöz sıvı tedavisi ile kan glukoz düzeyi bir miktar düşer, doku perfüzyonunun düzelmesi ile laktik asidoz düzelir. Ancak ketogenez, lipoliz ve glukoneogenezin baskılanarak DKA'nın düzelmesini sağlayacak asıl tedavi insülin tedavisidir. 5 yaş altındaki hastalarda 0,05 IU/kg/saat, 5 yaş üzerindeki hastalarda 0,1IU/kg/saat hızlı etkili regüler insülin infüzyonu ile tedaviye başlanılır ve izleme göre dozu artırılabilir. İnsülin ve iv sıvı tedavisi farklı damar yollarından gönderilir ve hazırlanan insülin 4 saatlik periyotlarla yenilenir. Plazma glukoz konsantrasyonunda aşırı hızlı bir düşüşü önlemek için tedavinin başında %5 glukoz iv sıvısına eklenmelidir. Plazma glikozu 250-300 mg/dl veya daha yakın bir değere düştüğünde metabolik asidozu düzeltmek için insülin infüzyonu devam ederken hipoglisemiyi önlemek için %10 hatta %12,5 dekstroz kullanılması gerekebilir.

Subkutan (sc) İnsülin Tedavisine Geçiş

Sc tedaviye geçiş için hastanın oral alımı tolere edebilecek durumda olması, vital bulgularının stabil olması, DKA düzelme ölçütleri (glukoz <200 mg/dl, serum pH>7,3 ve bikarbonat düzeyi >15 mmol/L olması)'nin sağlanmış olması gerekir. Rebound hiperglisemiyi önlemek için ilk sc enjeksiyonu, insülin infüzyonunu durdurmadan önce hızlı etkili insülin ile 15-30 dk önce verilmelidir. Sc insülinin rejimi, dozu ve tipi yerel tercihlere ve koşullara göre uygun olmalıdır. Yeni tanı olgulara 1-2 IU/kg/gün regüler insülin olarak daha önceden tanı T1DM hastalarında mevcut dozlarıyla başlanır. Birkaç gün bu şekilde hastanın kan şekerini normal sınırlarda tutacak günlük insülin ihtiyacı belirlendikten sonra uzun süreli insülin tedavisine geçilir.

2.1.7.6. DKA'da Tedavi Komplikasyonları

DKA'da uygun ve zamanında yapılan tedaviye rağmen komplikasyon gelişme riski mevcuttur, tanı ve geç kalınırsa bu risk daha da artar. Serebral Ödem, hipoglisemi, yetersiz sıvı verilmesine bağlı hipovolemi ve böbrek yetmezliği hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi ve hiperkloremik metabolik asidoz görülebilir.

Serebral Ödem

DKA'ya bağlı mortalitenin en sık sebebidir. DKA nedeniyle mortalite sıklığı %0,5-0,9, mortalite hızı da %21-24 olarak bildirilmektedir.

Belirtileri ve semptomları:

- DKA tedavisine başladıktan sonra baş ağrısı veya tedaviye başlamadan önce mevcut olan baş ağrısının şiddetlenmesi
- Nörolojik durumdaki (irritabilite, konfüzyon, uyandırılmama) değişiklik
- Spesifik nörolojik belirtiler (örneğin, kranial sinir felçleri, papil ödem)
- Cushing Triadı (Kan basıncında artış, bradikardi, solunum depresyonu)
- Oksijen saturasyonunda azalma

Serebral Ödem için çoklu risk faktörü olan hastalarda (yüksek serum üre azot konsantrasyonu, şiddetli asidoz, ağır hipokapni, serum sodyum konsantrasyonunda hızlı artış), yatak başında dozu hesaplanmış mannitol veya hipertonic salin bulundurulmalıdır. Nörolojik durum akut bir şekilde kötüleşirse, hiperosmolar sıvı tedavisi hemen verilmelidir (70-71).

Serebral Ödem Tedavisi

Sıvı infüzyon hızı 1/3 oranında azaltılarak baş yükseltilir. Mannitol 0,5-1gr/kg (iv) 15 dk'da verilir, tedaviye cevap alınamazsa tekrar edilebilir. Mannitole alternatif olarak %3 NaCl 2,5-5 ml/kg dozunda 15 dk'da infüzyonla verilebilir (72-73).

2.1.8. T1DM Tedavisi

T1DM'lu hastaların tedavisinde amaç akut ve ileri yaşlarda oluşabilecek komplikasyonlardan korunmalarını sağlamak, böylece hastanın sağlıklı bir hayat sürerek yaşam kalitelerini artırmaktır. İyi metabolik kontrol

çok önemlidir. T1DM'li çocukta uygun tedavi ile iyi bir metabolik kontrol sağlanmasındaki amaçlar:

1. Poliüri, polidipsi ve polifajinin önlenmesi
2. DKA'nın ve hipogliseminin önlenmesi
3. Normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıyla birlikte obezitenin önlenmesi
4. Psikolojik sorunların ve diyabet komplikasyonlarının önlenmesi (29).

Günümüzde rekombinan DNA teknolojisi ile elde edilen insan kaynaklı insülin kullanılmaktadır. Tedavide amaç insülinin fizyolojik salınımını taklit eden insülin hormonunun dışardan verilip kan şekerinin düzenlenmesini sağlamaktır. Dünyada şu an için T1DM tedavisinde kabul edilmiş evrensel bir insülin tedavi rejimi yoktur. T1DM'li hastanın insülin tedavisi, hastaya ve aile düzenine göre bireyselleştirilmelidir (43). Sağlıklı bireylerde açlık durumunda genellikle bazal salgılanan insüline ek olarak yemek sonrası gastrointestinal sistemden emilen glukoz artışını dengelemek için artmış insülin salgısı olur. Bu nedenle fizyolojik insülin salınımını sağlamak için de çoklu doz ya da sürekli subkutan insülin infuzyonu (insülin pompası) kullanılmaktadır. Günlük gereksinim prepubertal dönemde 0,7-1 IU/kg/gün, pubertal dönemde 1-1,2 IU/kg/gün ve postpubertal dönemde 0,7-1 IU/kg/gün olmak üzere yaşamın farklı dönemlerinde değişiklik göstermektedir (42). Tablo 2.4'de İnsülin türleri, etki başlangıcı ve etki süresi belirtilmiştir.

Tablo 2.4. İnsülin Türleri, Etki Başlangıcı ve Etki Süreleri (74)

İnsülin tipleri	Etkinin başlama süresi (saat)	Maksimum etki (saat)	Etki süresi (saat)
Ultra Hızlı Etkili Analog	0,1-0,2	1-3	3-5
Hızlı Etkili Analog (Aspart, Glulisin ve Lispro)	0,15-0,35	1-3	3-5
Regüler (Kısa Etkili)	0,5-1	2-4	5-8
Orta Etkililer -NPH	2-4	4-12	12-24
Uzun Etkililer -Glarjin	2-4	8-12	22-24
-Detemir	1-2	4-7	20-24

İnsülinler etki sürelerine göre ultra hızlı etkili analog, hızlı etkili insülin analogları (lispro, aspart, glulisin), kısa etkili insülin (regüler), orta etkili insülin (nötral protamin hagedorn (NPH)), uzun etkili insülin analogları (insülin glarjin, insülin detemir) olmak üzere gruplandırılmaktadır. Hızlı etkili insülin analogları (lispro, aspart, glulizin) ve kısa etkili insülinler (regüler) yemek öncesi (hızlı etkililer yemekten hemen önce, kısa etkililer yemekten 20-30 dk önce) uygulanmalıdır. Bu insülinler sürekli infüzyon şeklinde, infüzyon pompası ile de kullanılabilir. NPH insülin regüler insüline protamin eklenmesi ile oluşur ve genellikle günde iki veya üç defa uygulanır. Uzun etkili insülinler (insülin glarjin ve detemir) pankreastan salınan bazal insülin salınımına benzerlik gösterip pik etkisi yoktur. Daha düzenli bir kan şekeri regülasyonuna olanak tanır. İnsülinin emilimine enjeksiyon yapılma yeri, derinliği, insülin tipi, dozu, derinin ıssı, egzersiz, lipohipertrofi veya atrofi etki eder (43).

2.1.9. T1DM’de Remisyon

Balayı fazı olarak da adlandırılan parsiyel remisyon fazı yeni tanı alan T1DM hastalarında insülin tedavisinin başlamasından kısa bir süre sonra ekzojen insülin gereksiniminin azaldığı dönemdir. Prevelansı %30-80 oranında değişmekle beraber insülin tedavisi ile muhtemelen uygun

immunomodulator koşullarda adacık hücre rejenerasyonundaki girişimi yansıtmaktadır. İSPAD 2018 klavuzunda parsiyel remisyon insülin gereksiniminin $<0,5$ IU/kg/gün ve $HbA_{1c} <7$ olması olarak kabul edilmiştir (75). Tam remisyon insülin ihtiyacının hiç olmaması olarak tanımlanmıştır ve çok az hastada görölmektedir. B hücrelerinin fonksiyonunun kısmi iyileşmesine bağlı olarak remisyon süre ve sıklığını etkileyen bazı klinik ve metabolik faktörler bulunmuştur. Bu faktörler tanı yaşı, cinsiyet, pubertal evre, vücut kitle indeksi (VKİ), tanı öncesi semptomların süresi, tanıda mevcut olan ketoasidoz, diyabetle ilişkili otoantikör pozitif profil ve HLA yapısıdır. Bu evrenin süresi haftalardan yıllara kadar değişmekle birlikte ortalama 7 ay sürmektedir ve bu süre genellikle 5 yaşından sonra tanı alanlarda daha uzundur. Orta-şiddetli DKA ile tanı alan çocukların parsiyel remisyon evresine girme olasılıkları daha düşüktür ve balayı evresi daha kısadır. 2 yaşından küçük çocuklarda kısmi remisyon ise nadirdir, bu durum β hücrelerinin daha progresif ve hızlı bir şekilde hasarlandığını ve tanı anında daha az insülin sekresyonu olduğunu göstermektedir (76). T1DM'de parsiyel remisyonunun altında yatan patojenik mekanizmalar yeterince açıklanmamıştır. Yakın tarihli bir çalışmada, bu parsiyel remisyon evresinde olan T1DM hastalarının dolaşımında TGF- β 'nin azalmış, T,B ve NK hücrelerinin ise artmış olduğu görölmüştür. Bu evrede immünolojik parameterelerde anlamlı değişiklikler olduğu ifade edilmiştir (77).

2.1.10. T1DM İzlemi

ISPAD klavuzlarında 2018 yılı itibariyle tüm yaş gruplarındaki çocuklarda hipoglisemi olmaksızın düzeyinin $HbA_{1c} <7$ olması, ADA klavuzlarında ise $<7,5$ olması hedeflenmiştir.

Tablo 2.5. T1DM'li Çocuklarda Glisemik Hedefler (78).

	ISPAD hedefleri	ADA hedefleri
Yemek öncesi	70-130 mg/dl	90-130mg/dl
Yemek sonrası	90-180 mg/dl	
Yatmadan önce	80-140 mg/dl	90-150mg/dl

2.1.11. T1DM'de Beslenme

Günümüzde T1DM'li tüm çocuklara, yaşına ve bireysel gereksinimlerine uygun dengeli beslenme ve tükettiği karbonhidrat miktarına uygun insülin uygulaması eğitimi verilmektedir. Karbonhidrat sayımı, daha iyi glisemi kontrolü sağlamak için öğünde tüketilecek olan KH miktarının ayarlanmasına, tüketilecek KH miktarına uygun insülin doz ayarı yapılmasına veya öğün öncesi kan glukoz düzeyine göre insülin dozunun ayarlanmasına olanak sağlayan bir öğün planlama yöntemidir. Bu yöntem ile diyabetli bireyler tükettikleri KH miktarının veya KH içeren bir besinin tüketilen miktarının kan glukoz düzeylerine etkisini öğrenir, yaşantılarındaki günlük değişikliklere göre öğün planı yapma becerisi kazanırlar (2).

2.1.12. T1DM'de Egzersiz

Egzersiz kan glukozunu düşürücü ve insülin etkisini artırıcı özelliği nedeni ile T1DM tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturur. Yapılan aktivitenin süresi, yoğunluğu, sıklığı, tipi bu verilen fizyolojik cevapta değişkenliklere yol açarak hipoglisemi riskini artırabilir. Diyabetlilerde normal insanlardaki gibi egzersiz sırasında insülin seviyelerinde kendiliğinden azalma olmadığından verilecek insülin miktarının ayarlanması gerekir. Yüksek enerjili egzersiz tehlike potansiyeline sahip olabilir (76).

2.1.13. T1DM'nin Akut ve Kronik Komplikasyonları (1,42,43)

Tablo 2.6. T1DM'nin Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar	Subakut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • Diyabetik Ketoasidoz • Hipoglisemi • Serebral Ödem • İnsülin Alerjisi • Enfeksiyonlara Yatkınlık • Serebral Tromboz • ARDS 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteopeni, Eklem Hareket Kısıtlılığı • Pubertal Gelişim ve Menstruasyon Bozukluğu • Hiperlipidemi • Emosyonel Bozukluk • Büyüme Geriliği • Lipodistrofi 	<p>A-Mikrovasküler Komplikasyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinopati • Nefropati • Nöropati <p>B-Makrovasküler Komplikasyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koroner Kalp Hastalığı • Serebrovasküler Hastalık • Hipertansiyon

2.1.14. T1DM'de Hipoglisemi

Hipoglisemi kan glukozunun 70 mg/dL'in altına düşmesi, şiddetli hipoglisemi ise bilişsel bozuklukla beraber kan glukozunun ≤ 50 mg/dL olması olarak tanımlanmaktadır (76). Genellikle insülin enjeksiyon hataları, beslenme ya da egzersizle ilgili düzensizlik nedeniyle oluşur. Diyabetik hastalarda en sık görülen akut komplikasyondur. Başlıca semptom ve bulguları titreme, soğuk terleme, çarpıntı, halsizlik, baş ağrısı, sıkıntı hissi, davranış değişikliği, irritabilite, görmede bozulma, konsantrasyon bozukluğu ve konvülsiyondur. Hipoglisemi tedavisinde hasta ağızdan alabiliyorsa 5-20 gr (miktar yaşa ve vücut ağırlığına göre değişir) karbonhidrat verilmelidir. Bu amaçla basit şeker içeren meyve suyu, limonata veya çay şekeri gibi gıdalar seçilmelidir (43). Hasta kusuyor veya bilinç bulanıklığı varsa glukagon 20 kg altındaki çocuklarda 0,02-0,03 mg/kg veya 0,5 mg, 20 kg üzerindeki çocuklarda 1mg subkutan veya intramusküler uygulanır. Hastanede ise 0,2 gr/kg iv bolus %10'luk glukoz verilir ve ağızdan alım düzeline kadar glukoz infüzyonu devam edilmelidir (45).

2.1.15. T1DM ve Otoimmün Hastalıklar

T1DM ile Otoimmün Tiroid hastalığı, Addison hastalığı, Çölyak Hastalığı ve Otoimmün Gastrit, Pernisiyöz Anemi ve Vitiligonun görülme sıklığı artmıştır. Otoreaktif T hücrelerin aktivasyonu sonucu oluşan otoantikorların meydana getirdiği inflamasyon, anatomik lezyonlar ve işlevsel değişiklikler sonucu oluşmaktadır ve tüm otoimmün hastalıklarda ortak bir özelliktir. Otoimmün hastalıkların kümelenmesi, HLA kompleksi içindeki genlerle de ilgilidir ve yaşa, farklı coğrafik bölgelere göre oranları değişmektedir (79-80).

Otoimmün Tiroidit

Kronik Lenfositik Tiroidit veya Hashimoto Tiroidit olarak da bilinen Otoimmün Tiroidit, iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde çocuk ve ergenlerde guatr ve kazanılmış hipotiroidinin en sık nedenidir. Hücresel ve humoral immün yanıt rol alır, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ve apoptozuna bağlı hücre ölümü ile sonuçlanır. T1DM'de en sık görülen otoimmün hastalık Otoimmün Tiroidit olup, dünya genelinde tiroid antikorlarının pozitiflik prevalansı %7-50 arasında değişmektedir ve genel popülasyona (%1-4) göre belirgin daha yüksektir (81). Yaş ve diyabet süresi ile doğru orantılı olarak görülme sıklığı artmaktadır. Klinik genel olarak silik olsa da tiromegali, büyüme hızında yavaşlama, hipoglisemi sıklığında artış ve Hipotiroidizm'e özgü bulgular görülebilir.

Çölyak Hastalığı (ÇH)

T1DM'li hastaların %5'i ince barsak biyopsisi ile doğrulanan Çölyak Hastalığı (ÇH) geliştirir. T1DM'li hastalar ÇH'nin klasik semptomları olan karın ağrısı, dispepsi ve diyareden ziyade demir eksikliği anemisi, gecikmiş puberte, açıklanamayan hipoglisemi, Dermatitis Herpatiformis gibi gastrointestinal sistem dışı bulgularla gelebilirse de sıklıkla da asemptomatiktir (43). ÇH tanısında tarama amacıyla Anti-Gliadin Antikorlar (AG Ig A ve Ig G), Anti-Doku Transglutaminaz Antikorlar (dTG Ig A ve G), Anti-Endomisyum (EMA) antikorları kullanılmaktadır. Bu testlerle bağırsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı oluşmuş antikorlar araştırılmaktadır. Tarama amacıyla sıklıkla IgA ve IgG yapısındaki Anti-Gliadin Antikorlar (AGA) kullanılır. Hastalığın tanısında

ve izleminde IgA yapısındaki Anti-Doku Transglutaminaz (dTG) ve Anti-Endomisyum (EMA) otoantikörleri kullanılır. Bu iki test birbirleriyle iyi uyum gösteren, yüksek güvenilirliğe sahip testlerdir. ÇH tanısı konulurken Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğunun (ESPGHAN) önerileri uygulanır. ÇH tanısında pozitif seroloji veya kuvvetli klinik şüphe olanlara ince bağırsak biyopsisi yapılır. Serolojik testlerde 10 kat ve üzerinde pozitiflik olan, histopatolojik skoru en az Marsh Tip 2 ve üzerinde olanlar olgular ÇH tanısı alır ve tedavide glutenden fakir diyet verilir (82-84).

2.2. 5 Yaş Altında Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

Beş yaş altı dönem; yürümenin yeni başladığı, ateşli hastalıklara yatkınlığın yüksek olduğu, anne sütü alımı yanında ek gıda ve normal beslenme programının geliştiği, oyuna bağlı tutarsız artmış fiziksel aktivitenin olduğu, özerklik duygusunun geliştiği okul öncesi dönemi kapsamakta olup düşük bilişsel yetenek ve olgunlaşmamış iletişimi nedeniyle bakım sorumluluğu tamamiyle aileye/bakım verenlere bağlı bir süreci kapsamaktadır.

Günümüzde 5 yaş altında T1DM insidansı tüm dünya genelinde artmaktadır. Dünya genelinden gelen son veriler T1DM insidansının artışının en yüksek 0-4 yaş arasında olduğunu göstermektedir (30). T1DM hastalarının tanıda %25-30'u 5 yaşından küçüktür (22,85-88). Çok küçük çocuklarda T1DM prevalansının bu artışı endişe vericidir.

Beş yaş altı T1DM, sağlık profesyonelleri ve aileleri açısından daha büyük yaş gruplarındaki çocuklara göre multidisipliner yaklaşım gerektiren spesifik bir hastalık niteliğine sahiptir. Öncelikle bu yaş grubundaki çocuklarda tanı anında klasik diyabet belirtileri mevcut değildir. Klinik çoğunlukla çocukluk çağının yaygın görülen hastalıklarını taklit etmektedir. İkincisi, onlar için uygun bir tedavi rejimi düzenlenmesi zordur. Bu yaş grubunun hızlı büyüme -gelişme döneminde olması nedeniyle sık aralıklarla tedavinin düzenlenmesi gerekmektedir. Daha büyük yaş gruplarına görece daha düşük bir insülin dozu kullanmaları nedeniyle uygulamadaki küçük dozda eksiklikler tedavi dozunda ciddi düzeyde kayıplara neden

olmaktadır. Bu yaş grubunun çok hareketli olması, oyun çağını içeren tutarsız fiziksel aktivitesi, özerkliğin duygusunun geliştiği dönemi de kapsamı nedeniyle gün içinde glisemik değişkenliği ve insülin duyarlılığı fazladır (27). Üçüncüsü, hipogliseminin gelişen beyin üzerinde potansiyel etkisi göz önünde bulundurulduğunda ciddi hipoglisemiye önlemek bu yaş grubunda çok önemlidir. Hipoglisemiden kaynaklanan şikayetlerini düşük bilişsel yetenek ve olgunlaşmamış iletişim nedeniyle ne yazık ki yeterince belirtememektedirler. Uyku sırasında hipoglisemiye karşı yetersiz cevaba bağlı olarak asemptomatik hipoglisemi sıklığıdır (28). Son olarak, psikososyal açıdan bakıldığında, ciddi bir kronik bozukluğun öncelikle bakım verenin sorumluluğunda olduğu daha uzun bir süreci kapsayan aile ve çocuk üzerinde sahip olabileceği olumsuz etki söz konusudur (23).

ADA, ISPAD ve diğer sağlık sunucuları tarafından sunulan diyabet yönetimi kılavuzları; küçük çocukların kan şekeri düzeylerini kontrol etmek, insülin uygulamak ve nihai glisemik kontrolü sağlama hedefi ile diyet ve fiziksel aktiviteyi izlemek için ailelere/bakımverenlere büyük bir sorumluluk yükü getirmektedir (78). T1DM'nin sıkı kontrolü, gelişme döneminde olan bu hasta grubunda fizyolojik açıdan zordur. Bu durum ailenin stresini artırmakta ve ebeveynin normal çocuk bakımını güçleştirebilmektedir. Potansiyel olarak farklı yönetim gereksinimlerine rağmen 5 yaş altında tanı alan hastalarda diyabetin yönetimi için özel eğitim ve klinik hizmetler nadiren sunulmaktadır ve bu yaş grubuyla yapılan davranışsal araştırmalar kapsamı sınırlı sayıdadır (28).

Beş yaş altında T1DM'de mevcut klinik sonuçlar hakkındaki yayınlanmış verilerin yetersizliği bu çocuklarda hastalığın yönetimi için kanıta dayalı kılavuzların geliştirilmesini sınırlamıştır. Optimum diyabet kontrolünü tanımlamak için en iyi ölçümler ve bu popülasyonda bunları elde etme yöntemleri henüz tam olarak oluşturulmamıştır. Bu yaş grubunda kısa ve uzun vadede öneriler ve HbA_{1c} hedef konsantrasyonlarına ulaşmada veriler daha da sınırlıdır. Bu hedeflere ulaşma ile ilişkili demografik faktörlerinin ve tedavi bilgilerinin belirlenmesi klinik bakıma rehberlik edecek veriler sağlayacaktır (27).

2.2.1. 5 Yaş Altında T1DM Epidemiyolojisi

1980-2017 yılları arasında 83 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde dünya genelinde 0-4 yaş arası çocuklarda T1DM'nin toplam insidansı yılda 11,2/100,000 çocuk yılı olarak raporlanmıştır. Bölgesel insidansın en fazla olduğu yer yılda 15,5/100,000 olmak üzere Avrupa'dır. Amerika'da 11,4/100,000, Doğu Akdeniz'de 7,1/100,000, Batı Pasifik bölgesi 7/100,000 çocuk yılıdır. 0-4 yaş arası çocuklarda 1990 yılında yaklaşık 53,000, 2000 yılında 62,000, 2010 yılında 84,000, 2015 yılında 136,000 yeni T1DM hastası tanımlanmıştır. 2010-2015 yılları arasında T1DM insidansı 100,000 çocuk yılı başına 20,9 olarak belirlenmiş ve yeni hastaların sayısında artışa dikkat çekilmiştir. Dünya genelinde 0-4 yaş arası çocuklar arasında yeni T1DM vakalarının sayısının yılda 100-150,000 arasında olduğu tahmin edilmiştir (89). EURODIAB ACE çalışma grubu 1989-1994 yılları arasında 28 milyon çocuk hastanın değerlendirdiği bir çalışmada T1DM'de artış oranı; 0-4 yaş arası %6,3, 5-9 yaş %3,1 ve 10-14 yaş %2,4 olmak en küçük yaş grubunda en yüksek oranda bulunduğunu belirtmiş ve daha erken başlangıçlı daha uzun bir hastalık yükü olduğuna dikkat çekmiştir (90). Paterson ve ark. (9) yaptığı çalışmada 5 yaş altında T1DM tanısı alan hastalarda artış devam ettiği takdirde 2020 yılına kadar bazı bölgelerde 5 yaş altı olgularda 2 kata yakın artış beklendiği belirtilmiştir.

2.2.2. 5 Yaş Altında T1DM Patofizyolojisi

Beş yaş altında T1DM tanısı alan hastalarda immünolojik, genetik ve çevresel faktörlere maruziyet hastalık etyolojisinde önemli rol oynamaktadır ancak altta yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir (22). Beş yaş altında T1DM tanısının yüksek ailesel riskin bir göstergesi olduğu ve etyolojide en önemli faktörün genetik etkenler olduğu öne sürülmektedir. Viral enfeksiyonların doğrudan sitotoksik etkiyle pankreasın β hücrelerinin hasarlanmasına neden olduğu hipotezi de öne sürülmüştür. Bu yaş grubunda tanı ve tanıdan önceki bir ay içinde viral enfeksiyonların sık görülmesi bu hipotezi desteklemektedir. Otoimmün mekanizmaların veya nonimmün diabetojenik mekanizmaların bu yaş grubunda T1DM patogenezi

ile ilgili olduğu düşünülmektedir (18). Beş yaşından önce T1DM başlangıcı olan çocukların kardeşlerinde, 5-15 yaşları arasında tanı konulan olguların kardeşlerine kıyasla, 20 yaşına kadar 3-5 kat daha fazla kümülatif diyabet riski taşıdığı gösterilmiş ve bu yaş grubunda genetik yatkınlığın önemine dikkat çekilmiştir (91).

Reinauer ve ark. (22)'ları Almanya'da 5 yaş altında T1DM tanısı alan çocuklarda HLA genotipleri üzerine yaptıkları çalışmada erken başlangıçlı bu olguların en yüksek riskli genotipleri en sık (HLA-DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02) taşıdıklarını, 233 hastanın 231'nin bu 6 haplotipten en az birinin saptandığını, popülasyonun genelinde sık görülen koruyucu haplotip DR15-DQ6'nın bu olguların hiçbirinde bulunmadığını raporlamıştır. Komulainen ve ark. (16)'ları Finlandiya'da T1DM tanılı çocuklarda yaptıkları çalışmada 5 yaş üstünde tanı alan hastalara göre, 5 yaş altında tanı alan hastaların güçlü genetik duyarlılıkla ilişkili HLA DQB1 * 02/ *0302 genotipi çok daha sık oranda taşırken, koruyucu genotipleri daha düşük oranda taşıdığını belirtmiştir. Hathout ve ark. (6)'ları ABD'nin Kaliforniya eyaletinde 5 yaş altında T1DM tanısı alan hastalarda klinik, otoimmün ve HLA karakteristikleri üzerine yaptığı çalışmada daha büyük yaş grubuna göre yapılan değerlendirmede bu yaş grubundaki hastaların hiçbirinde DRB1*1501 ve/veya DQB1*0602 olmak üzere koruyucu allel saptamadıklarını ifade etmişlerdir. Urakami ve ark. (18)'ları Japonya'da HLA karakteristikleri üzerine yaptıkları çalışmada 5 yaş altı T1DM tanısı alan çocukların DRB1*0405/DQB1*0401 ve DRB1*0901/DQB1*0303 (yüksek riskli)'ü sırasıyla %60,9 ve %52,2 olmak üzere yüksek oranda taşıdıklarını ve bu hastaların hiçbirinde koruyucu allel bulunmadığını ifade etmişlerdir. Dünya genelinden gelen bu veriler, 5 yaş altında da diğer yaş gruplarında olduğu gibi belirgin değişiklikler olmasının nedeninin farklı etnik gruplardaki genetik heterojeniteye bağlı olduğunu göstermektedir (92).

Inshaw ve ark. (92)'ları T1DM tanısında yaşa bağlı genetik belirleyiciler üzerine yaptıkları çalışmada 5 yaş altında T1DM tanısı alan hastalarda kromozom 6q22.33 bölgesinin bu yaş grubunda hastalık riski ile ilişkili olduğu ayrıca bu yaşta tanı alan olgularda non-HLA genlerin de risk

faktörleri olduğunu belirtmiştir. Bain ve ark. (93)'ları doğal öldürücü (NK) hücre reseptörü ve HLA-C grup 1 kombinasyon sıklığı üzerine yaptıkları çalışmada 5 yaş altında T1DM tanısı alan hastalarda kromozom 19 üzerindeki öldürücü immünoglobulin benzeri reseptör(KIR) gen ailesini %97,8 oranda pozitif olarak saptamıştır. KIR2DL2, KIR2DS2 ve KIR2DL3 ligandı olan HLA-C1'in sıklığı, bu olgularda en güçlü etkiye sahip bulunmuştur. KIR-HLA verilerinin analizi, aktiveleştirici kombinasyonlardaki en büyük artışın, en hızlı artışın olduğu popülasyonda yani 5 yaşın altındaki çocuklarda meydana geldiğini göstermiştir. Szybowska ve ark. (94)'ları T1DM'li hastalarda düzenleyici T hücreler üzerine yaptıkları çalışmada 5 yaş altında tanı alanların CD4+CD25⁺CD127⁻Fox P3⁺ T düzenleyici hücrelerini daha büyük yaş grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük olarak saptamıştır. T düzenleyici hücrelerdeki anormalliklerin ise immün sistemin aktivasyon ve supresyonu arasındaki dengeyi önemli oranda bozabileceği, pankreas β hücrelerinin hasarlanmasına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Hathout ve ark. (6)'ları 5 yaş altında T1DM tanısı alan çocuklarda diyabet spesifik humoral immün cevapta eksiklik olduğunu raporlamıştır.

Beş yaş altında T1DM tanı konulan hastalarda pankreas β hücrelerinde çok daha hızlı hasarlanma meydana gelmektedir (15,23,25). Atkinson ve ark. (95) 5 yaş altında T1DM tanısı alan hastalarda pankreastaki insülitis lezyonunda az sayıda adacık hücresiyle beraber yüksek seviyelerde CD20(+) B hücreleri, CD45(+) hücreleri ve CD8(+) T hücresi olduğunu belirtmiş ve bu olgularda β hücrelerinde agresif otoimmün atak olduğunu ifade etmiştir.

2.2.3. 5 Yaş Altında T1DM Klinik Belirti ve Bulguları

T1DM'de klinik bulgular immünolojik bozuklukların oluşumundan sonra aylar yıllar sürebilen bir prodromal dönemi takiben ortaya çıkmakla beraber 5 yaş altı hastalarda bu dönem daha büyük çocuklara göre çok daha kısa olarak görülmektedir (20).

Beş yaş altı olgular sağlık kuruluşuna başvurduğunda bu yaş grubundaki hastalığın nispeten düşük insidansı göz önüne alındığında, T1DM

genellikle olası tanılar listesinde ön planda olmamaktadır. Bu yaş grubundaki olguların ateşli hastalıklara daha yatkın olması üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, orta kulak iltihabı, akut gastroenterit gibi yaygın çocukluk hastalıkları diyabetin akut prezentasyonunda teşhis edilebilir. Beş yaş altında T1DM tanısı alan hastaların başvurudan 1- 3 hafta önce enfeksiyon geçirenlerin oranının, enfeksiyon geçirmeyenlere göre 3,45 kat daha yüksek olduğu raporlanmıştır (22). Urakami ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada 5 yaş altı T1DM tanısı alan olguların %41,7'sinde viral enfeksiyon saptanmıştır. Bu yaş grubunda poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve polifaji gibi klasik semptomlar DKA gelişmesine kadar genellikle gözden kaçabilmekte veya diğer nedenlere atfedilebilmektedir. Tuvalet eğitimi kazanmışlarda yeni başlayan enürezis aile tarafından anormal kabul edilmeyebilir. Tuvalet eğitimi yeni kazanmış olgunun tek başına sık idrara çıkması aile tarafından farkedilmeyebilir. Tuvalet eğitimi kazanmamış olgularda idrar bezinin ağırlaşması, günlük bez sayısının artışı günümüzde çok emici tek kullanımlık çocuk bezlerinin yaygın olarak kullanılması nedeniyle bakımverenlerin gözden kaçırmasını kolaylaştırabilir. Poliüri ve kusma durumunda idrar yolu enfeksiyonu ön planda düşünülebilir. Bu yaş grubundaki çocuklardan idrar tetkiki alınması diğer yaş gruplarına göre görece daha zor olması nedeniyle tetkik yapılmadan antibiyotik tedavisi düzenlenebilir. Glukozüri varlığı, ketonüri riski atlanabilmektedir. Bu yaş grubu sıvı alımında tamamiyle bakımverene bağımlıdır. Daha büyük çocuklar kendi sıvı isteklerini belirtip polidipsinin kolayca tanınmasını sağlayabilirken bu yaş grubunda cilt altı yağ dokusunda azalma oluncaya kadar fark edilmeyebilir. Polidipsiye yanıt olarak meyve suyu ve diğer konsantre karbonhidrat içerikli ürünlerin bu yaş grubunda tüketilmesi nedeniyle akut kilo kaybını gizlenebilirken metabolik dekompanasyon gelişimi kolaylaşabilir. Ciddi dehidratasyon, bilinç bulanıklığı, sepsis veya menenjitisi ön planda düşündürebilir. Diyabetik ketoasidozda ağır kussmaul solunumu bu yaş grubunda sık görülen bronşiolit, astım lehine düşünülebilir. Efor kapasitesinin azalması günlük aktivitesine bağlanabilir. Büyüme döneminde iştah artışına rağmen kilo artışının olmaması bu yaş grubunun sürekli hareket halinde

olmasına, oyun çocuğu olmasına bağlanabilir. Özellikle bebek bezi fungal enfeksiyonu glukozüri açısından önemli ipucu verse de dermatitte yaygınlık nedeniyle gözden kaçabilir. Oral candidiazis sık görülebildiği için önemsenmeyebilir. Hiperglisemiye bağlı oluşan diyabetik gastropareziye bağlı karın ağrısı mevcut akut gastroenterite bağlanabilir. Yeni yürümeye başlayan çocuklarda Temper Tantrumu'nu da içeren düzensiz davranış tipiktir ve tedavi gerektiren hipergliseminin atlanmasına neden olabilir (17-24,28). Beş yaş altındaki çocuklar aslında daha fazla hekim ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından görülmektedir. Beş yaş altı olgularda uzamış kapiller dolum zamanı, azalmış cilt turgoru, mukozal membranlarda kuruluk, gözyaşında azalma, nabızda zayıflama, ekstremitelerdeki soğukluk dehidratasyonun değerlendirilmesi açısından özellikle önemlidir. Erken dönemde tanı konulması ciddi DKA gelişimini, ciddi dehidratasyon veya şok ile ilişkili morbiditeyi ve daha uzun süreli hastaneye yatma ihtiyacını önleyebilir (96).

2.2.4. 5 Yaş Altında Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Beş yaş altı çocuklar DKA'ya ve özellikle ağır asidoza daha büyük yaştaki çocuklara göre oldukça yatkındırlar. DKA gelişiminde rol oynayan faktörler ve küçük çocukların DKA'ya daha yatkın olma nedenleri tam olarak açıklanamamış değildir. Usher-Smith ve ark. (88)'nin yaptığı derleme dahil pek çok çalışma DKA varlığında 5 yaş altında olmanın tek başına bir risk faktörü olduğunu ve DKA şiddetini artırdığını belirtmiştir. Beş yaş altında T1DM tanısı alan hastalarda DKA ya gecikmiş tanının bir sonucudur ya da bu yaş grubunda pankretik β hücrelerinin hızlı yıkımını yansıtmaktadır. Bu yaş grubunda pankreas insülin rezervinin daha düşük olması, pankreasın insülin üreten β hücrelerinin daha agresif hasarlanması, otoimmün etkinin daha agresif olması, genetik yatkınlığın daha fazla olması, semptomların aile tarafından fark edilmemesi veya önemsenmemesi, metabolik dekompanseasyonun semptom ve bulguların daha kısa süreli olması, adrenerjik yanıtın tam gelişmemiş olması, hastayı ilk gören hekimin ön tanıları içinde T1DM düşünmemesi nedeniyle tanı ve tedavinin gecikmesine

bağlı olarak DKA daha yüksek oranda saptanmaktadır (14,17,20,97). Beş yaş altında DKA saptanan çocuklarda daha büyük yaş gruplarından farklı olarak huzursuzluk, uyandırılmama, ani gelişen solunum sıkıntısı, durdurulamayan kusma, nöbet geçirme tek bulgu olabilir (28).

EURODIAB grubu (98), 1260 çocuğu içeren Avrupa'daki 24 merkezde DKA sıklığı ve şiddetini araştırdığı bir çalışmada, Tao ve ark. (99)'nın Çin'de yaptığı çalışmada en kısa semptom süresinin 5 yaş altındaki çocuklarda görüldüğü belirtilmiştir. Demir ve ark. (100) 395 T1DM'li 0-18 yaş arası DKA tanısı alan hastalarda <5 yaş olgularının diğer yaş gruplarına göre solunum hızında anlamlı artış göstermişlerdir. Küçük çocukların düşük akciğer kapasitesine bağlı olarak solunum hızının daha erken bir aşamada arttığını ve klinik şiddetin bu yaş grubunda daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Quinn ve ark. (24) tarafından Boston'da yapılan bir çalışmada 6 yaş altındaki çocuklarda DKA sıklığı %43,7, 2 yaş altında %56,3, Polonya'da Szybowska ve ark. (94) tarafından yapılan çalışmada 5 yaş altında DKA %33,9, 2 yaş altında %48,4 saptanmıştır. Cherubini ve ark. (101) tarafından İtalya'da 2004-2013 yılları arasında ülke çapında 9040 T1DM tanılı hastada DKA sıklığı üzerine yapılan çalışmada, 0-4 yaş arası çocuklarda diğer yaş gruplarına (5-9 ve 10-14 yaş) kıyasla anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur.

İngiltere Birleşik Krallık'ta Paul ve ark. (102) yaptığı çalışmada DKA'nın 5 yaş altında daha yüksek olduğunu ve 2 yaş altı olgularda bu oranın %53- 85'e kadar çıktığını belirtmiştir. Ülkemizde Acar ve ark. (20) tarafından 1999-2014 yılları arasında 282 olgunun alındığı bir çalışmada DKA 0-5 yaş arasında %56,7, 6-10 yaş arasında %40,6, ≥11 yaş %32,6 olmak üzere en fazla 5 yaş altı grupta saptanmıştır.

DKA'ya bağlı Serebral Ödem riski 5 yaş altı çocuklarda daha sıktır. Cherubini ve ark. (101) yaptıkları çalışmada DKA nedeniyle kalıcı nörolojik disfonksiyon geçiren hastaların yaş ortalamasının 4 olduğunu belirtmiştir. Bu durum en korkulan komplikasyon olan Serebral Ödem için en yüksek riskin bu yaş grubunda olduğunu desteklemektedir. Marzelli ve ark. (103) yaptıkları bir çalışmada şiddetli hiperglisemi öyküsü olan T1DM'li küçük çocukların

beyin Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesinde bilişsel kapasitelerle ilişkili ana beyin bölgelerinde sağlıklı kontrol katılımcılarına kıyasla azalmış gri madde hacmi saptamıştır.

2.2.5. 5 Yaş Altında T1DM'de Laboratuvar Bulguları

Beş yaş altında T1DM tanısı konulan hastalarda daha büyük yaş grubundaki çocuklara göre laboratuvar bulguları açısından literatür incelendiğinde pek çok farklılık olduğu görülmektedir. Bu yaş grubunun DKA'ya yatkın olması, daha sık olması ve daha şiddetli olması, sıvı kaybının görece daha geniş vücut yüzey alanı nedeniyle daha fazla olması, kusma ile kayıpların daha kolay olabilmesi, metabolik dekompanseasyonun daha hızlı gelişmesi, tanıda geç kalınabilmesi nedeniyle başvuruda daha kısa sürede yükselen kan glukozuna, daha düşük bikarbonat ve pH değerlerine ve daha hızlı bozulmuş vücut karbondioksit düzeyine, daha sık elektrolit ve böbrek fonksiyon testlerindeki dengesizliğe ve daha düşük HbA_{1c} değerlerine sahiptir (14,23,100). Bazı çalışmalarda 5 yaş altı tanı alan çocuklarda tanıdaki ortalama C-peptid seviyeleri <0,2 nmol //L olarak ölçülmüştür, bu durum β hücrelerinin daha geniş kapsamlı yıkımını yansıtmaktadır (16,25,97,102). Daha büyük yaş grubundaki çocuklarda tanıyı takip eden ortalama 1-3 yıl içinde serum c-peptid düzeyi hastanın periferik kanında saptanabilirken, 5 yaş altı olgularda sıklıkla tanıdan kısa bir süre sonra ölçülemeyecek düzeylere gerilemektedir. 5 yaş altı hastalar insülin sentezinin daha düşük olmasına bağlı insülinopeninin daha kolay gelişmesi nedeniyle görece tanıda daha düşük endojen insülin düzeyine de sahiptir (97,102,104).

Komulainen ve ark. (16) T1DM'li çok küçük çocukların tanı sırasında diyabetle ilişkili otoantikör titrelerinin daha büyük çocuklara göre daha yüksek olduğunu saptamış ve daha agresif bir otoimmün hasar olduğunu, daha fazla sıklıkta ve daha yüksek seviyelerde adacık hücresi antikörleri (ICA) ve insülin otoantikörleri (IAA) saptandığını belirtmiştir.

Yapılan bazı başka çalışmalarda prepubertal T1DM gelişen çocukların %90'ından fazlasında hayatın erken döneminde adacık otoantikörlerinin saptanabilir olduğu ve 5 yıl boyunca bu antikör pozitifliğinin

devam ettiği belirtilmiştir. Bir başka görüş olarak da bu yaş grubunda sürecin erken başlamasına bağlı olarak T-hücre aracılıklı hasarlanmanın hızla gelişip prelinik dönemde otoantikörlerin erken kaybolması söz konusudur. 5 yaş altında T1DM tanısı alan olgularda diyabet ile ilişkisi otoantikör pozitifliği olmayan hastalarda otoimmüniteden farklı mekanizmaların pankreasta β hücre hasarlanmasına neden olduğu da ileri sürülmüştür (105).

2.2.6. 5 Yaş Altında T1DM Tanısı

Beş yaş altındaki çocuklarda T1DM tanısı daha büyük çocuklarda olduğu gibi ISPAD ve ADA kriterlerine göre konulmakta olup bu yaş grubundaki çocuklarda hastalık veya metabolik bozulma olmaksızın sabah açlık ketozisi olabileceği unutulmamalıdır (106). Her ne kadar iyi bilinmemesine rağmen özellikle yeni yürümeye başlayan çocuklarda T1DM'nin başlangıç klinik tablosu nadiren de olsa DKA olmadan Hiperglisemik Hiperozmolar Sendrom (HHS) şeklinde görülebilir ki bu hastalarda keton pozitifliği olmayacağından tablo daha da yanıltıcı olabilir (104,107).

2.2.7. 5 Yaş Altında T1DM Tedavisi

Beş yaş altında T1DM tanısı konulan hastaların insülin tedavisinin temel amacı, hipoglisemi olmaksızın en iyi glisemik kontrolü sağlamak ve glukoz profilinde dalgalanmalardan kaçınmaktır. Bu yaş grubunun insülin duyarlılığının yüksek olması, tedavide çok düşük miktardaki kayıpların tedavi dozundan belirgin farklılıklar oluşturması, büyüme ve gelişme döneminde olması, beslenme, uyku ve fiziksel aktivitesindeki farklılıklar, iletişimin davranışlarıyla ön planda olması, gece hipoglisemisinin sık ve genellikle asemptomatik olması, hiperglisemi ve hipogliseminin gelişmekte olan beyinde hasar bırakma potansiyelinin yüksek olması, sorumluluğun öncelikle bakımverende olması gibi pek çok zorlukla beraberdir (105-106).

Beş yaş altında DKA ile tanı alan olgularda başlangıç iv insülin tedavisi daha büyük yaş grubundaki çocuklardan daha düşük olup tüm

olgulara 0,05 IU/kg/saat olarak başlamaktadır. Günlük insülin gereksinimi ise 0,4-0,8 IU /kg/gün olup pubertal döneme göre daha düşüktür (42,107). 5 yaş altındaki çocukların ara öğün miktarları ana öğünlerine çok yakındır ve daha büyük yaş gruplarındaki çocuklara göre daha sık aralıklarla beslenirler. İnsülin rejiminin çocuğun değişen büyüme ve gelişmesine uygun olması gerekmektedir. Bu yaş grubu daha büyük yaştakilere göre orantısız olarak daha büyük bolus (totalin %60-80'i oranında) insülin dozuna ihtiyaç duymaktadır (21). Bu yaş grubunda preprandial bolus insülinin tercih edilmesi önerilmiştir. En fazla insülin ihtiyacı ise akşam saatlerinde olmaktadır. Düşük insülin gereksinimi ve düşük glukoz seviyelerine eğilim gece boyunca en belirgindir. Birden fazla günlük enjeksiyon ile uygulanan bazal bir insülin analogunun, NPH insülinine kıyasla, gece hipoglisemi dahil olmak üzere hipoglisemiyi azaltabileceği saptanmıştır. Bu nedenle günümüzde sıklıkla bazal-bolus rejimi kullanılmaktadır (6,108).

Beş yaş altı çocuklar büyüdükçe daha fazla özerklik arzusu geliştirmektedir. Glukoz kontrolü ve insülin enjeksiyonu gibi günlük görevleri reddedip, kendi bakımlarına katılmayı isteyebilirler. Bu olumlu bir girişim olsa da belirli enjeksiyon bölgesini seçmeleri, glukoz ölçümünde aynı parmağı seçmesi vb. aile için takibi güçleştiren durumlara neden olabilirler. Bunlara da bağlı olarak günümüzde insülin pompaları, hem insülin dozajında daha fazla esneklik hem de çok küçük insülin dozlarını kullanmak için daha iyi bir yöntem sunması, düşük HbA_{1c} düzeylerinin daha kolay sağlanması ve hipoglisemi sıklığının az olması nedeniyle 5 yaş altında T1DM tanısıyla takip edilen hastalarda insülin iletimi için tercih edilen yöntem olarak kabul edilmektedir (109-110). Ekonomik kaynakların yetersizliğinden dolayı pompa tedavisi mümkün değilse, enjeksiyon kullanımı göz önüne alındığında, bu olgulara birden fazla günlük enjeksiyon (çoklu doz insülin rejimi) önerilmektedir.

Beş yaş altı T1DM tanısıyla takip edilen çocukların hızla değişen ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli enerji ve besin sağlamak için optimal beslenme gerekmektedir. Diyet önerileri, glisemik kontrolü teşvik eden ve kardiyovasküler risk faktörlerini azaltan aile temelli yemek zamanı rutinleri

oluşturmak amacıyla tüm okul öncesi çocuklar için uygun sağlıklı beslenme ilkelerine dayanmalıdır. Bu çocukların yeme alışkanlıklarının ilerleyen dönemlerdeki yeme seçimlerine etki edebileceği göz önüne alınarak tümüne sebze, meyve, tam tahıllı ekmek ve tahıllar, süt ürünleri ve uygun türde yağ miktarlarını içeren bir diyet önerilmektedir. Anne sütü alan bebeklerin emzirilmesi kısıtlanmamalı, teşvik edilmelidir ancak sürekli veya saatlik emzirme, insülin dozunu zorlaştırdığı için önerilmemektedir.

2.2.8. 5 Yaş Altında T1DM'de Remisyon

Beş yaş altında T1DM tanısı alan hastaların daha büyük yaş grubundaki hastalara göre çok daha sık DKA ile başvurmaları, semptom süresinin kısa olmasına bağlı olarak daha düşük HbA_{1c} değerleri olması bu hastalarda çok daha hızlı pankreatik β hücre hasarının daha şiddetli metabolik dekompanseasyonla beraber daha az rezidüel β hücre fonksiyonu ile sonuçlanmasına neden olmaktadır. Bu yaş grubunda çok daha agresif otoimmün atağın varlığı düşük kısmi remisyon kanıtlarını desteklemektedir (15,17,111). Beş yaş altı T1DM hasta grubunda daha güçlü bir hastalık formuna ve bu yaşta daha hızlı pankreatik hücre kaybına dair başka kanıt, tanıdan sonraki ilk 6 ay içinde daha yüksek insülin gereksinimlerinin yanı sıra remisyon fazının yokluğu ile de gösterilmektedir (19).

Bowden ve ark. (17)'leri T1DM hastalarında remisyon üzerine yaptıkları incelemede 12 yaş üstünde tanı alan çocuklarda remisyon oranını %56,6 saptarken 5 yaş altı olgularda %29,4 oranda bulmuştur. Abdul-Rosoul ve ark. (19)'nın T1DM tanısı alan çocuklarda yaptığı çalışmada ilk 1 yıl içinde parsiyel remisyonu 5-12 yaş arası olgularda %76,3, 3-5 yaş arası olgularda %68,4 oranda saptarken <3 yaş olgularda hiç remisyon saptanmamıştır. Bonfati ve ark. (112) tarafından prepubertal çocuklarda, Lombardo ve ark. (113) tarafından <5 yaş altı çocuklarda daha büyük yaş grubundakilere göre parsiyel remisyon daha düşük oranda raporlanmıştır. Marino ve ark. (114) tarafından 5 yaş altında tanı alan çocuklarda remisyon girmeme açısından 5 kat artmış risk ifade edilmiştir.

2.2.9. 5 Yaş Altında T1DM İzlemi

ISPAD 2018 kılavuzlarında HbA_{1c} hedefi tüm yaş gruplarında hipoglisemi olmaksızın %7'nin altı olarak gösterilirken, ADA 2018 kılavuzlarında <%7,5 olarak belirlemiştir. Bireyselleştirilmiş glisemik hedeflerin belirlenmesini, hipoglisemiye tanıyamayan ve ifade edemeyen ve/veya yönetemeyen 6 yaş altı olgularda hipoglisemi riskine özel önem verilmesine her iki klavuz da dikkat çekmiştir (38).

T1DM tanılı 5 yaş altındaki çocuklar için glisemik kontrolün optimize edilmesi, hem akut hem de uzun süreli diyabet komplikasyonları, nörobilişsel gelişim, beyin yapıları ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi açısından geleceklere için çok önemlidir.

Beş yaş altı tanılı T1DM hastalarında diyabet yönetimi ile ilgili olarak oyun, yemek, uyku, kardeş etkileşimleri, akran ilişkileri ve kreş/günlük bakım etkileşimleri dahil olmak bu olguların günlük aktivitelerinin tümünü etkilemektedir. Beş yaş altı olguların düşünceleri ve duygularını sözcüklerle ifade etmede zorluk olması nedeniyle düşük ve yüksek kan glukoz düzeylerini, endişelerini veya semptomlarla ilgili soruları iletmeleri zor olabilir. Küçük çocukların bilişsel kapasiteleri; zaman, sebep ve sonuç dahil, tipik olarak biçimsel, mantıksal düşünceyle ilişkili olarak karmaşık, üst düzey kavramları anlamaları zor olabilir. Bilişsel yetersizlik nedeniyle de küçük çocuklar, glukoz izleminin gerekliliğini veya neden her zaman yaşatmalarının yediği tür ve miktardaki yiyecekleri yiyemeyecekleri gibi T1DM yönetim görevlerini kavrayamayabilir. Artan aktivite düzeyleri ile enerji harcanması, insülin dozu/besin alımını dengelemeyle ilgili glisemik değişkenliğinin izlemi ortaya çıkan başka bir potansiyel güçlüktür. Ebeveynlerin düşük-yüksek kan glukozu düzeyi belirtileri, tedavisi, nasıl tanınacağı dahil öğretmeler, arkadaş ebeveynleri ve diğer yakın aile üyelerine T1DM hakkında bilgi vermeleri gerekebilir. Aktif çocuğun enjeksiyonlar, ortam değişiklikleri ve glukoz düzeyinin izlenmesi için hareketsiz kalması zor olabilir. Bununla birlikte, geçici yiyecek tercihleri ve yiyecek reddi sağlıklı küçük çocuklar için bile tipik olduğu için, bu çocukların programlı yemek zamanlarında en iyi şartlarda uygun şekilde dengeli ve besleyici yemekler yemesi zorlaşabilir (23,26,114).

T1DM'nin küçük çocukların psikolojik sağlığı üzerindeki etkisi hakkında daha az Őey bilinmektedir ancak hem T1DM rejimi taleplerinin hem de potansiyel olarak zayıf ebeveyn psikolojik uyumunun, T1DM'li küçük çocuklarda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi muhtemeldir.

2.2.10. 5 Yaş Altında T1DM'de Hipoglisemi

Beş yaş altında T1DM tanısı alan hastalar izlemde daha sık hipoglisemi, hipoglisemi bilinçsizliği, ciddi hipoglisemiden kaynaklanan uzun süreli nörobilişsel etkilerle de karşı karŐıyadır.

Beş yaş altındaki çocuklar sıklıkla hipoglisemi semptomlarını ebeveynlerine iletemez, solukluk veya davranıŐta değişiklik ve bazen sadece huzursuzluk tek bariz iŐaret olabilir. Bu yaş grubu hastaların oyun ve benzeri aktivitelerle daha hareketli olmaları, diyete ve tedaviye uyumlarının diğer yaş gruplarına göre daha zor olması, insülin sensitivitelerinin yüksek olması, gerek gelişmekte olan beynin hipoglisemiye duyarlılığı gerekse adrenerjik sistemin henüz etkin çalıŐmaması vb. nedenlerle hipoglisemi en sık oranda bu yaş grubunda görülmektedir (22,23). Yine bu yaş grubunda asemptomatik nokturnal hipoglisemi daha siktir. Bunun nedeni yüksek oranda uyku sırasında hipoglisemiye karşı bozulmuş karşıt düzenleyici cevaba bağlanmaktadır ve kabus, huzursuz uyku gibi nonspesfik semptomlar Şeklinde veya asemptomatik olabilmektedir. Gece yakın glukoz izlemi yapılan olgularda dahi hipoglisemi tanınamayabilir ve buna bağlı olarak hasta hipoglisemik aralıktaki uzun süre geçirebilir (84-87,115). Desrocher ve ark. (14) yaptığı çalışmada Şiddetli hipogliseminin 5 yaş altı çocuklarda bilişsel iŐlev bozukluk geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bildirmiŐtir. Beş yaş altı çocukların beyni metabolik bozulmalara karşı oldukça hassastır. Glisemik deđiŐkenliđe maruz kalan genç beyinlerin MR görüntüleme çalıŐmalarında, T1DM'de potansiyel anormallikler art arda tanımlanmıştır (85,116-117). Uzun süreli hipoglisemiye maruziyete bağlı olarak glisemik deđiŐkenliđe yanıt olarak ortaya çıkan oksidatif stresin de bu duruma katkıda bulunduğu saptanmıştır.

2.2.11. 5 Yaş Altında T1DM ve Otoimmünite

Beş yaş altı olgular otoimmün hastalık gelişimi açısından da daha fazla risk altındadır (84). Jonsdottir ve ark. (118)'ları İsviçre'de 2433 T1DM'li çocukta yaptığı bir çalışmada hastalar 5 yaş altı, 5-10 yaş ve 10- 15 yaş arası 3 grupta incelenmiş; tanıda tiroid antikörlerinin en yüksek oranda 5 yaş altında pozitif olduğunu belirtmiş ve 5-9 yıl içinde tedavi gerektiren Hipotiroidi geliştirdiklerini saptamıştır. Otoimmün Tiroidit patogenezinde hem humoral hem de hücrel immünitinin bulunması, HLA haplotipleri ve diyabet otoantikörleriyle arasında güçlü ilişki bulunması, enfeksiyonların doku hasarı ve moleküler benzerlik yoluyla otoimmüniteyi başlatması 5 yaş altında tanı alan T1DM hastalarının bu yatkınlığını desteklemektedir. Craig ve ark. (119)'larının 52,721 T1DM'li çocuk hastada 3 kıtada ÇH üzerine yaptıkları uluslararası çalışmada 5 yıllık sürede ÇH geliştirme oranının en yüksek olarak <5 yaş altı tanı alan hastalarda olduğu saptanmıştır. Yakın zamanda Inshaw ve ark. (92) tarafından yapılan çalışmada 5 yaş altında T1DM tanısıyla ilişkili tanımlanan genomik bölge kromozom 6q22.33'ün yine bu yaş grubunda ÇH da dahil olmak üzere artmış otoimmün hastalık riski ile beraber olduğu bildirilmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

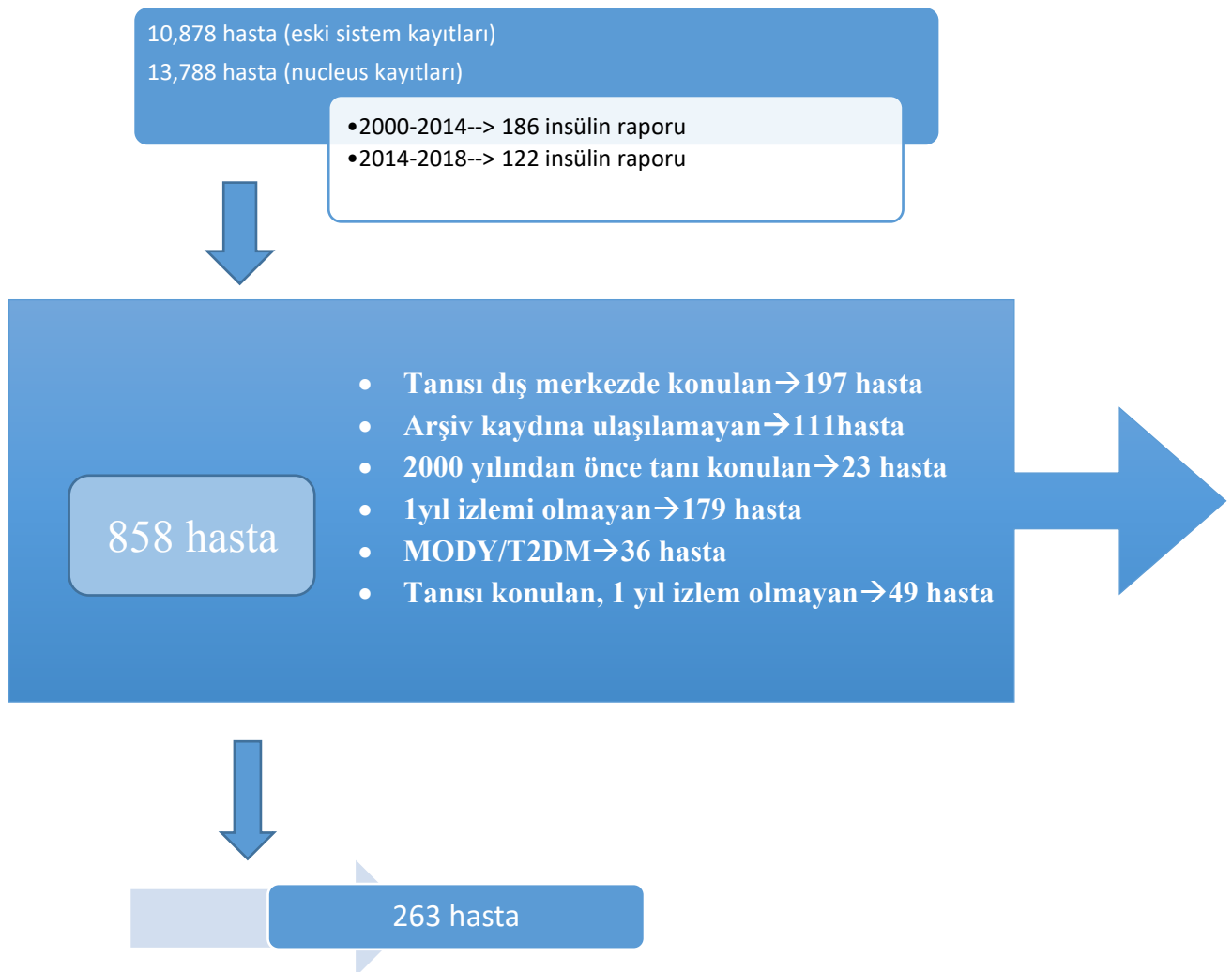
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2000-28 Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemizde tanı almış ve bir yıllık izlemi olan Tip 1 Diabetes Mellitus'lu hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu (Proje no GO 18/545 12.06.2018) onayı alındı.

Hasta Grubunun Taranması ve Seçimi

Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD) kod sistemine göre hastane otomasyon sisteminden E10, E10.1, E10.2, E10.5, E10.8, E10.9, E11.2, E11.3, E11.7, E11.8, E11.9, E14, E14.8 kodlarıyla tanımlanan, eski sistem kayıtlarından 10,878, yeni sistem kayıtlarından 13,788 hasta bilgisine ulaşıldı. Her iki kayıt grubundan tekrar eden, yaş grubu veya tanısı uyumsuz hastalar dışlanarak 858 T1DM hasta bilgisi elde edildi. Eş zamanlı olarak hastanemizde insülin raporu çıkarılan hasta kayıtları da incelendi. 2000-2014 yılları arasında 186, 2014-2018 yılları arasında 122 insülin raporu çıkarılan hasta kaydına ulaşıldı. Hastanemizde takipli olan hastaların bir kısmının hastanemize il dışından gelme vb. nedenlerle dış merkezlerde insülin raporu düzenlenmesi nedeniyle takipli hastalara oranla daha az rapor girişinin olduğu görüldü.

Hastanemizde ilk tedavi ve bakımlarını alan ve bir yıllık sürede düzenli takibi olan T1DM tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. 3 aylık aralarla yapılan takiplerine gelmeyen hastalar, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)'lu hastalar, sendromik diyabetli hastalar (örneğin Down, Turner, Prader Willi ve Klinefelter sendromları, Wolcott-Rallison sendromu, DIDMOAD sendromu), Monogenik Diyabetli hastalar (MODY)-oral antidiyabetik tedavi ile kan şekeri düzenlenen ve insülin kullanmayan tiplerdeki olgular, ikincil nedene bağlı diyabeti olan hastalar (ilaç kullanımına bağlı veya Kistik Fibrozis gibi hastalığa ikincil olarak), stres hiperglisemisi nedeniyle insülin tedavisi verilenler çalışmaya alınmadı. Doğumdan sonraki altı ay içerisinde DM tanısı

konulup Neonatal DM tanısı ile izlenen olgular, tanı anında 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışmadan hariç tutuldu. Bunun yanında, dosyalarına ulaşılamayan veya dosya verileri yetersiz olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Hastane kayıtlarından elde edilen toplam 858 olgunun 197'sine T1DM tanısının dış merkezde konulduğu, 23'ünün ilk tanısının 2000 yılından önce olduğu belirlendi, 111'inin arşiv kayıtlarına ulaşılamadı. 179'unun bir yıllık izlemi yoktu, 36'sı MODY/T2DM tanısıyla izlenmekteydi. 49 hastaya hastanemizde T1DM tanısı konulmuştu ancak bir yıl izlem kaydına ulaşılamadı. Toplamda 263 hasta çalışmaya dahil edildi. Şekil 3.1'de hastaların çalışmaya alınma süreci gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Diyagramı

Diabetes Mellitus tanısı için ADA ve ISPAD tanı kriterleri kullanıldı (38-39,67).

1. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (En az 8 saat açlık sonrası ölçülmelidir*) veya
2. Oral Glukoz Tolerans Testi sonrası 2.saatte ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). (Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği gibi 75 gr glukoz, suda çözülerek yapılmalıdır*) veya
3. HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ * veya
4. Hastada klasik hiperglisemi semptomları varlığında, rastgele ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL

* Hipergliseminin yokluğu kesin olarak saptanmamışsa, test tekrar edilip sonuç doğrulanmalıdır.

T1DM tanısı için poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi diyabetin klasik semptomlarına eşlik eden hiperglisemi (plazma glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl ve üzerinde olması) ve uzun süreli insülin tedavisine gereksinim duyulması esas alındı. T1DM açısından otoantikörleri negatif saptanan ancak diyabetin klasik semptomları ve başvuru kliniği bulunan ve sürekli ekzojen insülin gereksinimi olan hastalar da çalışmaya dahil edildi.

Hasta Kayıtları

Tip 1 diyabetli hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayetleri, şikayet süresi, benzer şikayet ile başvurduğu merkez sayısı, eşlik eden enfeksiyon varlığı, özgeçmişinde doğum ağırlığı (DA), postnatal öyküsü, soygeçmişinde anne-baba arası akrabalık, akrabalık derecesi, ailede ve yakın akrabalarda T1DM ve/veya T2DM diyabet öyküsü tanıdaki antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı), fizik muayene bulguları, enfeksiyon varlığı kayıt edildi. Vücut ağırlığı için yaşa ve cinsiyete göre standart sapma skorları hesaplandı.

Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları kayıt edildi:

Serum glukoz, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, venöz kan gazı, idrar keton düzeyi değerlendirildi. Hasta başvuruları tanı anındaki laboratuvar bulgularına göre, aşağıda belirtilen kriterlere göre sınıflandırıldı (39);

- Hiperglisemi: Kan glukozu (>200 mg / dl), idrada keton negatif, kan pH>7,3, HCO₃ >15 mmol/L
- Diyabetik Ketozis: Kan glukozu (>200 mg / dl), idrarda keton pozitif, kan pH>7,3, HCO₃ >15 mmol/L
- Diyabetik Ketoasidoz: Kan glukozu (>200 mg / dl), idrarda keton pozitif, kan pH<7,3, HCO₃ <15 mmol/L

DKA olan hastalar asidoz şiddetine göre ayrıca sınıflandırıldı:

- Hafif DKA: Venöz kan gazında pH:7,2-7,3 veya HCO₃:10-15 mmol/L
- Orta DKA: Venöz kan gazında pH:7,1-7,2 veya HCO₃: 5-10 mmol/L
- Ağır DKA: Venöz kan gazında pH:<7,1 veya HCO₃: <5 mmol/L

Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi (42,43,69)

T1DM tanısı konulan tüm hastalar hastaneye yatırılarak izlendi. Diyabetik ketozis ve ketoasidozu olanlar yoğun bakıma yatırılarak monitörize edildi. Hastalara ilk yaklaşım temel yaşam desteği (ABC- hava yolu, solunum, dolaşım) ile başladı. Tüm hastalara dolaşımı sağlamak üzere damar yolu açıldı. İlk kan tetkiklerinde ölçülen biyokimyasal testler (serum glukoz, kan gazında pH, bikarbonat (HCO₃), parsiyel karbondioksit basıncı (pCo₂), sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, kan üre azotu (Bun), ürik asit, ayrıca diyabetin ayırıcı tanısında kullanılan insülin, C-peptid, HbA_{1c} ve diyabet otoantikor değerleri (Adacık Hücre Antikor (ICA), İnsülin Otoantikoru (İAA), Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikor (Anti-GAD)) kayıt edildi.

Aşağıdaki formüller kullanılarak düzeltilmiş sodyum, efektif osmolalite ve anyon açığı hesaplandı:

Düzeltilmiş Na = [Ölçülen Na] + (1.6) x [(plazma glukoz-100)/100] (dNa: Hastada hiperglisemi yokken olması beklenen serum Na düzeyini gösterir).

Efektif osmolalite (mOsm/kg)= [2×(plazma Na)]+ [plazma glukoz (mg/dl) ÷ 18] (normal: 290 ± 5 Osm/kg H₂O).

Anyon açığı= Na-(Cl+HCO₃) (normal değer: 12 ±2 mmol/L)

Tüm hastaların DKA tedavisi Hacettepe Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi protokolüne göre verildi. Tedavi ana prensipleri

sıvı açığını düzeltmek, elektrolit kaybını yerine koymak ve insülin eksikliğini tamamlamaktır. Tüm hastalara ilk bir saatte 10-20 ml/kg %0,9 NaCl yükleme sıvısı verildi. Daha sonraki sıvı tedavisi, hastanın yaşı ve dehidratasyon derecesi dikkate alınarak hesaplanan sıvı açığına idame sıvısı eklenerek oluşturuldu. Aşağıdaki formüle göre sıvı ihtiyacı hesaplandı.

İntravenöz Sıvı ihtiyacı= (Kayıp sıvı miktarı+ İdame sıvı miktarı)-Yükleme sıvısı

Hastalar hafif-orta-ağır dehidratasyona göre 2 yaş altı ve üstüne sırasıyla 30-50cc/kg, 60-100cc/kg ve 90-150cc/kg' dan defisitleri hesaplanıp idame mayilerine eklendi.

Sıvı içeriği ½ serum fizyolojik (bir birim %0,9NaCl + bir birim %5 dekstroz) ve idrar yapınca eklenen 40 mEq potasyumdan (20mEq KCl + 20 mEq KPO4) oluşturuldu.

Yükleme sıvısından sonra ayrı bir damar yolundan 5 yaşından küçüklere 0,05 IU/kg/sa, 5 yaşından büyüklere ise 0,1 IU/kg/sa olacak şekilde kısa etkili regüler insülin tedavisi başlandı. İnsülin dört saatlik dozlar halinde 30-50 ml'lik %0,9 NaCl içine konularak sabit infüzyon ile verildi. Her dört saatte bir insülin infüzyon sıvısı yenilendi.

Bikarbonat uygulaması, Şok'taki hastalar, yaşamı tehdit eden hiperkalemili veya kardiyak kontraktileteyi riske sokan şiddetli asidozlu (pH ≤6,9) nadir hastalar haricinde verilmedi. Bikarbonatın gerekli olduğuna karar verilirse 60 dk'da 1-2 mmol/kg olarak uygulandı.

Kan şekeri 250-300 mg/dl veya daha yakın bir değere düştüğünde, metabolik asidozu düzeltmek için insülini infüze etmeye devam ederken hipoglisemiyi önlemek için %10 hatta %12,5 dekstroz kullanıldı.

İzlemde hastanın 15-30 dakikada bir vital bulguları, nörolojik muayenesi, saatlik aldığı sıvı, çıkardığı idrar miktarı, kan glukozu, 2-4 saat aralıklarla idrar ketonu, serum elektrolitleri, kan gazı değerlendirildi. Ketoasidoz düzeldiğinde ve oral alım tolere edildiğinde ilk subkutan insülin enjeksiyonu oral alım başlamadan 30 dakika önce kısa etkili regüler insülin ile 1IU/kg/gün olacak şekilde 6 saat arayla yapıldı.

DKA tedavisine başladıktan sonra baş ağrısı veya tedaviye başlamadan önce mevcut olan baş ağrısının şiddetlenmesi, nörolojik durumdaki (irritabilite, konfüzyon, uyandırılmama) değişiklik, spesifik nörolojik belirtiler (örneğin, kranial sinir felçleri, papil ödem), Cushing Triadı (Kan basıncında artış, bradikardi, solunum depresyonu), oksijen saturasyonunda azalma durumlarında Serebral Ödem ön planda olmak üzere hastalar değerlendirilerek takibi ve tedavisi yapıldı.

Hastaların İzlemi

DKA tedavisi, yoğun bakım ve toplam hastane yatış süresi, tanıda ve birinci yılda VA kayıt edildi. VA standart sapma skorları Centers for Disease Control and Prevention (CDC) klavuzuna göre hesaplandı (120).

İnsülin Tedavisi:

T1DM tanısı ile takibe alınan hastaların taburculukta ve izlem süresince almakta oldukları insülin çeşitleri şunlardı:

- Kısa Etkili Regüler İnsülin
- Hızlı Etkili Lispro veya Aspart İnsülin
- Orta Etkili NPH (Nötral Protamin Hagedorn) İnsülin
- Uzun Etkili Glarjin-veya Detemir İnsülin

Hastaların yukarıda sayılan insülinlerin düzenlenmesi ile oluşturulan değişik insülin rejimleri ile tedavi edildikleri belirlendi. 2007-2008 yılına kadar genellikle sabah ve akşam regüler insülin+NPH insülininden oluşan karışım insülin rejimi kullanılırken, 2008 yılından sonra genellikle bazal-bolus insülin rejimi olarak adlandırılan günde tek doz uzun etkili insülininden oluşan bir bazal insülin ve öğünler sırasında uygulanan hızlı/kısa etkili insülin rejimi uygulandığı saptandı.

Hastaların insülin gereksinimleri; tanı sırasında, taburculukta, 3, 6, 9 ve 12. aylarda günlük kilogram cinsinden vücut ağırlığı başına uygulanan insülin miktarı (IU/kg/gün) olarak ifade edildi. Hastaların insülin dozları ve vücut ağırlığı bilgileri kullanılarak günlük bolus, karışım, bazal ve toplam insülin dozu kg başına, bolus/bazal insülin oranı hesaplanarak kaydedildi.

Dosya kayıtlarında günlük öğünde uygulanan bolus insülin miktarlarının bulunmadığı, karbonhidrat (KH) /insülin oranlarının verildiği durumda yaşa ve cinsiyete göre çocuklarda günlük kalori hesabı European Food Safety Authority (EFSA) 'nin kcal/gün çizelgesi kullanılarak hesaplama yapıldı (121). Günlük kalori alımının %50'si KH olarak kabul edilerek (4kcal =1gr KH), öğünlerde tüketilen KH miktarına göre kg başına aldığı insülin dozu hesaplandı.

Tanı sırasında ve 3 ay aralarla yapılan kontrolde bakılan HbA_{1c} düzeyleri kayıt edildi.

Remisyon

İzlemde remisyon değerlendirmesinde HbA_{1c} değeri <%7 iken günlük toplam insülin gereksinimi 0,5 IU/kg/gün dozundan az ise kısmi remisyon, insülin gereksiniminin ortadan kalkması tam remisyon olarak kabul edildi (75). Taburculuktan sonra birinci ayda HbA_{1c} değerinde yeterli düşüş olmayabileceği hesaba katılarak ilk 3 aya kadar kısmi remisyon için insülin gereksiniminin sadece <0,5 IU/kg/gün olması kabul edildi. Hastaların kontrol zamanlarına göre hesap yapılarak remisyonu girme zamanı <3 ay, 3-6 ay, 6-9 ay, 9-12 ay olarak kaydedildi. Hastaların remisyonunda kalma süreleri de 3 aydan kısa, 3-6 ay, 6-9 ay ve 9-12 ay arası olarak gruplandırıldı.

İzlemde Akut Komplikasyonlar ve Otoimmünite

Hastaların 1 yıllık izlem süresince DKA, hipoglisemi ve kan şekeri regülasyonu nedeniyle yatış gerektiren sağlık kuruluşu başvuruları kayıt edildi.

Hastaların tanıda ve izlemde otoimmün hastalık açısından tarama bilgileri kayıt edildi. T1DM hastalarında tanıda ve birinci yıl sonunda OtoimmünTiroidit ve ÇH araştırıldığı saptandı.

ÇH tanısında Anti-Gliadin Antikorları (AGA Ig A ve Ig G), Anti-Doku Transglutaminaz Antikorları (dTG Ig A ve G) ve Anti-Endomisyum Antikoru (EMA) kayıt edildi. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğunun (ESPGHAN) önerisi doğrultusunda Hacettepe Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji bölümünce pozitif seroloji veya kuvvetli klinik şüphe olan hastalara ince barsak biyopsisi yapıldı (82, 83). ÇH tanısında serolojik

testleri uyumlu ve ince barsak biyopsi histopatolojik skoru en az Marsh Tip 2 ve üzerinde olanlar ÇH olarak kabul edildi. T1DM'li çocuklarda tanıda ve 1 yıllık izlemde ÇH tanısı hastalar ve endoskopi bulguları kayıt edildi.

Otoimmün Tiroidit tanısında klinik kullanımında olan Anti-TG ve Anti-TPO antikoru bakıldığı pozitiflik saptanan olgularda hastalık tanısı konuldu. Hastalarda tanıda ve izlemde tiroid fonksiyon testleri (TSH,sT4) bakıldı. Tiroid hormon ve TSH düzeylerine göre hastalar 4 farklı sınıfta değerlendirildi (41,43,79).

- 1) Ötiroid: T4 ve TSH düzeyleri normal sınırdadır
- 2) Subklinik Hipotiroidi: Normal sT4, yüksek TSH
- 3) Hipotiroidi: Düşük sT4, yüksek TSH
- 4) Hipertiroidi: Yüksek sT4, baskılanmış TSH

Hastaların Gruplandırılması ve Verilerin Değerlendirilmesi

Hastalar temel olarak 5 yaş ve altı, 5 yaş üstü olarak 2 gruba ayrıldı. Demografik olarak tanı yaşı, cinsiyet, başvuru şikayeti, şikayet süresi, benzer şikayet ile başvurduğu merkez sayısı, eşlik eden enfeksiyon varlığı, tanıda saptanan enfeksiyonun tipi, doğum ağırlığı (DA), postnatal komplikasyon durumu, anne-baba arası akrabalık varlığı, akrabalık derecesi (1.derece, 2 ve üzeri), ailede ve yakın akrabalarda diyabet (DM,T1DM,T2DM) öyküsü, anne-baba ve kardeşte diyabet (T1DM,T2DM) öyküsü, antropometrik değerlendirme açısından vücut ağırlığı (VA), fizik muayene bulguları, tanıda laboratuvar bulguları (kan glukoz, pH, bikarbonat (HCO₃), parsiyel karbondioksit basıncı (pCo₂), sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, kan üre azotu (Bun), ürik asit, plazma insülin, C-peptid, HbA_{1c} ve diyabet otoantikor), yatışında başlanan insülin dozu ve uygulama şekli (iv, sc), Serebral Ödem şüphesi- belirti ve bulguları varlığında Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesi yapılan hastalar ve görüntüleme bulguları, yoğun bakım ve toplam hastane yatış süresi, taburcu edilirken başlanan insülin dozu (IU/kg) ve tipi, bir yıllık sürede 3 ay aralıkla yapılan izlemde uygulanan, günlük kg başına alınan insülin miktarı, remisyon varlığı, remisyona girme zamanı, remisyonda kalma süresi,

bolus/bazal insülin oranı, bir yıllık izlemde 3 ayda bir ölçülen HbA_{1c} düzeyi, Otoimmün Tiroidit ve ÇH tanısı, tiroid fonksiyon testleri ve yatış gerektiren kan şekeri düzenlenmesi, hipoglisemi ve DKA olma durumları açısından karşılaştırıldı.

Laboratuvar Test Yöntemleri

T1DM tanısıyla izleme alın hastalarda bakılan biyokimyasal ve hormonal tetkiklerin tümü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Laboratuvarlarında çalışıldı. Hastaların tanı anındaki venöz kan glukozu, kan pH, HCO₃, PCo₂, idrar keton düzeyi, elektrolitler (Na,K,Ca,P) ve diğer biyokimyasal parametreler, Adacık Hücre Antikor (ICA), İnsülin Otoantikor (İAA), Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz antikor (anti-GAD), Anti-Tiroid Peroksidaz (anti-TPO), Anti-Tiroglobülin (anti-TG), Anti-Gliadin Antikorlar (AGA Ig A ve Ig G), Anti-Endomisyum Antikor (EMA), Doku Transglutaminaz (dTG Ig A ve G) antikorlar, sT4 ve TSH düzeyi verileri hasta dosyalarından, hastane otomasyon sisteminden ve Hacettepe Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Laboratuvar kayıtlarından elde edildi.

Hacettepe Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarda hastaların tanı anında bakılan venöz kan glukozu, Bun, ürik asit parametreleri kinetik fotomerik dönüşüm tekniği ile, elektrolitler (Na,K,Ca,P) İndirek Potansiyometre ile ölçüldü. Tam idrar tetkikinde keton düzeyi Flowcell ile ölçüldü, idrar keton düzeyi pozitifliği 1-4 arasında derecelendirildi. Venöz kan gazı Hacettepe Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Laboratuvarında ölçüldü.

Diyabet otoantikorları Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda Radioimmünassay (RIA) yöntemi ile Berthold LB2111 cihazında ölçülmüş olup, normal değer aralığı Anti-GAD için <1 U/ml, ICA için <1 U/ml ve İAA için ise referans değer %3,6-6 edildi. HbA_{1c} düzeyi 2000-2010 yılları süresinde Çocuk Endokrinoloji Bilim dalı Laboratuvarı'nda 2000-2007 yılları arasında UV-1208 UV-VLS Spektrofotometre cihazı Kolon Kromatografi yöntemi kullanılarak, 2007-2010 yılları arasında PDQ Biocom/Biorad cihazları kullanılarak HPLC yöntemi ile ölçüldü. 2010 yılından itibaren HbA_{1c}, HPLC

yöntemi ile merkez laboratuvarında ölçüldü. HbA_{1c} normal aralığı %3,5-5,6 kabul edildi. Tiroid fonksiyon testleri sT4 ve TSH, Beckman DXI800 cihazında İmmunoassey ile ölçüldü. Anti-TPO ve Anti-TG Merkez Laboratuvarı'nda İmmuno Assay yöntemi ile 2010 yılına kadar Roche cihazında çalışıldı. 2012 yılından itibaren ELİSA Beckman DXI cihazında çalışılmaktadır ve yaşa göre referans aralığı mevcuttur. Anti-TPO normal değer aralığı 0-9 IU/ml, Anti-TG normal değer aralığı 0-4 IU/ml olarak kabul edildi. C-peptid ve insülin düzeyi Merkez Laboratuvarı'nda kimyasal İmmuno Assay yöntemi ile Siemens marka cihazda Immulite 2000 kiti kullanılarak ölçüldü, C-peptid normal değer aralığı 0,9-7,1 ng/ml, plazma insülin düzeyi normal aralığı 1,9-23 µIU/ml kabul edildi. AGA Ig A ve Ig G ELİSA ve Blot yöntemi ile, EMA IgA ve G IFA yöntemiyle, dTG Ig A ve G ELİSA yöntemiyle eş zamanlı olarak Ig A düzeyleri Merkez Laboratuvarında çalışıldı. AGA Ig A ve Ig G, dTG Ig A ve G ve EMA için hastanemizde referans aralığı 0-10 IU/ml kabul edildi.

İstatistik Değerlendirme

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Simirnov testinden yararlanıldı. Beş yaş ve altı hastalarla ve 5 yaş üstü hastaların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde T test, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Farklı zamanlarda ölçülen parametrelerin zamana göre değişimlerinin ve gruplar arasındaki farklılıklarının karşılaştırılmasında Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 11.5 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde tanı almış ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2000-28 Aralık 2018 tarihleri arasında bir yıllık izlemi olan 263 T1DM'li hasta çalışmaya dahil edildi.

4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Hasta Gruplarının Değerlendirilmesi

4.1.1. Demografik Özellikler

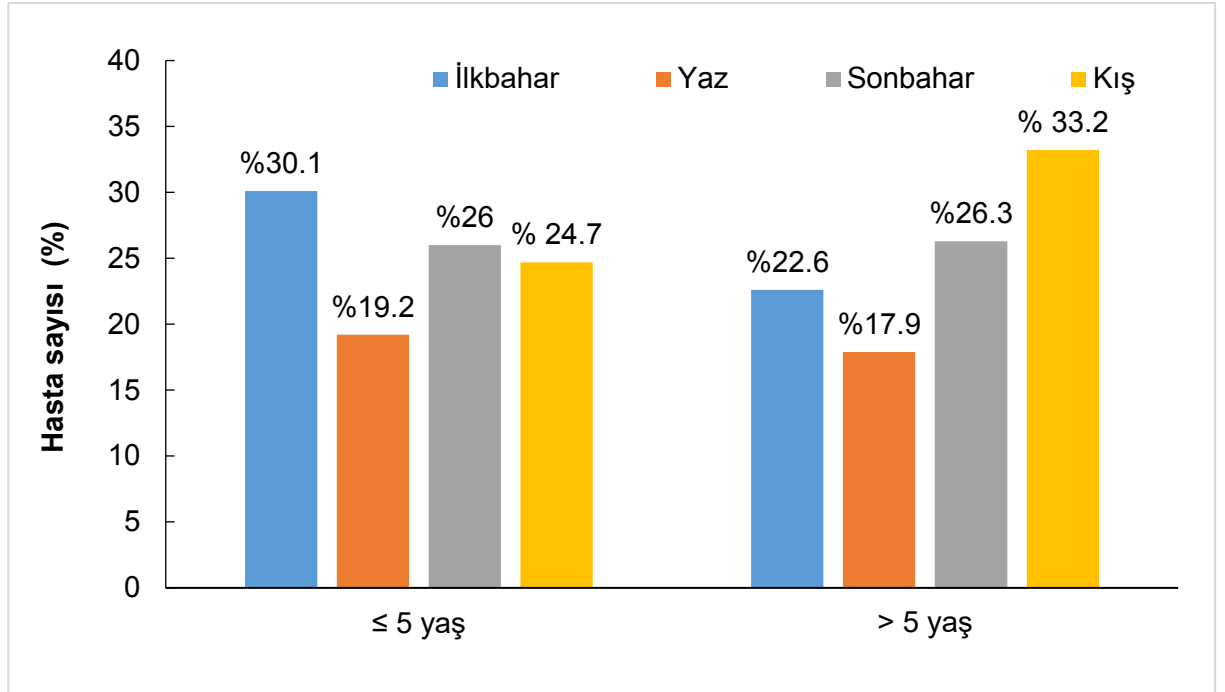
Çalışmaya dahil edilen 263 hastanın 73 'ü (%27,8) 5 yaş ve altında, 190 'ı (%72,2) 5 yaşın üstündeydi. Beş yaş ve altındaki çocukların tanı yaşı ortalaması $3,29 \pm 1,20$ yıl, 5 yaşın üstündeki çocukların tanı yaşı ortalaması $10,31 \pm 2,91$ yıl idi. Beş yaş ve altındaki hastalarda kız cinsiyet oranı %42,5, erkek cinsiyet oranı %57,5 idi. Beş yaşın üstündeki hastalarda kız cinsiyet oranı %50,5, erkek cinsiyet oranı %49,5 idi. Beş yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olgular arasında cinsiyet bakımından fark bulunmadı ($p=0,241$) ($p>0,05$) (Tablo 4.1). ≤ 5 yaş hastaların tanı yaşı ortalaması $3,29 \pm 1,20$ yıl, >5 yaş hastaların tanı yaşı ortalaması $10,31 \pm 2,1$ yıl idi.

Tablo 4.1. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Yaş ve Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

	≤ 5 yaş		>5 yaş		p	
	n	%	n	%		
Toplam hasta	263	73	27,8	190	72,2	
Kız	127	31	42,5	96	50,5	0,241
Erkek	136	42	57,5	94	49,5	

Hasta grupları tanı aldığı mevsimlere göre incelendiğinde; 5 yaş ve altındaki hastalar en sık ilkbaharda başvururken, 5 yaşın üstündeki hastaların

en sık kış mevsiminde başvurduğu saptandı (sırası ile %30,1 ve %33,2; $p=0,477$) (Grafik 4.1)



Grafik 4.1. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvurdukları Mevsimlere Göre Dağılımı

Hasta grupları, benzer şikayet ile tanı almadan önce başka merkeze başvuru sayısı açısından karşılaştırıldığında 5 yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olgular arasında fark bulunmadı ($p= 0,491$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstündeki Hastaların Başka Merkeze Başvuru Sayılarının Karşılaştırılması

		≤5 yaş		>5 yaş		p
		n	%	n	%	
1	171	48	82,8	123	83,7	0,491
2	28	7	12,1	21	14,3	
3 ve üzeri	6	3	52	3	2	

Beş yaş ve altı hastaların 7'sine (%9,6), 5 yaş üstündeki hastaların 5'ine (%2,6) hastanemize başvurmadan önce başka bir merkezde insülin uygulanmıştı. Beş yaş ve altındaki olguların dış merkezde insülin alma oranları, 5 yaşın üzerindeki olgulara göre anlamlı düzeyde fazla idi ($p=0,023$).

Beş yaş ve altı hastaların 67'sinin (%91,8), 5 yaş üstü hastaların 174'ünün (%91,7) yatışta ilk başvuru yeri acil servis bölümü idi. Beş yaş ve altındaki hastaların, 5 yaşın üstündeki hastalara göre yatışta ilk başvuru yerinin acil servis olma durumu arasında fark bulunmadı ($p=0,958$).

4.1.2. Başvuru Şikayetleri

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde, 5 yaş ve altındaki hastaların en sık poliüri (%95,9), polidipsi (%86,3) ile 5 yaş üstündeki hastaların ise en sık poliüri (%88,9), polidipsi (%87,9), kilo kaybı (%58,9) ile başvurduğu görüldü. Beş yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olgularda poliüri, polidipsi, polifaji, enürezis, noktüri, bilinç değişikliği, halsizlik, solunumsal değişiklik, karın ağrısı, bulantı, kusma, ağız kokusu, ağız kuruluğu ve döküntü şikayetleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Beş yaş ve altındaki hastalarda ateş görülme oranı (%12,3), 5 yaşın üstündeki hastalardan (%3,7) anlamlı düzeyde fazla idi ($p<0,017$). 5 yaş ve altındaki hastaların hiçbirinde sağlık kuruluşuna başvurusunda baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, çarpıntı ve dizüri şikayeti yoktu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvuru Şikayetlerinin Karşılaştırılması

	≤5 yaş		> 5yaş		p	
	n	%	n	%		
Poliüri	239	70	95,9	169	88,9	0,080
Polidipsi	230	63	86,3	167	87,9	0,727
Enürezis	76	20	27,4	56	29,5	0,739
Halsizlik	66	17	23,3	49	25,8	0,675
Kusma	51	14	19,2	37	19,5	0,957
Ağız kuruluğu	51	7	9,6	44	19,5	0,957
Karın ağrısı	48	12	16,4	36	16,8	0,138
Bilinç değişikliği	39	15	20,5	24	12,6	0,106
Solunum değişiklikleri	35	12	16,4	23	12,1	0,357
Bulantı	23	3	4,1	20	10,5	0,099
İştahsızlık	18	2	2,7	16	8,4	0,170
Polifaji	18	7	96	11	5,8	0,283
Ateş	16	9	12,3	7	3,7	0,017
Ağız kokusu	14	5	6,8	9	4,7	0,542
Kabızlık	11	5	6,8	6	4,7	0,542
Dizüri	9	0	0	9	4,7	0,066
Baş ağrısı	6	0	0	6	3,2	0,191
Döküntü	5	1	1,4	4	2,1	1,000
Göğüs ağrısı	3	0	0	3	1,6	0,573
Baş dönmesi	2	0	0	2	1,1	1,000
Çarpıntı	2	0	0	2	1,1	1,000

Beş yaş ve altındaki hastaların %68,5'inde, 5 yaşın üstündeki hastaların %52,1'inde şikayet süresi 20 günün altında idi. Beş yaş ve altındaki hastalarda, 5 yaşın üstündeki hastalara göre şikayet süresinin 20 günden az olma oranı daha fazla idi ($p<0,05$). Beş yaş ve altındaki hastaların başvuru süresinin dağılımı incelendiğinde en sık ilk 7 günde (%28,8), 5 yaşın üstündeki hastaların ise en sık 30 günde (%23,7) olmak üzere hastaneye başvurduğu belirlendi (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvuru Şikayet Sürelerinin Karşılaştırılması

Şikayet süresi *	263	≤5 yaş		>5 yaş		p
		n	%	n	%	
Şikayet süresi <20 gün	149	50	68,5	99	5,1	0,016

* Ort ± SS

4.1.3. Özgeçmiş Bulguları

Beş yaş ve altındaki olgularla 5 yaşın üstündeki olguların doğum ağırlıkları ve ortalamaları arasında fark bulunmadı (p=0,706) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Doğum Ağırlıkları Açısından Karşılaştırılması

	≤5 yaş		>5 yaş		p
	n =73		n =190		
Doğum ağırlığı (gr) **	3220 (1050-4400)		3265 (2070-5100)		0,706
Toplam hasta	263	73	190		
Doğum ağırlığı					
<2500 gr	11	4	5,5	7	3,7
2500-4000 gr	231	64	87	167	87,8
>4000 gr	21	5	6,8	16	8,4

* Ort ± SS, ** Ortanca (Min-Maks)

Beş yaş ve altındaki hastalarda sezeryan (C/S) ile doğum oranı %57,5, 5 yaşın üstündeki hastalarda %27,9 olup anlamlı derecede farklı idi (p<0,001).

Beş yaşın ve altındaki hastaların 4'ünde (%5,5), 5 yaşın üstündeki hastaların 9'unda (%4,7) postnatal dönemde prematürite, solunum sıkıntısı, sepsis ve sarılık vb. nedeniyle yenidoğan yoğun bakımında yatış öyküsü vardı. Beş yaş

ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olgular arasında postnatal yoğun bakıma yatış öyküsü arasında fark bulunmadı ($p=0,759$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Beş Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların C/S ile Doğum ve Yenidoğan Döneminde Yatış Öyküleri Açısından Karşılaştırılması

	≤5 yaş		>5 yaş		p
	n	%	n	%	
	263	73	190		
C/S	95	42	53	27,9	<0,001
YD Döneminde YB'de Yatış	13	4	9	4,7	0,759

Hastalar başvuru anında mevcut hastalıklar açısından incelendiğinde; 5 yaş üstündeki olgulara en sık eşlik eden hastalıklar; İşeme Bozukluğu, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite, Konjenital Kalp Hastalığı olarak saptandı. Tanı almadan önce 5 yaş üstünde başvuran hastaların 3'ünde Otoimmün Tiroidit, 3'ünde Hipotiroidi tanısı mevcuttu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. 5 Yaş ve Altındaki Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastalarda Eşlik Eden Hastalıkların Karşılaştırılması

	≤5 yaş	>5 yaş		≤5 yaş	>5 yaş
	n= 73	n= 190		n= 73	n= 190
Otoimmün Tiroidit	0	3	Epilepsi	0	2
Hipotiroidi	0	3	Gelişimsel Gerilik	0	3
Selektif Ig A Eksikliği	1	0	Opere Astrositom	0	1
Obezite	0	3	Konjenital Kalp Hastalığı	0	5
Demir Eksikliği Anemisi	1	0	Astım	0	3
Puberte Prekoks	0	1	Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu	1	4
Down Sendromu	0	2	Vezikoüretal Reflü	1	0
Depresyon	0	2	Nefrotik Sendrom	1	0
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite	0	5	İşeme Bozukluğu	0	7
Otizim Spektrum Bozukluğu	1	0	İmmün Yetmezlik (Cd 59 Eksikliği)	0	1

4.1.4. Soygeçmiş Bulguları

Beş yaş ve altındaki hastaların 64'ünde (%87,7), 5 yaşın üzerindeki hastaların 147'sinde (%77,4) anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Beş yaş ve altındaki hastalarla, 5 yaşın üstündeki hastalar arasında ebeveyn akrabalığı bakımından fark bulunamadı. Beş yaşın üstündeki olgularda 1.ve 2.derece akrabalık olma oranı daha fazla idi (P=0,058) (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Akrabalık Durumlarının Karşılaştırılması

	≤5 yaş		>5 yaş		p	
	n	%	n	%		
	263	73	27,8	190	72,2	
Anne-Baba Akrabalığı						
Akrabalık Yok	211	64	87,7	147	77,4	
1.Derece Akrabalık	19	1	1,4	18	95	0,058
2.ve 3. Derece Akrabalık	15	8	11	25	13,2	

Beş yaş ve altındaki hastaların 47'sinde (%64,4), 5 yaşın üstündeki hastaların 124'ünde (%65,3) aile ve yakın akrabalarında DM öyküsü vardı. Beş yaş ve altındaki hastaların 11'inde (%23,4), 5 yaşın üstündeki hastaların 21'inde (%16,9) aile ve yakın akrabalarında T1DM öyküsü vardı. Beş yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olgular arasında aile ve yakın akrabalarında, anne-baba ve kardeşte DM,T1DM ve T2DM bulunma oranları farklı bulunmadı (p>0,05). (Tablo 4.9) (263 hastanın 211'nin kardeşi olması kardeşte DM olma durumu, kardeşi olanlar içinde değerlendirildi).

Tablo 4.9. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Aile ve Yakın Akrabalarında Diyabet (T1DM,T2DM) Öykülerinin Karşılaştırılması

	n	≤5 yaş		>5 yaş		p	
Aile ve Yakın Akr. DM	263	171	47	64,4	124	65,3	0,893
Aile ve Yakın Akr. T1DM	263	32	11	23,4	21	16,9	0,333
Aile ve Yakın Akr. T2DM	263	160	46	97,9	114	91,9	0,293
Anne/Baba/Kardeş T1DM	263	13	5	6,8	8	4,2	0,358
Anne/Baba/Kardeş T2DM	263	15	4	5,5	11	5,8	1,000
Kardeş DM	211	6	1	1,8	5	3,2	1,000

4.1.5. Tanıda Fizik Muayene Bulguları

Tanı anında kussmaul solunumu 5 yaş ve altındaki hastaların %21,9'unda, 5 yaşın üstündeki hastaların %16,3'ünde vardı. Beş yaş ve altındaki hastalarla, 5 yaşın üstündeki hastalar arasında kussmaul solunum oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Beş yaşın altındaki hastalarda fizik muayenede tiroid nodülü ve tiromegali yoktu. Beş yaşın üstündeki hastalardan birinde tiroid nodülü, bir hastada da tiromegali vardı.

Beş yaş ve altındaki olgularda kilo kaybı olan çocuk oranı %26,5 yaşın üstündeki olgularda %58,9 bulundu. Ki-kare testi sonucunda 5 yaş ve altındaki olgularda kilo kaybı olan çocuk oranı, 5 yaşın üstündeki olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 4.10). Beş yaşın üstündeki çocukların kilo kaybı yüzdeleri anlamlı oranda daha fazla idi ($p=0,01$).

Tablo 4.10. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvuruda Kilo Kaybı Yüzdelerinin Karşılaştırılması

	n	≤5 yaş Ortanca (Min-Maks)	>5 yaş Ortanca (Min-Maks)	p
Kilo kaybı yüzdesi	253	0 (0 – 0,42)	0 (0-0,32)	0,001

4.1.6. Başvuruda Enfeksiyon Bulguları

Hasta grupları başvuruda saptanan enfeksiyon tipi açısından incelendiğinde; 5 yaş ve altı hastaların en sık enfeksiyonları sırasıyla %46,6

oranında üst solunum yolu enfeksiyonu (Üsye), %8,2 oranında alt solunum yolu enfeksiyonu (Asye) ve idrar yolu enfeksiyonu (İye) iken, 5 yaş üstü hastalarda %25,8 oranda Üsye, %7,9 oranında İye ve %5,8 oranında Dermatit olarak saptandı. Üsye ve Asye görülme sıklığı 5 yaş ve altı olgularda, 5 yaş üstü olgulara göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,043$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvurudaki Enfeksiyon Tiplerinin Karşılaştırılması

	≤5 yaş		>5 yaş		p
	n	%	n	%	
Üsye	34	46,6	49	25,8	0,001
Asye	6	8,2	5	2,6	0,043
Age*	4	5,5	7	3,7	0,504
İye	6	8,2	15	7,9	0,931
Dermatit	5	6,8	11	5,8	0,776

*Age: Akut gastroenterit

4.1.7. Başvuruda Laboratuvar Bulguları

Olguların başvuru anında laboratuvar verileri değerlendirildiğinde; 5 yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstündeki hastaların glukoz düzeyleri arasında fark bulunmadı ($p=0,58$). Beş yaş altı çocukların Na ve düzeltilmiş Na değerleri 5 yaşın üstündeki çocuklarınkine göre anlamlı düzeyde düşüktü (sırası ile $p=0,03$, $p=0,004$). Beş yaş altı hastalarla 5 yaş üstündeki hastaların Ca, P değerleri arasında fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,371$, $p=0,137$). Beş yaş altı çocukların K düzeyleri 5 yaşın üstündeki çocukların K düzeylerine göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,024$). Beş yaş altı ve altı olgularla 5 yaş üstündeki olguların pH, HCO₃, PCo₂ ve anyon açığı değerleri arasında da fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,702$, $p=0,304$, $p=0,127$, $p=0,078$). Beş yaş ve altı olguların, serum osmolarite düzeyleri 5 yaşın üstündeki olgularınkine göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,045$) (5 yaş ve altı hastaların Bun değerleri, 5 yaşın üstündeki hastaların BUN değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,047$). Beş yaş ve altı olgularla, 5 yaş üstündeki olguların ürik asit değerleri arasında fark bulunmadı ($p=0,117$). Beş yaş altı ve olgularla, 5 yaş

üstündeki olguların idrar keton pozitiflik değerleri arasında fark bulunmadı ($p=0,660$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvuru Anında Serum Glukoz, Düzeltilmiş Na, Na, Ca, P, Bun, Ürik Asit, K, pH, HCO₃, PCo₂, Anyon Gap, Osmolarite Düzeylerinin Karşılaştırılması

	n	≤5 yaş	>5 yaş	p
İdrar Keton **	262	3 (0-5)	3 (0-5)	0,660
Glukoz (mg/dl)*	263	453,10±174,49	465,19±155,15	0,585
Düzeltilmiş Na (mmol/L)*	263	137,98±4,38	139,56±4,51	0,004
Na (mmolq/L) *	263	132,33±4,64	133,72±4,91	0,037
Ca (mg/dl) *	263	9,78±0,70	9,87±0,61	0,371
P (mg/dl) *	263	4,32±1,15	4,11±0,98	0,137
K(mmolq/L) **	263	4,50 (3,0-6,30)	4,25 (0,87-5,70)	0,024
Bun(mg/dl) **	263	13,70 (5-35,2)	12,15 (1,30-26)	0,047
Ürik asit (mg/dl) **	263	3,89 (0,77-18,60)	4,20 (0,70-14,70)	0,117
Kan gazı pH ** HCO ₃ (mmol/L) ** pCo ₂ (mmHg) **	263	7,30 (6,75-7,41) 13,90 (1,20-26,9) 30,50 (4,40-55,60)	7,29 (6,85-7,47) 14,45 (1,90-29,30) 30,75 (6,1-48,2)	0,702 0,304 0,127
Anyon Gap** (mmol/L)	263	16,90 (-7,10-50)	18,80 (-1,20-61,84)	0,078
Osmolarite**(mOsm/kg)	263	294,38 (273,44-342,79)	296,65 (273,79-348,57)	0,045

* Ort±SS, ** Ortanca min-maks

Beş yaş altı hastaların tanıda bakılan serum C-peptid değerleri 5 yaşın üstündeki hastalarinkine göre anlamlı düzeyde düşük ($p<0,001$) iken insülin değerleri arasında fark bulunmadı ($p=0,987$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Beş Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Başvuru Anında Bakılan C-Peptid, İnsülin Değerinin Karşılaştırılması

	n	≤5 yaş	>5 yaş	p
C-peptid (ng/ml) **	220	0,27 (0,07-3,20)	0,50 (0,03-2,32)	0,001
İnsülin (IU/ml) **	176	2,91 (0,44-23,23)	2,80 (0,10-34,80)	0,987

* Ort±SS, ** Ortanca min-maks

Beş yaş ve altında olguların tanı anında, 6'sında (%8,2) hiperglisemi, 25'inde (%34,2) Diyabetik Keto, 42'sinde (%57,5) DKA vardı. 5 yaş üstündeki olguların tanı anında, 18'inde (%9,5) hiperglisemi, 60'ında (%31,7) Diyabetik Keto, 112'sinde (%58,9) DKA vardı. Beş yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşından büyük olgular arasında tanı anında hiperglisemi ve Diyabetik Keto ve DKA sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,698, p=0,743, p=0,835) (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tanıda Hiperglisemi ve Diyabetik Keto ve DKA Dağılımlarını Karşılaştırılması

	n	≤5 yaş		>5 yaş		p
		n	%	n	%	
Hiperglisemi	24	6	8,2	18	9,5	0,698
Diyabetik Keto	85	25	34,2	60	31,7	0,743
DKA	154	42	57,5	112	58,9	0,835

Beş yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşından büyük olgular arasında DKA şiddeti bakımından fark bulunmadı (p=0,463) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tanıda DKA Şiddetinin Karşılaştırılması

	n	≤5 yaş		>5 yaş		p
		n	%	n	%	
DKA Hafif	55	15	35,7	40	35,7	0,463
DKA Orta	43	9	21,4	34	30,4	
DKA Ağır	56	18	42,9	38	33,9	

4.1.8. Yatışta Tedavi ve Komplikasyon Durumunun Değerlendirilmesi

Beş yaş altı hastaların yatıştaki kg başına iv insülin doz ortalaması $0,06 \pm 0,02$, 5 yaşın üstündeki hastalarda yatıştaki kg başına insülin doz ortalaması $0,09 \pm 0,02$ idi. Hastalara yatışlarında başlanan insülin dozları yaş grupları ile uyumlu olarak 5 yaş altındaki olgularda, 5 yaş üstüne göre insülin değerlerine göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0,001$). Tanı anında sadece hiperglisemisi olan 23 hastaya subkutan insülin tedavisi başlandı. Bunlardan 10'u (%14,7) 5 yaş ve altı, 13'ü (%8,1) 5 yaş üstündeki hastalardan oluşuyordu. Beş yaş ve altı olguların 5 yaş üstü olgularla karşılaştırılmasında tanıda subkutan tedaviye başlama oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Başvuruda bilinç kapalılığı, bilinç bulanıklığı, uyandırılmama, başvuruda başağrısının yatışta giderek artması, gözde papil ödem saptanması, ağır asidoz, nörolojik durumda bozulma ve anormal solunum paterni nedenleriyle hastaların %6'sına görüntüleme yöntemi (BT,MR) uygulandı. Beş yaş ve altı hastaların 4'üne (%5,4), 5 yaş üstü hastaların 12'sine (%6,3) yatışta görüntüleme yöntemi uygulandı. Beş yaş ve altı hastaların görüntüleme uygulananların tümüne Beyin BT uygulandı, 5 yaş üstündeki hastaların 10'una sadece BT, 2'sine sadece MR, 4'üne hem MR hem de BT görüntüleme yöntemi uygulandı. Hastaların 2'sinde tanıda, 1'inde izlemde olmak üzere toplamda 3 hastaya (%1,1) Serebral Ödem tanısı konuldu. 9 aylık bir hasta; bilinci kapalı, kan gazında ağır asidoz ve entübe olarak hastanemize üçüncü basamak sağlık kuruluşundan sevk edildi. Dış merkezde çekilen Beyin BT'sinin hastanemiz radyoloji bölümünden yapılan sözel yorumunda; gri cevher, beyaz cevher ayrımı bozuk olması, sulkusların oblitere olması nedeniyle Serebral Ödem tanısıyla $0,5 \text{ gr/kg}$ 'dan mannitol tedavisi uygulandı. 8 yaş 2 aylık bir kız hasta; bilinç bulanıklığı ile başvurdu, asidotik solunum vardı ve kan gazında ağır asidoz bulgusu mevcuttu. Hastanın saatlik izleminde konfüzyonun devam etmesi nedeniyle göz bölümüne konsulte edildi, papil ödem saptandı. Çekilen Beyin BT'sinin

radyoloji bölümünce yapılan sözel yorumunda orta derece Serebral Ödem ile uyumlu bulunması nedeniyle 0,5 gr/kg'dan mannitol tedavisi uygulandı. 13 yaşında kız hasta bilinç bulanıklığı ile ikinci basamak sağlık kuruluşundan hastanemize sevk edildi. Kan gazında ağır asidoz bulgusu mevcuttu. Yatışında dış merkezde çekilen Beyin BT'sinin radyoloji bölümünce yapılan sözel yorumunda şüpheli Serebral Ödem saptanması üzerine 0,5 gr/kg'dan mannitol tedavisi uygulandı. Bu hastaların takibinde morbidite ve mortalite saptanmadı. Tanı sırasında hastaların yatışında ≤ 5 yaş 14 hastaya (%19,2), >5 yaş 22 hastaya (%8,1) ağır asidoz nedeniyle bikarbonat tedavisi uygulandı. 5 yaş ve altı, 5 yaş üstü hastaların bikarbonat alma durumları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,150$). Beş yaş ve altı hastaların 2'si (%2,7) oral fosfor, 5 yaş üstü hastaların 16'sı (%11,6) oral fosfor aldı. Beş yaş ve altı hastaların biri allopürinol, biri kalsiyum laktat tedavisi alırken, 5 yaş üstü hastaların 2'si allopürinol, 2'si kalsiyum laktat tedavisi aldı. Beş yaş ve altı olgularla, 5 yaş üstündeki olguların bikarbonat, oral fosfor, allopürinol ve kalsiyum laktat tedavisi alma oranları arasında fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,108$, $p=0,170$, $p=1,000$)

4.1.9. Yatış Sürelerinin Değerlendirilmesi

Beş yaş ve olgularla, 5 yaş üstündeki olguların yoğun bakımda kalış süreleri arasında fark bulunmadı ($p= 0,292$). 5 yaş ve altında yatan hastaların hastanede toplam yatış süresi daha uzun idi ($p=0,02$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Hastane ve YB' da Yatış Sürelerinin Karşılaştırılması

	n	≤ 5 yaş	>5 yaş	p
		(Ortanca min-maksa)	(Ortanca min-maks)	
YB'da Yatış Süresi	263	2 (0-5)	2 (0-7)	0,292
Hastanede Toplam Yatış Süresi	263	14 (5-34)	12 (2-33)	0,002

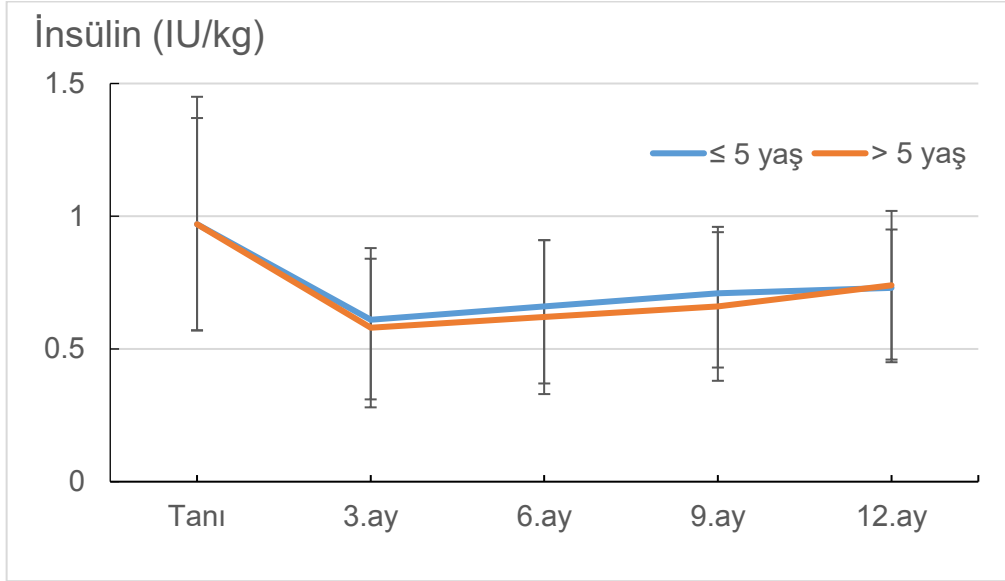
4.1.10. T1DM Tanısı Alan Hasta Gruplarının İzlemde Kullandıkları İnsülin Tedavileri

Beş yaş ve altındaki hastalarla, 5 yaşın üstündeki hastalarda kullanılan insülin miktarları arasında taburculuk/ilk bir ay içinde, 3.ayda, 6.ayda, 9 ayda ve 12 aydaki insülin miktarları arasında fark bulundu. Hem 5 yaş ve altı hastalarda hem de 5 yaş üstü hastalarda 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay kg başına insülin miktarları ortalamaları taburculuk/ilk 1 ay içindekine göre anlamlı düzeyde azaldı ($p<0,001$). Beş yaş ve altındaki hastalarla, 5 yaşın üstündeki hastalarda kullanılan kg başına insülin miktarları 9.ay ve 12.ayda, 3.aya göre anlamlı düzeyde arttı. Beş yaşından büyük çocuklarda 12.aydaki kg başına insülin miktarları 6.aya göre anlamlı düzeyde arttı ($p<0,001$). (Tablo 4.17)

Tablo 4.17. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Taburculuk /İlk Bir Ay İçinde, 3. ay, 6. ay, 9.Ay ve 12. ayda Kullanılan İnsülin Dozlarının Karşılaştırılması

	n	Taburculuk/ ilk 1ayda insülin miktarı (IU/kg/gün)	3.ayda insülin miktarı (IU/kg/gün)	6.ayda insülin miktarı (IU/kg/gün)	9.ayda insülin miktarı (IU/kg/gün)	12.ayda insülin miktarı (IU/kg/gün)
≤5 yaş	59	0,97±0,48	0,61±0,23	0,66±0,25	0,71±0,25	0,73±0,22
>5 yaş	130	0,97±0,40	0,58±0,30	0,62±0,29	0,66±0,28	0,74±0,28

Beş yaş ve altı, 5 yaş üstü hastaların zaman içindeki kg başına insülin miktarı değişimleri Tekrarlı Ölçümlerde Varyans analizi ile incelendi. Beş yaş ve altındaki çocuklarla, 5 yaşın üstündeki çocuklarda tedavide aldıkları farklı zamanlarda uygulanan insülin düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p=0,653$) (Grafik 4.2).



Grafik 4.2. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Bir Yıllık İzlemde Kg Başına Aldıkları İnsülin Dozlarının İzlemde Bir Yıl İçindeki Seyrinin Karşılaştırılması

4.1.11. T1DM Tanısı Alan Hasta Gruplarının İzlem Süresinde Almakta Oldukları Karışım İnsülin ve Bolus/Bazal İnsülin Türlerine Göre Karşılaştırılması

(sırasıyla $p=0,038$, $p=0,03$, $p=0,020$, $p=0,010$, $p=0,003$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Bir Yıllık İzlemde Karışım İnsülin ve Bolus/Bazal Türünde İnsülin Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması

		≤5 yaş		>5 yaş		p
Taburculukta/İlk Bir Ayda		n	%	n	%	
Karışım İnsülin	58	24	38,1	34	23,9	0,038
Bolus/Bazal	147	39	61,9	109	76,1	
3. ayda						
Karışım İnsülin	50	24	38,1	26	18,7	0,003
Bolus/Bazal	152	39	61,9	114	81,3	
6. ayda						
Karışım İnsülin	48	22	34,4	26	19,3	0,020
Bolus/Bazal	151	42	65,6	109	80,7	
9. ayda						
Karışım İnsülin	46	22	34,9	24	18,2	0,010
Bolus/Bazal	149	41	65,1	108	81,8	
12. ayda						
Karışım İnsülin	48	24	36,9	24	17,6	0,003
Bolus/Bazal	153	41	63,1	112	82,4	

4.1.12. T1DM Tanısı ile İzlenen Bolus/Bazal İnsülin Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Bolus/Bazal Oranlarının Karşılaştırılması

İnsülin rejimi olarak bolus/bazal tedavisi alanların bolus insülinin bazal insüline oranı karşılaştırıldığında; 5 yaş altındaki olguların bolus/bazal oranı, 5 yaş üstündeki çocuklara göre taburculuk/ilk bir ayda ve 3.ayda anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla p=0,025, p=0,015). 6.ay, 9.ay ve 12.ayda fark bulunmadı (sırasıyla p=0,015, p=0,083, p=0,278, p=0,720) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Aldıkları İnsülinde Bolus/Bazal Oran Değerlerinin Karşılaştırılması

	≤5 yaş	>5 yaş	p
	(Ortanca min-maks)	(Ortanca min-maks)	
Taburculuk/ilk 1 ayda Bolus/Bazal	3,21 (1,17-6,53)	2,47 (0,87-8)	0,025
3.ay Bolus/Bazal	2,94 (0,75-15)	2,22 (0,29-10)	0,015
6.ay Bolus/Bazal	3,03 (0-9,90)	2,28 (0,38-8,33)	0,083
9.ay Bolus/Bazal	2,40 (0,03-6,78)	2,21 (0,59-6,62)	0,278
12.ay Bolus/Bazal	2,43 (0,48-10,88)	2,23 (0,73-9,73)	0,720

4.1.13 T1DM Tanısı Alan Hasta Gruplarının Tanı Anında ve İzlem Süresinde HbA_{1c} (%) Düzeyleri

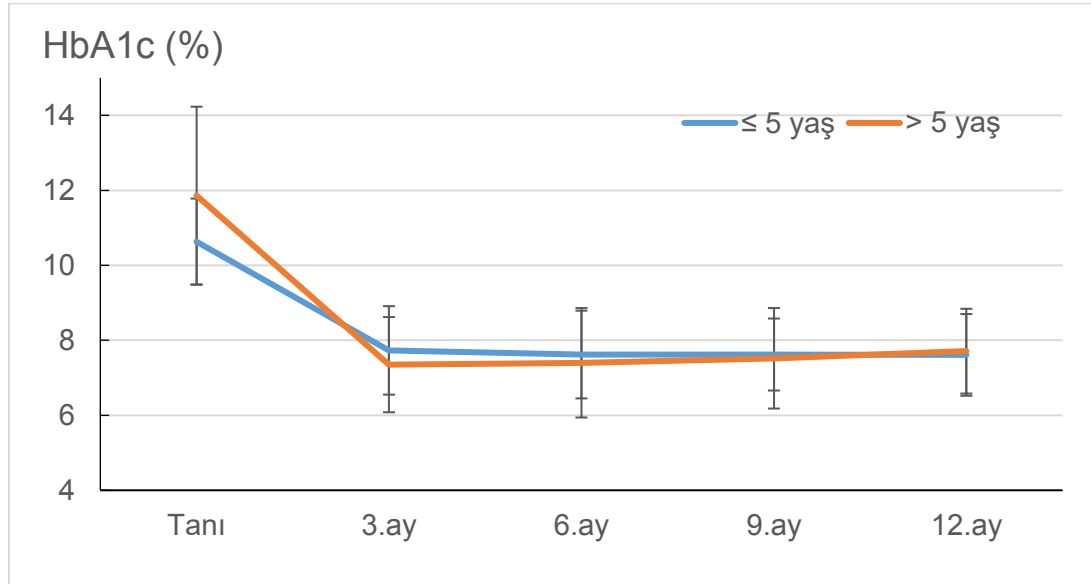
Beş yaş ve altındaki çocuklarla, 5 yaşın üstündeki çocukların HbA_{1c}(%) düzeyleri karşılaştırıldığında tanıda, 3.ayda, 6.ayda, 9.ayda ve 12 aydaki HbA_{1c} (%) düzeyleri arasında fark bulunmadı (p=0,332) (Tablo 4.20)

Tablo 4.20. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tanı, 3.ay, 6.ay 9.ay ve 12.aydaki HbA_{1c} (%) Düzeyleri Karşılaştırması

Grup	n	Tanıda HbA _{1c} (%)	3.ayda HbA _{1c} (%)	6.ayda HbA _{1c} (%)	9.ayda HbA _{1c} (%)	12.ayda HbA _{1c} (%)	p
≤5 yaş	60	10,63±2.15	7,73±1.18	7,62±1,17	7,61±0.96	7,65±1,09	P=0,332
>5 yaş	152	11,85±2.37	7,5±1.27	7,40±1,46	7,52±1.34	7,71±1,23	

Beş yaş altı ve 5 yaş üstü hastaların zaman içindeki HbA_{1c} ve insülin değişimleri tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Beş yaş ve

altındaki hastalarla, 5 yaşın üstündeki hastalarda farklı zamanlarda ölçülen HbA_{1c} (%) düzeyleri benzer şekilde değişim göstermedi. Tanı anındakine göre HbA_{1c} (%) düzeyinde 3.aydaki düşüş 5 yaş üstündeki çocuklarda, 5 yaş ve altındaki çocuklara göre daha fazla idi ($p<0,001$) (Grafik 4.3)



Grafik 4.3. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların HbA_{1c} (%) Düzeylerinin Bir Yıllık İzlemde Karşılaştırılması

4.1.14. T1DM Tanısı ile İzlenen Hasta Gruplarının Remisyon Durumları

Beş yaş ve altı hastaların %37,9'u, 5 yaş üstü hastaların %46,1'i bir yıllık izlemde remisyonla girdi. Beş yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstündeki hastaların 1 yıllık izlemde remisyonla girme oranları arasında fark bulunmadı ($p=0,266$). Hastaların ilk 3 ay içinde remisyonla girme zamanları arasında fark bulundu ($p<0,05$). Beş yaş ve altındaki olguların ilk 3 ayda remisyonla girme oranı, 5 yaş üstündeki olgulara göre anlamlı düzeyde fazlaydı ($p=0,027$). Beş yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstü hastaların 3-6, 6-9 ay, 9-12 ay remisyonla girme durumları arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,224$, $p=0,622$, $p=0,721$). Beş yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstündeki hastaların remisyonla

kalma süreleri arasında fark bulunmadı ($p=0,780$). 5 yaş üzerindeki 2 hasta 3-6.ay arasında tam remisyona girdi (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Bir Yıllık İzlemde Remisyon Durumlarının Karşılaştırılması

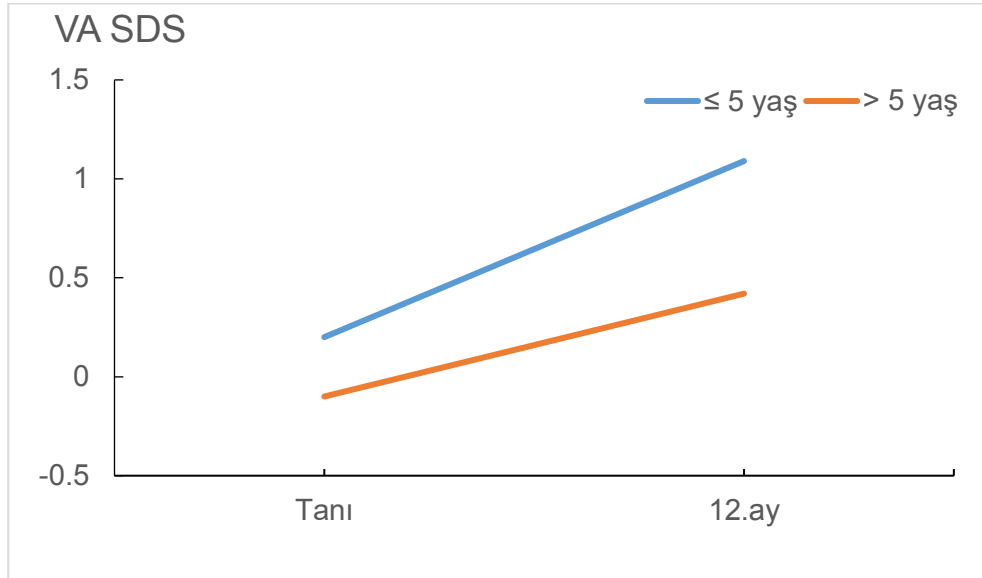
		≤5 yaş		>5 yaş		p
		n	%	n	%	
Remisyon Sıklığı	207	25	%37,9	65	%46,1	0,266
Remisyona Girme Zamanı	64			144		
<3 ay		15	60	17	28,3	0,027
3-6 ay		10	40	40	66,7	0,224
6-9 ay		0	0	2	3,3	0,622
9-12 ay		0	0	1	1,7	0,721
Remisyonda Kalma Süresi	64			144		
≤3 ay		14	56	32	54,2	0,780
3-6 ay		8	32	15	25,4	
6-9 ay		3	12	12	20,3	
9-12 ay		0	0	1	1,7	

4.1.15. T1DM Tanısı ile İzlenen Hasta Gruplarının Antropometrik Ölçümlerinin Tanı Anında ve Birinci Yıl İzlemde Değerlendirilmesi

Her iki yaş grubundaki hastaların birinci yılda VA Standart Sapma Skoru (SDS), tanı anındaki VA (SDS)'una göre anlamlı düzeyde arttı ($p<0,001$). 5 yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstündeki hastaların VA SDS değişimlerin arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.22) (Grafik 4.4)

Tablo 4.22. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tanı Anında ve Birinci Yıl İzlemde VA (SDS)' Nin Karşılaştırılması

	Grup	n	Tanı	12.ay	p
VA SDS Ortanca	≤ 5 yaş	66	0,20 (-4,25-4,81)	1,09 (-1,11-2,59)	<0,001
	> 5 yaş	140	-0,10 (-7,01-3,06)	0,42 (-9,03-2,35)	<0,001



Grafik 4.4. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tanıda ve Birinci Yıl İzlemede VA (SDS)'Nin Karşılaştırılması (*Grafik ortanca değerlerine göre çizilmiştir*)

4.1.16. T1DM Tanısı ile İzlenen Olgu Gruplarının Tanı anında ve Bir Yıllık İzlemede Otoimmünite Durumlarının ve Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Gruplar diyabet otoantikörler açısından karşılaştırıldığında 5 yaş ve altı hastaların 50'sinde antikör pozitifliği vardı. Bunların %18'inde 1 antikör, %46'sında 2 antikör, %36'sında 3 antikör mevcuttu. Beş yaş üstü hastaların 117'sinde antikör pozitifliği vardı. Bunların %32,5'inde 1 antikör, %49,6'sında 2 antikör, %17,9'unda 3 antikör mevcuttu. Beş yaş altı hastalarda 3 antikör oranı daha fazla, 1 antikör oranı ise daha azdı (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Diyabet Otoantikör Pozitiflik Durumlarının Karşılaştırılması

	≤5 yaş		>5 yaş		p
	n	%	n	%	
1 Antikör (+)	9	18	38	32,5	0,022
2 Antikör (+)	23	46	58	49,6	
3 Antikör (+)	18	36	21	17,9	

Hasta grupları diyabet otoantikor düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; 5 yaş ve altı hastaların İAA antikor değerleri, 5 yaşın üstündeki hastaların İAA değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). Beş yaş ve altı hastalarla 5 yaş üstündeki hastaların Anti-GAD, İCA hücre antikor değerleri arasında fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,220$, $p=0,198$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Diyabet Otoantikor Düzeylerinin Karşılaştırılması

	n	≤5 yaş	>5 yaş	p
		(Ortanca min-maks)	(Ortanca min-maks)	
Anti-İnsülin(%)	198	7,73 (0,18-41)	5,04 (0,09-46,10)	<0,001
Anti-GAD (U/L)	254	7,68 (0,10-101,47)	3,37 (0,08-193,31)	0,220
Anti-İslet (U/MI)	232	3,70 (0,07-53,90)	6 (0,15-103,41)	0,198

Beş yaş ve altında 71 hastanın %89'u, 5 yaş üstü 187 hastanın %86,8'inin tanıda bakılan tiroid fonksiyon testleri normaldi. Bir yıl izlemde 5 yaş ve altında 70 hastanın %87,7'si, 5 yaş üstü 186 hastanın %86,8'inin bakılan tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hasta gruplarının tanıda ve birinci yıl izlemde Ötiroid olma durumları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,374$, $p=0,654$).

Tanı anında 5 yaş ve altında olan 71 hastanın 5'ine (%9,9), 5 yaş üstü olan 187 hastanın 33'üne (%17,6) Otoimmün Tiroidit tanısı konuldu. Bir yıllık izlemde 5 yaş ve altı hastalardan 2'sine, 5 yaş üstü hastalardan 5'ine Otoimmün Tiroidit tanısı konuldu. Bir yıllık izlemde 5 yaş altı 70 hastanın 7'sinde (%10), 5 yaş üstü 186 hastanın %20,4'ünde Otoimmün Tiroidit tanısı ile izlem mevcuttu. Beş yaş ve altı olgularla, 5 yaş üstündeki olgular arasında tanıda ve 1 yıllık izlemde Otoimmün Tiroidit saptanma oranları arasında fark bulunmadı ($p=0,654$).

Tanı anında 5 yaş ve altı hastaların 2'sinde (%2,7), 5 yaş üstü hastaların 11'nde (%5,6) Hipotiroidi saptandı. Bir yıllık izlemde 5 yaş ve altı hastaların 1'inde (%1,4), 5 yaş üstü hastaların 11'nde (%5,6) Hipotiroidi saptandı.

Beş yaş ve altı hastaların 3'ünde (%4,1), 5 yaş üstü hastaların 13'ünde (%6,8) tanı anında Subklinik Hipotiroidi saptandı. Birinci yıl izlemde 5 yaş ve altı hastalardan 4'ünde (%5,5), 5 yaş üstü hastaların 10'unda (%5,3) izlemde S. Hipotiroidi tanısı mevcuttu.

Beş yaş ve altında, 5 yaş üstü hastalarda tanıda ve bir yıllık izlemde Ötiroidi, Hipotiroidi, Subklinik Hipotiroidi saptanma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların hiçbirinde tanıda ve izlemde Hipertiroidi saptanmadı. (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

	≤5 yaş		>5 yaş		p		≤5 yaş		>5 yaş		p
	n	%	n	%			n	%	n	%	
<i>Tanıda</i>						<i>Bir yıllık izlemde</i>					
Ötiroidi	65	89	165	86,8	0,374	Ötiroidi	64	87,7	165	86,8	0,654
Hipotiroidi	2	2,7	11	5,6		Hipotiroidi	1	1,4	11	5,6	
Subklinik Hipotiroidi	3	4,1	13	6,8		Subklinik Hipotiroidi	4	5,5	10	5,3	

Beş yaş ve altı 68 hastanın 6'sına tanıda bakılan çölyak otoantikör testinde pozitiflik olması nedeniyle ince barsak biyopsisi yapıldı. 3 (%4,4) hastanın biyopsisi Marsh tip 3 olarak raporlandı ve ÇH tanısı konuldu. Bir yıllık izlemde çölyak otoantikör pozitifliği nedeniyle bu yaş grubunda 70 hastadan 5'ine endoskopik biyopsi yapıldı ve 3 hasta endoskopik biyopsi sonucuna göre ÇH tanısı aldı. Bir yıllık izlemde 5 yaş ve altında hastaların %8,6'sı ÇH tanısı aldı.

Beş yaş üstü 176 hastanın 9'una tanı anında bakılan çölyak otoantikör testinde pozitiflik olması nedeniyle ince barsak biyopsisi yapıldı. 6 hastanın biyopsisi Marsh tip 3 ve üzeri olarak raporlandı ve ÇH tanısı konuldu. Bir yıllık izlemde çölyak otoantikör pozitifliği nedeniyle 5 yaş üstü 184 hastadan 2'sine

endoskopik biyopsi yapıldı ve 2 hasta endoskopik biyopsi sonucuna göre ÇH tanısı aldı. Bir yıllık izlemde 5 yaş üstündeki hastaların %4,5'inde ÇH tanısı mevcuttu. Beş yaş ve altı olgularla, 5 yaş üstündeki olguların tanıda ve bir yıllık izlemde ÇH saptanma oranları arasında fark bulunamadı ($p>0,05$). (Tablo 4.26)

Tablo 4.26. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastaların Otoimmün Tiroidit, Çölyak Hastalığı Görülme Durumlarının Karşılaştırılması

	≤5 yaş		>5 yaş		p		≤5 yaş		>5 yaş		p
	n	%	n	%			n	%	n	%	
<i>Tanıda</i>						<i>Bir yıllık izlemde</i>					
Otoimmün Tiroidit	5	9,9	33	17,6	0,123	Otoimmün Tiroidit	7	10	38	20,4	0,051
Çölyak Hastalığı	3	4,4	6	3,3	0,982	Çölyak Hastalığı	6	8,6	8	4,5	0,213

4.1.17. T1DM Tanısı ile İzlenen Olgu Gruplarının Bir Yıllık İzlemde Yatış Gerektiren DKA, Hipoglisemi ve Kan Şekeri Düzenlenmesi Durumları

Hastaların bir yıllık izlem süresince yatış gerektiren durumları incelendiğinde 5 yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstündeki hastaların bir yıllık izlemde DKA, Hipoglisemi, kan şekeri düzenlenmesi amacıyla yatış oranları açısından fark bulunmadı (sırasıyla $p=1,000$, $p=0,083$, $p=0,778$) 5 yaş üstü hastalardan ikisinin kan şekeri düzenlenmesi amacıyla birden fazla yatışı vardı (bir hastanın 3 kez, diğer hastanın 2 kez olmak üzere) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. 5 Yaş ve Altı Hastalarla, 5 Yaş Üstü Hastalarda Bir Yıllık İzlem Süresince Yatış Gerektiren Durumlarının Karşılaştırılması

	≤5 yaş		>5 yaş		p
	n	%	n	%	
DKA	1	1,7	2	1,5	1,000
Hipoglisemi	2	3,4	3	2,3	1,000
Kan Şekeri Düzenlenmesi	10	16,9	11	8,3	0,075

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 5 yaş ve altında T1DM tanısı alan olgularla 5 yaş üstünde tanı alan olguların tanı anında ve bir yıllık izlemdeki klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Günümüzde tüm dünyada 5 yaş ve altında T1DM' nin hızla arttığını göstermektedir (6,22,27-28).

Beş yaş altında T1DM yönetimi daha büyük yaş grubundaki çocuklara göre hem ebeveyle hem de sağlık çalışanları için büyük bir çaba ve sorumluluk gerektirmektedir. Bu yaş grubunda klinik bulgular sıklıkla bu yaş grubunda yaygın görülen hastalıkları taklit etmekte, bu yaş grubunda nonimmün ve otoimmün hareketin daha agresif olması, genom çapındaki çalışmalarda bu yaş grubunda bu hastalığa ait spesifik özellikler bulunması, tanı ve tedavisinde bulunan farklılıklar, yaşına özgün tutarsız aktivitesi, büyüme gelime döneminde olması, bakımının tamamiyle aileye bağımlı olması vb pek çok özelliği bir arada barındırmaktadır (23,28,92,94).

Çalışmaya dahil edilen 263 hastanın 73'ü (%27,8) 5 yaş ve altında, 190'ı (%72,2) 5 yaşın üstündeydi. Haliloğlu ve ark. (122)'nin Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yaptıkları çalışmada 1999-2016 yılları arasında takip edilen T1DM'lerin, bizim verilerimize benzer olarak, %23,7'sinin 5 yaş altında tanı aldığını belirtilmiştir.

Çalışmamızda 5 yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olgular arasında cinsiyet bakımından fark saptanmadı. Çalışmamıza benzer olarak Acar ve ark. (20) 5 yaş altı olgularla daha büyük yaş grupları arasında cinsiyet farkı saptamamıştır. Ancak bu verilerin aksine küçük yaş grubunda T1DM'nin erkeklerde daha çok görüldüğünü gösteren çalışmalar da vardır (24,123).

Hasta grupları tanı aldığı mevsimlere göre incelendiğinde; istatistiksel fark saptanmasa da 5 yaş ve altındaki hastalar ilkbaharda, 5 yaşın üstündeki hastaların kış mevsiminde başvurularının daha sık olduğu saptandı ancak Rosenbauer ve ark. (124) 'larının Almanya'da, Demir ve ark. (100)'nin İstanbul' da yaptıkları çalışmalarda 5 yaş altında tanı alan T1DM hastalarının en sık yaz ayında tanı aldıklarını belirtilmiştir. Bu durum T1DM'lilerin ilk tanı

başvurularının kış ayında sık olduğu klasik bilgisinin 5 yaş altı hastalarda geçerli olmadığını göstermektedir.

Beş yaş altı hastalarda tanıdaki belirti ve bulgular diğer yaygın hastalıkları taklit edebileceğinden tanısı bu yaş grubunda daha zor olabilmektedir. Bu yaş grubunda ateşli hastalıkların sık olması ve kusmanın sıklıkla bu hastalıklara eşlik etmesi nedeniyle T1DM tanısının gözden kaçması daha kolay olabilmektedir. Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde literatür ile benzer olarak her iki yaş grubunda poliüri-polidipsi en sık görülen şikayetlerdi. Ancak ateş ve enfeksiyon varlığı 5 yaşa altı olgularda daha sıklıkla (17,18,20,23).

Xin ve ark. (125) tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada, T1DM tanısı alan çocuklarda en kısa şikayet süresi ortalama 17 gün olmak üzere 5 yaş altı grupta saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 5 yaş ve altındaki hastaların şikayet süresi sıklıkla 20 günün altındaydı.

Çalışmamızda 5 yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olguların doğum ağırlıkları arasında fark bulunmadı. Çalışmamıza benzer olarak Hathout ve ark. (6) da, 5 yaş altında tanı konulan hastaların doğum ağırlıklarının daha büyük yaş gruplarından farklı olmadığını saptamıştır. Çalışmamızda 5 yaş ve altındaki hastalarda sezeryan (C/S) ile doğum oranı ise 5 yaşın üstündeki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek idi.

Bizim çalışmamızda anne-baba arasında akrabalık, aile içinde diyabet yatkınlığı diğer bazı çalışmalara benzer özellikte olup gruplar arasında da fark bulunmamıştır (7,8,100).

Beş yaş altında DKA saptanan çocuklarda daha büyük yaş gruplarından farklı olarak; huzursuzluk, uyandırılmama, ani gelişen solunum sıkıntısı, durdurulamayan kusma, nöbet geçirme tek bulgu olabilir. Demir ve ark. (100) yaptığı çalışmada 5 yaş altında T1DM tanı alan olguların solunum sayısında diğer yaş gruplarına göre tanıda daha fazla oranda artmış olduğunu belirtmiştir. Küçük çocukların düşük akciğer kapasitesine bağlı olarak solunum hızının daha erken bir aşamada arttığını ve klinik şiddetin bu yaş grubunda daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda yaş gruplarına göre kusmaul solunumu olma açısından fark saptanmadı.

Çalışmamızda fizik muayenede kilo kaybı oranı 5 yaş altı olgularda daha büyük yaş grubuna göre semptom süresinin az olmasına bağlı olarak literatür ile uyumlu olarak anlamlı oranda daha azdı.

Urakami ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada 5 yaş altı T1DM tanısı alan olguların %41,7'inde viral enfeksiyon saptanmıştır. Hathout ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada tanıda 5 yaş altında viral enfeksiyon %72,7, 5 yaş üstünde %31,8 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak tanıda enfeksiyon oranı 5 yaş altı gruptaki hastalarda anlamlı oranda daha yüksek idi.

Beş yaş altında T1DM tanısı konulan hastalarda daha büyük yaş grubundaki çocuklara göre laboratuvar bulguları açısından literatür incelendiğinde pek çok farklılık olduğu görülmektedir. Bu yaş grubunun DKA' ya yatkın olması, daha şiddetli olması, sıvı kaybının görece daha geniş vücut yüzey alanı nedeniyle daha fazla olması, kusma ile kayıpların daha kolay olabilmesi, metabolik dekompanseasyonun daha hızlı gelişmesi, tanıda geç kalınabilmesi nedeniyle başvuruda daha kısa sürede yükselen kan glukozu, daha düşük bikarbonat ve pH değerleri ve daha hızlı bozulmuş vücut karbondioksit düzeyi, daha sık görülen elektrolit ve böbrek fonksiyon test dengesizliği görülmektedir (21,40). Beş yaş altı tanı alan çocuklarda tanıdaki ortalama C-peptid seviyeleri daha geniş kapsamlı β hücre yıkımına bağlı olarak daha düşük saptanmaktadır (25). Bizim çalışmamızda metabolik dekompanseasyon göstergesi olarak 5 yaş ve altı olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda sodyum, düzeltilmiş sodyum düzeyi düşük, kan üre düzeyi yüksek saptanmıştır. Diğer parametrelerde fark saptanamamıştır. Ancak 5 yaş altında tanı alan hastalarımız istatistiksel olarak anlamlı oranda ilk tedavisini başka bir merkezde alarak hastanemize yönlendirilmişti. Bu durumun laboratuvar sonuçlarını etkileyebileceği ve pek çok parametrede farklılık saptanmamasına neden olabileceği düşünülmüştür. 5 yaş altı hastaların tanıda bakılan serum C-peptid değerleri literatür ile uyumlu olarak 5 yaşın üstündeki hastalara göre anlamlı düzeyde düşüktü (16,126).

Diyabet tanısı sırasında DKA'nın görülme sıklığı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Tıbbi bakıma sınırlı erişim, diyabet farkındalığının ve sosyoekonomik durumun düşük olması DKA'nın gelişimine katkı sağlayan faktörlerdendir. Ayrıca 5 yaş altı çocuklarda tanıda gecikme, β hücre yıkımının hızlı ve şiddetli olması nedeni ile tanıda DKA sıklığı fazladır (26). Türkiye' de tüm çocuklar sağlık güvencesi altındadır ve sağlık hizmetlerine ulaşımı ücretsizdir. Yaygın sağlık erişimine rağmen diyabet tanısında DKA sık olarak görülebilmektedir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada son 10 yılda tanı anındaki DKA oranı azalırken, 5 yaş altı çocuklarda artış olduğu belirlenmiştir (127). Cherubini ve ark. (101) tarafından İtalya'da 2004-2013 yıllarında ulusal çalışmada, 0-4 yaş arası çocuklarda diğer yaş gruplarına (5-9 ve 10-14 yaş) kıyasla anlamlı oranda yüksek DKA prevalansı bulunmuştur. Schober ve ark. Avusturya'da yaptığı bir çalışmada DKA oranı %37,2-60 olarak bulunmuş, yaş küçüldükçe bu oranın arttığı ifade edilmiştir (128). Szybowska ve ark. (126) Polonya'da yaptıkları çalışmada 2006-2007 yıllarına göre 2013-2014 yılları arasında DKA sıklığında <5 yaş çocuklarda artış olduğunu ve yaş küçüldükçe 2 kata varan bir artış olduğunu belirtmişlerdir. Bowden ve ark. (17) tarafından Amerika Ohio'da yapılan çalışmada tanıda 5 yaş altında DKA oranı %46,3 saptanmış ve diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. California'da Hathout ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada 5 yaş altında tanı konulan hastaların %80,8'inin, 5 yaş üstü hastaların %36,4'ünün DKA ile tanı aldığını belirtmişlerdir. Ardıçlı ve ark. (8) tarafından hastanemizde yapılan çalışmada tanı anında %51 oranda DKA saptanmış, yaş gruplarına göre incelendiğinde farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda tanı anında hiperglisemi, diyabetik Ketozis ve DKA sıklığı ve şiddeti açısından anlamlı fark bulunmadı.

DKA'ya bağlı Serebral Ödem oranı %0,5-0,9 ve buna bağlı mortalite oranı %21-24 olup yaş küçüldükçe sıklığı artmaktadır (43). DKA'ya bağlı Serebral Ödem riski 5 yaş altı çocuklarda daha sıktır. Cherubini ve ark. (101) yaptıkları çalışmada DKA nedeniyle kalıcı nörolojik disfonksiyon geçiren hastaların yaş ortalamasının 4 olduğunu belirtmiştir. Bu durum en korkulan komplikasyon olan Serebral Ödem için en yüksek riskin bu yaş grubunda

olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda Serebral Ödem şüphesiyle 5 yaş altında bir hasta, 5 yaş üstünde 2 hastanın izlemi yapılmış hastaların %1,1'inde mevcut olup literatürde bildirilenden fazladır. Takipte hastaların hiçbirinde DKA'ya bağlı mortalite ve morbidite saptanmadı.

Çalışmamızda tanıda 5 yaş ve altında tanı alan hastaların eşlik eden enfeksiyon, tedavi süresinin uzun olması, aile eğitiminin daha ön planda olması vb nedenlerle yatış süreleri literatür ile uyumlu olarak daha büyük yaş grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha uzundu.

Literatür bilgilerine göre 5 yaş altında insülin duyarlılığı fazladır, düşük vücut ağırlıkları nedeniyle insülin uygulamasındaki küçük kayıplarda hedef glukoz düzeyinde çok daha büyük dalgalanmalar oluşur, sık geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle insülin dozunun sürekli ayarlanması gerekmektedir. Günlük insülin gereksinimi ise 0,4-0,8 IU/kg/gün olup daha büyük yaştaki hastalara göre daha düşüktür. İnsülin rejiminin çocuğun değişen büyüme ve gelişmesine de uygun olması gerekmektedir (21,26,28,40). Bowden ve ark. (17) yaptığı çalışma da bu bilgileri destekler şekilde 5 yaş altındaki çocukların tanıdan itibaren bir yıllık izlemde daha büyük yaş grubundaki çocuklara göre daha düşük insülin tedavisi aldıklarını göstermiştir. Bizim çalışmamızda kullanılan insülin ihtiyaçları arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. 5 yaş altı hastalarda, insülin ihtiyacının daha büyük yaş gruplarına göre ilk yıl izlemde fazla olabileceğini göstermektedir.

Hastanemizde 2007-2008 yılına kadar küçük çocuklara günde iki kez verilen karışım insülin (NPH+regüler insülin) verilmekteydi; bu yaş grubu için uzun etkili insülinlerin ruhsatı yoktu. 2003-2004 yıllarından itibaren bu konuda yapılan çalışmalarda bu yaş grubunda bolus/bazal yönteminin kullanılabileceğinin ve hipoglisemi riskinin düşük olduğunun belirlenmesi ile kullanıma girererek yaygınlaşmıştır (6,129). İlerleyen yıllarda bu yaş gurubunda da daha büyük yaş gruplarında olduğu gibi günde dört enjeksiyondan oluşan bolus/bazal insülin (hızlı etkili + uzun etkili insülin) kullanımına geçilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu bilgileri destekler şekilde 5 yaş ve altındaki hastaların bir yıllık izlemde karışım insülin alma oranı, 5 yaş üstündeki hastalara göre daha yüksekti.

Beş yaş altı hastalar daha büyük yaş grubuna göre daha sık aralıklarla beslenmeleri, ara öğün miktarları ana öğünlerine çok yakın olması nedeniyle orantısal olarak daha büyük bolus insülin dozuna ihtiyaç duyarlar (21). Bizim çalışmamızda insülin rejimi olarak bolus/bazal tedavisi alanların bolus insülinin bazal insüline oranı karşılaştırıldığında sadece ilk 3 ayda 5 yaş ve altı olgularda daha yüksek idi. Bu durum yaş grubunun sıklıkla bu dönemde remisyona girmesine ve bazal insülin dozunun azalmasına bağlı olabilir.

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda 5 yaş altında tanı alan hastaların HbA_{1c}(%) düzeyleri düşük saptanmasına rağmen bizim çalışmamızda gruplar arasında tanı ve izlemde HbA_{1c}(%) düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Beş yaş altında hastalarımızda kısa sürede gelişen semptomlara göre daha yüksek HbA_{1c}(%) ile başvuruya bu yaş grubunda remisyona az olmasına bağlı olabilir (15,94).

Bu çalışmada, 5 yaş ve altı hastaların %37,9'unun, 5 yaş üstü hastaların %46,1'inin bir yıllık izlemde remisyona girdiği saptandı. 5 yaş ve altında daha düşük remisyona saptanmış ancak istatistiksel olarak gösterilememiştir. Demir ve ark. (100) yaptığı çalışmada 5 yaş altında remisyona oranı 11 yaşından büyük çocuklara göre daha fazla saptanmış ve oran %26,1 bulunmuştur. Rosoul ve ark. (19) yaptığı çalışmada 3-5 yaş arası çocuklarda remisyona oranı %68,4 bulunmuş, daha büyük çocuklarda remisyona oranı daha fazla bildirilmiştir. Yine bu çalışmada 3 yaş altında hiçbir hastada remisyona görülmediği ifade edilmiştir. Kocabaş ve ark. (130) tarafından yapılan bir çalışmada 4,5 yıllık izlemde remisyona oranı %51,6 olarak saptanmış ancak yaş gruplarına yönelik oran verilmemiştir. Rosoul ve ark. (19) çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da en yüksek remisyona oranları ilk 3 ayda görülmüştür. Bizim çalışmamızda remisyona kalma süreleri arasında gruplar arasında fark bulunmadı.

Knerr ve ark. (131)'lerinin yaptığı çalışmada T1DM'li hastaların kilo, boy, vücut kitle indexi ve tanı yaşı arasında ilişki incelenmiş VKI SDS ve VA SDS; 0-4,9 yaş grubunda diğer gruplara göre anlamlı daha yüksek saptanmış ve yaş küçüldükçe VKI'nin arttığını ve T1DM'de hızlandırıcı olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir.

Hathout ve ark. (6), 5 yaş altında tanı konulan hastaların VKI'lerinin ve boya göre VA %'lerinin daha büyük yaş gruplarından farklı olmadığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda her iki yaş grubundaki hastaların birinci yılda VA SDS, tanı anındaki VA SDS'una göre anlamlı düzeyde artmış ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Beş yaş altındaki T1DM'li hastalarda immunolojik değişiklikler daha büyük yaştaki çocuklardan daha farklı olarak görülmektedir. Komulainen ve ark. (16), 5 yaşından küçük çocukların tanıda daha büyük çocuklara göre diyabet ile ilişkili otoantikör titrelerinin daha yüksek olduğunu göstermiş ve bunun daha agresif bir otoimmüniteye bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Pek çok çalışmada küçük çocuklarda daha büyük çocuklara göre yüksek İAA prevalansı gösterilmiştir (132-134). Bu çalışmaların aksine, diğer bazı çalışmalarda tanıda diyabet ilişkili otoantikörlerin düşük olabileceği de belirtilmektedir (18). Hathout ve ark. (6) tarafından 5 yaş altındaki çocuklarda ICA ve Anti-GAD prevalansı tanıda düşük saptanmıştır. Feeney ve ark. (135) tarafından yapılan çalışmada 5 yaş altında tanı alan hastalarda Anti-GAD ve IA-2A daha düşük sıklıkta pozitif saptanmıştır. Urakami ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada 5 yaş altında tanı alan hastalarda Anti-GAD ve IA-2A prevalansı anlamlı oranda düşük saptanmıştır. Düşük otoimmün aktivitenin de erken başlangıçlı diyabet tanısında olabileceğini bu sonuçlar desteklemektedir. Bizim çalışmamızda 5 yaş altı hastalarda İAA otoantikör düzeyleri daha yüksek saptandı ancak diğer otoantikörler arasında fark bulunmadı. Beş yaş ve altı hastalarda 3 otoantikörün pozitif olma oranı daha büyük yaş grubundaki çocuklara göre anlamlı oranda yüksekti. Bu durum bu yaş grubunda daha agresif bir otoimmünite sonucu pankreatik hücre hasarının olduğunu desteklemektedir.

Beş yaş altı olgular diğer otoimmün hastalıkların gelişimi açısından da daha fazla risk altındadır. Yakın zamanda Inshaw ve ark. (92) tarafından yapılan çalışmada 5 yaş altında T1DM tanısıyla ilişkili tanımlanan genomik bölge kromozom 6q22.33'nin yine bu yaş grubunda Çölyak da dahil olmak üzere artmış otoimmün hastalık riski ile beraber olduğu bildirilmiştir.

Çocuklarda Otoimmün Tiroidit %1-4 oranında görülürken, T1DM'li olgularda bu oran %5-22 civarında görülmektedir (136). Kordonouri ve ark. (137) T1DM tanılı hastalarda 5 yaş altında Otoimmün Tiroidit sıklığını %7,3 oranda saptamıştır. Bizim çalışmamızda bir yıllık izlemde 5 yaş ve altında %10, 5 yaş üstünde %20,4 oranda Otoimmün Tiroidit saptanmıştır. Bu durum T1DM ile ilişkili Otoimmün Tiroiditin küçük yaş grubunda da sık görülebildiğini ve yaşla birlikte sıklığının arttığını göstermektedir.

Çocuklarda Hipotirodizm %0,1-2 oranında görülürken, T1DM'li çocuklarda %3-30'a kadar varan oranda görülmektedir (41). Bizim çalışmamızda bir yıllık izlemde 5 yaş ve altı hastaların %1,4'ünde, 5 yaş üstü hastaların %5,6'sında tedavi gerektiren Hipotiroidi saptanmış, yaş grupları arasında istatistiksel fark bulunmadı. Denzer ve ark. (138) yaptıkları çalışmada T1DM'li çocuklarda Subklinik Hipotiroidi oranını %7,2 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bir yıl izlemde 5 yaş ve altı hastaların %5,5 ünde, 5 yaş üstü hastaların %5,3'ünde izlemde S. Hipotiroidi tanısı mevcut olup daha düşük oranda idi.

Craig ve ark. (119)'larının T1DM'li çocuk hastalarda yaptıkları uluslararası çalışmada 5 yıllık sürede ÇH geliştirme riskini en fazla <5 yaş altı tanı alan hastalarda olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 5 yaş ve altı olgularda bir yıllık izlemde %8,6, 5 yaş üstü olgularda %4,5 oranda ÇH saptanmıştı. 5 yaş altında ÇH tanısı daha fazla olması bu yaş grubunda patogenezdeki faktörlerin etkisine bağlı olabilir.

Literatür incelendiğinde günümüzde önceki dönemlere göre genel olarak azalmakla birlikte, DKA ve hipoglisemi riski, 5 yaş ve altında T1DM tanılı hastalarda bizim çalışmamızda daha düşük oranda saptandı ve yaş grupları arasında bizim çalışmamızda aralarında istatistiki fark saptanmadı (139-140). Bu durumun nedeni bu hastaların takibinin günümüzde daha iyi olmasına, tanı yılında hasta uyumunun daha iyi olmasına, üniversite hastanesinde düzenli takibe gelebilmeleri nedeniyle toplumun sosyokültürel yüksek katmanından katılımcı olmalarına veya kayıtlarda verilen eksik anamnez bilgilerine bağlı olabilir.

Çalışmamızın Güçlü Yönleri

Günümüzde 5 yaş altında T1DM sayısında dünya genelinde orantısız bir artış bildirilmesine rağmen bu dönemi inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlı sayıdadır. Çalışmamız uzun bir dönem boyunca tanıda ve bir yıllık izlemde bu yaş grubunu daha büyük yaş grubuyla tüm yönleriyle incelemeye çalışmıştır. Bu yaş grubunda şikayet süresinin kısa olması, semptomlar ve bulgularındaki farklılıklar, metabolik dekompanseasyon bulgularının laboratuvar özellikleriyle gösterilmiş olması, diyabet otoantikör sıklıklarının fazla olması ve bu yaş grubunda saptandığı üzere İAA düzeyinin daha büyük yaş grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanması, C-peptid düzeylerinin istatistiksel olarak da bu yaş gurubunda daha düşük olduğunun gösterilmesi, daha büyük yaş gruplarına benzer düzeyde insülin ihtiyaçlarının olması, bir yıllık izlemde remisyon durumunun daha büyük yaş grubuna göre daha az olması, buna da bağlı olarak HbA_{1c}(%) değerinde 3.ayda düşüşün daha büyük yaş grubuna göre daha az olması, bolus/bazal uygulamalarında farklılıkların gösterilebilmesi, otoimmünite durumlarının karşılaştırılarak değerlendirilmesi, bir yıl içinde VA SDS'lerinin değerlendirilebilmesi güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hastalarımızın tek bir merkezden oluşması, bir üniversite hastanesi olması ve hasta topluluğumuzun çoğunluğunun orta ve üst düzey gelire sahip ailelerin çocuklarından oluşması, elimizdeki veriler ve elde ettiğimiz sonuçlar toplumun tüm katmanları için geçerli sayılamayabilir. Ancak 20 yıllık dönemde hasta topluluğumuzda belirgin değişiklik olmadığı ve toplumun aynı katmanındaki hasta gruplarına hizmet etmeye devam ettiğimiz düşünülürse, bulgularımızın belirli bir topluluk içinde belirli bir döneme ait değişiklikleri yansıtması açısından önemlidir. Çalışmanın izlem süresinin uzun olması nedeniyle dosya verilerinde eksiklik olan hasta sayısı kısıtlama oluşturmaktadır.

Çalışmamız 5 yaş altı T1DM'nin daha büyük yaş gruplarına göre tanıda, tedavide ve takipte pek çok farklı özelliklerini göstermiş olup bu yaş grubuna yönelik bu özelliklerin iyi bilinmesi hem sağlık sunucuları hem de bu yaş grubunun tamamıyla bağımlı olduğu ebeveynleri için önemlidir.

Teşekkür

Kurumumuzda 2000-2019 yılları arasında çalışan tüm doktorlarına, öğrencilere ve diğer tüm sağlık çalışanlarına katkılarından dolayı teşekkür ediyoruz.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya dahil edilen 263 hastanın 73 'ü (%27,8) 5 yaş ve altında, 190 'ı (%72,2) 5 yaşın üstündeydi.
- 2) Beş yaş ve altındaki çocukların tanı yaşı ortalaması $3,29 \pm 1,20$ yıl, 5 yaşın üstündeki çocukların tanı yaşı ortalaması $10,31 \pm 2,91$ yıl idi.
- 3) Beş yaş ve altındaki hastalarda kız cinsiyet oranı %42,5, erkek cinsiyet oranı %57,5 idi. 5 yaşın üstündeki hastalarda kız cinsiyet oranı %50,5, erkek cinsiyet oranı %49,5 idi. Beş yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olgular arasında cinsiyet bakımından fark bulunmadı.
- 4) Hasta grupları tanı aldığı mevsimlere göre incelendiğinde; 5 yaş ve altındaki hastalar en sık ilkbaharda başvururken, 5 yaşın üstündeki hastaların en sık kış mevsiminde başvurduğu saptandı.
- 5) Hasta grupları, benzer şikayet ile tanı almadan önce başka merkeze başvuru sayısı açısından karşılaştırıldığında; 5 yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olgular arasında fark bulunmadı.
- 6) Beş yaş ve altı hastaların 7'sine (%9,6), 5 yaş üstündeki hastaların 5'ine (%2,6) hastanemize başvurmadan önce başka bir merkezde insülin uygulanmıştı. Beş yaş ve altındaki olguların dış merkezde insülin alma oranları, 5 yaşın üzerindeki olgulara göre anlamlı düzeyde fazla idi.
- 7) Beş yaş ve altı hastaların 67'sinin (%91,8), 5 yaş üstü hastaların 174'ünün (%91,7) yatışta ilk başvuru yeri acil servis bölümü idi. Beş yaş ve altındaki hastaların, 5 yaşın üstündeki hastalara göre yatışta ilk başvuru yerinin acil servis olma durumu arasında fark bulunmadı.
- 8) Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde, 5 yaş ve altındaki hastaların en sık poliüri (%95,9), polidipsi (%86,3) ile, 5 yaş üstündeki hastaların ise en sık poliüri (%88,9), polidipsi (%87,9), kilo kaybı (%58,9) ile başvurduğu görüldü.
- 9) Beş yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olgularda poliüri, polidipsi, polifaji, enürezis, noktüri, bilinç değişikliği, halsizlik, solunum

değişiklikleri, karın ağrısı, bulantı, kusma, ağız kokusu, ağız kuruluğu ve döküntü şikayeti arasında anlamlı fark bulunmadı.

- 10) Beş yaş ve altındaki hastalarda ateş görülme oranı (%12,3), 5 yaşın üstündeki hastalardan (%3,7) anlamlı düzeyde fazla idi.
- 11) Beş yaş ve altındaki hastaların hiçbirinde sağlık kuruluşuna başvuruda baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, çarpıntı ve dizürü şikayeti yoktu.
- 12) Beş yaş ve altındaki hastaların %68,5'inde, 5 yaşın üstündeki hastaların %52,1'inde şikayet süresi 20 günün altında idi.
- 13) Beş yaş ve altındaki hastalarda, 5 yaşın üstündeki hastalara göre şikayet süresinin 20 günden az olma oranı daha fazla idi.
- 14) Beş yaş ve altındaki hastaların başvuru süresinin dağılımı incelendiğinde en sık ilk 7 günde (%28,8), 5 yaşın üstündeki hastaların ise en sık 30 günde (%23,7) olmak üzere hastaneye başvurduğu belirlendi.
- 15) Beş yaş ve altındaki olgularla 5 yaşın üstündeki olguların doğum ağırlıkları ve ortalamaları arasında fark bulunmadı.
- 16) Beş yaş ve altındaki hastalarda sezeryan (C/S) ile doğum oranı %57,5, 5 yaşın üstündeki hastalarda %27,9 olup anlamlı derecede farklı idi.
- 17) Beş yaşın ve altındaki hastaların 4'ünde (%5,5), 5 yaşın üstündeki hastaların 9'unda (%4,7) postnatal dönemde prematürite, solunum sıkıntısı, sepsis ve sarılık vb. nedeniyle yenidoğan yoğun bakımında yatış öyküsü vardı. Beş yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olgular arasında postnatal yoğun bakıma yatış öyküsü arasında fark bulunmadı.
- 18) Beş yaş üstündeki olgulara en sık eşlik eden hastalıklar; işeme bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, konjenital kalp hastalığı olarak saptandı.
- 19) Beş yaş üstünde başvuran hastaların tanıdan önce 3'ünde Otoimmün Tiroidit, 3'ünde Hipotiroidi tanısı mevcuttu.

- 20) Beş yaş ve altındaki hastaların 64'ünde (%87,7), 5 yaşın üzerindeki hastaların 147'sinde (%77,4) anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Beş yaş ve altındaki hastalarla, 5 yaşın üstündeki hastalar arasında ebeveyn akrabalığı bakımından fark bulunamadı.
- 21) Beş yaşın üstündeki olgularda 1.ve 2.derece akrabalık oranı daha fazla idi.
- 22) Beş yaş ve altındaki hastaların 47'sinde (%64,4), 5 yaşın üstündeki hastaların 124'ünde (%65,3) aile ve yakın akrabalarında DM öyküsü vardı. Beş yaş ve altındaki hastaların 11'inde (%23,4), 5 yaşın üstündeki hastaların 21'inde (%16,9) aile ve yakın akrabalarda T1DM öyküsü vardı. Beş yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşın üstündeki olgular arasında aile ve yakın akrabalarda, anne-baba ve kardeşte DM,T1DM ve T2DM bulunma oranları farklı bulunmadı.
- 23) Tanı anında kussmaul solunumu 5 yaş ve altındaki hastaların %21,9'unda, 5 yaşın üstündeki hastaların %16,3'ünde vardı. Beş yaş ve altındaki hastalarla, 5 yaşın üstündeki hastalar arasında kussmaul solunum oranları arasında fark bulunmadı.
- 24) Beş yaşın altındaki hastalarda fizik muayenede tiroid nodülü ve tiromegali yoktu. Beş yaşın üstündeki hastalardan birinde tiroid nodülü, bir hastada da tiromegali vardı.
- 25) Beş yaş ve altındaki olgularda kilo kaybı olan çocuk oranı %26, 5 yaşın üstündeki olgularda %58,9 bulundu. 5 yaş ve altındaki olgularda kilo kaybı olan çocuk oranı, 5 yaşın üstündeki olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktü.
- 26) Beş yaşın üstündeki çocukların kilo kaybı yüzdeleri anlamlı oranda daha fazla idi.
- 27) Hasta grupları başvuruda saptanan enfeksiyon tipi açısından incelendiğinde; 5 yaş ve altı hastaların en sık enfeksiyonları sırasıyla %46,6 oranında Üsye, %8,2 Asye ve İye iken, 5 yaş üstü hastalarda %25,8 oranda Üsye %7,9 oranında İye ve %5,8 oranında Dermatit olarak saptandı. Üsye ve Asye görülme sıklığı 5 yaş ve altı olgularda, 5 yaş üstü olgulara göre anlamlı oranda daha yüksekti.

- 28) Olguların başvuru anında laboratuvar verileri değerlendirildiğinde; 5 yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstündeki hastaların glukoz düzeyleri arasında fark bulunmadı.
- 29) Beş yaş altı çocukların sodyum ve düzeltilmiş sodyum değerleri 5 yaşın üstündeki çocuklarınkine göre anlamlı düzeyde düşüktü.
- 30) Beş yaş altı hastalarla, 5 yaş üstündeki hastaların kalsiyum, fosfor değerleri arasında fark bulunmadı.
- 31) Beş yaş altı çocukların potasyum düzeyleri, 5 yaşın üstündeki çocukların potasyum düzeylerine göre anlamlı düzeyde yüksekti.
- 32) Beş yaş altı ve altı olgularla 5 yaş üstündeki olguların pH, HCO₃, pCo₂ ve anyon açığı değerleri arasında da fark bulunmadı.
- 33) Beş yaş ve altı olguların serum osmolarite düzeyleri, 5 yaşın üstündeki olgularınkine göre anlamlı düzeyde düşüktü.
- 34) Beş yaş ve altı hastaların Bun değerleri, 5 yaşın üstündeki hastaların Bun değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksekti.
- 35) Beş yaş ve altı olgularla, 5 yaş üstündeki olguların ürik asit değerleri arasında fark bulunmadı.
- 36) Beş yaş altı ve olgularla, 5 yaş üstündeki olguların idrar keton pozitiflik değerleri arasında fark bulunmadı.
- 37) Beş yaş altı hastaların tanı bakılan serum C-peptid değerleri 5 yaşın üstündeki hastalarınkine göre anlamlı düzeyde düşük iken insülin değerleri arasında fark bulunmadı.
- 38) Beş yaş ve altında olguların tanı anında, 6'sında (%8,2) hiperglisemi, 25'inde (%34,2) Diyabetik Keto, 42'sinde (%57,5) DKA vardı. 5 yaş üstündeki olguların tanı anında, 18'inde (%9,5) hiperglisemi, 60'ında (%31,7) Diyabetik Keto, 112'sinde (%58,9) DKA vardı. Beş yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşından büyük olgular arasında tanı anında hiperglisemi ve Diyabetik Keto ve DKA sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı.
- 39) Beş yaş ve altındaki olgularla, 5 yaşından büyük olgular arasında DKA şiddeti bakımından fark bulunmadı.

- 40) Beş yaş altı hastaların yatıştaki kg başına iv insülin doz ortalaması $0,06 \pm 0,02$, 5 yaşın üstündeki hastalarda yatıştaki kg başına insülin doz ortalaması $0,09 \pm 0,02$ idi. Hastalara yatışlarında başlanan insülin dozları yaş grupları ile uyumlu olarak 5 yaş altındaki olgularda, 5 yaş üstüne göre insülin değerlerine göre anlamlı düzeyde düşüktü.
- 41) Beş yaş ve altı olguların 5 yaş üstü olgularla karşılaştırılmasında tanıda subkutan tedaviye başlama oranları arasında fark bulunmadı.
- 42) Hastaların %6'sına görüntüleme yöntemi (BT,MR) uygulandı. Beş yaş ve altı hastaların 4'üne (%5,4), 5 yaş üstü hastaların 12'sine (%6,3) yatışta görüntüleme yöntemi uygulandı.
- 43) Hastaların 2'sinde tanıda,1'inde izlemde olmak üzere toplamda 3 hastada (%1,1) Serebral Ödem tanısı saptandı. Bu hastaların yapılan takibinde morbidite ve mortalite saptanmadı.
- 44) Tanı sırasında hastaların yatışında ≤ 5 yaş 14 hastaya (%19,2), >5 yaş 22 hastaya (%8,1) ağır asidoz nedeniyle bikarbonat tedavisi uygulandı. Beş yaş ve altı, 5 yaş üstü hastaların bikarbonat alma durumları arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 45) Beş yaş ve altı olgularla, 5 yaş üstündeki olguların bikarbonat, oral fosfor, allopurinol ve kalsiyum laktat tedavisi alma oranları arasında fark bulunmadı.
- 46) Beş yaş ve olgularla, 5 yaş üstündeki olguların yoğun bakımda kalış süreleri arasında fark bulunmadı.
- 47) Beş yaş ve altında yatan hastaların hastanede toplam yatış süresi daha uzun idi.
- 48) Hem 5 yaş ve altı hastalarda hem de 5 yaş üstü hastalarda 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay kg başına insülin miktarı ortalamaları taburculuk/ilk 1 ay içindekine göre anlamlı düzeyde azaldı.
- 49) Beş yaş ve altındaki hastalarla, 5 yaşın üstündeki hastalarda kullanılan kg başına insülin miktarları 9.ay ve 12.ayda, 3.aya göre anlamlı düzeyde arttı. Beş yaşından büyük çocuklarda 12.aydaki kg başına insülin miktarları 6.aya göre anlamlı düzeyde arttı.

- 50) Beş yaş ve altındaki çocuklarla, 5 yaşın üstündeki çocuklarda tedavide aldıkları farklı zamanlarda uygulanan insülin düzeyleri arasında fark saptanmadı.
- 51) İnsülin rejimi olarak bolus/bazal tedavisi alanların bolus insülinin bazal insüline oranı karşılaştırıldığında; 5 yaş altındaki olguların bolus/bazal oranı, 5 yaş üstündeki çocuklara göre taburculuk/ilk bir ayda ve 3.ayda anlamlı düzeyde yüksekti. 6.ay, 9.ay ve 12.ayda ise fark bulunmadı.
- 52) Beş yaş ve altındaki çocuklarla, 5 yaşın üstündeki çocukların HbA_{1c}(%) düzeyleri karşılaştırıldığında tanıda, 3.ayda, 6.ayda, 9. ayda ve 12 aydaki HbA_{1c} (%) düzeyleri arasında fark bulunmadı. Tanı anındakine göre HbA_{1c} (%) düzeyinde 3.aydaki düşüş, 5 yaş üstündeki çocuklarda, 5 yaş ve altındaki çocuklara göre daha fazla idi.
- 53) Beş yaş ve altı hastaların %37,9'u, 5 yaş üstü hastaların %46,1'i bir yıllık izlemde remisyona girdi. Beş yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstündeki hastaların 1 yıllık izlemde remisyona girme oranları arasında fark bulunmadı.
- 54) Beş yaş ve altındaki olguların ilk 3 ayda remisyona girme oranı, 5 yaş üstündeki olgulara göre anlamlı düzeyde fazlaydı. 5 yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstü hastaların 3-6, 6-9 ay, 9-12 ay remisyona girme durumları arasında fark saptanmadı.
- 55) Beş yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstündeki hastaların remisyonda kalma süreleri arasında fark bulunmadı. Beş yaş üzerindeki 2 hasta 3-6.ay arasında tam remisyona girdi.
- 56) Her iki yaş grubundaki hastaların birinci yılda VA SDS, tanı anındaki VA SDS'una göre anlamlı düzeyde arttı. Beş yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstündeki hastaların VA SDS değişimlerin arasında fark bulunmadı.
- 57) Beş yaş ve altı hastaların %18'inde 1 antikor, %46'sında 2 antikor, %36 'sında 3 antikor mevcuttu. 5 yaş üstü hastaların 117'sinde antikor pozitifliği vardı. Bunların %32,5'inde 1 antikor, %49,6'sında 2 antikor, %17,9'unda 3 antikor mevcuttu. 5 yaş altı hastalarda 3 antikor oranı daha fazla, 1 antikor oranı ise daha azdı.

- 58) Beş yaş ve altı hastaların İAA değerleri, 5 yaşın üstündeki hastaların İAA değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksekti.
- 59) Beş yaş ve altı hastalarla 5 yaş üstündeki hastaların Anti-GAD, ICA hücre antikor değerleri arasında fark bulunmadı.
- 60) Beş yaş ve altında 71 hastanın %89'u, 5 yaş üstü 187 hastanın %86,8'inin tanıda bakılan tiroid fonksiyon testleri normaldi. Bir yıl izlemde 5 yaş ve altında 70 hastanın %87,7'si, 5 yaş üstü 186 hastanın %86,8'inin bakılan tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hasta gruplarının tanıda ve birinci yıl izlemde ötiroid olma durumları arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 61) Tanı anında 5 yaş ve altında olan 71 hastanın 5'ine (%9,9), 5 yaş üstü olan 187 hastanın 33'üne (%17,6) Otoimmün Tiroidit tanısı konuldu. Bir yıllık izlemde 5 yaş ve altı hastalardan 2'sine, 5 yaş üstü hastalardan 5'ine Otoimmün Tiroidit tanısı konuldu. Bir yıllık izlemde 5 yaş altı 70 hastanın %10'unda, 5 yaş üstü 186 hastanın %20,4'ünde Otoimmün Tiroidit tanısı ile izlem mevcuttu. Beş yaş ve altı olgularla, 5 yaş üstündeki olgular arasında tanıda ve 1 yıllık izlemde Otoimmün Tiroidit saptanma oranları arasında fark bulunmadı.
- 62) Tanı anında 5 yaş ve altı hastaların 2'sinde (%2,7), 5 yaş üstü hastaların 11'inde (%5,6) Hipotiroidi saptandı. Bir yıllık izlemde 5 yaş ve altı hastaların 1'inde (%1,4), 5 yaş üstü hastaların 11'inde (%5,6) Hipotiroidi saptandı. Beş yaş ve altı hastaların 3'ünde (%4,1), 5 yaş üstü hastaların 13'ünde (%6,8) tanı anında Subklinik Hipotiroidi saptandı. Birinci yıl izlemde 5 yaş ve altı hastalardan 4'ünde (%5,5), 5 yaş üstü hastaların 10'unda (%5,3) izlemde S. Hipotiroidi tanısı mevcuttu. Beş yaş ve altında, 5 yaş üstü hastalarda tanıda ve bir yıllık izlemde Ötiroidi, Hipotroidi, S. Hipotiroidi saptanma oranları arasında fark bulunmadı.
- 63) Hastaların hiçbirinde tanıda ve izlemde Hipertiroidi saptanmadı.
- 64) Beş yaş ve altı 68 hastanın 6'sına tanıda bakılan çölyak otoantikor testinde pozitiflik olması nedeniyle ince barsak biyopsisi yapıldı. 3 (%4,4) hastanın biyopsisi Marsh tip 3 olarak raporlandı ve ÇH tanısı

konuldu. Bir yıllık izlemde Çölyak otoantikor pozitifliği nedeniyle bu yaş grubunda 70 hastadan 5'ine endoskopik biyopsi yapıldı ve 3 hasta endoskopik biyopsi sonucuna göre ÇH tanısı aldı. Bir yıllık izlemde 5 yaş ve altında hastaların %8,6'sı ÇH tanısı aldı.

- 65) Beş üstü 176 hastanın 9'una tanı anında bakılan Çölyak otoantikor testinde pozitiflik olması nedeniyle ince barsak biyopsisi yapıldı. 6 hastanın biyopsisi Marsh tip 3 ve üzeri olarak raporlandı ve ÇH tanısı konuldu. Bir yıllık izlemde Çölyak otoantikor pozitifliği nedeniyle 5 yaş üstü 184 hastadan 2'sine endoskopik biyopsi yapıldı ve 2 hasta endoskopik biyopsi sonucuna göre ÇH tanısı aldı. Bir yıllık izlemde 5 yaş üstündeki hastaların %4,5'inde ÇH tanısı mevcuttu. 5 yaş ve altı olgularla, 5 yaş üstündeki olguların tanıda ve bir yıllık izlemde ÇH saptanma oranları arasında fark bulunamadı.
- 66) Hastaların bir yıllık izlem süresince yatış gerektiren durumları incelendiğinde; 5 yaş ve altı hastalarla, 5 yaş üstündeki hastaların bir yıllık izlemde DKA, Hipoglisemi, kan şekeri düzenlenmesi amacıyla yatış oranları açısından fark bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Robert Kliegman Joseph St. Geme Nelson Textbook Of Pediatrics,21st Edition, April 2019;3019-42.
2. www.cocukendokrindiyabet.Org 2019.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th Ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017.
4. Turkiye Diyabet Programı 2015-2020. Turkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, 2014.
5. Yeşilkaya E, Cinaz P, Et Al. First Report On The Nationwide İncidence And Prevalence Of Type 1 Diabetes Among Children İn Turkey. Diabet Med. 2017 Mar; 34(3): 405-410.
6. Eba H. Hathout, Noelle Hartwick Et Al. Clinical, Autoimmune, And HLA Characteristics Of Children Diagnosed With Type 1 Diabetes Before 5 Years Of Age Pediatrics April 2003.
7. Kandemir, N., E. Acikgoz, And N. Yordam, The Epidemiology Of Juvenileonset İnsulin-Dependent Diabetes Mellitus İn Turkish Children. A Retrospective Analysis Of 477 Cases. Turk J Pediatr, 1994. 36(3): P. 191-5.
8. Ardicli D., Kandemir N, Alikasifoglu A., Ozon A And Gonc N. Clinical Characteristics Of Type 1 Diabetes Over A 40 Year Period İn Turkey: Secular Trend Toward Searlier Age Of Onset Jpem-2013-0320.
9. Patterson CC, Dahlquist GG Et Al. Incidence Trends For Childhood Type 1 Diabetes İn Europe During 1989-2003 And Predicted New Cases 2005-20: A Multicentre Prospective Registration Study. Lancet. 2009 June 13;373(9680):2027-33.
10. Christopher C. Patterson & Valma Harjutsalo Green Trends And Cyclical Variation İn The Incidence Of Childhood Type 1 Diabetes İn 26 European Centres İn The 25 Year Period 1989–2013: A Multicentre Prospective Registration Study, Diabetologia (2019) 62.
11. Terri H. Lipman, Lorraine E. Et Al. Increasing Incidence Of Type 1 Diabetes İn Youth, Diabetes Care 36:1597–1603, 2013.

12. The DIAMOND Project Group. Incidence And Trends Of Childhood Type 1 Diabetes Worldwide 1990–1999. *Diabetmed* 2006;23:857–866.
13. Zileg Jianping Weng, Zhiguang Zhou Et Al. Incidence Of Type 1 Diabetes In China, 2010-13: Population Based Study, Weiping Jia, On Behalf Of The T1D China Study Group, *BMJ* 2018; 360:J5295 |
14. Desrocher M, Rovet J: Neurocognitive Correlates Of Type 1diabetes Mellitus In Childhood. *Child Neuropsychol* 2004;10:36–52.
15. Bowden S.A Et Al, Partial Remission (Honeymoon Phase) In Type 1, *Frontiers In Clinical Drug Research – Diabetes And Obesity*, 2017, Vol. 4, 1-20Diabetes Mellitus.
16. Komulainen J, Kulmala P, Savola K. Clinical, Autoimmune And Genetic Characteristics Of Very Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*1999;22:1950–5.
17. Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young Children (<5 Yr) And Adolescents (>12 Yr) With Type 1 Diabetes Mellitus Have Low Rate Of Partial Remission: Diabetic Ketoacidosis Is An Important Risk Factor. *Pediatric Diabetes* 2008: 9 (Part I): 197–201.
18. Tatsuhiko Urakami, Junichi Suzuki Et Al., Pathogenic Characteristics At Diagnosis In Young Children With Type 1 Diabetes Presenting Prior To 5 Years Of Age, *Clinical Pediatric Endocrinolo* Volume 17 (2008) Issue 4.
19. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. ‘The Honeymoon Phase’ In Children With Type 1 Diabetes Mellitus: Frequency, Duration, And Influential Factors. *Pediatric Diabetes* 2006: 7: 101–107.
20. Acar S., Goren Y., Et Al. Changes In The Frequency Of Diabetic Ketoacidosis In Type I Diabetes J Mellitus Cases At Diagnosis: A Fifteen-Year Single Center Experience *Pediatr Res* 2017;4(3):143-8.
21. Sundberg F., Barnard K., Et Al., Managing Diabetes In Preschool Children *Pediatric Diabetes*. 2017;1–19.
22. Reinauer C., Rosenbauer J., The Clinical Course Of Patients With Preschool Manifestation Of Type 1 Diabetes Is Independent Of The HLA DR-DQ Genotype, *Genes (Basel)*. 2017 May; 8(5): 146.

23. Daneman D., Frank M., Perlman K., Wittenberg J. The Infant And Toddler With Diabetes: Challenges Of Diagnosis And Management. *Paediatr Child Health* 1999;4 (1):57-64.
24. Quinn M., Fleischman A., Et Al., Bch, Characteristics At Diagnosis Of Type 1 Diabetes In Children Younger Than 6 Years, *J Pediatr* 2006;148:366-71.
25. Fonolleda M., Murillo M. Remission Phase In Paediatric Type 1 Diabetes: New Understanding And Emerging Biomarker, *Horm Res Paediatr*, August 3, 2017.
26. Cody D. Infant And Toddler Diabetes Review 16 January 2007.
27. Maahs DM, Hermann JM, Et Al., Contrasting The Clinical Care And Outcomes Of 2,622 Children With Type 1 Diabetes Less Than 6 Years Of Age In The United States T1D Exchange And German/Austrian DPV Registries, *Diabetologia*. 2014 Aug;57(8):1578-85.
28. Deeb A., MD Challenges Of Diabetes Management In Toddlers Diabetes Technology & Therapeutics Volume 19, Number 7, 2017.
29. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth GS. Pathophysiology Of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster E.A (Eds). *Pediatric endocrinology*. 1 Edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams And Wilkins; 2004; 411-426.
30. Rewers M, Norris J, Dabela D. Epidemiology Of Tyjpe 1 Diabetes Mellitus *Adv Exp Med Biol*.2004;552:219-.
31. Atkinson, M.A. And G.S. Eisenbarth, Type 1 Diabetes: New Perspectives On Disease Pathogenesis And Treatment. *Lancet*, 2001. 358(9277): P. 221-9.
32. Felner EI, Klitz W, Ham M, Et Al. Genetic Interaction Among Three Genomic Regions Creates Distinct Contributions To Early- And Late-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:213.
33. Durruty P, Ruiz F, García De Los Ríos M. Age At Diagnosis And Seasonal Variation In The Onset Of Insulin-Dependent Diabetes In Chile (Southern Hemisphere). *Diabetologia* 1979; 17:357.

34. Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T. Epidemiology Of Childhood Type I Diabetes In Sudan, 1987-1990. *Diabetes Care* 1992; 15:1556.
35. Dabelea D, Bell RA, Et Al. Incidence Of Diabetes In Youth In The United States. Writing Group For The SEARCH For Diabetes In Youth Study Group *JAMA* 2007; 297:2716.
36. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Et Al. Prevalence Of Type 1 And Type 2 Diabetes Among Children And Adolescents From 2001 To 2009. *JAMA* 2014; 311:1778.
37. Lawrence JM, Imperatore G, Dabelea D, Et Al. Trends In Incidence Of Type 1 Diabetes Among Non-Hispanic White Youth In The US, 2002–2009. *Diabetes* 2014; 63:3938-45. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes And Gender. *Diabetologia* 2001; 44:3.
38. Rita R. Kalyani, Christopher P. Cannon, Et Al. American Diabetes Association. 2. Classification And Diagnosis Of Diabetes: Standards Of Medical Care In Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1): S13-S27.
39. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Et Al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic Ketoacidosis And The Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):155–177.
40. Streisand R., Monaghan M., Young Children With Type 1 Diabetes: Challenges, Research, And Future Directions, *Curr Diab Rep*. 2014 September; 14(9): 520.
41. Fatourehchi A., Ardakani H.M., Hypothyroidism Among Pediatric Patients With Type 1 Diabetes Mellitus, From Patients' Characteristics To Disease Severity *Clin Pediatr Endocrinol* 2017; 26(2), 73–80.
42. Bilginturan N, *Pediatric Endocrinoloji, Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, Syf:383-415.
43. Cinaz P., Darendeliler F., Akıncı A., Özkan B., Dündar B.N, Abacı A., Akçay T. *Temel Çocuk Endocrinoloji*. 2014; Bölüm15.1 S:413-66.
44. <https://beyondtype1.org/type-1-statistics/2019>.

45. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L Et Al. Care Of Children And Adolescents With Type 1 Diabetes: A Statement Of The American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:186-212.
46. Harjutsalo V, Sjöberg L Time Trends In The Incidence Of Type 1 Diabetes In Finnish Children: A Cohort Study. *Lancet* 2008; 371:1777.
47. Birinci Basamak Sağlık Kurumlarında Tip 1 Diyabet Tanı Ve Tedavi İzlem Rehberi Ankara 2018.
48. Haynes A, Bulsara MK, Jones TW, Davis EA. Incidence Of Childhood Onset Type 1 Diabetes In Western Australia From 1985 To 2016: Evidence For A Plateau. *Pediatr Diabetes* 2018; 19:690.
49. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Et Al. Secondary Attack Rate Of Type 1 Diabetes In Colorado Families. *Diabetes Care* 2005; 28:296.
50. Guo SW, Tuomilehto J. Preferential Transmission Of Type 1 Diabetes From Parents To Offspring: Fact Or Artifact? *Genet Epidemiol* 2002; 23:323.
51. Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence For Importance Of Gender And Birth Cohort For Risk Of IDDM In Offspring Of IDDM Parents. *Diabetologia* 1995; 38:975.
52. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, Et Al. The Rising Incidence Of Childhood Type 1 Diabetes And Reduced Contribution Of High-Risk HLA Haplotypes. *Lancet* 2004; 364:1699.
53. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, Et Al. The Significance Of The Concordance Rate For Type 1 (İnsulin-Dependent) Diabetes In Identical Twins. *Diabetologia* 1988; 31:747.
54. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Et Al. Concordance For İslet Autoimmunity Among Monozygotic Twins. *N Engl J Med* 2008; 359:2849.
55. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 Diyabetes Mellitus: Etiology, Presentation, And Management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-1578.
56. Salman S, Satman İ. Diyabete Özgü Antikorlar Ve Klinik Pratikte Kullanımları. *Turk Jem* 2011; 15:8-12.

57. Atkilt, Helen Siyoum, Muluken Gizaw Turago, And Balewgizie Sileshi Tegegne. "Clinical Characteristics Of Diabetic Ketoacidosis In Children With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes In Addis Ababa, Ethiopia: A Cross-Sectional Study." Plos One 12.1 (2017).
58. M.A Diabetes Mellitus. In: Sperling M. A(Eds). Pediatric Endocrinology 2nd Edition.Pennsylvania(USA). Saunders Elsevier Science;2002.P.323-66.
59. Eringsmark Regnell S., Lernmark A., The Enviromental And Origins Of The İşlet Autoimmunity And Type 1 Diabetes. Diab Med 2013; 30:155-160.
60. Umpierrez GE., Pasquel F., Errazureziz I, Type 1 Diabetes: Pathogenesis And Natural History. İn: Umpierrez GE(Ed).Therapy For Diabetes Mellitus And Releated Disorders(6th Edition), Canada, 2014:97-104.
61. Larsson, K., Et Al., Genetic And Perinatal Factors As Risk For Childhood Type 1 Diabetes. Diabetes Metab Res Rev, 2004. 20(6): P. 429-37.
62. Bach JF. The Effect Of Infections On Susceptibility To Autoimmune And Allergic Diseases N Engl J Med 2002;347(12):911-20.
63. Douek IF, Gillespie KM, Bingley PJ, Gale EA. Diabetes İn Parents Of Children With Type 1 Diabetes.Diabetologia 2002;45(4):495-501.
64. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Et Al. European Society For Paediatric Endocrinology; Society Consensus Statement On Diabetic Ketoacidosis İn Children And Adolescents. Pediatrics 2004;113(2):133-40.
65. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Et Al. Diabetic Ketoacidosis İn Children And Adolescents With Diabetes. Pediatr Diabetes 2009;10(12):118-33.
66. Elizabeth J. Mayer-Davis Et Al. Definition, Epidemiology, Diagnosis And Classification Of Diabetes İn Children And Adolescents ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018.
67. Morris AD, Boyle DI, McMahan AD Et Al. Adherence To İnsulin Treatment, Glycaemic Control, And Ketoacidosis İn İnsulin-Dependent

- Diabetes Mellitus. The DARTS/ MEMO Collaboration. Diabetes Audit And Research In Tayside Scot- Land Medicines Monitoring Un. 1997.
68. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Et Al. Predictors Of Acute Complications In Children With Type 1 Diabetes. JAMA. 2002;287(19): 2511-2518.
 69. Taşçılar M.E, Kandemir N., *Pediatric Endocrinolojide Aciller Cilt:27, Sayı:6, Aralık 2005, Katkı Pediatri Dergisi.*
 70. Edge, J, A, Et Al, The Risk And Outcome Of Cerebral Oedema Developing During Diabetic Ketoacidosis. *Archives Of Disease In Childhood* 2001;85(1):16-22.
 71. Glaser N, Barnett P, Mc Caslin I, Et Al. Risk Factors For Cerebral Edema In Children With Diabetic Ketoacidosis. *The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee Of The American Academy Of Pediatrics. N Engl J Med.* 2001;344(4):264-26.
 72. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic Ketoacidosis With Intra-Cerebral Complications. *Pediatr Diabetes.* 2001; 2:109-114.
 73. Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia PA. Use Of Hypertonic Saline For The Treatment Of Altered Mental Status Associated With Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(2):239-242.
 74. Homas Danne, Moshe Philip, Spad Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin Treatment In Children And Adolescents With Diabetes, *Ispad Clinical Practice Consensus Guidelines.*
 75. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, Ziegler A-G, Wherrett DK, Knip M, Craig ME. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. Stages Of Type 1 Diabetes In Children And Adolescents. Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl.27):20-27.
 76. Peter Adolfsson Michael C. Riddell Craig E. Taplin Elizabeth A. Davis Paul A. Fournier Francesca Annan *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise In Children And Adolescents With Diabetes.*
 77. Adrian Villalba, Mireia Fonolleda, *Partial Remission And Early Stages Of Pediatric Type 1 Diabetes Display Immunoregulatory Changes. A Pilot Study, Publication March 7, 2019.*

78. Linda A. Dimeglio, Carlo L. Acerini, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic Control Targets And Glucose Monitoring For Children, Adolescents, And Young Adults With Diabetes.
79. Gönç E. N., Yordam N. Çocuk Ve Adolesanda Tiroid Hastalıkları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, Editor. *Pediatric Endocrinoloji*'de. Ankara: Kalkan Matbaacılık,2003;318-25.
80. Krzewska A. And Skowronek I.B, Effect Of Associated Autoimmune Diseases On Type 1 Diabetes Mellitus Incidence And Metabolic Control In Children And Adolescents, Review Article, Hindawi Publishing Corporation *biomed Research International* v. 2016.
81. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 Diabetes Associated Autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2016; 15:644–8.
82. Revised Criteria For Diagnosis Of Coeliac Disease. Report Of Working Group Of European Society Of Paediatric Gastroenterology And Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
83. Hill, ID. What Are The Sensitivity And Specificity Of Serological Tests For Celiac Disease Do Sensitivity And Specificity Vary In Different Populations? *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S25-32.
84. Farid H. Mahmud, Nancy S. Elbarbary, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other Complications And Associated Conditions In Children And Adolescents With Type 1 Diabetes.
85. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, Et Al. Influence Of An Early-Onset Age Of Type 1 Diabetes On Cerebral Structure And Cognitive Function. *Diabetes Care*. 2005;28:1431-143.
86. Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, Et Al. Continuous Glucose Monitoring And The Reality Of Metabolic Control In Preschool Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2881-2886.
87. Sundberg F, Forsander G. Detection And Treatment Efficacy Of Hypoglycemic Events In The Everyday Life Of Children Younger Than 7 Yr. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15:34-40.
88. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Et Al. Factors Associated With The Presence Of Diabetic Ketoacidosis At Diagnosis Of Diabetes In

- Children And Young Adults: A Systematic Review. *BMJ* 2011; 343: D4092.
89. Adeloje D, Chan KY, Thorley N, Et Al. Global And Regional Estimates Of The Morbidity Due To Type 1 Diabetes Among Children Aged 0-4 Years: A Systematic Review And Analysis. *J Glob Health*. 2018 Dec;8(2):021101.
 90. EURODIAB ACE Study Group. Variation And Trends In Incidence Of Childhood Diabetes In Europe. *Lancet* 2000; 355: 873–876.
 91. David M Maahs, Nancy A West, Jean M. Lawrence And Elizabeth J Mayer-Davis, Epidemiology Of Type 1 Diabetes, *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 September; 39(3): 481–497.
 92. Jamie R. J. Inshaw, Neil M. Walker, Chris Wallace, Leonardo Bottolo, & John A. Todd, The Chromosome 6q22.33 Region Is Associated With Age At Diagnosis Of Type 1 Diabetes And Disease Risk In Those Diagnosed Under 5 Years Of Age *Diabetologia* (2018).
 93. S. Bain, G. Gill, B. O. Roep, P, J. Bingley, K. M. Gillespie An Increased Frequency Of NK Cell Receptor And HLA-C Group Combinations In Early-Onset Type 1 Diabetes *Diabetologia*, December 2011, Volume 54, Issue 12, Pp 3062–3070.
 94. Szypowska A., Stelmaszczyk A.- Demkowe.U, Łuczyn W., Low Frequency Of Regulatory T Cells In The Peripheral Blood Of Children With Type 1 Diabetes Diagnosed Under The Age Of Five, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* (2012) 60:3.
 95. Atkinson MA, Von Herrath M, Powers AC, Clare-Salzler M. Current Concepts On The Pathogenesis Of Type 1 Diabetes--Considerations For Attempts To Prevent And Reverse The Disease. *Diabetes Care* 2015;38(6): 979-88.
 96. Steiner MJ, Dewalt DA, Byerley JS. Is This Child Dehydrated? *JAMA*. 2004;291(22):2746-2754.
 97. Diane K. Wherrett, Josephine Ho, Et Al. Children And Adolescents Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee 2018 Clinical Practice Guidelines *Can J Diabetes* 42 (2018) S234–S246.

98. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical Variation Of Presentation At Diagnosis Of Type 1 Diabetes In Children: The EURODIAB Study. *European And Diabetes. Diabetol* 2001;44.
99. Tao N, Wang AP, Güneş MY, Zhang HH, Chen YQ, [An Investigation Of Ketoacidosis In Children With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes, *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017 Oct;19(10):1066-1069.
100. Demir F, Günöz H, Saka N, Et Al. Epidemiologic Features Of Type 1 Diabetic Patients Between 0 And 18 Years Of Age In İstanbul City. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7:49-56.
101. Cherubini V., Skrami E., Et Al. And Diabetes Study Group Of The Italian Society For Pediatric Endocrinology And Diabetology (ISPED) High Frequency Of Diabetic Ketoacidosis At Diagnosis Of Type 1 Diabetes In Italian Children: A Nationwid. *Scientific Report* 2016.
102. Paul P, Ghatak A, Kerr S, Et Al. Severe Metabolic Decompensation At Presentation Of Diabetes Mellitus In Children Aged ,2 Years. *Arch Dis Child* 2005; 90: A19–22.
103. Marzelli M, Masaika P, Barnea-Goraly N, Hershey T, Tsalikian E, Tamborlane W, Et Al. Neuroanatomical Correlates Of Dysglycemia In Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2014; 63(1):343–53.
104. Alharfi IM, Singh R, Clarson C, Et Al: Hyperosmolar Hyperglycemic State Without Ketosis Ina Toddler With Type 1 Diabetes. *Pediatr Emerg Care* 2014;30:485-487.
105. Abul-Ainine AA, Abul-Ainine SA, Toddlers' Diabetes: The Lost Insulin Drop And Semipens Vs. Decipen, *Pediatr Diabetes*. 2014 Jun;15(4):319-23.
106. Pierce JS, Kozikowski C, Lee JM, Wysocki T. Type 1 Diabetes In Very Young Children: A Model Of Parent And Child Influences On Management And Outcomes. *Pediatric Diabetes* 2017; 18: 17–25.
107. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Et Al. Establishing Glycaemic Control With Continuous Subcutaneous Insulin Infusion In Children And Adolescents With Type 1 Diabetes: Experience Of The Pedpump Study In 17 Countries. *Diabetologia*. 2008; 51:1594-1601.

108. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Et Al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin Treatment In Children And Adolescents With Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):115-134.
109. Loyal K. Coshway, Robert P. Hoffman. Unique Challenges Of Type 1 Diabetes In The Preschool Population, *Current Diabetes Reviews*, Volume 13, Issue 2, 2017.
110. Phillip M, Battelino T, Et Al. Use Of Insulin Pump Therapy In The Pediatric Age-Group: Consensus Statement From The European Society For Paediatric Endocrinology, The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, And The International Society For Pedia. *Pediatr Diabetes* 2010.
111. Mortensen HB, Swift PG, Holl RW, Et Al. Multinational Study In Children And Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: Association Of Age, Ketoacidosis, HLA Status, And Autoantibodies On Residual Beta-Cell Function And Glycemic Control 12 Month. *Pediatr Diabetes* 2010 Jun;11(4) 218-26.
112. Bonfanti R Et Al. Residual Beta-Cell Function And Spontaneous Clinical Remission In Type 1 Diabetes Mellitus: The Role Of Puberty. *Acta Diabetol*. 1998;35(2):91–5.
113. Lombardo F Et Al. Two-Year Prospective Evaluation Of The Factors Affecting Honeymoon Frequency And Duration In Children With Insulin Dependent Diabetes Mellitus: The Key-Role Of Age At Diagnosis. *Diabetes Nutr Metab*. 2002;15(4):246–51.
114. Katherine R. Marino, Rachel L. Lundberg, A Predictive Model For Lack Of Partial Clinical Remission In New-Onset Pediatric Type 1 Diabetes, 2017-02-09.
115. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Et Al.: Decreased Epinephrine Responses To Hypoglycemia During Sleep. *N Engl J Med* 1998; 338:1657–1662.
116. Bjorgaas MR. Cerebral Effects Of Severe Hypoglycemia In Young People With Type 1 Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2012;13: 100-107.

117. Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, Et Al. Prospectively Determined Impact Of Type 1 Diabetes On Brain Volume During Development. *Diabetes*.2011;60:3006-3014.
118. Jonsdottir B., Larsson C., Et Al. Larsson For The Better Diabetes Diagnosis Study Group Thyroid And Islet Autoantibodies Predict Autoimmune Thyroid Disease At Type 1 Diabetes Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2017, 102(4):1277–128.
119. Craig, M.E, Nicole Prinz, Et Al. Prevalence Of Celiac Disease In 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents *Diabetes Care* Publish Ahead Of Print, Published Online May 25, 2017.
120. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Et Al. 2000 CDC Growth Charts For The United States: Methods And Development. *Vital Health Stat* 11 2002;246:1–190.
121. www.efsa.europa.eu.
122. Haliloğlu B., Abalı S., Et Al, The Distribution Of Different Types Of Diabetes In Childhood: A Single Center Experience, *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Jun; 10(2): 125–130.
123. Poyrazoğlu Ş., Bundak R. Et Al, Incidence Of Type 1 Diabetes In Children Aged Below 18 Years During 2013-2015 In Northwest Turkey *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Dec; 10(4): 336–342.
124. Rosenbauer, P. Herzig, R. Von Kries, A. Neu, G. Giani Temporal, Seasonal, And Geographical Incidence Patterns Of Type I Diabetes Mellitus In Children Under 5 Years Of Age In Germany *Diabetologia* (1999) 42: 1055±1059.
125. Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical Features At The Onset Of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus In Shenyang, China. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 171-5.
126. Szybowska A, Ramotowska A, Grzechnik-Gryziak M, Szykowski W, Pasierb A, Piechowiak K. High Frequency Of Diabetic Ketoacidosis In Children With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: 2016:9582793.

127. Hekkala, A., M. Knip, And R. Veijola, Ketoacidosis At Diagnosis Of Type 1 Diabetes In Children In Northern Finland: Temporal Changes Over 20 Years. *Diabetes Care*, 2007. 30(4): P. 861-6.
128. Schober, E., B. Rami, And T. Waldhoer, Diabetic Ketoacidosis At Diagnosis In Austrian Children In 1989-2008: A Population-Based Analysis. *Diabetologia*, 2010. 53(6): P. 1057-61.
129. Dixon B, Chase H A, Burdick J. Et Al Use Of Insulin Glargine In Children Under Age 6 With Type 1 Diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005 6(3)150–154.
130. Kocabaş A, Kocabaş BA, Karagüzel G, Akçurin S. Tip 1 Diyabetes Mellitus Olgularımızın Antropometrik Ve Metabolik İzlem Özelliklerinin Değerlendirilmesi. 22. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2013; 3: 113-118.
131. Knerr L, Wolf J, Et Al., The 'Accelerator Hypothesis': Relationship Between Weight, Height, Body Mass Index And Age At Diagnosis In A Large Cohort Of 9,248 German And Austrian Children With Type 1 Diabetes Mellitus, *Diabetologia*. 2005 Dec;48(12):2501-.
132. Yokota I, Matsuda J, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y. Comparison Of GAD And ICA512/IA-2 Antibodies At And After The Onset Of IDDM. *Diabetes Care* 1998;21: 49–52.
133. Vardi P, Ziegler AG, Matthews JH, Diub S, Keller RJ, Ricker AT, Et Al. Concentration Of Insulin Autoantibodies At Onset Of Type I Diabetes. Inverse Log-Linear Correlation With Age. *Diabetes Care* 1998;11: 736–9.
134. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody Appearance And Risk For Development Of Childhood Diabetes In Offspring Of Parents With Type 1 Diabetes: The 2-Year Analysis Of The German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1998;48: 460–8 Doi: 10.2337/Diab.
135. Sandra J Feeney, BSC(HONS), Mark A Myers, Evaluation Of ICA512As In Combination With Other Islet Cell Autoantibodies At The Onset Of IDDM, *Diabetes Care* 1997 Sep; 20(9): 1403-1407.
136. Van Den Driessche, V. Eenkhoorn, Et Al, Type 1 Diabetes And Autoimmune Polyglandular Syndrome: A Clinical Review, *Netherlands The Journal Of Medicine*, December 2009, Vol. 67, No 11.

137. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang E, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl R. Thyroid Autoimmunity In Children And Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(8):1346-50.
138. Denzer C., Karges B. Subclinical Hypothyroidism And Dyslipidemia In Children And Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus, *European Journal Of Endocrinology* (2013) 168 601-608 Issn 0804-4643 Clinical Study
139. Linder L., Gontscharuk V. Severe Hypoglycemia And Diabetic Ketoacidosis Young Persons With Preschool Onset Of Type 1 Diabetes Mellitus: An Analysis Of Three Nationwide Population-Based Surveys, *Pediatric Diabetes* Volume 19, Issue 4, First Published 02 M. 2018
140. Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, Et Al. Prospectively Determined Impact Of Type 1 Diabetes On Brain Volume During Development. *Diabetes*.2011;60:3006-3014.