

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNSÜLİN BAĞIMLI DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN
GENEL ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK EDEN MORBİDİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SERHAN ÇAM

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNSÜLİN BAĞIMLI DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN
GENEL ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK EDEN MORBİDİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SERHAN ÇAM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: YARD. DOÇ. DR. BERAY SELVER EKİOĞLU

KONYA, 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime yaptığı katkılardan dolayı ve tez danışmanım olarak her zaman destekçim olan değerli hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Beray Selver Eklioğlu 'na,

Eğitimim süresince ve tez yazımı aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Mehmet Emre Atabek'e,

Yetişmemde emeği olan Meram Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Dursun Odabaş'a

Meram Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ümran Çalışkan, Prof. Dr. Haluk Yavuz, Prof. Dr. Vesile Meltem Enerđin, Prof. Dr. İsmail Reisli, Prof. Dr. Hüseyin Çaksen, Prof. Dr. Tamer Baysal, Doç. Dr. Sevgi Pekcan, Doç. Dr. Sevgi Keleş, Doç. Dr. Hüseyin Altunhan, Doç. Dr. Mehmet Burhan Oflaz, Doç. Dr. Bülent Ataş, Doç. Dr. Şükrü Nail Güner, Doç. Dr. Fatih Şap, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Tokgöz, Yrd. Doç. Dr Abdullah Yazar'a

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum pek çok şey paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen annem Gülgün Çam, babam Fikret Çam'a ve sevgili ablalarım Figen Çam Beşyaprak'a, ve Çiğdem Çam'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serhan Çam

Ağustos, 2016

ÖZET

İNSÜLİN BAĞIMLI DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK EDEN MORBİDİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SERHAN ÇAM

UZMANLIK TEZİ, 2016

Ocak 2010-Ağustos 2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji polikliniğinde tip 1 diabetes mellitus tanısı ile takipli 99 vaka çalışmaya alındı. Çalışmamızın amacı, tip 1 diabetes mellitus tanısı almış olan ve çocuk endokrinoloji polikliniğinde takip edilen çocukların genel özelliklerinin değerlendirilmesi ve takipleri esnasında tip 1 diyabete eşlik eden morbiditelerin saptanmasıdır. Kliniğimizde; hastaların tanı almaları esnasında ve takiplerindeki klinik ve laboratuvar analizleri, ortaya çıkan komplikasyonları ve eşlik eden morbiditeleri (çöliak, tiroidit vb.) değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olgu sayısı 99 kişidir. Dahil edilme kriteri 0-18 yaş arası tip 1 diabetes mellitus tanısı almış olmaktır. Araştırılacak parametreler: Epidemiyolojik özellikler (olguların cinsiyeti, yaşı, aile öyküsü, akrabalık öyküsü...) , fizik muayene bulguları, ilk muayenede saptanan şikayet ve klinik bulgular (örnek olarak polidipsi, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı, hiperglisemi, glikozüri, ketonüri vardır/yoktur) , rutin kan tahlilleri (tam kan sayımı, TİT, HbA1c), diyabet etyolojisine yönelik antikor tarama, ketoasidoz görülme sıklığı, hastanın klinik seyrinin özellikleri, diabetes mellitus diyetine uyumu, tip 1 diyabet komplikasyonlarının saptanması, değerlendirilmesi ve tedavisi, gelişen komplikasyonlara yönelik göz dibi inceleme verileri, 24 saatlik idrar incelemesi, eşlik eden komorbiditelerle ilgili verilerin değerlendirilmesidir. Hastaların verileri incelendiğinde yaş ortalaması $8,3 \pm 4,12$ yıl bulundu.. Hastalar yaş aralıklarına göre gruplandırıldığında tip 1 diyabet tanısı almış olan hastaların en sık 3-6 yaş aralığında olduğu saptandı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %51,5'i kız, %48,5'i erkek idi. Tip 1 diyabet sıklığı açısından cinsiyet farklılığı saptanmadı. Hastaların %21,2'i ilkbahar, %19,2'si yaz,

%35,4'ü sonbahar, %24,2'i kış mevsiminde tanı almıştı. En sık tanı alınan mevsim sonbahar olarak belirlendi. Geliş şikayetleri açısından da incelendiğinde %51,1'i poliüriyle, %11,1'i hiperglisemiyle, %7,8'i karın ağrısı şikayetiyle başvurduğu saptandı. Başvuru anında hastaların %44,7'sinde ketoasidoz, %28,2'sinde ketoz, %25,9'unda hiperglisemi olduğu bulunmuş. Tanı sürecinde otoantikörleri taranan hastalardan %38,3'nün adacık otoantikörleri, %45,5'inin glutamik asit dekarboksilaz antikoru, %35,3'ünün ise insülin otoantikörlerinin pozitif olduğu saptandı..

Hastalıkları önlemek, tespit edilmiş olanların koşullarını iyileştirmek, toplum sağlığını geliştirmek için epidemiyolojik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ülkemizde epidemiyolojik çalışmalara ihtiyacımız devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diabetes mellitus, diabetik ketoasidoz, poliüri

ABSTRACT

EVALUATION OF GENERAL PROPERTIES AND CONCOMITANT MORBIDITIES IN CHILDREN WITH INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS

DR. SERHAN ÇAM

DOCTORAL THESIS, 2016

This study has been performed at Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, between January 2010 and August 2015. Ninety nine children complained with type 1 diabetes mellitus have admitted in the study.

In our Department of Pediatric Endocrinology for the children with type 1 diabetes mellitus, the evaluation of clinical and laboratory statistical results and concomitant morbidities such as thyroiditis and celiac diseases data has been performed .

A total of 99 patients diagnosed with insulin dependent diabetes mellitus were followed up at N.E.Ü. Meram Medicine of Faculty of Hospital between January 2010 and August 2015. Clinical and laboratory characteristics obtained from the records included epidemiological features (gender, age, family history, consanguinity,...), physical examination, anthropometric measuring (height, weight, BMI, BMI-SDS), puberty examination, complaints and findings (for instance polyuria, polydipsia, paroxysmal weight loss, ketonuria, glycosuria, ketonemia) the date of , gender, the time of diagnosis, HbA1c levels at the time of first diagnosis, mean yearly HbA1c, the rate of hospitalization within the last year, thyroid function tests, diabetes autoantibody levels and the complications associated with this disorder, EMG, urine examination, other concomitant morbidities like celiac and thyroiditis.

In this study, the mean age at diagnosis was $8,3 \pm 4,12$ years. When patients were evaluated with respect to the distribution of age at diagnosis, the most frequent group was between 3 and 6 years. There was no difference in distribution of gender.(%51,5 girls,%48,5 boys). Patients were diagnosed mostly in fall season[In winter (%24,2), in autumn(%21,2), in summer(%19,2), in fall (%35,4)]. When patients were evaluated respect to application of complaint, polyuria(%51,1) was the most frequent group (hyperglycemia %11,1; stomach ache %7,8). The percentage of patients with positive result in islet antibody was 38,3%. The other antibodies glutamicacid decarboxilase and insulin were 45,5% and 35,3% respectively.

Epidemiologic studies were in needed for prevention of illness and improving the public health and decreasing medical costs. Similarly in our country, we need more studies to improve our health system.

Key Words: type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, polyuria

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TABLolar.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	3
2.1.1. İnsülin Bağımlı DM Tanımı ve Özellikleri.....	4
2.1.2. Tip 1 Diabetes Mellitus Epidemiolojisi	5
2.1.2.1. Coğrafi Özellikler	7
2.1.2.2. Yaş.....	8
2.1.2.3. Cinsiyet	9
2.1.2.4. Mevsim Özelliği	9
2.1.3 İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitusun Etyolojisi	9
2.1.3.1. Genetik.....	9
2.1.3.2. Monogenik Tip 1 Diyabet	11
2.1.3.3. Otoimmün tip 1 Diyabet Riskini Etkileyen Genler	12
2.1.3.4. Major Histokompatibilite kompleksi.....	12
2.1.4. Çevresel Faktörler	12
2.1.5. Perinatal Risk Faktörleri	13
2.1.5.1. Enfeksiyonlar	13
2.1.5.2. Aşılar.....	14
2.1.5.3 Gıdalar	14
2.1.5.4 Vitamin Kullanımı.....	14
2.1.5.5. Otoimmünite	15
2.1.6. Tip1 Diabet ve İlişkili Hastalıklar	16
2.1.6.1. Hipotiroidizm	17
2.1.6.2. Hipertiroidizm	17
2.1.6.3. Çöliak Hastalığı	18
2.1.6.4. Vitiligo	19
2.1.6.5. Primer Adrenal Yetmezlik (Adison Hastalığı).....	19
2.1.6.6. Lipodistrofi (Lipoatrofi, lipohipertrofi)	20
2.1.6.7. Nekrobiosis Lipoidika Diabetikorum	21
2.1.6.8. Eklem Hareket Kısıtlılığı	21
2.1.6.9. Ödem.....	22
2.1.6.10. Kemik Hastalıkları	22
2.1.7. Patofizyoloji.....	22
2.1.8. Klinik Prezantasyon	23
2.1.9 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (3)	24
2.1.10. Diyabet Tansının Tam Net Olmadığı Durumlar	25
2.1.11. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu	26
2.1.12. Tip 1 Diabetes Mellitus (İmmün aracılıklı) Gelişim Evreleme	27
2.1.13. Diyabetik Ketoasidoz.....	30
2.2. Diğer Diyabet Çeşitleri.....	31
2.3. Diyabetik Çocuk ve Adölesanlara Ayaktan Diyabet Bakımının Sağlanması	32

2.3.1. Diyabet Bakımının İçermesi Gerekenler	33
2.3.2. Diyabetik Hasta Bakımı Sonuçları.....	33
2.3.3. Diabetes Mellitus Başlangıç	33
2.3.4. Tedavinin Yapılandırılması	34
2.3.5. İlk 6-12 Hafta	35
2.3.6. Kesintisiz Diyabet Bakımı.....	35
2.3.7. İnsülin Tedavisi.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA.....	60
6. KAYNAKLAR.....	70



TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 5.1. Hastaların tanıtıcı özellikleri.....	39
Tablo 5.2. Hastaların yaş aralıklarına göre dağılım.....	39
Tablo 5.3. Yaş aralıklarına göre cinsiyet dağılımı.....	40
Tablo 5.4. Akrabalık durumu.....	40
Tablo 5.5. İlk başvuru şekli.....	41
Tablo 5.6. Geliş şikayetlerine göre değerlendirme.....	41
Tablo 5.7. Hastaların başvuru sonuçları.....	42
Tablo 5.8. Vitamin D düzeyi.....	42
Tablo 5.9. Ek hastalıklar.....	43
Tablo 5.10. Şikayet süreleri.....	44
Tablo 5.11. Ketoasidoz sayısı.....	44
Tablo 5.12. Tanı alınan mevsim dağılım.....	45
Tablo 5.13. HbA1C düzeyi ile komplikasyonlar arası ilişki.....	46
Tablo 5.14. Vajinal sürüntü sonuçları.....	47
Tablo 5.15 İdrar tahlilinde glukoz düzeyi.....	48
Tablo 5.16 İdrarda keton sonuçları.....	49
Tablo 5.17. Kan kolesterol ölçüm sonuçları.....	50
Tablo 5.18. DXA ölçüm sonuçları.....	51
Tablo 5.19. 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri sonuçları.....	52
Tablo 5.20. Kan elektrolit (Na, K, Ca, Mg) ölçüm sonuçları.....	53
Tablo 5.21. Kronik komplikasyon sonuçları.....	54
Tablo 5.22 Diyabet otoantikor pozitiflikleri.....	55
Tablo 5.23. Adacık otoantikor pozitifliği.....	55
Tablo 5.24. Glutamik asit dekarboksilaz antikor pozitifliği.....	56
Tablo 5.25 İnsülin otoantikor pozitifliği.....	57

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

Anti-GAD : Glutamik asit dekarboksilaz antikoru

Anti-tg : Tiroglobulin antikoru

Anti-TPO : Tiroid peroksidaz antikoru

DKA : Diyabetik ketoasidoz

DM : Diabetes Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DXA :Dual X Ray Absorbsiyometrisi

HbA1c : Glikolize hemoglobin

HLA : İnsan Lökosit Antijen

IA-2 : Tirozin fosfataz antikoru

IAA : İnsülin otoantikoru

ICA : Adacık hücre antikoru

IVGTT : İntravenöz glukoz tolerans testi

LADA : Geç başlangıçlı veya latent otoimmün diyabet

MODY : Maturity-onset diabetes of the young

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PG : Plazma glukoz

ZnT8 : Çinko içeren taşıyıcı protein-8



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diabetes mellitus pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle yıkımı sonucu, insülin eksikliği ve hiperglisemi ile sonuçlanan çocukluk döneminin en önemli endokrin ve metabolik hastalığıdır. Tip 1 diyabet endokrin-metabolik hastalıklar içinde çocuk ve adolesan dönemin fiziksel ve duygusal önemli sonuçları olan en yaygın hastalığıdır. Gençlerde en sık görülen diyabet çeşidi, insülin bağımlı olan tip 1 diabetes mellitus'tur. Hastaların kalıcı insülin eksikliği nedeniyle insülin takviyesine ihtiyaçları vardır (Alemzadeh R. ve ark. 2011). Hastalığın insidansı ve prevalansı coğrafik yerleşim, etnik özellikler ve yaşa göre değişiklikler göstermektedir. Tip 1 diyabet insidansı bazı belirli bölgelerde hızlı şekilde artmaktadır. Ve giderek daha erken başlangıç özelliği göstermektedir. Tüm yaşlarda tip 1 diyabet insidansı yılda 0,1/100.000 olan Çin'in Zungu bölgesinden, 40/100.000 Finlandiya'ya kadar değişkenlik gösterir. Yani bölgeler arasında ortalama 400 kat insidans farkı mevcuttur. Ayrıca tip 1 diyabet insidansı hemen hemen tüm popülasyonlarda artmaktadır. Özellikle düşük insidanslı ülkelerde artış daha fazladır (Atkinson M.A. ve ark. 2001). The EURODIAB işbirlikteği çalışması İsrail ve çoğu Avrupa ülkesinin katıldığı 44 merkezli çalışma göstermiştir ki; Tip 1 diyabetin yıllık insidansı %3-4'dür. Ancak bazı merkezlerde Doğu Avrupa ülkelerinde hız daha fazladır. Ayrıca yaş aralığına göre artış oranları 0-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş aralığında sırasıyla %6,3 %3,1 ve %2,4'dür. Bu bulgular sağlık çalışanlarına, özellikle daha küçük yaş popülasyonunda daha fazla tip 1 diyabetle karşılaşacağı konusunda dikkatli olunması gerekliliğini hatırlatmaktadır (Atkinson M.A. ve ark. 2001). Tip 1 diabetes mellitusun gelişiminde birçok faktörün sorumlu olduğu, genetik duyarlılık (poligenik) ve başlatıcı (tetici çeken) çevresel ajanların bu hastalığa sebep olduğu düşünülmektedir. Hastalığın oluşacağının tahmini açısından bu iki parametre ön planda düşünülür. Tanının erken dönemde koyulabilmesi, tedavisinin zamanında başlayabilmesi için çalışılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında insülin bağımlı diabetes mellitus tanılı hastaların genel özelliklerinin ve eşlik eden morbiditelerinin değerlendirilmesidir. Hastalığın ülkemizdeki epidemiyolojik özellikleri, hastaların demografik özellikleri, tanı alma süreci, tanı sonrasındaki takiplerinin değerlendirilerek alınması gereken önlemler ve dikkatli olunması gereken komorbid hastalıklar açısından literatüre katkıda bulunulmaya çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diabetes Mellitus, kardinal biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan yaygın, kronik, metabolik bir hastalıktır. Diyabetin ana formları insülin eksikliği ve insülin direnci: β - hücre hasarı sonucu insülin sekresyon eksikliği ile tanımlanan tip 1 diabetes mellitus; çeşitli düzeylerde β - hücre bozukluğu ile giden ve iskelet kası, karaciğer, yağ dokusunda insülin direncinin olduğu tip 2 diabetes mellitus olarak sınıflandırılır.

Çocukluk çağı ve adolesan dönemde en yaygın endokrin-metabolik hastalık tip 1 diyabettir. Bu hastalık çocukluk çağında önemli fiziksel ve duygusal sonuçlar doğurur. Tip 1 diyabetli hastalar; yaşam tarzlarında ciddi değişiklikler yapmaya, ekzojen insülin kullanmaya, beslenmelerini bu hastalığa uygun düzenlemeye mecburdurlar. Akut dönemde ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemi gibi metabolik bozukluklar; kronik dönemde ise nefropati, nöropati, retinopati, iskemik kalp hastalıkları, gangrene sebep olabilecek arteriyal tıkanıklıklar gibi uzun dönem komplikasyonlar bu hastalıkta mortalite ve morbidite kaynağıdır (Britta M. Svoren ve ark. 2016).

Tip 2 diabetes mellitus (insülin bağımlı olmayan) çoğunlukla erişkinlerde ve kilolu kişilerde görülür. Her yaşta görülebilmekle birlikte genellikle 40 yaşından sonra gelişir. Bu hastaların insülin kullanmaya gereksinimleri pek olmaz ancak ağır enfeksiyon gibi stres durumlarında ketoz oluşabilir, metabolik olarak kontrol sağlanabilmesi için insüline ihtiyaç duyulabilir (Saka H. N. ve ark. 2002).

Diabetes mellitus, yalnız tek bir hastalık tablosu değildir. Patofizyolojik olarak glukoz intoleransı yapan, farklı genetik paternleri olabilen heterojen bir hastalıktır. Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflandırması tabloda belirtilmiştir (Britta M. Svoren ve ark. 2016).

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması

I. Tip 1 diyabet (tam insülin yetersizliğine neden olan β -hücre yıkımı)	VI. Enfeksiyonlar
A. Immün aracılıklı	A. Kongenital Rubella
B. Idiopatik	B. Cytomegalovirus
II. Tip 2 diyabet (insülin direnci ve insülin yetersizliğinin çeşitli kombinasyonları)	C. Hemolitik-üremik sendrom
A. Tipik	VII. Type 2 diyabet çeşitleri
B. Atipik	A. İnsülin etkisindeki genetik defektler
III. β -hücre fonksiyonlarının Genetik defektleri	1. Rabson-Mendenhall sendromu
A. MODY (maturity-onset diabetes of the young) sendromları	2. Leprechaunism
1. MODY 1 kromozome 20, HNF4 α	3. Lipoatrofik diyabet sendromu
2. MODY 2 kromozome 7, glucokinase	4. Tip A insülin direnci—akantosis
3. MODY 3 kromozome 12, HNF1 α , TCF-1	B. İnsülin etkisindeki kazanılmış defektler
4. MODY 4 kromozome 13, IPF-1	1. Endokrine tümörler—çocukluk çağında nadir
5. MODY 5 kromozome 17, HNF1 β , TCF-2	C. Feokromasitoma
6. MODY 6 kromozome 2q32, neuro-D ₁ / β ₂	D. Cushing
B. Mitokondriyal DNA mutasyonları (Wolfram Sendromu , Pearson sendromu , Kearns-Sayre, diabetes mellitus, sağlıktan birini içerir.)	E. Diğerleri
C. Wolfram sendromu—DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağlıklık): WFS1-Wolframin—kromozome 4p	1. Antiinsülin reseptör antikolları
1. Wolfram locus 2—kromozome 4q22-24	VIII. Genetik sendromlar - diyabet ve insülin direnci /insülin eksikliği ile giden
2. Wolfram mitokondrial	A. Prader-Willi syndrome, kromozom 15
D. Thiamine responsive megaloblastik anemi ve diyabet	B. Down sendromu , kromozom 21
IV. İlaç veya kimyasallar nedeniyle	C. Turner sendromu
A. Antirejeksiyon—cyclosporine, sirolimus	D. Klinefelter sendromu
B. Glükokortikoidler (bozulmuş insülin sekresyonu ile örneğin cystic fibrosis)	E. Diğerleri
C. L-Asparaginaz	1. Bardet-Biedel
D. β -Adrenerjik blokerler	2. Alström
E. Vacor (rodenticide)	3. Werner
F. Phenytoin (Dilantin)	F. IPEX (immünodisfonksiyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı)
G. α -Interferon	G. Çöliak hastalığı
H. Diazoksida	H. otoimmün poliendokrinopati
I. Nikotinik asit	IX. Gestasyonel diyabet
J. Pentamidine	X. Neonatal diyabet
V. Ekzokrine pancreas hastalıkları	A. Transient—kromozom 6q24, KCNJ11, ABCC8, INS, HNF1 β , others
A. Kistik fibrosis—ilişkili diyabet	B. Permanent—pankreas agenezisi—glucokinase eksikliği, homozygous, KCNJ11, ABCC8, , diğerleri
B. Trauma—pankreatektomi	
C. Pancreatit—ionizing radyasyon	
D. Diğerleri	

Modified from Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M: Diabetes mellitus. In Sperling MA, editor: Pediatric endocrinology, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier, Box 19-1. DM

2.1.1. İnsülin Bağımlı DM Tanımı ve Özellikleri

Tip 1 Diabetes mellitus ana biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan kronik bir sendromdur (Alemzadeh R. Ve ark.2011). Diabetes mellitus terimi insülin sekresyonunda

ve/veya insülin fonksiyonunda defekt sonucu kronik hiperglisemi ile karakterize kompleks metabolik bir hastalık olarak tanımlanır (ISPAD, 2014). ADA komitesi tip 1A diyabet olarak immun aracılıklı, tip 1B ciddi insülin yetersizliği ile giden non-immun diyabet, tip 2 diyabet insülin rezistansı ve insülin eksikliği beta hücre eksikliği olmadan gelişen idiyopatik tip olarak sınıflandırmaktadır. Gestasyonel diyabet ayrı bir kategoride değerlendirilmiştir (Atkinson M.A. ve ark. 2001). Avrupa genelinde yapılan çalışmalarda tip 1 diyabet hastalarının büyük çoğunluğu (%90) tip 1A olarak tanı almıştır. Yani bu hastaların çok büyük kısmı otoimmünite ile ilişkili bulunmuştur. Geri kalan %10'luk kısmında otoimmünite saptanmamış (P.Cinaz ve ark. 2014). Tip 1A diyabette; T hücre aracılıklı, pankreatik Beta hücrelerine karşı gelişmiş olan otoimmünite nedeniyle yıkım oluşur. IAA (insülin otoantikor), ICA (adacık hücre sitoplazmik antikor), Anti-GAD (Glutamik asit dekarboksilaz), B hücre spesifik Çinko Transporter 8 otoantikoru (ZnT8), IA-2 (tirozin fosfataz)'a karşı gelişen gibi antikorlar serumda saptanabilirler. Tanısı yeni koyulmuş tip 1 diyabet hastalarının %70-80'inde adacık hücre antikoru pozitif saptanır. Diyabet süresi uzadıkça pozitiflik azalır. 10 yıl sonra %5'e kadar geriler. Tip 1 diyabetli hastaların tanısı koyulurken yapılan tahlillerde %40-50 oranında anti-insülin otoantikorları pozitif bulunmuştur. (P.Cinaz ve ark. 2014)

2.1.2. Tip 1 Diabetes Mellitus Epidemiolojisi

Çoğu batı ülkelerinde tip 1 diyabet, çocuk ve adolösanlardaki diyabetin %90'nını, tüm yaşam boyunca da diyabetlilerin %5-10'nunu oluşturur. Yılda ortalama 80.000 çocuğun tip 1 diyabet tanısı aldığı düşünülmektedir (Diabetes Atlas. 6th edition, 2013). ABD'de yapılan çalışmalarda her yıl 15.000 kişinin tip 1 diyabet tanısı aldığı gösterilmiştir. Çoğu batı Avrupa ülkesinde diyabet oranları benzerdir ve yüksektir. Asya ve Afrika'da ise belirgin olarak düşüktür (Alemzadeh R. ve ark. 2011).

Pediyatrik yaş grubunda tip 1 diabetes mellitus insidansı giderek artmaktadır. 5 yaş altındaki insidans artışı daha belirgindir. Bu artışın, çevresel faktörler ve gen- çevresel etkileşimdeki değişimlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda 10 yaş altında bildirilen tüm diyabet vakaları tip 1 diyabetmiş. 10-19 yaş aralığında % 6-76 arasında bir aralıkta coğrafi farklılıklara göre sonuçlar elde edilmiş (P.Cinaz ve ark. 2014).

Sosyoekonomik durumun diyabet gelişiminde belirgin bir ilişki yoktur. Bölgesel farklılıklar tip 1 diyabet prevalansını etkilemektedir. Genel anlamda ekvatora yaklaştıkça prevalans azalmaktadır. Çevresel etmenler tip 1 diyabet etiolojisinde önemli yer tutar. Tip

1 diabetes mellitus görülme oranı düşük bir yerden, yüksek bir yere taşınma durumunda hastalığın gelişme riski artar (P.Cinaz ve ark. 2014). Pakistanlı göçmenlerin İngiltere'ye gitmesi gibi düşük risk grubundaki kişilerin yüksek risk grubundaki yerlere gitmesiyle insidanslarda artış olduğu belirtilmiştir. Ancak aynı ülkede yaşayan farklı etnik gruplar arasında da insidans oranlarında belirgin farklılıklar olduğu saptanmıştır. Özellikle yüksek riskli gruplarda 1-2 yaş arası diyabet tanısı alan vaka sayısı artmaktadır. Düşük riskli popülasyonlarda ortalama yaş bu nedenle daha yüksektir. (Alemzadeh R. Ve ark.2011).

Genellikle çocukluk çağı diyabeti olarak düşünülse de erişkin dönemde de kişiler tip 1 diyabet tanısı almaya devam etmektedir. İnsidans etnik gruplar arasında oldukça farklılık göstermektedir. Batı Avrupa ülkelerinde insidans yüzdesi olarak diyabet görülme oranı Asya ve Afrika ülkeleriyle kıyaslandığında daha yüksektir. Ancak sayı itibariyle Asya ve Afrika'da nüfus sayısı daha yüksek olduğu için diyabetik hasta sayısı daha fazladır.

İki farklı yaş grubunda pik yapmaktadır. Bunlar 5-7 yaş aralığı ve pubertedir. Birinci pik okula başlarken enfeksiyöz ajanlarla karşılaşma sıklığındaki artış ile ilişkilidir. İkincisi 10-14 yaş aralığı pubertal growth hormon, steroidlerin etkisiyle olan büyüme atağının olduğu dönemdir (Alemzadeh R. ve ark. 2011).

Otoimmunité ile ilişkili hastalıklar kızlarda daha sık olmasına rağmen tip 1 diyabette cinsiyetin net etkisi yoktur (P.Cinaz ve ark. 2014). Japonya gibi bazı düşük riskli ülkeler haricinde kızlar ve erkekler arasında belirgin bir farklılık bulunmamıştır (Alemzadeh R. Ve ark.2011). Bazı ülkelerde kızlarda daha sık görülürken bazı ülkelerde erkeklerde daha siktir (P.Cinaz ve ark. 2014).

Tip 1 diyabet sadece gençlerin hastalığı değildir. Tarihsel olarak tip 1 diyabet genç erişkinlerin ve çocukların hastalığıdır ve bu nedenle juvenil diyabet olarak isimlendirilirdi. Pik yaşı 10-14 yaş aralığıdır. Ancak son çalışmalarda tüm yaşlarda görülebilen bir model desteklenmektedir. Tüm dünyada Tip 2 diyabet giderek daha yaygın hale gelmektedir. Ve riskli toplumlarda erken başlangıçlı diyabet de önemli bir orana sahiptir. Özellikle %5-30 hasta tip 2 diyabet olarak tanı almaktadır, ancak gerçekte tip 1 diyabet hastasıdır (ISPAD, 2014). Böyle hastalar özellikle GADA, anti adacık antikorları sayesinde tanı alabilmektedirler. Klinikte bu hastalar oral antidiyabetiklere yanıt vermemektedir. Bu yavaş başlangıçlı ve uzamış seyirli hastalık erişkinlerin latent otoimmün diyabet (LADA) olarak isimlendirilmektedir. Tip 2 diyabet tanısı konulan hastalıkların büyük bölümünde; LADA tanılı hastaların yarısı aslında tip 1 diyabetlidir (ISPAD, 2014). Bu yönden bakıldığında

toplamda tip 1 diyabetli hasta oranı daha da yüksek bir orana denk gelmektedir. Tip 1 diabetes mellitus insidansı giderek artmaktadır. Çocukluk çağındaki tip 1 diyabet insidansının dünyada artış insidansı %2,4 olduğu bilinmektedir. 5 yaş altındaki insidans artışı daha belirgindir. Tip 1 diyabetin 0-4 yaş arası insidans artışı %4,8-6,3 olarak belirlenmiştir (Böber E , Büyükgebiz A. 2007, Onkamo P. ve ark.1999). Araştırmacılar; bu artışın çevresel faktörlerle ve gen çevresel etkileşimdeki değişimlere bağlı olduğunu düşünmektedir (Alemzadeh R. Ve ark.2011) . Yapılan çalışmalarda 10 yaş altında bildirilen tüm diyabet vakaları tip 1 diyabet imiş (P.Cinaz ve ark.2014).

2.1.2.1. Coğrafi Özellikler

Tip 1 diyabet, ülkeler ve farklı etnik gruplar arasında ciddi farklılıklar gösterir. En yüksek insidans Finlandiya, Kuzey Avrupa ve Kanada'dır (ISPAD, 2014). Tip 1 diyabetli ortalama 500.000 çocuğun %26'sının Avrupa'da, %22'nin Kuzey Amerika, Karayip bölgesinde olduğu düşünülmektedir. Asya'da tip 1 diyabet insidansı çok düşüktür. Japonya'da yılda 100.000'de 2, Çin'de 3,1, Taiwan'da 5 (ISPAD, 2014.); Pakistanda 100.000 de 0,7 olan bu değer, Finlandiya' da 40'a kadar yükselebilmektedir. Batı Avrupa ülkelerinde insidans olarak diyabet görülme oranı Asya ve Afrika ülkeleriyle kıyaslandığında daha yüksektir. Ancak sayı itibariyle Asya ve Afrika'da nüfus sayısı daha yüksek olduğu için diyabetik hasta sayısı daha fazladır (Alemzadeh R. ve ark. 2011). Ülkeler arasındaki insidans farkı sadece coğrafi konumla ilişkili değildir. Coğrafi konum olarak birbirine benzeyen ülkeler arasında da belirgin farklılıklar olabilmektedir. Sadece ırklar arasındaki farklılıklarla da açıklanması mümkün değildir. Göç etmiş topluluklarla yurtlarından ayrılmamış olanlar arasında da belirgin insidans farklılıkları olabilmektedir (Günöz H.ve ark. 2010). Göç eden toplumlarda hastalığın görülme oranının ülkeleriyle kıyaslandığında yüksek olduğu ve çalışmalarda çevresel faktörlerin hastalığın oluşmasında önem taşıdığı belirtilmiştir (Bodansky ve ark. 1992). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda tip 1 diyabet insidansı global paternde düşünüldüğünde her yıl için 1/100.000 çok düşük, 1-4,99/100.000 düşük, 5-9,99/100.000 orta, 10-19,99/100.000 yüksek, >20/100.000 çok yüksek olarak derecelendirilmiş. DİAMOND projesinde 39 Avrupa ülkesinden 18'i orta, kalanı yüksek ve çok yüksek insidanslı olarak belirlenmiş. >20/100.000 yıllık insidansı olan ülkeler Finlandiya, Norveç, İsveç, Portekiz, Birleşik Krallık, Kanada ve Yeni Zelanda'dır (Karvonen M. Ve ark. 2000). DİAMOND ve EURODIAB gibi uluslararası prospektif çalışmalarda tip 1 diyabetin dünya genelinde çok büyük kısımda geçtiğimiz birkaç dekat ile

kıyaslandığında özellikle genç yaş gruplarında ciddi insidans artışlarının olduğu saptanmıştır (Soltesz G. ve ark.2007).

Genel anlamda ekvatora yaklaştıkça prevalans azalmaktadır. Çevresel etmenler tip 1 diyabet etiolojisinde önemli yer tutar (P.Cinaz ve ark.2014). Pakistanlı göçmenlerin İngiltere'ye göç etmesi gibi düşük risk grubundaki kişilerin yüksek risk grubundaki yerlere gitmesiyle insidanslarda artış olduğu belirtilmiştir. Ancak aynı ülkede yaşayan farklı etnik gruplar arasında da insidans oranlarında belirgin farklılıklar olduğu saptanmıştır (Alemzadeh R. Ve ark.2011).

Ülkemizde Güneydoğu Anadolu bölgesi Diyarbakır şehrinde yapılmış olan tip 1 diyabet insidans araştırmasında sonuç 7,2/100.000 yıllık insidans oranı saptanmıştır. Bu sonuçla Diyarbakır düşük-orta insidanslı bir yerleşim olarak değerlendirilmiştir (Demirbilek H.ve ark. 2013). Türkiye'deki prevalans yaklaşık 1/2000'dir. Dünyada 5 yaş civarında genel prevalans ise 1/1430'dır (Böber E, Büyükgediz A. Güncel Pediatri 2007). Ülkemizde 1996 yılında çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası insidans 2,52/100.000 olduğu saptanmıştır. (Saka H. N. ve ark. 2003)

2.1.2.2. Yaş

Tip 1 DM çocukluk çağında 4-6 yaş ve 10-14 yaş arası olmak üzere iki aralıkta artış gösterir. 4-6 yaş aralığında okula başlama ve enfeksiyonlarla karşılaşma , 10-14 yaş aralığında pubertedeki hormonal değişiklikler ve psikolojik streslerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (P.Cinaz ve ark.2014). Tip 1 diabetes mellitusluların sayısı tüm diabetlilerin %5-10 kadardır. Bu hastaların %75-80' ninde diyabet 30 yaşından önce gelişir (Günöz H.ve ark. 2010). 17 ülkenin katıldığı EURODIAB çalışmasında 15 yaş altı 29311 hasta gruba dahil edilmiş, yaş spesifik insidans artış takipleri yapılmıştır. Avrupa'da 2005, 2010, 2015, 2020 yılı insidans tahminleri saptanmıştır. Toplam yıllık artış %3,9 bulunmuş. Yaş gruplarına göre 0-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş, sırasıyla %5,4, %4,3, %2,9 olarak saptanmıştır. Avrupa'da 2005 yılında 15.000, 2020'de ise tahmini yeni vaka sayısının 24,400 olacağı

düşünüyor. Prevelansın ise 2020'de 160000'e çıkacağı tahmin ediliyor (Patterson C.C. ve ark.2009).

2.1.2.3. Cinsiyet

Tip 1 diyabet hastalığında kız ve erkeklerde görülme sıklığı benzerdir. Genel olarak otoimmün hastalıkların kız cinsiyette görülme oranı yüksektir. Tip 1 diyabet için geçerli cinsiyet bakımından görülme sıklığında belirgin farklılık bulunmamaktadır. Ancak erkek cinsiyette eğilim geç adolesan dönem ve erken erişkinlik döneminde daha belirgin bulunmuş (Skordis N.ve ark. 2012). Diyabetik kadınlarla kıyaslandığında diyabetik erkeklerin çocuklarında diyabet oranı 2-3 kat daha fazla bulunmuştur (LorenzenT. ve ark.1998).

2.1.2.4. Mevsim Özelliği

Yeni vakaların mevsimsel değişimi de tanımlanmıştır. Daha çok kış aylarında pik yaptığı ortaya çıkmıştır. Ayrıca adacık hücre otoimmunitesi mevsimsel değişimden doğum ayı tip 1 diabet ile ilişkili bulunmuştur (Henry S. Kahn ve ark. 2009). Kış aylarında enfeksiyonların daha sık görülmesi, tip 1 diabet insidansının kış aylarında daha sık olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde de yapılmış olan çalışmalarda en sık kış mevsiminde hastaların tanı aldığı bulunmuştur (P.Cinaz ve ark.2014).

2.1.3 İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitusun Etyolojisi

Tip 1 diabetes mellitus pankreasın Beta hücrelerinin otoimmün olarak yıkımı sonucu gelişir. Kişinin diyabete olan genetik yatkınlığı, net olarak anlaşılmamış çevresel etmenler, enfeksiyonlar (kızamık, kabakulak, CMV, coxackie virus), beslenme (2 yaş öncesi inek sütü ile kullanımı), otoimmunitenin hastalığın oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Viral enfeksiyonlarla ilişkili gösterilmiş çapraz reaksiyonlar sonucu otoimmün cevap oluşturabileceği gibi, Beta hücrelerin enfeksiyonlarla direk olarak yıkılması ve B lenfosit aracılıklı bir immün mekanizmanın hastalığın etyopatogenezinde yer aldığı düşünülmektedir (Alemzadeh R. Ve ark.2011). Etyopatogenez karmaşıktır.

2.1.3.1. Genetik

İnsülin bağımlı diabetes mellitus kompleks ve multifaktöriyel poligenik kalıtmıdır. Genetik olarak resesif veya dominant kalıtım geçişi şüana kadar tanımlanmamıştır (Alemzadeh R. Ve ark.2011). Bilinen bir kalıtım şekli yoktur. Ailelerinde diyabet olan kişilerde diyabet ihtimalinin artması zaten kalıtsal özelliklerin diyabet gelişiminde etkili

olduğunun göstergesidir. Tip 1 diyabet gelişiminde HLA genlerinin öneminin büyük olmasına rağmen %20'sinde non-HLA genlerin (IDDM2 ve IDDM12 gibi) diyabet oluşumunda yatkınlığa sebep olduğu belirlenmiştir (Abacı A.ve ark. 2004). Vakaların % 10'unda ailesel geçiş görülmektedir. Tip 1 diyabet tanısı almış olan bir bireyin 1. derece akrabalarında diyabet gelişme ihtimali 15-20 kat yüksektir (Haller M.J.ve ark 2005). Çoğunlukla sporadik olarak gelişir. Ancak yakın akrabalarda tip 1 diabetes mellitus gelişme riski artmıştır. Diyabetik erkeklerin çocuklarında tip 1 diyabet gelişme riski diabetik kadınlara göre 2-3 kat artmıştır. Hem annesinde hem babasında diyabet olan kişilerde sıklık daha da artmaktadır (P.Cinaz ve ark.2014). Genetik ve çevresel faktörlerin önemi ikiz çalışmalarında daha iyi şekilde gösterilmektedir. Tek yumurta ikizlerinde %30-50, ayrı yumurta ikizlerinde % 6-10 ikiz olmayan kardeşlerde ise bu oran % 6 olarak saptanmış. İnsülin bağımlı diabetes mellitus gelişme ihtimalinin tek yumurta ikizlerinde aynı olmaması, çevresel faktörlerin önemli rol oynadığının göstergesidir (Abacı A.ve ark. 2004) .

ABD'de genel popülasyonda % 0,4 gibi bir prevalans olmasına rağmen Tip 1 diyabet tanılı ailelerde kardeşlerdeki oran %6'a kadar yükselmektedir. Ebeveynlerde diyabet olması, riski artırır. Baba diyabetik ise %5-6, annede diabet varsa %3-4 risk vardır. Monozigot ikizlerde risk %30-65 arasındadır. Dizigotik ikizlerde %6-10 arasındadır. Dizigotik ikizlerin normal kardeşlere göre benzerlik oranı daha yüksektir. Genetik komponentin tip 1 diyabette önemi olmasına rağmen yeni tanı tip 1 diyabet hastaların %85'inde aile hikayesi yoktur. Bu nedenle riskli grubu belirlemede aile hikayesine güvenilememektedir. Çünkü çoğu vakada ailede diyabet tanısı almış hasta saptanmamıştır.

İnsülin bağımlı diabetes mellitus'ta genetik yatkınlık veya koruyuculuk oluşturan HLA genleri, 6p21 kromozomunda yerleşmiş major histokompatibilite (MHC) bölgesinde yer almaktadır. %45-60 oranında burasının hastalığa yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (Haller M.J.ve ark 2005). Bu gen bölgelerinin tip 1 diyabetin patogenezindeki işlevi bilinmemektedir. T hücre aracılıklı immun cevabın oluşumunda görevli olduğu düşünülmektedir.

Diyabet gelişiminde bazı HLA genleri kolaylaştırıcı, bazıları koruyucu etki gösterir. HLA DR3-4, tip 1 diyabete yatkınlığı artırır. MHC genleri tek başına tip 1 diyabet gelişmesi için yeterli değildir. Poligenik kalıtım olduğu düşünülmektedir (P.Cinaz ve ark.2014).

MHC genleri, HLA genlerinin birçoğunu içeren sınıf 1, 2, 3 gen bölgeleri olarak sınıflandırılır. HLA sınıf 2 genlerinin insülin bağımlı diyabet ile yakından ilişkili olduğu

bilinmektedir. HLA DR, HLA DQ, HLA DP diyabet ile en yakın ilişkili sınıf 2 gen bölgeleridir. HLA DR4, DQ8 ve DR3 DQ2 beyaz ırkta en fazla yakınlık oluşturan genlerdir. Buna karşılık DR2, DQ6 ve DR5'in ise koruyucu olduğu saptanmıştır. HLA-DQ Beta zincirinde 57. Pozisyondaki aspartik asitin homozigot yokluğu insülin bağımlı diyabet riskini 100 kat arttırdığı bulunmuştur. HLA DR3 ve DR4' ün bir tanesinin olması 2-3 kat, her ikisinin de birlikte olması 7-10 kat kadar diyabet riskinde artışa sebep olmaktadır (Abacı A. ve ark. 2004, Kelly M.A ve ark. 2001). Tip 1 diyabet vakalarının %10'unda HLA DR3 ve DR4 negatif olduğu bulunmuştur. Bu durum tip 1 diyabet gelişmesinde HLA genlerinin haricinde başka genlerin de etkisinin bulunduğunu desteklemektedir. 11p5.5. kromozomda bulunan IDDM2 ve 2q33 kromozomunda bulunan IDDM12 genleri HLA genleri dışında tip 1 diyabet gelişiminde etkili bölgelerdir (Abacı A.ve ark. 2004).

2.1.3.2. Monogenik Tip 1 Diyabet

Klasik tek gen defektleri çok nadirdir. Erişkinlerde ve çocuklarda 20'nin üzerinde gen monogenik diabet ile ilişkilidir (Alemzadeh R. ve ark.2011). Moleküler genetik testler monogenik diyabet düşünülen hastaların tanı ve tedavisinde yardımcıdır. İlk 6 ayda diyabet tanısı alan tüm hastalara moleküler genetik testler yenidoğan diyabet alt grubunu belirlemek için yapılmalıdır. Tip 1 diyabete bu grupta nadiren rastlanır (ISPAD, 2014).

2 nadir sendrom olan IPEX ve APS-1'de klasik tek gen defetine bağlı diyabete yakınlık olur. IPEX (İmmun disfonksiyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı geçiş) sendromu FOXP3 mutasyonu nedeniyle gelişir. FOXP3 geni immün sisitem cevabı ile ilişkilidir. FOXP3 , regülör t hücrelerin gelişimi ve fonksiyon göstermesinde ana regülör özellik gösterir. Bu mutasyon regülator t lenfosit major popülasyonunun eksikliğine otoimmünite ve diyabet oluşumuna sebep olur (Alemzadeh R. ve ark. 2011).

APS-1 (Otoimmün Poliendokrinopati Sendrom -1) AİRE (otoimmün regülator) gen mutasyonu sebebiyle oluşur. Bu durum timustaki negatif seleksiyonu etkiler. Otoimmünite oluşur. Bu sendromda çocukların ortalama % 18'inde diyabet gelişir. (Alemzadeh R. ve ark. 2011).

2.1.3.3. Otoimmün tip 1 Diyabet Riskini Etkileyen Genler

Birçok tip 1 diyabetli hasta için diyabet gelişme riski, riskli gen loc 'ları ile ilişkilidir. Tip 1 diyabette, risk oluşturan genomik bölge kromozom 6'daki major histokompatibilite kompleksidir. Diğer yüksek oranlı yer ise kromozom 11'in 5 üssü bölgesidir. Bu loc 'lar insülin, Protein Tirozin Fosfataz non-reseptör tip 22 (PTPN22), İnterlökin-2 reseptör(CD25), Lectin Like Gen (KIAA0350), V-erb-b2 , Eritroblastik Lösemi Homolog e3 (ERBB3e), Sitotoksik T lenfosit Antijen 4 (CTLA4), ve Helicaz C Domain -1 ile İndüklenebilir İnterferondur (IFIH1). Ancak PTPN22 dışındaki diğerlerinin tip 1 diyabetli bir kişinin risk tahmininde katkısı azdır. Bu genlerin genel görevleri HLA sınıf 2 ve 1 molekül binding, T ve B hücre aktivasyonu, viral patojenlere doğal yanıt, sitokin sinyalleri, T regülatör, Antijen Sunucu Hücre fonksiyonları' dır. (Alemzadeh R. ve ark. 2011).

2.1.3.4. Major Histokompatibilite kompleksi

Major histokompatibilite kompleksi immün sistem fonksiyonu ile ilişkili genleri içeren geniş genomik bölgedir. Bu gen HLA sınıf 1, 2, 3, 4 olmak üzere bölümlere ayrılır. Ancak sınıf 2 tip 1 diyabetle en ilişkili olanıdır. Ancak sınıf 2 haricindeki varyasyonlarda da diyabet gelişiminde risk olduğu bilinmektedir. HLA bölgesindeki tüm genetik varyasyonlar hastalıkların %40-50' sini açıklamaktadır (Alemzadeh R. ve ark. 2011).

2.1.4. Çevresel Faktörler

İnsülin bağımlı diabetes mellitus gelişiminde çevresel faktörler otoimmünitenin oluşmasında önemli rol oynamaktadır.

Çevresel risk faktörleri 3 grupta sınıflandırılır:

1. Viral enfeksiyonlar (CMV, koksaki)
2. Erken infant diyeti (inek sütüne erken başlanması) ,
3. Toksinler (N- nitrose deriveleri).
4. Diğer nongenetik faktörler, aşı uygulamaları, psikolojik stres, mevsimsel etkilenimler (Atkinson M.A. ve ark. 2001).

Beslenme alışkanlıkları toksinlere maruziyet ve hijyen otoimmünitenin başlaması ve progresyonu açısından bilinen en önemli faktörlerdir. Aşırı hijyenik yetişen çocuklarda diyabet oluşumunun kolaylaştığı ileri sürülmektedir (Günöz H.ve ark. 2010).

Mevsimsel özelliklerde tip 1 diabetes mellitusu etkileyen bir parametredir. Sonbahar ve kış aylarında tip 1 diyabet sık koyulduğu saptanmıştır. Mevsimsel faktörlerin özellikle adolesan dönemdeki hastalarla ilişkisi daha belirgindir. Kış ve sonbahar döneminde viral hastalıkların artar (Abacı A.ve ark. 2004) . Viral hastalıkların seyrinde otoimmunité hız kazanır. Hastaların gelişmiş olan otoimmunité ile pankreasta insülin üretme potansiyeli süratle azalır. Bunun sonucunda insülin ihtiyacı daha erken başlar (Fiallo-Scharer R. ve ark. 2004). İçme sularındaki nitrat pankreas hücrelerine toksik özellik göstermektedir. İngiltere'nin kuzeyinde Yorkshire' da yapılan bir çalışmada 115 farklı bölgeden alınan su örneklerinin analizinden artmış ortalama nitrat düzeyinin (>14.85 mg/L) diyabet insidansını pozitif yönde etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Alloksan, streptosotozin, fare zehiri VACOR, pentamidin, takrolimus, interferon alfa, nitrozamin ilaçları diyabet ile ilişkili bulunmuştur (Günöz H.ve ark. 2010).

2.1.5. Perinatal Risk Faktörleri

Tip 1 diyabet ile ilişkili olarak perinatal döneme ait yapılan çalışmalarda, bazı özelliklerin diyabet gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bunlardan doğum öncesi ile ilişkili olarak preeklemsi ve maternal yaşın 25'in üzerinde olması, doğum sonrası ile de sarılık geçirilmesi (grubu uyumsuzluklarına bağlı sarılıklarda) ve Respiratuar distress Sendromu gibi solunum yolu hastalıkları ilişkili bulunmuştur. (P.Cinaz ve ark.2014). Doğum ağırlığının fazla olması riski arttırırken düşük olması da koruyucu olduğu düşünülmektedir. (Majeed A.A.S ve ark 2011; Stene L.C. ve ark. 2001)

2.1.5.1. Enfeksiyonlar

Perinatal ve neonatal dönemde geçirilmiş enfeksiyonlar tip 1 diabetes mellitus riskini arttırdığı düşünülmektedir. Konjenital Rubella enfeksiyonu bunlardan en önemlisidir. Konjenital Rubella enfeksiyonun diyabete yol açabildiği kesindir (Günöz H.ve ark. 2010), ve tip 1 diyabet sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Rubella enfeksiyonu saptanan hastaların ortalama %15-20'sinde tip 1 diyabet geliştiği, %40'ında ise bozulmuş oral glukoz tolerans testleri mevcuttur (Alemzadeh R. Ve ark.2011; P.Cinaz ve ark.2014; Abacı A.ve ark. 2004). Bazı viruslerin direk olarak pankreas Beta hücrelerinde enfeksiyon oluşturdıkları bilinmektedir. Bunlara pankreatrop virusler denir. Başlıca pankreatrop virusler Kabakulak, CMV, Enterovirus, Suçiçeği, Kızamık, Rotavirusler' dir. Ancak bu enfeksiyonların tip 1 diabetes mellitus gelişimindeki rolleri net olarak bilinmemektedir (Abacı A.ve ark. 2004).

Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi, tip 1 diabetes mellitus'ta da benzer şekilde virüs antijenlerinin pankreas Beta hücreleri ile çapraz reaksiyonu sonucu gelişen immunité nedeniyle pankreasın zarar gördüğü düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda yeni tanı almış tip 1 diabetes mellituslu çocuk hastaların % 39'unda Cocsaki IgM pozitif olduğu saptanmış (King ML ve ark. 1983). Oysaki normal çocuk popülasyonundaki bu oran %6'dır. Bu sonuç prenatal veya çocukluk döneminde enteroviruslerle oluşan enfeksiyonların pankreas Beta hücrelerinde yıkıma sebep olduğunu desteklemektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında pankreas beta hücreleri direk sitolitik etki yoluyla pankreatrop hücrelerle yıkıma uğratılabildikleri gibi, Cocsaki Pc2 proteini-GAD65 antijeni benzerliği gibi çapraz reaksiyon sonucu da yıkılabilirler. Bu öngörülerden çapraz reaksiyon ihtimali üzerinde daha çok durulmaktadır (P.Cinaz ve ark.2014).

2.2.5.2. Aşılar

Yapılan araştırmalarda tip 1 diabetes mellitus ile çocukluk aşıları arasında sebebe yönelik herhangi bir ilişki bulunamamıştır (P.Cinaz ve ark.2014).

2.2.5.3 Gıdalar

İnek sütünde bulunan bir serum albuminin 17 aminoasitlik peptidi adacık antijenleriyle benzerlik gösterir. Erken dönemde inek sütü tüketimi otoantikör gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde erken dönemde otoimmunitéye sebep olan sığır (bovin) serum albuminin yanında, inek sütünde bulunan Beta- kazainin de sorumlu olduğu düşünülmektedir. Anne sütü ile beslenen popülasyonda inek sütü ile karşılaştırıldığında insidansın düşük olması inek sütünde diyabet lehine bir tetikleyicinin olabileceğini desteklemektedir (Saka N. ve ark 2002). Omega-3'ün ise tip 1 diyabette oluşan pankreatik otoinflamasyonu azalttığı, hastalığın gelişimi açısından koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir.

2.2.5.4 Vitamin Kullanımı

D vitamini desteği, tip 1 diyabet için koruyucu özelliği olduğu bildirilmiştir. (P.Cinaz ve ark.2014). Kuzey Finlandiya'da yapılmış olan bir çalışmada yenidoğan ve çocuklarda d vitamin tedavisinin tip 1 diyabet insidansın %22 azalttığı tespit edilmiş (Hyppönen E ve ark. 2001).

2.2.5.5. Otoimmunité

Yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalarda %80-90 oranında adacık hücrelerine karşı otoantikörlerin saptanması hastalığın patofizyolojisindeki otoimmunitenin belirteçidir (Saka N. ve ark 2002). Bu vakaların %95'inde en az bir otoantikör pozitif olarak bulunmuş (P.Cinaz ve ark.2014). Hastalığın semptomları oluşmadan aylar bazen yıllar önce antikörlerin oluştuğu belirlenmiştir. Diyabet oluşuktan sonra adacık hücre yıkımının artmasıyla bu antikörler da yok olur. (Saka N. ve ark 2002). Tip 1 diyabetli hastalarda pankreas histolojisinde bu otoimmunitenin neticesinde lenfosit infiltrasyonu ile oluşmuş insülitis saptanabilir. Otoimmunité sonucu oluşan diyabette başlıca antikörler Adacık hücre stoplazmik otoantikörleri, İnsülin otoantikörleri, Glutamik asit dekarboksilaz otoantikörleri, insülinoma-2 ile ilişkili otoantikörler, Adacık B hücrelerinin çinko taşıyıcısına karşı gelişen otoantikörlerdir. Diyabet süresi uzadıkça pozitiflik azalır. 10 yıl sonra %5 e kadar geriler. Tip 1 diyabetli hastaların tanısı koyulurken yapılan tahlillerde %40-50 oranında anti-insülin otoantikörleri pozitif bulunmuştur. İnsülin tedavisi başlandıktan sonra tüm hastalarda insülin antikörü gelişir. Bu nedenle insülin tedavisi alan hastalarda otoantikör ölçümü tip 1 diyabet için bir gösterge olarak kullanılamaz (P.Cinaz ve ark.2014). Toplumda genel popülasyonda antikör pozitifliği %0,3-0,4 oranında bulunmuştur. Bu oran ailesinde tip 1 diabetes mellitus bulunanlarda %3 civarında olduğu saptanmıştır (Haller M.J.ve ark 2005; Hamalainen ve ark 2002).

Glutamik asit dekarboksilaz antikörü; adacık hücrelerinde, testis, over, santral sinir sistemi, tiroid pitüiter bez, böbrekte bulunan bir antikördür. Glutamat'ın gaba dönüşümünde görevlidir. Tanı esnasında tip 1 diabetli vakaların %70'inde GAD antikörleri saptanmıştır. İnsülinoma ilişkili otoantikör ise yapılan bir çalışmada tanı anında tip 1 diyabetli kişilerin %58'inde saptanmış. Yeni tanı almış kişilerin %60-80' ninde ZnT8 otoantikörleri pozitifmiş. Bu taşıyıcının görevi tam olarak bilinmemektedir. Antikörleri negatif olan vakaların %26 'sının ZnT8 otoantikörü pozitif bulunmuş (P.Cinaz ve ark.2014).

Tip 1 diyabet çöliak, otoimmün tiroid hastalıkları, adison hastalığı gibi otoimmunité ile giden hastalıklarla birlikte olabilir. Ayrıca otoimmün poliendokrin sendromun içinde bulunabilir. Hastaların %10'nunda transglutaminaz antikörleri pozitif bulunmuştur. Bu antikör çöliak hastalığında bir belirteç olarak kullanılmaktadır (Hamalainen ve ark 2002).

İnsülin bağımlı diabetes mellitusun oluşumu çeşitli evrelere ayrılır. 1. evre genetik yatkınlık evresidir. Çevresel etkenlerin otoimmunitéye sebep olduğu evre 2'dir.

Otoimmünite nedeniyle insülitis ve pankreas hasarı oluşur. Sekonder Humoral immun yanıt oluşur. Daha sonra evre 3'de insülin salınımında azalma oluşur. Kan şekeri düzensizlikleriyle birlikte metabolizmada bozuklukları evre 4'de oluşur. Oğtt de bu evrede bozukluk tespit edilebilir. Klinik diyabetin aşikar olarak ortaya çıkması evre 5 olarak değerlendirilir. Bu evrede artık Beta hücrelerinin %80'i işlevselliğini kaybetmiş ancak c-peptit yanıtları hala vardır. C-peptit yanıtlarının da artık kaybolduğu tam diyabet dönemi evre 6'dır. Bu evrede antikor titreleri de yavaş yavaş yok olmaya başlamıştır (Saka N. ve ark 2002)

İnsülin bağımlı diabetes mellitus tanılı hastaların yakın akrabalarındaki diyabet antikorlarının pozitif olması, onlarda da bu hastalığın gelecekte gelişimi açısından risk oluşturur. Yapılan bazı çalışmalarda hastalarda pozitiflik saptanan antikor sayısı ile riskin kademeli olarak arttığı belirlenmiştir. Örneğin tek antikor pozitifliğinde %20-25, 2 antikorun pozitifliğinde %50-60, 3 antikorun pozitif olması durumunda ise 5 yıllık süre diliminde diyabet gelişme ihtimali %70 olarak saptanmış (Winter P ve ark 2002). Bunun yanında yeni tanı almış hastalar üzerinde yapılmış olan çalışmalarda ise bakılan antikorlardan anti GAD %60-80 ile en yüksek oranda pozitif bulunan antikor olmuş. Bunun ardında ICA %70 ile ikinci en sık pozitif bulunmuş. Sonrasında ise IA-2 ve IAA hemen hemen %35-60 oranlarında pozitif olarak saptanmış (Liu E. Ve ark. 2002)

2.1.6. Tip1 Diyabet ve İlişkili Hastalıklar

Diyabet ilişkili otoantikorlar tip 1 diyabetli hastaların hemen tamamında gözlemlenmiştir. [ICA islet cell antibody, IAA insülin otoantikor, ICA512 protein trozin fosfataz ilişkili protein, IA2, IA-2B(phogrin) ve çinko transporter 8 (ZnT-8) (Duffin AC ve ark.1999). Tip 1 diyabetli hastaların yine çok büyük kısmında organ spesifik otoantikorlar (tiroid, adrenaller) normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. GAD ve ZnT8A otoantikorları tiroid otoimmünitesiyle ilişkili bulunmuştur. Genel popülasyon ile kıyaslandığında otoantikor pozitifliği ve otoimmun hastalıklar tip1 diyabetli hastaların ailelerinde daha yüksektir (Lamb M.M.ve ark. 2009).

2.1.6.1. Hipotiroidizm

Tiroid hastalıkları; tip 1 diyabetli hastalarda görülen en yaygın otoimmün hastalıklardır, bir diğeri çöliak hastalığıdır. Genel populasyona göre tiroid hastalıkları tip 1 diyabetik çocuklar ve erişkinlerde daha sık görülür (ISPAD, 2014).

Otoimmün tiroidite bağlı primer veya subklinik hipotiroidizm ortalama tip 1 diyabetik gençlerin %3-8 oranındadır (Denzer C ve ark. 2013; Shun C.B. ve ark 2014) . Oran her 100 hastada 0,3-1,1 arasındadır. Antitroid antikörleri tip 1 diyabetin ilk yılı esnasında kişilerin %29'una kadar saptanabilir (31(Shun C.B. ve ark 2014; Warncke K. Ve ark. 2010). Tiroid otoantikörleri kızlarda erkeklere göre daha sıktır. Genellikle pubertal dönemde ortaya çıkmaktadır, yaş ve diyabet süresiyle ilişkilidir (Shun C.B. ve ark 2014; Kordonouri O ve ark. 2005).

Klinik özellikler ağrısız guatr, kilo alımı artışı, büyüme geriliği, yorgunluk, letarji, soğuğa tahammülsüzlük, dislipidemi ve bradikardiyi içerir. Hipotiroidzme düşük free tiroksin, artmış TSH konsantrasyonları ile tanı koyulur. Orta düzeyde artmış TSH, normal tiroksin düzeyleriyle kompanse asemptomatik vakalar saptanabilmektedir.

Tip 1 diyabetik tiroid hastalarının tedavisi, normal populasyonda olduğu gibi TSH düzeyini normale getiren oral L-tiroksin replasmanı ile sağlanır. Eğer guatr varsa küçülmesini sağlar (ISPAD, 2014).

2.1.6.2. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, tip 1 diyabetik hastalarla ilişkili olarak hipotiroidzme göre daha az rastlanır. Çocuklardaki prevalansı %3-6 arasındadır. Ancak yine de normal populasyona göre daha sıktır. Graves hastalığı veya hashimoto tiroiditinin hipertiroid fazına bağlı olabilir. Bozulmuş glisemik kontrolün açıklanamadığı iştah kaybı olmadan kilo kaybedilmesi ajitasyon, taşikardi, tremor, sıcak intoleransı, tiroid bezi büyümesi, karakteristik göz bulguları hipertiroidizm olarak değerlendirilebilir. Hipertiroidizm; propilthiourasil veya karbimazol gibi antitroid ilaçlarla tedavi edilir. Karbimazol; propilthiourasil'e bağlı karaciğer yetmezliği riski olan hastalarda kullanılır. Tirotoksikozun akut fazında ajitasyon ve taşikardi için Beta bloker kullanılabilir. Radyoaktif iyot, ameliyat persistan ve tekrarlayan hipertiroidizmin tedavi seçenekleri arasındadır (ISPAD, 2014).

2.1.6.3. Çöliak Hastalığı

Çöliak hastalığının prevalansı %1-10 arasında , her yıl insidansı ise 1000 kişide 8'dir (Glastras S.J. ve ark. 2005). Çöliak hastalığı riski diyabet tanı yaşı ile ilişkilidir. 5 yaş öncesinde tanı alanlarda risk çok yüksektir (Fröhlich-Reiterer EE ve ark. 2011; Fröhlich-Reiterer EE ve ark. 2012; Cerutti F ve ark.2004). Çöliak tanısı almış olan hastaların çok büyük kısmı diyabet kliniğinden sonra 2 yıl içinde tanı almaktadır. Büyük kısmında 10 sene içinde yapılan taramalarda ortaya çıkmaktadır.

Çöliak hastalığı genellikle asemptomatiktir. Ve büyüme geriliği ve kötü diyabet kontrolü ile ilişkili olmak durumunda değildir. Böyle olmasına rağmen yine hastaların durumuna göre ekartasyon yapılması gerekir. Gastrointestinal belirtiler ve semptomlar kronik veya intermitant diyare, konstipasyon, kronik abdominal ağrı, anoreksi, dispeptik semptomlar, açıklanamayan büyüme geriliği, kilo kaybı, reküran aftöz lezyonlar, anemi bulunan hastalarda araştırılmalıdır. Tanı almamış çöliak hastaları hipoglisemi ataklarında artış, tanıdan sonra 12 aylık periyotta insülin ihtiyaçlarında azalma ile ilişkili olabilir (Mohn A ve ark. 2001). Çöliak hastalığının taraması, IgA antikorlarının tespitine dayanır (tTG-A ve/veya EMA). Her iki testin de sensitivitesi ve spesifitesi >%90 dır (Glastras S.J. ve ark. 2005). Gliadin peptidine karşı deaminated antikorlar çöliak hastalığı için testlerin spesifitesini artırır (Mothes T 2007). Son klavuzlar HLA DQ2 ve HLA DQ8 testlerinin yapılmasını önermektedir. Çünkü her iki haplotipinde negatif olması çöliak hastalığında beklenmez (Husby S ve ark 2012). Ayrıca HLA testleri çöliak hastalığı risk tahminin destekler. Ancak diabetik hastalarda tip 1 diyabet risk faktörleri olan DR3 ve DR4'ün DQ2 veDQ8 ile bağlantısı dengeli değildir, bu nedenle çok küçük bir kısmında HLA genotipi çöliak hastalığını ekarte etmekte kullanılabilir. IGA eksikliği (Normal populusyonda 1/500) tip 1 diyabetli hastalarda çok yaygındır (Kurien M ve ark 2013) . Bazı guidelinelar tTGA ve/veya EMA negatifliği taraması yapılırken IgA eksikliğini ekarte etmek için rutin IgA ölçülmesinin önermektedir. Eğer hastada IgA eksikliği varsa IgG spesifik otoantikor testlerin kullanılması gerekir (tTGA veya EM IgG). Bu durum çöliak hastalarında IgA eksikliği normal populusyona göre daha sık olduğu için önemlidir. Otoantikorların yükselmiş olduğu durumlarda, subtotal villus atrofisini göstermek için ince barsak biyopsisi yapılarak tanının kesinleştirilmesi gerekir (Marshall sınıflandırması; Marsh M.N. ve ark. 1995). T-TGA titrelerini yüksek olduğu semptomatik hastalarda (t-TGA nın normalin 10 artışı) son klavuzlara göre biyopsi yapılmaksızın tanı koyulabilir. Ancak hastanın

endomisyal IgA'sının pozitif olması ve HLADQ2 veya DQ8'i taşıyor olması gerekmektedir (Husby S ve ark 2012; Murch S. ve ark. 2013).

Glutensiz diyet ince barsak mukozasını normalleştirir ve sıklıkla antikollarının negatifleşmesini sağlar, ancak glisemik kontrolün sağlanması gerekmektedir. Glutensiz diyetle amaçlanan gastrointestinal malignansilerin azaltmak, subklinik malabsorbsiyon durumlarını engellemektir. Osteoporoz, demir eksikliği, büyüme geriliği uzun dönemli çöliak hastalığı, retinopati riskini artırır. Glutensiz diyete bağlı kalınmaması, mikroalbuminüri riskini de artırır. Çöliak hastalığı tanısı almış kişiler gastroenteroloji bölümüne yönlendirilmelidirler. Hastalara ve ailelerine eğitim desteği sağlanmalıdır (ISPAD, 2014).

2.1.6.4. Vitiligo

Vitiligo kazanılmış pigment bozukludur. Lökodermi veya beyaz noktalanmaların olduğu melanosit kaybıyla karakterizedir. (Handa S ve ark. 2003). Tip 1 diyabet ile ilişkili otoimmün durumlarda yaygındır. Tip 1 diyabetlilerin ortalama %1-7'sinde bulunmaktadır. Tedavisi zordur, başarısı düşüktür. Hastalara güneşten kaçınmaları önerilir. Vitiligolu hastalarda d vitamini eksikliği yaygındır. 25 hidroksivitamin D düzeylerinin ölçümleri ve d vitamini tedavisi yapılmalıdır. Lokal vitiligo da ise topikal kortikosterid kullanımı etkili bulunmuştur (ISPAD, 2014).

2.1.6.5. Primer Adrenal Yetmezlik (Adison Hastalığı)

Tip 1 diyabetik hastaların %2'si kadarında antiadrenal antikollar saptanabilir (De Block CE ve ark. 2010; Peterson P ve ark 1997; De Block CE ve ark. 2001). HLA DRB1*04-DQB1*0302 (primer olarak DRB1*0404) ve DRB1*0301-DQB1*0201 haplotipleri adrenal otoimmünite için yüksek risk oluşturur. (Baker P ve ark. 2012). Gen A 5,1 polimorfizmi ile ilişkili HLA sınıf 1 zincirinin homozigot olması durumunda Adison hastalığı için artmış risk saptanmıştır (Triolo TM ve ark 2009). Adison hastalığı otoimmün poliglanduler sendromun (APS-1 ve APS-2) bir parçası olarak tip 1 diyabetle ilişkisi olabilir.

APS-1'de otoimmün poliendokrinopati, candidiazis, ektodermal distrofi(APECED), sıklıkla çocuklarda görülen, adrenal yetmezlik, kronik mukokutanöz candidiazis ve hipoparatiroidi ile karakterizedir. Otoimmün regülör gen(AİRE) kromozom 21q22,3'deki mutasyon nedeniyle olur (AaltonenJ, ve ark. 1994; Ahonen P. ve ark. 1990). APS-

2(Schmidt Sendromu olarak bilinir) ise adrenal yetmezlik ve tip 1 diyabet genellikle yetişkinlerde görülür. Fakat çocuklarda ve otoimmün tiroditlerle ilişkili olarak görülebilir.

Adison hastalığı klinik takipte sık hipoglisemi, insülin ihtiyacında açıklanamayan düşüşler, ciltte pigmentasyon artışı, halsizlik, kilo kaybı, hiponatremi, hiperkalemi durumunda akla gelmelidir. Tanı ACTH'a karşı düşük kortizol yanıtı ile koyulur. Antikor negatifliği adrenal patolojiyi ekerte etmez. Glukokortikoid tedavisi acilen sağlanmalıdır. Bazı vakalarda fludrokortizon gibi mineralokortikoid tedavisi de yapılması gerekebilir. Rutin taramada adrenal antikor saptanan hastalarda, artmış ACTH düzeyleri adrenal korteks yetersizliğini ve adrenal yetmezliği destekler.

Poliendokrinopati X'e bağlı immün disregülasyon (IPEX) erken çocukluk döneminde diyabetik hastalarda rastlanan diğer nadir bir hastalıktır. Ciddi enteropati, FOX-P3 gen mutasyonuna bağlı otoimmün semptomlar saptanabilir. FOX-P3 geni regülatör T hücre fonksiyon ve gelişiminde gereken transkripsiyon faktörlerini kodlar.

2.1.6.6. Lipodistrofi (Lipoatrofi, lipohipertrofi)

Lipoatrofi insülin kullananlarda nadiren görülebilir. Tip 1 diyabetli hastaların % 1'inde rastlanabilmektedir (Sawatkar GU ve ark 2014). Lipoatrofi; insülin analogları, lispro, glargine, aspart, detemire kullanan hastalarda tanımlanmıştır. Nadir görülen bir yan etkidir. Aynı zamanda hashimoto tiroiditi, çöliak hastalığı ile ilişkili olarak da bulunmuştur. Otoimmün kompleks aracılıklı inflamasyon lipoatrofi gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir.

Lipohipertrofi ise insülin tedavisinin sık karşılaşılan bir komplikasyonudur. Bunu saptayabilmek için enjeksiyon bölgesinin palpe edilmesi ve gözle değerlendirme gerekir. Normal cilt sıkı bir şekilde sıkıştırılabilir. Lipohipertrofi olduğunda sıkıştırılamaz. Lipohipertrofi tip 1 diyabetlilerde % 48 oranında görülebilmektedir. Yüksek HbA1c, enjeksiyon sayısının fazla olması, diyabet süresinin uzun olması ile ilişkili bulunmuştur (Sawatkar GU ve ark 2014; Hauner H ve ark. 1996; Kordonouri O ve ark. 2002). Enjeksiyon bölgesinin değiştirilmemesi, enjeksiyon zonunun dar tutulması, iğnenin tek kullanımlık olmaması lipohipertrofi için bağımsız risk faktörleri olarak raporlanmıştır (Frid A. ve ark. 2010; Hauner H ve ark. 1996). İğne boyu uzunluğu ilişkili bulunmamıştır. Lipohipertrofi tedavisinde etkilenen bölgeye 2-3 ay enjeksiyon yapılmaması, enjeksiyon bölgesinin her seferinde değiştirilmesi, enjeksiyon bölgesinin geniş tutulması ve tek kullanımlık iğnelerin kullanılması gerekmektedir.

2.1.6.7. Nekrobiozis Lipoidika Diabetikorum

İyi sınırlı, kabarık, kırmızımsı lezyonlar bazen santral ülserasyonlara dönüşür ve genellikle pretibial yerleşimlidir. Çocuklardaki prevalansı %0,06-1,6 arasındadır. (De Silva B.D. ve ark. 1999; Reid S.D. ve ark 2013). Etiyoloji tam anlaşılamamıştır. Fakat mikroanjiopatinin rol oynadığı düşünülmektedir (Reid S.D. ve ark 2013).

Nekrobiozis Lipoidika nefropati ve retinopati dahil olmak üzere mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Topikal sistemik ve lezyon içine steroid uygulamaları aspirin, siklosporin, mikofenolate, nikotinic asit, eksizyon, laser cerrahisi, hiperbarik oksijen, topikal granülosit makrofaj koloni stimulating faktör, fotokemoterapi (PUVA) kullanılmaktadır.

2.1.6.8. Eklem Hareket Kısıtlılığı

Eklem hareket kısıtlılığı ağrısızdır, fakat parmak eklemlerinde ve büyük eklemlerde kontraktür görülebilir. 1970'lerdeki başlangıç tanımlamalarında kısa boy mikrovasküler komplikasyonlar tip 1 diabetlilerin genel özellikleri olarak kabul edilmiş fakat son çalışmalarda tip 1 diyabet adolesanların % 4'ü gibi küçük bir kısmında saptanmıştır. 70'li ve 90'lı yıllar arasında sıklığında 4 kat azalma saptanmıştır (Infante J.R. ve ark 2001).

Eklem hareket kısıtlılığına bağlı eklem hastalığında pasif hareketlerle muayene tanı koymada esastır. Nadir bir kısım haricinde eklem hareket kısıtlılığı 10 yaş sonrasında ortaya çıkar. Hafiften orta veya ciddi düzeye ilerleyiş aralığı birkaç ay ile 4 yıl arasında olduğu belirlenmiştir. Cilt biyopsi örnekleri aktif fibroblastları ve endoplazmik retikulumdaki aşırı kollajen polimerizasyonu gösterebilmektedir.(Hanna W. ve ark 1987). Eklem hareket kısıtlılığının biyokimyasal temeli ileri glukoze son ürünler ve glukoze proteinlerdir. Bu nedenle periartiküler katılık ve cilt kollajeni artmakta eklem hareketliliği azalmaktadır.

Cilt kollajen florasanı bu reaksiyon ürünlerinin birikimini gösterebilmektedir. Yaş ve tip 1 diyabetin anormal hızlı ilerlemesiyle kollajendeki kondansasyon, dehidrasyon ve çapraz bağlardaki artış oluşmaktadır.

Eklem hareket kısıtlılığı; retinopati, nöropati riskinin 2-4 kat artışı ile ilişkilidir. Cross section çalışmalarda herhangi bir ilişki saptanamamasına rağmen longitudinal çalışmalarda ortalama HbA1c'deki her bir birim artışta eklem hareket kısıtlılığı gelişiminde ortalama %46 artış göstermektedir (Silverstein J.H.ve ark. 1998).

2.1.6.9. Ödem

İnsülin tedavisinin komplikasyonu olarak su tutulumuna bağlı jeneralize ödem gençlerde nadir bir komplikasyondur. Metabolik kontrolün kötü olduğu uzamış bir periyottan sonra veya yeni tanıdan sonra glisemik kontrol sağlanıncaya kadarki dönemde ödem görülebilmektedir. Günler haftalar sonrasında ödem kendiliğinden çözülür. Efedrin'in çoğu vakada etkili bir tedavi özelliği vardır (ISPAD, 2014).

2.1.6.10. Kemik Hastalıkları

Tip 1 diyabet ile ilişkili osteoporoz ve artmış kemik fraktür riski mevcuttur. Tip 1 diyabetik hastalarda kemik yapısı ve dansitesi gelişimi multifaktoriyeldir. Kemik yapısının azalması ve kemik kalitesinin azalmasıyla ilişkilidir. Çocuklarda kemik gelişiminin 2 major belirleyicisi büyüme ve kas çekimidir. İnsülin kemiklere olduğu kadar kaslara da anabolizandır. Kas ve kasla ilişkili kemik yapısına zarar verici potansiyel etkilere sahiptir. Çöliak ve tiroid disfonksiyonu gibi komorbiditeler kemik sağlığında negatif etkilere sebep olabilir. Bu nedenle tip 1 diyabet süresi uzun olan geç adolesan dönemdeki hastaların kemik dansitometre ölçümleri belirleyici olabilir. D vitamini düzeyi taramaları özellikle yüksek riskli grupta yapılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir (ISPAD, 2014).

2.1.7. Patofizyoloji

Uygunsuz insülin sekresyonu ve/veya azalmış doku insülin cevabı karbonhidrat , yağ ve protein metabolizmasında anormalliklere sebep olur. Bozulmuş insülin sekresyonu ve/veya bozulmuş insülin etkisi aynı hastada kendini gösterebilir (ISPAD, 2014).

İnsülin yetersizliği olduğu zaman yağ asitleri keton cisimlerine dönüştürülür. Keton cisimlerinin artması sonucu metabolik asidoz oluşur (Alemzadeh R. ve ark.2011)

Hiperglisemi nedeniyle osmotik diürez başlar. Kan şekeri 180 mg/dl'nin üzerine çıktığında böbrek glikoz sınırının aşılmasıyla glikozüri görülmeye başlar. Glikozüri ile birlikte sık idrara çıkma, mineral kayıpları, dehidratasyon oluşur. Asidoz sebebiyle oluşan bulantı ve kusma ayrıca oluşmuş olan takipne ile birlikte insensibile kayıplar dehidratasyonu şiddetlendirir (Alemzadeh R. ve ark.2011).

2.1.8. Klinik Prezantasyon

Tip 1 diyabetli çocukların klinikleri klasik semptomlarla başlayabileceği gibi, diyabetik ketoasidoz veya asemptomatik (sessiz) bir şekilde de olabilir. Genellikle poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi semptomlarla başvururlar. Serum glikoz düzeyi 180 mg/dl' i aştığında idrarda glikoz atılımı artar. Glikozüri ile birlikte ozmotik diürez başlar. Poliüri ve hipovolemi oluşur. Glikozüri tek başına diyabet tanısı için yeterli değildir.

Klasik yeni başlangıç, yani asidoz olmadan gelişen hiperglisemi çocukluk çağında en sık görülen prezantasyondur (Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, hiperglisemi, ketonemi). Serum glukoz konsantrasyonu böbrek glukoz absorpsiyon sınırını aştığında ozmotik diürece neden olur. Diürez ile birlikte elektrolit kaybı da olur. Hastalarda kaybedilen sıvı susuzluk hissi oluşturur ve polidipsi gelişir. Glikoz hücrelerde kullanılmadığı için katabolik bir süreç oluşur ve kilo kaybına neden olur (Alemzadeh R. Ve ark.2011). Glikozüri tek başına diyabet tanısı için yeterli değildir. Fanconi sendromu veya renal glikozürisi olanlarda idrarda glikoz, kan şeker düzeyi normal olmasına rağmen görülebilir (P.Cinaz ve ark.2014). Katabolizmadaki artış ve hipovolemi kilo kaybı yapar. Kaslarda glukoz kullanımını bozulunca yağ yıkımı artar. Başlarda iştah artar ancak ilerleyen zamanlarda anoreksi, kilo kaybı oluşur . Küçük çocuklarda ve kızlarda perineal kandidiazis başvuru sebebi olabilir. Lenste akküz ve vitröz humordaki değişiklikler görme bozukluklarına sebep olabilir (P.Cinaz ve ark. 2014).

Diyabetik ketoasidozlu hastaların bulantı, kusma , poliüri, polidipsi şikayetleri olur. Akut batın tablosunu düşündüren karın ağrıları da görülebilir. Keton cisimleri ve doku perfüzyon bozuklukları sonucu oluşan laktik asidoz, metabolik asidoz oluşturur. Oluşan metabolik asidoz kompanze edilmeye çalışılır. Bunun sonucunda Kausssmaul Solunumu oluşur. Hastalarda aseton kokusu oluşur (Alemzadeh R. ve ark. 2011).

Diyabetin ana sınıflandırması pankreas B hücre hasarına bağlı insülin sekresyon eksikliği tip 1 diabetes mellitus ve iskelet kaslarında, karaciğerde yağ dokusunda insülin rezistansına bağlı Beta hücre yetmezliği (tip 2 diabetes mellitus) şeklindedir (Alemzadeh R. ve ark.2011). Uygunsuz insülin sekresyonu ve/veya azalmış doku insülin cevabı karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormalliklere sebep olur. Bozulmuş insülin sekresyonu ve/veya bozulmuş insülin etkisi aynı hastada olabilir (ISPAD, 2014).

Hastalar genellikle tip 2 diabette obezdirler, ancak insülin bağımlı değildirler. Ketoz nadiren olabilir. Ciddi enfeksiyon veya stres durumunda semptomatik hiperglisemi düzeltmek için insülin ihtiyacı olabilir. Böyle durumlarda ketoz da gelişebilir.

Tip 2 diyabet, tip 1'e kıyasla daha sinsidir. Aşırı kilo alımı, insülin rezistansına bağlı yorgunluk rutin muayenede glikozüri, saptanması gibi nedenlerle hastaneye başvurular. Bu hastalarda poliüri ve polidipsiye her zaman rastlanmaz

Akantozis nigrikans (özellikle boyunda ve ensede koyu pigmentasyon) tip 2 diyabetli hastaların çok büyük bir kısmında görülür. Tanıda göreceli olarak hiperinsülineminin bir göstergesidir.

Diyabet etiolojisinin heterojendir, buna rağmen çoğu vaka iki geniş etyopatolojik kategoride sınıflandırılabilir. Tip1 insülin sekresyonunda tam yetersizlik, tip 2 insülin rezistansı ve yetersiz insülin sekresyon cevabı şeklinde değerlendirilebilir (ISPAD, 2014).

Genel anlamda diyabet kriterleri plazma glukoz ölçümleri ve klinik semptomları değerlendirir. Diyabet tanısında farklı yöntemler kullanılabilir. Gençlerde poliüri, polidipsi, noktüri, enürezis, kilo kaybı gibi semptomlar gösterir. Büyüme geriliği ve bazı enfeksiyonlara yatkınlık hiperglisemi ile ilişkili olabilir (ISPAD, 2014).

En ciddi formunda ketoasidoz veya daha nadiren nonketotik hiperosmolar sendrom gelişebilir. Stupor, koma, tedavi edilmez ise ölüme sebep olabilir. Eğer semptomlar varsa, glukozüri ve ketonüri için idrar dipstick ile ölçüm basit ve duyarlıdır. Eğer kan glukozu yüksekse hastanın diyabet tedavisi yapılabilen bir merkeze en kısa sürede yönlendirilmesi gerekir (ISPAD, 2014).

2.1.9 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (ISPAD, 2014).

1. Klasik Diabetes mellitus semptomları veya hiperglisemi + randomize bakılan plazma şekeri 200 veya üzerindeyse ise tanı koyulur.

2. Açlık plazma şekeri 126 mg/dl veya üzerindeyse

3. OGTT de 2. saatte plazma glukozu 200mg/dl ve üzerindeyse

4. HbA1c > % 6,5

Diabetes mellitus bulguları polidipsi, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı, glikozüri ve ketonüriyi içerir (ISPAD, 2014).

Diyabet tanısı tek sefer kan glukoz konsantrasyon ölçümüyle koyulmamalıdır. Eğer tanı şüpheliyse açlık kan şekeri, 2. saat postprandiyal kan glukoz düzeyi, ve/veya oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır. Ancak açlık veya randomize tokluk kan şekeri göre diyabet tanısı koyulduysa OGTT yapmaya gerek yoktur. OGTT yapılmamalıdır (ISPAD, 2014).

Hiperglisemiye teyit etmek için ertesi günü beklemek gerekmez. Hastanın idrar ve kanında keton saptanmış ise hemen tedaviye başlanması gerekir. Çünkü ketoasidoz hızla ilerler. Tanı için plazma glukoz ölçümü gerekir. Kapiller kan glukoz monitorizasyonu yapmaktansa glukoz oksidaz tahmini yapmak daha uygundur (ISPAD, 2014).

Hiperglisemi akut enfeksiyon, travma, solunum sıkıntısı, dolaşım bozukluğu gibi stres durumlarında geçici olabilir. Tedavi gerekebilir ancak diyabet olarak değerlendirilmemelidir (ISPAD, 2014).

2.1.10. Diyabet Tanısının Tam Net Olmadığı Durumlar

1. Semptomların ortaya çıkmaması; örnek olarak hiperglisemi tesadüfen saptanabilir veya tarama çalışmaları esnasında fark edilebilir.

2. Orta düzeyde veya atipik diyabet semptomlarının varlığı

3. Akut enfeksiyon, travma, dolaşım bozukluğu veya diğer stres durumlarında hiperglisemi saptanmasıdır .

Eğer diyabet tanısı açlık, randomize ve postprandial hiperglisemi ile koyulmuş ise OGTT yapılmasına gerek yoktur, OGTT yapılmamalıdır. Çocukluk çağı ve adolösan dönemde OGTT'ye nadiren ihtiyaç duyulur. Tip 2 diyabet, monogenik diyabet, kistik fibroz ilişkili diyabet gibi durumlarda fayda sağlayabilir. Eğer şüphe varsa, tanı kesinleşene kadar periyodik olarak testler yenilenebilir. HbA1c, diyabet tanısında kullanılabilir. Ancak hızlı ilerleyen tip 1 diyabet vakalarında HbA1c belirgin şekilde yükselmemiş olabilir. Klasik tip 1 diyabet semptomları olmasına rağmen HbA1c yükselmeyebilir (ISPAD, 2014).

2.1.11. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu (ISPAD, 2014.)

Bozulmuş glukoz toleransı ve açlık glukozu hastalığın doğal seyrinde normal glukoz homeostazı ile diyabet arasındaki evredir. Bozulmuş glukoz toleransı bozulmuş açlık glukozu ile aynı kavramlar değildir. Bozulmuş açlık glukozu bozulmuş karbonhidrat metabolizmasında bazal bir durumdur. Bozulmuş glukoz toleransı ise glukoz yüklemesi sonrasında dinamik karbonhidrat intoleransının ölçümüdür. IFG ve IGT kendi içlerinde

klirik antite değildir. IFG ve IGT'li hastalar; prediyabetik olarak kardiovasküler hastalıklar ve diyabet açısından yüksek risk taşımaları sebebiyle en kısa zamanda diyabet merkezlerine yönlendirilmelidirler (ISPAD, 2014).

Açlık kan şekerinin üst limiti 99'dur. Bozulmuş glukoz toleransı (açlık glukozu 100-125 mg/dl) olan çoğu kişi gündelik hayatta oğlisemiktir ve hemen hemen normal glikoze hemoglobin düzeylerindedir. Standartize oral glikoz yüklem testiyle hiperglisemi oluşabilmektedir. (Alemzadeh R. Ve ark.2011).

Gebelik haricinde IGT klinik bir antite değildir. Fakat kardiovaskuler hastalıklar ve gelecekte diabet tahmini için risk oluşturur.

IGT insülin resistans sendromlarıyla ilişkilidir (Sendrom X veya metabolik sendrom). Bunlarda insülin resistansı kompensatuar hiperinsülinemi, obezite (zellikle abdominal veya visceral obezite) dislipidemi, (trigliserit ykseklęi veya düşük HDL) hipertansiyon, insülin resistansı direk olarak tip 2 diyabette patogenezi ile ilişkilidir. (Alemzadeh R. Ve ark.2011).

IFG VE IGT metabolik sendromla ilişkili olabilir. Obesite (zellikle abdominal ve visceral), dislipidemi (yüksek trigliserit, düşük HDL) ve hipertansiyon. IGT veya IFG'li hastalar günlük hayatlarında oğlisemik, normal veya normale yakın HbA1c'e sahip olabilirler. OGTT yapılmasını gerektiren hiperglisemik özellik de gösterebilirler.

Açlık plazma glukozu řu şekilde tanımlanır:

FPG < 5,6 mmol/L(100mg/dl) normal açlık glukozudur.

FPG 5,6-6.9mmol/L (100-125mg/dl) IFG

FPG > 7mmol/L (>126 mg/dl) hastanın diabet olduğu öngörülmelidir.

OGTT yapılırsa;

Glukoz yüklemenin 2. Saatinde <7,8 mmol/L (140mg/dl) : normal glukoz toleransıdır.

Glukoz yüklemenin 2. Saatinde 7,8-11,1mmol/L (140-200mg/dl): IGT anlamına gelir.

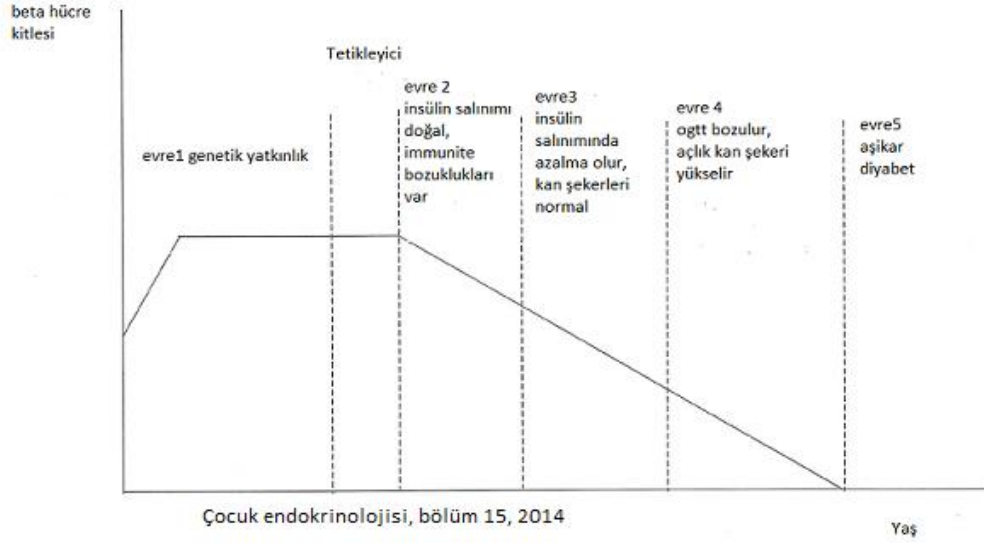
Glukoz yüklemenin 2.Saatinde >11,1 mmol/L(200mg/dl): diabet anlamına gelir (3) (ISPAD, 2014).

Tip 1 diyabet çocuk ve adosolan dönemin fiziksel ve duygusal önemli sonuçları olan en yaygın endokrin metabolik hastalığıdır (Alemzadeh R. Ve ark.2011). Olgularda B hücre hasarı %90 otoimmunitayle ilişkilidir. Kalan %10 luk kısımda bulunamayabilir. Tip 1 DM tedavisinde ekzojen olarak insülin tedavisi gerekir (P.Cinaz ve ark. 2014).

Tip 1 diyabetli hastaların günlük hayatta kan şekeri monitorizasyonu, ekzojen insülin kullanımı, diyetine dikkat etme gibi ciddi hayat tazı değışiklerine ihtiyaçları vardır. Bu hastalıktaki mortalite ve morbidite akut metabolik bozukluklar ve uzun dönem kronik komplikasyonlara bağılı olarak gelişmektedir. (Alemzadeh R. Ve ark.2011). Tip 1 DM tedavisinde ekzojen olarak insülin tedavisi gerekir (P.Cinaz ve ark.2014).

2.1.12.1 Tip 1 Diabetes Mellitus (İmmun aracılıklı) Gelişim Evreleme

Tip 1 diyabetin doğal gelişimi incelendiğinde 5 evrede gruplandırılır. Hastalarda 1. evrede adacık hücre kitlesi ve fonksiyonları doğaldır. Genetik olarak duyarlı kişiler çevresel uyanlarla karşılaşır ve insülitis adacık hücre inflamasyonu tetiklenir. Adacık antikorları gelişmesiyle evre 2'ye geçilir. Otoantikor pozitifliği olan hastaların bir kısmında ilerleyen dönemde glukoz intoleransı ve diyabet gelişecektir. Evre 3'te erken fonksiyonel beta hücre olan, intravenöz verilen glukozu insülin cevabında azalma oluşur. Yani evre 3'te insülin salınımında azalma vardır ancak kan glukozu normal aralıktadır. Evre 4'de ise tam glukoz intoleransı oluşur. Açlık kan şekeri bozuktur. C-peptit bu evrede saptanabilir. Evre 5 ise tam diyabet kliniğinin oturur ve diyet yapılmazsa diabetik ketoasidoza girilebilir (P.Cinaz ve ark. 2014).



2.1.12.2 Tip 1 Diabetes Mellitus (İmmün aracılıklı) Klinik Evreleme

1. İnsülin sekresyonunda prelinik Beta hücrelerinde otoimmüniteyle giden progresif defekt
2. Klinik diyabet
3. Geçici remisyon (balayı)
4. Akut kronik komplikasyonlar dönemi (azalmış hayat beklentisi)

Median yaş 7-15 olmasına rağmen her yaşta karşılaşılabılır . Hemen hemen tüm dünyada tip 1 diyabet insidansı artma eğilimindedir. Pankreas adacık hücrelerinin otoimmün

harabiyeti ile karakterizedir. Patogenezde hem çevresel faktörler, hem genetik yatkınlık rol oynar (Alemzadeh R. Ve ark.2011).

Kış aylarında enfeksiyonların daha sık görülmesi, tip 1 diyabet insidansının kış aylarında daha sık olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde de yapılmış olan çalışmalarda en sık kış mevsiminde hastaların tanı aldığı gösterilmiştir (P.Cinaz ve ark. 2014).

Tip 1 diyabete yatkınlık majör histokompatibilite kompleksi HLA sınıf 2 kompleksi ile ilişkilidir (Alemzadeh R. Ve ark.2011). Diyabet gelişiminde bazı HLA genleri kolaylaştırıcı, bazıları koruyucu etki gösterir. HLA DR 3-4 tip 1 diyabete yatkınlığı artırır. MHC genleri tek başına tip 1 diyabet gelişmesi için yeterli değildir (P.Cinaz ve ark. 2014).

Tip 1 diabetes mellitus multifaktöriyel poligenik kalıtmalıdır. Vakaların % 10'unda ailesel geçiş görülmektedir. Çoğunlukla sporadik olarak gelişir. Ancak yakın akrabalarda tip 1 diabetes mellitus gelişme riski artmıştır. Diyabetik erkeklerin çocuklarında tip 1 diyabet gelişme riski diabetik kadınlara göre 2-3 kat artmıştır. Hem annesinde hem babasında diyabet olan kişilerde sıklık daha da artmaktadır (P.Cinaz ve ark. 2014).

IAA(insülin otoantikoru), ICA (adacık hücre stoplazmik antikoru), Glutamikasit dekarboksilaz gibi antikolar serumda saptanabilirler (Alemzadeh R. Ve ark. 2011).

Tanısı yeni koyulmuş tip 1 diyabet hastalarının %70-80' inde adacık hücre antikoru, %60-80 ZnT8'e karşı gelişen otoantikolar pozitif saptanır. Hemen hemen yarısında da insülinoma ilişkili otoantikor pozitif saptanır. Diyabet süresi uzadıkça pozitiflik azalır. 10 yıl sonra %5 e kadar geriler. Tip 1 diyabetli hastaların tanısı koyulurken yapılan tahlillerde %40-50 oranında anti-insülin otoantikoları pozitif bulunmuştur. İnsülin tedavisi başlandıktan sonra tüm hastalarda insülin antikoru gelişir. Bu nedenle insülin tedavisi alan hastalarda otoantikor ölçümü tip 1 diyabet için bir gösterge olarak kullanılamaz (P.Cinaz ve ark. 2014).

Glutamik asit dekarboksilaz antikoru; adacık hücrelerinde, testis, over, santral sinir sistemi, tiroid pituiter bez, böbrekte bulunan bir antikordur. Glutamat'ın Gaba'ya dönüşümünde görevlidir. Tanı esnasında tip 1 diyabetli vakaların %70'inde GAD antikoları saptanmıştır (P.Cinaz ve ark.2014).

Tip 1 diyabet ; tiroidit, çöliak, adison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar ile de ilişkilidir. Antitiroid otoantikoları; tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastaların ¼ ünde tiroid otoimmunitesi saptanmıştır. Yıllık TSH takibi önerilmektedir. Antitiroid otoantikoları

saptanmış ise hipotiroidi riski artmaktadır. Antiadrenal antikorlar; 21 hidroksilaz'a karşı gelişen antikorlar taranabilmektedir (Adrenal yetmezlik). Tip 1 diyabetli hastaların %10'nunda transglutaminidaz otoantikorları saptanmış. Antikor seviyesi durumuna göre yüksek bireyler, biyopsi ile çöliak hastalığı açısından değerlendirilmelidirler (P.Cinaz ve ark. 2014).

Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1(APS tip 1): Tip 1 diyabet + Hipoparatiroidi + Addison hastalığı + Mukokutanöz kandidiazis+Hepatit. Bu sendrom 21. kromozomdaki AİRE geninde mutasyon sonucu gelişir. Timusta antijen ekspresyonu ve self tolerans gelişiminde görevlidir. Poliglandüler otoimmün hastalık tip 2: Tip 1 DM + Adrenal yetmezlik + Otoimmün tiroid hastalığı + Gonadal yetmezlik (P. Cinaz ve ark. 2014).

İPEX sendromu, Tip 1 diabetes mellitus geliştiren yenidoğanlarda tanımlanmıştır. Bu sendromda genellikle bebekler şiddetli enterit olurlar. FOXP3 mutasyonu vardır. Intestinal villuslerde düzleşme, barsak emilim bozukluğu, pankreas B hücrelerinde lenfositik infiltrasyon nedeniyle yıkım görülür.

Bazı çocuklar ve adolösanlarda tip 1 diyabet otoimmün aracılıklı değildir. Bu diyabet alt grubu ilaçlar kimyasallar, virusler, mitokondriyal gen defektleri, pankreatektomi, iyonize radyasyon ve ayrıca farklı olarak Asya ve Afrika orijinli hastalarda B hücre yıkımı ile olur (Alemzadeh R. ve ark. 2011) .

Viral enfeksiyonlar, erken yaşta inek sütü tüketimi, d vitamini eksikliği, kimyasal maddeler, bağışıklama, preeklamsi öyküsü, anne yaşı, yenidoğan sarılığı gibi prenatal faktörler tip 1 diyabet riskini arttırdığı bilinen çevresel faktörlerdir. Konjenital rubella enfeksiyonunun diyabete yol açtığı saptanmıştır. Koksaki A, Koksaki B3-B4, CMV, Ekovirus, Kabakulak ve Retroviruslar B hücrelerini tutabilirler. Konjenital Rubella enfeksiyonunda vakaların %10-12'sinde tip 1 diyabet, %40'ında glukoz toleransında bozukluk saptanmış (P. Cinaz ve ark. 2014).

Omega 3 yağ asitleri, otoimmün adacık hücre yıkımından koruyucu etkiye sahiptir. D vitamini desteği tip 1 diyabet için koruyucu olabileceği bildirilmiştir. İnek sütünde bulunan bir serum albumininin 17 aminoasitlik peptidi adacık antijenleriyle benzerlik gösterir. Erken dönemde inek sütü tüketimi otoantikor gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir (P. Cinaz ve ark.2014).

2.1.13. Diyabetik Ketoasidoz

İnsülin eksikliği ve kontregulatuar hormonların salınmasıyla glukoz ile birlikte kolesterol, trigliserit, serbest yağ asitleri de artış gösterir. Beta-hidroksibutirat ve asetoasetat başta olmak üzere keton cisimcikleri oluşur. Böbrekler ile yeterince atılamayan ketoasitler birikir ve metabolik asidoz oluşur. Hastalarda CO₂ atılımı arttırılabilmesi için Kussmaul solunumu izlenir.

6 yaşından küçük çocuklarda ve sosyoekonomik düzeyi düşük kişilerde ilk başvuru ketoasidoz ile olabilmektedir. Diyabet tanısı ile takip edilen hastalar; yaşanan stres, tedavinin aksaması, araya giren enfeksiyonlar nedeniyle diyabetik ketoasidoza girebilirler. Acil bir durumdur ve acil olarak tedavi edilmelidir. Diyabetik ketoasidozda kan şekeri yüksekliği (>300mg/dl), ketonemi, asidoz (bikarbonat değeri<15mEq/l, ph 7,3'ün altındadır.) vardır (Ercan O, 2016). Ketonüri görülür ve bilinç kaybı, koma gelişebilir. Vakaların %25-40'ı ketoasidoz ile başvurmakla birlikte 6 yaş altı çocuklarda daha sık karşılaşılr. Diyabetik ketoasidozun en önemli komplikasyonu beyin ödemidir. (P. Cinaz ve ark. 2014).

Diyabetik ketoasidoz tedavisi esnasında beyin ödemi açısından risk oluşturan faktörler:

- 5 yaş altında olmak,
- 24 saatte 4000cc/m²'nin üzerinde sıvı tedavisi almak,
- Bikarbonat tedavisi,
- Kötü sosyoekonomik düzey
- Kan şekerinin hızlı bir şekilde düşmesi,
- Yeni tanı tip 1 diyabetli olmak,
- Erken dönemde hipotonik tedavinin verilmesidir. (Günoz H ve ark, 2010; Kandemir ve ark)

2.2. Diğer Diyabet Çeşitleri

Ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz) diğer endokrin hastalıklar (Cushing) ve zehirlenme ve bazı ilaçlara bağlı gelişen diabeti kapsar. Organ transplantasyonu olan hastalarda siklosporin ve takrolimus bağımlı post-transplantasyonel diyabet gelişebilir

Bazı ailesel diyabet öyküsü güçlü olan çocuklarda, dominant kalıtımın olduğu glikoz tolerans bozukluğu saptanmıştır. Bunlar MODY (Maturity Onset Diabetes of Young) olarak adlandırılırlar. Mody 3 (HNFalfa -1 gen mutasyonu), Mody 2 (glukokinaz gen mutasyonu) 6 tip alt gruptan en sık olanlarıdır. İnsülin tedavisi gerektirebilirler. Sülfonilüre ile belli

başarı derecesine kadar tedavi edilebilirler. MODY' de hiperglisemi, poliüri, polidipsi olabilir. Otoimmün B hücre yıkımı, HLA ilişkisi yoktur. Bunlar pankreatik B hücre karaciğer glukokinaz veya hepatosit nükleer transkripsiyon faktörleri (1alfa, 4alfa, 1B) ile ilişkilidir.

Pankreatik B hücreleri glut 2 transporter defektleri diğer tip 2 diabetes mellitus formlarından sorumlu olabilir. Tip 2 diabetes mellitus genetik temeli glukojen sentaz, insülin reseptörleri, RAD(ras ile ilişkili diabet) ve apolipoprotein CIII defektlerini içerebilir.

2.3. Diyabetik Çocuk ve Adolesanlara Ayaktan Diyabet Bakımının Sağlanması

Başlangıçta diyabetik hasta ve ailesi multidisipliner bir takım tarafından bilgilendirilmelidir. Bu takımda hem diyabet, hem de çocuk ve adolesan gelişimi hakkında uzmanlaşmış kişilerin bulunması gerekir. Hastalar ve ailelerin bu kadronun tam merkezinde olduklarını bilmelidirler. Eğitim ve tedavinin açıkca anlaşılır, sürekli devam eden bir iletişim şeklinde olması gerekir. Tedavi planlanırken eldeki imkanlar dahilinde ailenin ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde teknoloji ile entegre bir sistem geliştirilmelidir. Böyle multidisipliner bir ekibin diyabetin nadir olduğu populasyon yoğunluğunun düşük olduğu bölgelerde bulunması doğal olarak mümkün değildir. Böyle durumlarda bu görevin pediatristler ve genel aile hekimleri tarafından yürütülmesi gerekir.

Bu bakımın sağlanması gereken özellikler:

1. Tıbbi müdahalede uzmanlaşmış bir tedavi hastanesi,
2. Diyabet ve ilişkili durumlar için poliklinik hizmeti verebilecek uzmanlar,
3. Diyabet tedavisi ile ilişkili yeni tedavi ve teknolojilerin sağlanması,
4. Komorbid ve komplikasyonların taranması,
5. Hasta ve ailelerine 24 saat acil telefon desteğinin sağlanabilmesi,
6. Yüksek riskli populasyonların (Glisemik kontrolü sağlanamamış HbA1c>8,5 olan ve sık hastane yatışı yapılan hastalara) psikososyal değerlendirilmesi ve ekstra destek sağlanması,

7. Diyabet takip ve tedavisini yürüten doktor ve diğer sağlık çalışanlarına öneri ve bilgi desteğinin sağlanmasıdır.

2.3.1. Diyabet Bakımının İçermesi Gerekenler

1. En fazla 3 ay aralıklarla hastaların diyabet tedavilerinin tekrar gözden geçirilmesi, değerlendirilmesi, tedavi kayıtlarının, büyüme, gelişme ve genel sağlık durumunun değerlendirilmesi

2. Diyet bilgisinin, kendi tedavi takibini yapabilme becerisinin gözden geçirilmesi, psikososyal ihtiyaçların, uzun dönem komplikasyonlar için komorbiditelerin taranması ve diyabet eğitiminin değerlendirilmesi için yıllık muayeneler

3. Erişkin diabet kliniğine geçiş planının yapılması

4. Kültürel olarak uygun iletişimin sağlanması, negatif ve sağlıksız inanışların engellenmesi

5. Diyabet tedavisine ulaşımında destek

2.3.2. Diyabetik Hasta Bakımı Sonuçları

Diyabet ekibinin; hastaların metabolik gelişimlerini ve sonuçlarını takip etmesi gerekir. Bu sonuçların bölgesel, ulusal, uluslar arası sonuçlarla karşılaştırılması gerekir. Asıl hedef hastaların normal büyüme ve gelişmelerinin sağlanması, uzun dönem ve akut komplikasyonların mümkün olduğunca düşük olmasının sağlanmasıdır. Yapılabilecek en iyi şey hastaların kendi tedavi planını yapabilir düzeye gelmesi, çocukluk ve adolösan dönemde motivasyonun yüksek olması, bağımsız ve sağlıklı birer birey haline gelmeleridir.

Bakım ve tedavi maliyetlerinin sonuçları kritik bir öneme sahiptir. Bu bilgilerin toplanması ve sağlık bakım yönetimlerine iletilmesi gerekir. Toplumun eğitimi, diyabet hakkında bilgilendirilmesi, çocukların güvenliği ve sağlık durumlarının iyileştirilmesi açısından gereklidir.

2.3.3. Diabetes Mellitus Başlangıç

Kaynaklar ve maliyetler diyabet bakımında önemlidir. Kaynaklara ulaşılabilirlik, ülkeden ülkeye hastadan hastaya değişmektedir. Bazı hastalar yeni teknolojilere kolaylıkla ulaşabilirken, bazıları insülin ve diğer basit diyabet ihtiyaçlarını karşılayamayabiliyor.

Ayaktan diyabet tedavilerinin karşılaştırılması, maliyet etkinliklerinin değerlendirilmesi ile ilişkili bilgiler genellikle çok sınırlı olmaktadır.

Diyabet tedavisi, aslen poliklinik üzerinde devam eden ayaktan tedavi şeklinde düzenlenir. Diyabet komplikasyonlarına sebep olan risk faktörlerinin saptanması ve optimal kan glukoz kontrolünün sağlanması, devam ettirilmesi düzenli poliklinik muayenelerinin önemini vurgulamaktadır.

2.3.4. Tedavinin Yapılandırılması

Tedavinin asıl amacı normal büyüme ve gelişmenin sağlanması, kısa ve uzun dönem komplikasyonların önlenmesidir. İnsülin tedavisinin ideal olarak fizyolojik insülin sekresyonlarını taklit etmesi ve metabolizmayı restore etmesi gerekir. İnsülin; karbonhidrat, protein, yağ metabolizmasını etkiler. Normal büyüme için gereklidir. Günlük insülin tedavisinin amacı glisemik kontrolün iyi sağlanmasıdır.

Normogliseminin sağlanması, plazma glukoz konsantrasyonunun fizyolojik aralıkta tutulması için çalışılır. Asıl amaç optimal sonuçların elde edilmesidir. Uygun efektif tedavi almayan tip 1 diyabetik hastalar uzun dönemde ciddi komplikasyonlarla karşılaşır ve yaşam süreleri kısalmır. Diyabetin bu komplikasyonlarının toplumsal maliyetleri olmaktadır ve prevalansı büyük bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Kötü glukoz kontrolü, artmış diyabetik ketoasidoz oranları, tedaviye ulaşımdaki eşitsizlikler, etkin yoğunlaştırılmış tedavilerdeki yetersizlikler sağlık hizmetlerine ulaşımında yetersizlikler olan popülasyonlar için dezavantajdır.

Resimli eğitim materyalleri ve basit yönlendirmeler okuma-yazması olmayan aileler için önemlidir. Bu evde pratik diabet tedavisi için de gereklidir. Kan şekeri testleri ve enjeksiyonlarının günde birden çok kez yapılması iğne ve lancet gibi delici aletlere olan ihtiyacı arttırmıştır. Ailelerin bu delici materyalleri güvenli şekilde kullanabilmesi için bilgilendirilmeleri gerekir. İnsülinlerin yüksek ısıya maruz kalmaması gerekir. Ailelerin insülin taşınmasını ve depolanmasını nasıl yapacaklarını iyi bilmesi gerekir. İnsülinin dikkatsizce dondurulmaması gerekir. İnsülin sıcağa maruz kaldığında daha az potent hale gelir. (32-37 derecede potent özelliği 3 haftada kaybolur, 25-26 derecede 4 haftaya kadar devam eder.) sıcaklığın 45-48 derece olduğu buzdolaplarının olmadığı durumlarda insülin

klimalı-soğutuculu yerlerde 25-26 derecelerde de saklanabilir. Glisemik kontrolü kötü olan kişilerde insülinde potens kaybı olup olmadığı akılda tutulmalıdır.

2.3.5. İlk 6-12 Hafta

Tanı alındıktan sonra ilk aylarda çoğu çocukta parsiyel remisyon ve insülin kullanım ihtiyacı dramatik olarak azalabilir. İnsülin ihtiyaçlarındaki değişiminin iyi kontrol edilebilmesi için diyabetin başlangıç fazlarında diyabet ekibi ile sık temasta bulunulması gerekir. Sık klinik vizitler, ev vizitleri, telefon ile bilgi alma gibi iletişim metodları kullanılabilir.

İnsülin tedavisi, insülin ihtiyacı az da olsa devam ettirilmelidir. Hastaların günlük kan şekeri takiplerini düzenli şekilde yapmaları çok önemlidir.

Kognitif ve mental bozukluklar; tedavisine bağlı kalmayan yüksek riskli kişilerde tanı konulduktan sonra taranmalıdır. Hem hasta hem de hastaya bakacak kişi açısından risk olabilir. Hastaların %5-10'nu nörokognitif bozukluklardan etkilenebilir. En az %2'sinde psikiyatrik bozukluklar vardır. Kognitif bozukluklar ve eş zamanlı psikiyatrik hastalıklar tedaviye bağlılığı bozar. Bu hastaların özel ilgi ve alakaya ihtiyaçları vardır.

2.3.6. Kesintisiz Diyabet Bakımı

Genel itibariyle diyabet takibi poliklinik hastaları için 3 aylık aralıklarla olur. Eğer hasta çok küçükse diyabet takibi zor oluyorsa, daha sık aralıklarla olmalıdır. Ayaktan hasta takibinde dikkat edilmesi gereken hususlar:

1. Hastaların genel sağlık durumları,
2. Boy, kilo, BMI glisemik kontrol için genel bir belirteçler. (Kilo kaybını olması kan şekerinin yükselmiş olduğunu gösterir.)
3. Kan basıncı yaşa uygun aralıkta olması,
4. Fizik muayene, tiroid bezi, kardiak ve abdominal (hepatomegali) muayeneleri, ayak bakımı(tırnak batması), nörolojik fonksiyonlar, dokunma vibrasyon hisleri, enjeksiyon, katater girişleri, lipohipertrofi, lipoatrofi değerlendirmeleri,
5. İnsülin tipleri, dozları, enjeksiyon aletleri, insülinin transport ve depolanması, enjeksiyon tekniklerinin uygunluğu, karışım olarak hazırlanıyorsa karışım teknikleri,
6. İnsüline bağımlı kan glukoz düzeyleri yemek ve egzersiz düzenleri,

7. Glisemik kontrol (HbA1c, evdeki glukoz ölçüm bilgileri, idrar glukozu, glukoz keton takibi, noktüri semptomları, hipoglisemi)
8. Gelişimsel performans , eğitim (özellikle okul yoklamaları, davranış sorunları) boş vakit ve spor aktiviteleri, psikososyal gelişim,
9. Komorbid durumlarla ilişkili semptomlar yorgunluk hipotiroidizm, karın ağrısı çöliak ile ilişkisi,
10. Kilo kaybı, anoreksiya açıklanamayan hipoglisemi veya insülin ihtiyaçlarında açıklanamayan azalışlar, hiperpigmentasyon durumları (Adrenokortikal yetmezlik açısından dikkatli olunmalıdır; kortizol, ACTH, 21 hidroksilaz antikoru takip edilmelidir.)
11. Guatr varsa , tiroid fonksiyonları (TSH, fT4 ve bazen tiroid peroksidaz antikoru).

2.3.7. İnsülin Tedavisi

Hastaların kilogram başına kullandıkları günlük başlangıç insülin dozları birçok faktörden etkilenir. Pubertedeki çocuklarda dozlar genellikle yüksektir. Başlangıçta diyabetik ketoasidoz kliniği ile gelen hatalarda da bu oranlar yüksektir. Başlangıç dozları hastanın puberte durumuna ve ilk geliş kliniğine göre tablo şeklinde verilmiştir.

Tablo 2.2. Başlangıç insülin dozları (ünite/kg/gün)

	DKA YOK	DKA VAR
Prepubertal	0.25-0.50	0.75-1.0
Pubertal	0.50-0.75	1.0-1.2
Postpubertal	0.25-0.50	0.8-1.0

(Britta M. Svoren ve ark. 2016 Nelson TEXTBOOK of PEDIATRICS 20. baskı).

Hastaların optimal insülin dozları kan şekeri düzeyleri sıkı şekilde takip edilerek belirlenir. Diyabet tanısını yeni almış çoğu hastanın rezidüel β -hücre fonksiyonu vardır. Bu hastaların, insülin tedavisine başlandıktan kısa bir süre sonra ekzojen insülin kullanım

ihtiyaçları azalır (Balayı dönemi). Birkaç ay içinde rezidüel β -hücre fonksiyonları da iyice azalır ve sonuç olarak kan şekerinde derin dalgalanmalar, ekzojen insülin ihtiyacında artış görülür.

İnsülin tedavi programları; β -hücre aktivitesinin bir benzeri şekilde kan glukoz düzeyini uygun aralıkta tutmak için düzenlenir. Ancak bu uygulamaların da bazı sınırlayıcı tarafları vardır. Ekzojen insülin karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğramaz. Pankreatik portal insülinin ise %50'si karaciğer tarafından elimine edilir. Hipoglisemi durumunda ekzojen insülin kullanan hastalarda absorpsiyon devam eder. Oysaki endojen insülinde hızlı klirens sayesinde insülin düzeyleri azalır. Enjeksiyonun absorpsiyonu hastanın aktivite düzeyine ve enjeksiyon bölgesine göre değişir. Endojen insülinde ise direk portal dolaşıma girer.

Fizyolojik farklılıklara rağmen kan şekeri kontrolünde insülin analogları, bazal bolus rejimleri kabul edilebilir düzeyde başarılıdır. Her öğün için hızlı başlangıçlı, öğünler arasında uzun etki süreli yavaş başlangıçlı insülinler tercih edilir.

Preanalog insülinlerin hepsi heksamer yapısındadır. Öncelikle dolaşıma geçmeden subkutan monomerlerine ayrılır. Bu nedenle enjeksiyon sonrası regüler insülin için belirgin etki için 30-60 dakika beklenir. Regüler insülinin geniş bir piki ve uzun bir kuyruğu vardır. Bu özellikleri postprandiyal glukoz kontrolünü zorlaştırır. Öğünler arasında ve gece hipoglisemiye sebep olabilir. Bu istenmeyen etki nedeniyle kan şekerini ayarlamak için ara öğün yapılması gerekir. Nötral Protamin Hagedorn ve lente insülinlerin pik yapmayan özellikleri olmadığından hipoglisemik etki açısından bazı sınırlayıcı yönleri vardır. Regüler insülin NPH veya lente ile kombine edildiğinde normal fizyolojik endojen insülin salınımını güzel taklit edemez. Bu nedenle hastalarda lente ve ultralente kullanımı bırakılmıştır.

Lispro ve aspart insülin analoglarıdır. Hızlı absorbe edilirler. Bunlar hexamer yapısında değildirler ve kısa kuyruk dönemleri vardır. İnsülin etkilerinin üst üste binmesi ve hipoglisemi açısından kullanımları daha kolaydır. Uzun etkili analog Glarjin 24 saat profilinde daha düz bir etki oluşturur. Kombinasyon tedavileri açısından kullanımı konforludur. Hastaların öğünler arasında ve geceleri hipoglisemi ihtimali azalır, kontrol daha kolay sağlanır.

Günlük tek doz glarjin 24 saatlik bazal etkiyi oluşturamıyorsa küçük çocuklarda glarjin, her 12 saatte bir kullanılabilir. Bazal insülin glarjin, küçük hastalarda total dozun %20-30, daha büyük çocuklarda %40-50'sini oluşturması gerekir. Günlük insülin ihtiyacının

kalanı, öğünlerde alınan karbonhidrat içeriğine göre bolus insülinlerden sağlanır (Britta M. Svoren ve ark. 2016).

Hastalar rutin aktivitelerine dönünceye, günlük insülin ihtiyaçları belirleninceye ve yeni beslenme düzenine alışmaya kadar ilk haftalarda sık kan şekeri takibi yapmalıdırlar. Hipoglisemi açısından fizyolojik sınırlara bağlı kalmak önemlidir. Büyük oranda insülin analoglarının kullanıma girmesiyle büyük ölçüde bu sorun çözülmüştür. (Britta M. Svoren ve ark. 2016).

Bazı hastaların günde 4 kez enjeksiyona uyumu kötü olabilir. Bu hastalar için 3 enjeksiyonlu tedaviler düzenlenebilir. Bu rejimlerde sabah kahvaltıda NPH ile kombine hızlı etkili analog bolus, akşam hızlı etkili analog bolus ve uyumadan önce glarjin glukoz kontrolünü uygun şekilde sağlar. Bazen de premix insülinlerin kullanıldığı (70/30) 2'li enjeksiyon tedavileri de hastaların durumlarına göre düzenlenebilmektedir. (Britta M. Svoren ve ark. 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2010 - Eylül 2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji polikliniğinde insülin bağımlı diabetes mellitus tanısı ile takipli olan 99 vaka alındı. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan 2015/370 karar sayısıyla onay alındı. Bu çalışmanın amacı tip 1 diabetes mellitus tanısı almış olan ve çocuk endokrinoloji polikliniğinde takip edilen çocukların genel özellikleri ve tip 1 diyabete eşlik eden morbiditelerin saptanması ve değerlendirilmesidir.

Tip 1 diyabet tanısı ile takip edilen hastaların; tanı esnasındaki ve daha sonraki takiplerdeki dosyaları incelenerek retrospektif olarak klinik ve laboratuvar verilerinin analizi, ortaya çıkan komplikasyonların ve eşlik eden morbiditelerin (çöliak, tiroidit gibi) değerlendirmesi yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgu sayısı 99 kişidir. Dahil edilme kriteri 0-18 yaş arası tip 1 diabetes mellitus tanısı almış olmaktır. Araştırılan parametreler: Epidemiyolojik özellikler (Olguların cinsiyeti, tanı yaşı, tanı konulma tarihi, aile öyküsü, akrabalık öyküsü) , fizik muayene bulguları, ilk muayenede saptanan şikayet ve klinik bulgular (Örnek olarak polidipsi, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı, hipergisemi, glikozüri, ketonüri vardır/yoktur), tanı esnasındaki hastanın şikayetleri, rutin kan tahlilleri (Tam kan sayımı, TİT, HbA1c , vitamin d düzeyi...), diyabet etyolojisine yönelik antikör tarama (adacık hücre otoantikörleri, insülin otoantikörleri, glutamik asit dekarboksilaz antikörleri) diyabet tedavisinin nasıl düzenlendiği, tanı anındaki insülin doz ihtiyaçları ve takiplerdeki doz ihtiyaçları, hastaların tip 1 diyabet tedavisine uyumu, ketoasidoz görülme sıklığı hastanın klinik seyrinin özellikleri, diabetes mellitus diyetine uyumu Tip 1 diyabet komplikasyonlarının saptanması değerlendirilmesi ve tedavisi, gelişen komplikasyonlara yönelik göz dibi inceleme verileri, EMG, 24 saatlik idrar incelemesi, kan basıncı monitorizasyonu diğer komorbiditelerle ilgili verileridir (çöliak-tiroidit vb) .

Hastalar başvuru anındaki laboratuvar bulgularına göre;

1. Açlık glukoz >126 mg veya tokluk glukoz düzeyi >200 mg/dl olan ketozis ve/veya asidozu olmayan hastalar “hiperglisemi”;

2. Hiperglisemi ile birlikte ketozisi olup asidozu olmayan hastalar “ketozis”,

3. Hiperglisemi ve ketozis ile birlikte asidozu ($\text{pH} < 7,25$ ve $\text{HCO}_3 < 15 \text{mEq/L}$) olan hastalar “ketoasidoz” grubu olarak sınıflandırıldı (Alemzadeh R. ve ark. 2011). Yine hastalar tanı yaşlarına göre 6ay-6 yaş, 6-12 yaş ve 12-18 yaş gruplarına ayrıldı.

Glisemik kontrol yönünden hastalar 3 aylık aralıklarla HbA1c ölçümleriyle değerlendirilebilmektedir. HbA1c ve kan şekeri arasında korelasyon bulunmaktadır. Genel anlamda bakıldığında HbA1c $> \%10$ ise kan şekeri $> 240 \text{mg/dl}$, HbA1c $> \%8-10$ 180-240mg/dl, HbA1c $> \%6-8$ ise kan şekeri 120-180mg/dl aralığına girmektedir (Pediatri'nin temelleri Nelson beşinci edisyon, 2008). Bizim çalışmamızda da hastalar HbA1c düzeylerine göre gruplandırıldı. ISPAD 'ın 2014 yılında HbA1c hedef önerilerine göre; HbA1c değeri $\leq \%7.5$ optimal, $\%7.5-9$ arasında (müdahale önerilmektedir) suboptimal ve $\geq \%9$ yüksek risk (müdahaleye ihtiyaç vardır) olarak sınıflandırmaktadır.

Kronik hastalıkların seyirinde kolesterol düzeylerindeki bozukluklar kardiovasküler hastalıklar açısından risk teşkil etmektedir. Çalışmamızda hastalar lipoprotein düzeylerine göre gruplandırıldı. Total kolesterol $> 200 \text{ml/dl}$, LDL kolesterol $> 130 \text{ml/dl}$, Trigliserid $> 200 \text{ml/dl}$ yüksek kolesterol, HDL < 40 yüksek dansiteli lipoprotein düşüklüğü olarak belirlendi. (Hatun Ş, 2003 Pediatrik Endokrinoloji)

3.1. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada, elde edilen veriler SPSS 20.0 paket programı ile değerlendirildi. Tüm veriler, ortalama \pm standart değer (ort. \pm SD) olarak gösterildi. Gruplar arası değerlendirmede bağımsız t test analizi kullanılmıştır. Değerlendirmede $p < 0.05$ ise gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki'den fazla alt grubun sonuçlarının birbiriyle karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

1. Yapılan çalışmaya dahil edilen hastalardan % 51,5'i kız , % 48,5'i erkek olarak tespit edildi. Toplam sayı 99 kişiydi. 51 kız hasta, 48 erkek hastanın verileri üzerinde çalışıldı. Kız hastalardan 25'i (%49), erkeklerden 21'i (%43,75) prepubertal dönemdeydi.

Tablo 5.1. Hastaların tanıtıcı özellikleri

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde(%)
Kız	51	51,5
Erkek	48	48,5
Toplam	99	100

2. Tanı yaşı açısından hastalar değerlendirildiğinde ortalama tanı yaşı $8,3 \pm 4,12$ yıl bulundu. Hastalar yaş aralıklarına göre 6 ay- 6yaş, 6 yaş- 12 yaş, 12-18 yaş aralığı olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 6 ay- 6yaş aralığında 31 hasta (%31,3), 6 yaş-12 yaş aralığında 45 hasta (% 45,5), 12-18 yaş aralığında ise 23 hasta (% 23,2) olduğu tespit edildi. Hastalığın en sık görüldüğü küçük yaş aralıklı dağılıma bakıldığında ise 0-3 yaş aralığında 11 hasta (%11,1), 3-6 yaş aralığında 24 hasta (%24,2), 6-9 yaş aralığında 19 hasta(%19,2), 9-12 yaş aralığında 22 hasta (%22,2), 12-15 yaş aralığında 18 hasta(%18,2), 15-18 yaş aralığında 5 hasta (%5,1) tespit edildi. Küçük yaş aralıklarına bakıldığında tip 1 diabetes mellitus tanısı almış olan hastaların en sık tanı alma yaşı 3-6 yaş ve 9-12 yaş aralığı olarak bulunmuştur.

Tablo 5.2. Yaş aralıklarına göre dağılım

Yaş	Sayı(n)	Yüzde(%)
6 ay-6 yaş	31	31,3
6 – 12 yaş	45	45,5
12-18 yaş	23	23,2
Toplam	99	100

3. Yaş aralıklarına göre cinsiyet dağılımına bakıldığında 6 ay-6 yaş aralığında 17 kız (% 17,2), 14 erkek (% 14,1) toplamda 31 hasta (% 31,3) bulunmaktadır. 6-12 yaş aralığında 24 kız (% 24,2), 21 erkek (% 21,2) toplamda 45 hasta bulunmaktadır. 12-18 yaş aralığında 10 kız (% 10,1) , 13 erkek (%13,1) toplamda 23 hasta bulunmaktadır.

Tablo 5.3. Yaş aralıklarına göre cinsiyet dağılımı

Yaş	Kız(n)(%)	Erkek(n)(%)	Toplam(n)(%)
6 ay- 6 yaş	17 (% 33,3)	14 (% 29,2)	31 (% 31,3)
6- 12 yaş	24 (% 47,1)	21 (% 43,8)	45 (% 45,5)
12- 18 yaş	10 (% 19,6)	13 (% 27,1)	23 (% 23,2)
Toplam	51(%100)	48(%100)	99(%100)

4. Hastaların 13'ünün (% 13,1) anne-babası arasında akrabalık olduğu saptandı. Hastaların 86'sında (% 86,9) akrabalık yoktu.

Tablo 5.4. Akrabalık durumu

Akrabalık durumu	Sayı(n)	Yüzde(%)
Var	13	% 13,1
Yok	86	% 86,9
Toplam	99	% 100

5. İnsülin bağımlı diabetes mellitus tanısı alan hastaların 50'sinin (% 50,5) ilk başvurusu poliklinikler üzerinden, 49'unun (% 49,5) ise acil servis üzerinden olduğu saptandı.

Tablo 5.5. İlk başvuru şekli

Hastane başvuru şekli	Sayı(n)	Yüzde(%)
Poliklinik	50	50,5
Acil Servis	49	49,5
Toplam	99	100

6. Kişilerin hastaneye gelmesine neden olan asıl şikayetleri açısından değerlendirildiğinde % 51,1 oranıyla 46 kişi poliüri şikayetiyle , % 11,1 oranıyla 10 kişi dış merkezde tespit edilmiş hiperglisemiyle, % 7,8 oran ile 7 kişi karın ağrısı şikayetiyle, % 6,1 oranıyla 6 kişi bilinç kaybıyla, % 67 oranıyla 6 kişi halsizlik, %5,6 oranıyla 5 kişi kusma, % 2,2 oranıyla 2 kişi açıklanamayan kilo kaybıyla, 4 kişi % 4,4 oranıyla polidipsi, 1 kişi insidental olarak ve son olarak birer kişiyle (% 1,1) noktürnal enürezis ve glikozüri şikayetiyle başvurduğu tespit edildi.

Tablo 5.6. Geliş şikayetlerine göre değerlendirme

Geliş şikayeti	Sayı(n)	Yüzde(%)
Poliüri	46	% 51,1
Hiperglisemi	10	% 11,1
Karın Ağrısı	7	% 7,8
Halsizlik	6	% 6,7
Bilinç Kaybı	6	% 6,7
Kusma	5	% 5,6
Polidipsi	4	% 4,4
Açıklanamayan kilo kaybı	2	% 2,2
Gece idrar kaçırma	1	% 1,1
Şikayet yok	1	% 1,1
Toplam	90	% 100

7. İlk gelişine ait idrar ve kan gazı değerlerine ulaşamayan 14 hasta haricindeki hastaların başvuru anındaki durumları sadece hiperglisemi, ketoz ve diabetik ketoasidoz olarak sınıflandırıldığında toplamda gelen 85 hastanın 38'i (% 44,7) diyabetik ketoasidoz, 24 hasta (% 28,2) ketoz, 22'si (% 22,2) sadece hiperglisemi tanısı aldı.

Tablo 5.7. Hastaların başvuru sonuçları

	Sayı(n)	Yüzde (%)
Hiperglisemi	22	%25,9
Ketoz	24	%28,2
Diabetik Ketoasidoz	38	%44,7
Normal	1	%1,2
Toplam	85	% 100

8. Tip 1 diyabet tanısı ile takip edilen 99 hastanın 69'nun vitamin d düzeylerine ulaşılabilir. D vitamini düzeyi ölçülmüş olan hastaların 18'inin (% 26,1) ağır vitamin D

eksikliği, 34'nün (% 49,3) orta düzeyde eksiklik olduğu saptandı. 17 hastanın (% 24,6) D vitamini düzeyi normal sınırlardaydı. Vitamin D düzeyi normalin üzerinde olan hasta ile karşılaşılmadı.

Tablo 5.8. Vitamin D düzeyi

Vitamin D aralığı	Sayı(n)	Yüzde (%)
<10ng/ml, şiddetli eksiklik	18	%26,1
10-24ng/ml ,hafif orta düzeyde eksiklik	34	%49,3
Normal	17	%24,6
Toplam	69	%100

9. Tip 1 diyabet ile takip edilen hastaların 25'inde (% 25,3'inde) ek hastalık tespit edildi. Tespit edilmiş eşlik eden hastalıklardan hashimoto 5 kişide (% 5,1), çöliak 5 kişide(% 5,1) saptandı. Bunların dışında 1 hastada astım, 3 hastada hipotiroidi, 2 hastada inmemiş testis, 1 hastada epilepsi, 1 hastada renal agenezi, 1 hastada ARA, 1 hastada kronik gastrit, 1 hastada hemanjiom, 1 hastada sebebi bilinmeyen tek taraflı işitme kaybı tespit edildi.

Tablo 5.9. Ek hastalıklar

Eşlik eden hastalık	Sayı(n)	Yüzde(%)
Olmayan	74	%74,3
Olan	25	%25,3
Hashimoto	5	% 5,1
Çöliak	5	% 5,1
Hipotiroidi	3	% 3
İnmemiş testis	2	% 2

Epilepsi	1	% 1
Renal agenezi	1	% 1
Akut Romatizmal Ateş	1	% 1
Kronik gastrit	1	% 1
Hemanjiom	1	% 1
Sebebi bilinmeyen İşitme kaybı	1	% 1
Kronik ishal	1	% 1
Astım	1	% 1
Nefrit	1	% 1
Toplam	25	% 25,3

10. Toplamda 61 hastanın şikayet sürelerine ulaşıldı. Bunlardan 12 kişinin(% 19,7) şikayet süresi 7 günden kısa idi. 19 kişinin(% 31,1) 7-14 gün arası, 11 kişinin (%18), 2 kişinin (% 2) 21-28.günleri arası, 17 kişinin (% 27,9) >28 gün arası şikayetlerinin devam ettiği sonrasında hastaneye başvurup tanı aldıkları belirlendi.

Tablo 5.10. Şikayet süreleri

Şikayet süresi	Sayı(n)	Yüzde(%)
<7 gün	12	% 19,7
7-14 gün arası	19	% 31,1
14-21 gün arası	11	% 18
21-28 gün arası	2	% 3,3
>28 gün	17	% 27,9
Toplam	61	% 100

11. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı aldıktan sonraki takiplerinde toplamda ketoasidoz ile başvuru sayısı araştırıldı. 47 hastanın (%47,5) hiç ketoasidoz ile başvurusu olmamış. 37 hastanın(%37,4) 1 kez, 9 hastanın (%9,1) 2 kez, 5 hastanın (%5,1) 3 kez ve 1 hastanın (%1) 6 kez hastanemize ketoasidoz kliniği ile başvurduğu tespit edildi.

Tablo 5.11. Ketoasidoz sayısı

Ketoasidoz sayısı	Sayı(n)	Yüzde(%)
Hiç geçirmeyen	47	% 47,5
1 kez geçiren	37	% 37,4
2 kez geçiren	9	% 9,1
3 kez geçiren	5	% 5,1
6 kez geçiren	1	% 1
Toplam	99	% 100

12. Çalışmamızda tip 1 diyabetli hastaların tanı aldığı mevsim araştırıldığında 35 kişinin (%35,4) sonbaharda, 24 hastanın (%24,2) kışın, 21 hastanın (%21,2) ilkbaharda, 19 hastanın (%19,2) yazın tanı aldığı tespit edildi. Böylelikle istatistiksel olarak en sık tanı alınan mevsimler sonbahar ve kış oldu .

Tablo 5.12. Tanı alınan mevsim dağılım

Mevsimler	Sayı(n)	Yüzde(%)
İlkbahar	21	21,2
Yaz	19	19,2
Sonbahar	35	35,4
Kış	24	24,2
Toplam	99	100

13. Hastaların HbA1c düzeyleri ile gelişen komplikasyonlar (nöropati, nefropati, retinopati) arasında ilişki araştırıldı. HbA1c düzeyi %7,5'in altında olan 3 kişiden 2'sinde komplikasyon saptanmamış, 1 kişide ise saptanmıştır. HbA1c düzeyi % 7,5-9 arasında olan hastalardan 22'sinde (% 23,2) komplikasyon olmazken, 2'sinde (% 2,1) komplikasyon saptanmıştır. HbA1c düzeyi %9-12 arasında olan hastalardan 45'inde (% 47,4) komplikasyon yok, 9'unda(% 9,5) komplikasyon gelişmiştir.%12 ve üzerinde olan hastalardan ise 11'inde (% 11,6,) komplikasyon yokken, 3'ünde (% 3,2) komplikasyon saptanmıştır.pearson Chi-Square testinde elde edilen p değeri 0,559'dur. Çalışma grubunun verilerinden HbA1c'nin ortalama düzeyi ile diyabet komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki elde edilememiştir.

Tablo 5.1.13. HbA1C düzeyi ile komplikasyonlar arası ilişki

KOMPLİKASYON						
HbA1c düzeyleri	Yok	Sayı (n)	Yüzde(%)	Var	Sayı(n)	Yüzde(%)
% 7,5'in altı		2	% 2,1		1	% 1,1
% 7,5-9 arası		22	% 23,2		2	% 2,1
% 9-12 arası		45	% 47,4		9	% 9,5
% 12 üzeri		11	% 11,6		3	% 3,2
Toplam		80	% 84,2		15	% 15,8
CİNSİYET						
	ERKEK		KIZ			
	ORTALAMA	SS	ORTALAMA	SS	P DEĞERİ	
Diabet tanı yaşı(yıl)	8,50	4,37	8,1	3,90	0,630	
HbA1c İlk Yıl	11,18	2,72	11,65	3,06	0,435	
HbA1c Son Yıl	9,60	2,38	10,18	1,85	0,241	
HbA1c ortalama	10,09	1,78	10,22	1,62	0,705	
Başvuru KanŞekeri	463,30	225,42	430,29	168,68	0,422	

(mg/dl)					
Semptom ile tanı	25,30	34,97	18,64	24,18	0,387
arasındaki süre (gün)					
Anti İnsülin Antikor	12,22	15,31	12,66	13,59	0,922
Anti GAD	37,35	50,76	87,39	229,95	0,303

SS:Standart Sapma independent T testi ile yapılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan %51,5'i kız , %48,5'i erkek idi. Hastalar cinsiyetlerine göre gruplandırıldığında ortalama diyabet tanı yaşı erkeklerde 8,5 yıl(standart sapma 4,37 yıl), kızlarda ise 8,1 yıl(standart sapma 3,9 yıl) idi. P değeri 0,630 olarak saptandı. Bu ve diğer sonuçlar incelendiğinde kız-erkek hastalar açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. HbA1c ilk sene ortalamalarına bakıldığında erkeklerde %11,18 (standart sapma 2,72), kızlarda ise %11,65 (standart sapma 3,06) idi. P değeri 0,435 olarak saptandı. Hastaları son sene bakılan değerleri incelendiğinde erkeklerde %9,60 (standart sapma 2,38), kızlarda ise %10,18 (standart sapma 1,85) idi. P değeri 0,435 olarak saptandı. Toplamda ortalama HbA1c değerlerine bakıldığında ise erkeklerde %10,9 (standart sapma kızlarda 10,22 (standart sapma 1,62) p değeri 0,705 idi. Hastaların cinsiyet ayrımı yapmaksızın birinci yıl HbA1c ortalaması 11,4189 ikinci yıl ortalaması 9,040 üçüncü yıl ortalaması 9,840 dördüncü yıl ortalaması ise 9,8831 olarak saptandı. Hastaların başvuru şekerlerinin ortalamalarına bakıldığında erkeklerde 463,3; kızlarda 430,29 idi. Çalışmada hastaların semptom sürelerinin ne kadar olduğu, hastaneye ne kadar süre sonra başvurdukları araştırıldı. Semptom ile tanı arasındaki süre erkeklerde 25,3 gün, kızlarda ise 18,64 gün olduğu tespit edildi. P değeri 0,387 olarak tespit edildi. Hastaların ilk tanı koyulma aşamasında gönderilen otoantikor düzeyleri araştırıldı. Erkeklerde insülin otoantikor ortalaması 12,2 (standart sapma 15,31); kızlarda ise 12,66 (standart sapma 13,59) idi . Glutamikasit dekarboksilaz antikor düzeyi 37,35; kız 87,39 olduğu saptandı.

14. Toplam kız hasta sayısı 51 idi. Hastalardan 6 kişinin vaginal kültür sonucuna ulaşılamadı. Hastaların %33,3'ünün vaginal kültüründe üreme olmamış. 10 hastada (% 19,6) Candida, 5 hastada (% 9,8) Maya, 3 hastada (% 5,88) KNS, 1 hastada (% 1,96) klebsiella, 2 hastada (% 3,92) E.coli, 1 hastada (% 1,96) Enterobacter üremesi olmuş.

Tablo 5.14. Vajinal sürüntü sonuçları

Vajinal sürüntü	Sayı(n)	Yüzde(%)
Normal(üreme yok)	17	38,6
Candida	10	22,7
Maya	5	11,4
KNS	3	6,8
Klebsiella	1	2,3
E.coli	2	4,5
Enterobacter	1	2,3
Kültür vermeyen	6	11,4
Toplam	45	100

15. Hastaların tanı almaları sonrasındaki takiplerinde tiroid fonksiyon testleri incelendi. İnsülin bağımlı diabetes mellitus tanısı ile takip edilen hastalardan 5 kişide Hashimoto, 5 kişide ise hipotiroidi saptandı. Ortalama TSH değeri 6,89 mIU/L \pm 25,28 olarak (0,5-8,21 mIU/Lyaşa göre en geniş aralık) FT4 değeri 3,51ng/dl \pm 17,38 (0,71-8,21ng/dl) TMAB (antitiroid mikrozomal antikor) 69,33 IU/ml \pm 217,54 (0-35 IU/ml) , TGab(tiroglobulin antikor) değeri 51,72 IU/ml \pm 278,08 (0-40 IU/ml) saptandı. 3 hastanın Tiroid fonksiyon testi sonuçlarına ulaşamadı.

16. Hastaların gelişlerinde bakılan rutin kan tahlillerinde bakılan hemogramları incelendiğinde ortalama hemoglobin değeri 13,73 g/dl \pm 1,65, WBC değeri 11,24 ul \pm 7,47, PLT değeri 360,82 ul \pm 110,16 olarak saptandı. Hastalardan hemoglobin değeri 9,1 olan bir kişi çocuk hematoloji bölümüne yönlendirilmiş.

17. Hastaların başvurularında yapılmış olan idrar tahlilleri incelendi. İdrarda glukoz sonuçlarında 15 hastanın normal olduğu, 33 hastanın (%33,7) 500 mg/dl'nin üzerinde glukoz saptanmış. 100-250-500 mg/dl glukoz saptanan hastalar sırasıyla 6 (%6,1), 6 (%6,1), 38 (%38,8) kişi olarak bulundu. Tüm hastaların idrar dansitesi ortalaması 1027 spesifik gravity \pm 11,91 olduğu saptandı.

Tablo 5.15 İdrar tahlilinde glukoz düzeyi

İdrar Glukoz Düzeyi(mg/dl)	Sayı(n)	Yüzde(%)
Normal	15	15,3
100 mg/dl	6	6,1
250 mg/dl	6	6,1
500 mg/dl	38	38,8
500 mg/dl'nin üzeri	33	33,7
Toplam	98	100

18. Hastaların başvurularında istenmiş olan idrar tahlilleri incelendi. İdrarda ketonu negatif olan 30 hasta (%30,3) vardı. 99 hastadan 9'unun 1+ ketonu(%9,1), 13'ünün (%13,1) 2+ ketonu, 37'sinin (%37,4) 3+, 10'nun (%10,1) 4+ keton pozitifliği vardı.

Tablo 5.16 İdrarda keton sonuçları

İdrar Ketonu	Sayı(n)	Yüzde (%)
Negatif	30	30,3
1+	9	9,1
2+	13	13,1

3+	37	37,4
4+	10	10,1
Toplam	99	100

İdrar dansitesi ortalaması 1027 spesifik gravity $\pm 11,91$ olduğu saptandı.

19. Hastaların takiplerinde ilk sene bakılan kolesterol düzeyleri incelendi. Total kolesterol düzeyine bakılmış olan 89 hastadan 64'ünün (% 71,9) kolesterol düzeyi 170 mg/dl'nin altında çıktı. 18 hastanın (% 20,2) değeri sınırda yüksek (170- 200 mg/dl) olduğu, 7 hastanın (% 7,9) ise yapılan taramada kolesterol düzeyi 200mg/dl'nin üzerindeydi. Bu hastalara diyetisyenler tarafından beslenme planı düzenlendi. HDL değerlerine bakılan 87 hastanın 25'inin (% 28,7) 40 mg/dl'nin altında, 41'inin (% 47,15) 40-60 mg/dl normal aralıkta, 21'inin (% 24,15) ise 60 mg/dl'nin üzerinde olduğu saptandı. LDL değerlerine bakılan 84 hastanın 60'mının (% 71,4) 100 mg/dl'nin altında, 20'sinin (% 23,8) 100-130 mg/dl arasında, 4'ünün ise 130 mg/dl nin üzerinde değerleri olduğu saptandı. Trigliserit değerlerine bakılmış olan 89 hastadan 70'inin (% 78,7) 150 mg/dl'nin altında olduğu, 9'unun (% 10,1) 150-200mg /dl arası, 9'unun (% 10,1) 200-499mg/dl arası, 1 kişinin (%1,1) ise 500mg/dl'nin üzerinde değerleri olduğu saptandı. Sonuçlar incelendiğinde kolesterol değerlerine bakılmış hastaların %11,23'inde dislipidemi tespit edilmiş. Kolesterol düzeyleri yüksek olan hastalar diyetisyene yönlendirilmiş. Beslenme düzeni düzenlenmiş, yaşam tarzı değişikliği önerilmiş. İlaç tedavisi önerilmemişti.

Tablo 5.17. Kan kolesterol ölçüm sonuçları

Total kolesterol	Sayı(n)	Yüzde(%)
<170 mg/dl	64	71,9
170-200mg/dl	18	20,2
>200 mg/dl	7	7,9
Toplam	89	100

HDL değerleri	Sayı(n)	Yüzde(%)
<40 mg/dl	25	28,70
40-60 mg/dl	41	47,15
>60 mg/dl	21	24,15
Toplam	87	100

LDL değerleri	Sayı(n)	Yüzde (%)
<100 mg/dl	60	71,4
100-130 mg/dl	20	23,8
>130 mg/dl	4	4,8
Toplam	84	100

Trigliserit değerleri	Sayı(n)	Yüzde (%)
<150 mg/dl	70	78,7
150-200 mg/dl	9	10,1
200-499 mg/dl	9	10,1
>500 mg/dl	1	1,1
Toplam	89	100

20. Hastaların 29 tanesinin kemik dansitometrisi DXA (Dual x ray absorpsiyometrisi) sonucuna ulaşılabildi. Ortalama değeri $-0,66 \pm 0,208$ idi. Hastalardan 3 kişinin(% 10,3) Z skor değeri -2'nin altında, 10 kişinin (% 34,5) -2 ve -1 arasında, 16 kişinin (% 55,2) ise -1'in üzerinde çıktı.Osteopeni açısından riskli olan olan grupta tespit edilmiş kırık öyküsü olmamış.

Tablo 5.18. DXA ölçüm sonuçları

Z skoru	Sayı(n)	Yüzde (%)
-2'nin altında	3	10,3
-2 ve -1arası	10	34,5
-1'in üzerinde	16	55,2
Toplam	29	100

21. DXA sonucuna ulaşılabilen hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı. One Way ANOVA testi yapıldı. Varyans Homojenite p değeri 0,04 idi. . Grup homojen dağılım gösterdiği için Tukey testi değerlendirildi. ANOVA testi p değeri 0,65 idi. Vitamin d düzeyleri ile hastaların DXA değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

22. Hastaların idrar proteinleri düzenli olarak 24 saatlik mikroalbumin ölçümleri yapılarak takip edilmiş. 24 saatlik idrar tahlili takiplerinden herhangi birisinde 30mg/gün'ün üzerinde mikroalbumin çıkışı olan hastalar mikroalbuminüri pozitif olarak değerlendirildi. 66 hastanın 24 saatlik idrar sonuçlarına ulaşıldı. 33 hastanın sistemde 24 saatlik idrar tahliline ulaşılamadı. 11 kişinin (% 16,7) takiplerinin herhangi bir döneminde 30 mg/gün'ün üzerinde protein çıkışı saptandı. Mikroproteinüri saptanan hastalardan 3 kişi tip 1 diabet takiplerinin birinci yılında, 2 kişi ikinci yılında, 4 kişi üçüncü yılında,4 kişi dördüncü yılında

mikroproteinürisi olduğu saptandı. Makroproteinüri saptanmadı. Bu hastaların takip eden tahlillerinde proteinürilerinin düzeldiği saptandı. Bu nedenle proteinüriye yönelik tedavi başlanmamış. 1 hastanın proteinürisi devam etti ve çocuk nefroloji bölümünün takibine girdi.

Tablo 5.19. 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri sonuçları

Mikroalbuminüri(24saatlik idrar)		
>30mg/gün	Sayı(n)	Yüzde(%)
Var	11	16,7
Yok	55	83,3
Toplam	66	100

23. İnsülin bağımlı diabetes mellitus tanısı alan hastaların ilk gelişlerinde alınan serum elektrolit düzeyleri incelendi. Hastaların sodyum değerleri incelendiğinde 26 hastanın (% 26,5) normal aralıkta olduğu belirlendi. 1 hastanın (% 1) 144 mEq/L'nin üzerinde sodyum değeri olduğu, diğer hastaların hiponatremisi olduğu sırasıyla 25 kişinin (% 25,5) 130 mEq/L'nin altında 46 kişinin (% 46,5) ise 130-136 mEq/L'nin arası olduğu saptandı. Rutin elektrolit sonucunda hiponatremi tespit edilmiş olan 10 kişinin düzeltilmiş sodyum aralığı normal sınırlardaydı. Hastanların potasyum değerlerine bakıldığında 16 hastada (%16,5) hipopotasemi, 4 hastanın (%4,1) hiperpotasemisi olduğu saptandı. Kalan 77 (%79,4) hastada potasyum değerleri açısından herhangi bir anormallik saptanmadı. Kalsiyum değerlerine bakıldığında 3 (%3,1) hastada hipoklasemi, 17 (%17,2) hastada hiperkalsemi tespit edildi. 77 (%77,8) hastanın kalsiyum değerleri normal aralıkta idi. Magnezyum düzeylerine bakıldığında ise 17 (%18,5) hastanın hipomagnezemisi, 7 (%7,6) hastanın hiper-magnezemisi olduğu tespit edildi.

Tablo 5.20. Kan elektrolit (Na, K, Ca, Mg) ölçüm sonuçları

Sodyum düzeyi	Sayı(n)	Yüzde(%)
<130 mEq/L	25	25,5
130-136 mEq/L	46	46,9
136-144 mEq/L	26	26,5
>144 mEq/L	1	1
Toplam	98	100

Potasyum değerleri	Sayı(n)	Yüzde(%)
<3,6 mEq/L	16	16,5
3,6-5,1 mEq/L	77	79,4
>5,1 mEq/L	4	4,1
Toplam	97	100

Kalsiyum değerleri	Sayı(n)	Yüzde(%)
<8,4 mg/dL	3	3,1
8,4-10,2 mg/dL	77	77,8
>10,2 mg/dL	17	17,2
Toplam	97	100

Magnezyum değerleri	Sayı(n)	Yüzde(%)
----------------------------	----------------	-----------------

<1,8mg/dl	17	18,5
1,8-2,5 mg/dl	68	73,9
>2,5 mg/dl	7	7,6
Toplam	92	100

24. İnsülin bağımlı diabetes mellitus tanılı hastalar belli aralıklarla vasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 84'ünde (%84,8) takip edildikleri süre boyunca herhangi bir kronik komplikasyon saptanmadı. 8 hastada (%8,1) nefropati, 1 hastada (%1) retinopati, 6 hastada (%6,1) nöropati saptandı.

Tablo 5.21. Kronik komplikasyon sonuçları

Komplikasyon	Sayı(n)	Yüzde(%)
Yok	84	84,8
Nefropati	8	8,1
Retinopati	1	1
Nöropati	6	6,1
Toplam	99	100

25. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 62 tanesinin otoantikör sonuçlarına ulaşılabildi. Glutamikasit dekarboksilaz, insülin otoantikörü, adacık hücre antikörü kliniğimizde başlıca kullanılan otoantikörlerdir. Antikör sonuçları incelendiğinde hastalarımızdan 23'ünün (%37,1) antikörleri negatif olduğu saptandı. Sonrasında da sırasıyla 22 hastanın tek antikörü (%35,5), 7 hastanın 2 antikörü (%11,3), 10 hastanın (%16,1) 3 antikörü da pozitif bulunmuş. Toplamda 23 hastanın adacık otoantikörü (%38,3), 30 hastanın (%45,5) Glutamikasit dekarboksilaz antikörü, 18 hastanın (%35,3) insülin otoantikörleri pozitif bulundu.

Tablo 5.22 Diyabet otoantikör pozitiflikleri

Antikor	Sayı(n)	Yüzde(%)
Negatif	23	37,1
Tek antikor pozitifliği	22	35,5
İki antikor pozitifliği	7	11,3
Üç antikor pozitifliği	10	16,1
Toplam	62	100

Tablo 5.23. Adacık otoantikor pozitifliği

Adacık antikor	Sayı(n)	Yüzde(%)
Negatif	37	61,7
Pozitif	23	38,3
Toplam	60	100

Tablo 5.24. Glutamik asit dekarboksilaz antikor pozitifliği

GADA	Sayı(n)	Yüzde(%)
Negatif	36	54,5
Pozitif	30	45,5
Toplam	66	100

Tablo 5.25 İnsülin otoantikör pozitifliği

İnsülin antikörü	Sayı(n)	Yüzde(%)
Negatif	33	64,7
Pozitif	18	35,3
Toplam	51	100



5. TARTIŞMA

Tip 1 diabetes mellitus çocukluk çağının en sık görülen endokrin hastalıklarından biridir. Yılda ortalama 80.000 çocuğun tip 1 diyabet tanısı aldığı düşünülmektedir (Diabetes Atlas 6th edition, 2013). Hastalığın görülme sıklığı hastanın yaşı, ırkı, yaşanılan coğrafi bölgeye ve mevsimlere göre değişiklik gösterebilmektedir (İspad, 2014).

Tip 1 diyabet 6 aylıktan küçük çocuklarda nadir görülmektedir. Genel anlamda 9 aylıktan sonra görülmeye başlar. Yaş dağılım enfeksiyonlara maruziyetin arttığı 5-7 yaş aralığı ve gonadal hormonların değişim gösterdiği pubertal döneme denk gelmektedir (Soltesz G. ve ark 2007, Diabetes Atlas 6th edition, 2013). Çalışmamızda yaş aralıklarına göre yapılan değerlendirmede 3-6 yaş grubunda 24 hasta (%24,2) ve 9-12 yaş grubunda 22 hasta (%22,2) olarak tip 1 diyabetin en sık görüldüğü yaş aralığı belirlendi. Diğer 0-3 yaş, 6-9 yaş, 12-15 yaş, 15-18 yaş gruplarında ise sırasıyla 11 hasta (%11,1), 19 hasta (%19,2), 18 hasta (%18,2), 5 hasta (%5,1) olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama diyabet tanı yaşı erkeklerde 8,5 yaş (SS 4,37), kızlarda 8,1 yaş(SS 3,9) olarak bulundu. Demir ve arkadaşları tarafından 2015’de yayınlanmış, İstanbul’da yapılmış olan epidemiyoloji çalışmasında tip 1 diyabet en sık 6-8 yaş ve 11-12 yaş grubunda görülmüş (Demir F., 2015). Ülkemizde Aydın ve arkadaşları tarafından 2007-2013 yılları arasında Keçiören Eğitim ve araştırma hastanesinde takip edilen hastalarda, tip 1 diyabetin pik yaşı 14-18 (%42,4) ve 10-14(%37) yaş aralığı tespit edilmiş (Aydın H. ve ark 2016). A.B.D’de yapılmış olan çalışmalarda ise belirlenen en sık görülme aralığı 5-7 yaş ve pubertal dönemdir. Birinci pik okula başlarken karşılaşılan enfeksiyonlara, ikinci pik ise pubertal growth hormon , steroidlerin etkisiyle olan büyüme atağı dönemidir (Alemzadeh R. Ve ark. 2011).

Japonya gibi bazı düşük riskli ülkeler haricinde kızlar ve erkekler arasında belirgin bir farklılık bulunmamıştır (Alemzadeh R. Ve ark.2011). Bazı ülkelerde kızlarda daha sık görülürken, bazı ülkelerde erkeklerde daha sıktır (P.Cinaz ve ark. 2014). Çalışmamızda yaş aralıklarına göre cinsiyet dağılımına bakıldığında 6 ay-6 yaş aralığında 17 kız (% 17,2), 14 erkek (% 14,1) toplamda 31 hasta; 6-12 yaş aralığında 24 kız (% 24,2), 21 erkek (% 21,2) toplamda 45 hasta; 12-18 yaş aralığında 10 kız (% 10,1) , 13 erkek (%13,1) toplamda 23 hasta bulunmaktadır. Çalışmamızın toplamına baktığımızda da tüm hastaların %51,5’i(51 hasta) kız, %48,5’i (48 hasta) erkek idi (E/K oranı 0,94). Bizim çalışmamızda da randomize olarak seçilen poliklinik hasta sonuçlarında da benzer şekilde kız-erkek arasında belirgin

fark saptanmadı. Otoimmünite ile ilişkili hastalıklar kızlarda daha sık olmasına rağmen tip 1 diyabette cinsiyetin net etkisi yoktur (P.Cinaz ve ark. 2014). Kandemir ve ark.'larının Jüvenil başlangıçlı insülin bağımlı diabetes mellitus'lu Türk çocuklarda yaptığı çalışmada cinsiyet açısından belirgin bir farklılık saptanmamış (Kandemir N, 1994).

Hastaların 13'ünün (% 13,1) anne-babası arasında akrabalık olduğu saptandı. Hastaların 86'sında (% 86,9) akrabalık yoktu. Razavi ve arkadaşlarının; 2015'de yayınlanan İran Hamadan'da tip 1 diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada, anne-baba arası akrabalık oranı %18,7 olarak saptanmış(Razavi Z. ve ark 2015). Bu çalışmada bizimkine yakın bir oran elde edilmiş.

Tip 1 diabetes mellitus tanısı alan hastaların 50'sinin (% 50,5) ilk başvurusu poliklinikler üzerinden, 49'unun (% 49,5) ise acil servis üzerinden olduğu saptandı. Literatür incelendiğinde hastaların ilk başvuru-yeri şekli açısından herhangi bir makaleye ulaşılamadı. Ancak diyabetin çocukluk çağındaki klinik prezentasyonunun gürültülü seyretmesi, diabetik ketoasidoz koma durumunda acil servislere başvuru ihtimallerinin kuvvetle muhtemel olması sebebiyle kliniğimize başvuruların hemen hemen yarısının poliklinikler üzerinden olması hastalığın tip 1 diabet açısından farkındalığının nisbeten yüksek olduğunu, doktora ulaşılabilirliğinin yüksek olduğunu düşündürmüştür.

Tip 1 diyabet tanısı almış olan hastaların, retrospektif olarak poliklinik dosyaları incelendiğinde hastaların hastaneye gelmesine neden olan asıl şikayetler içinden 46 kişi (% 51,1) poliüriyi, 7 kişi karın ağrısını (% 7,8), 6 kişi halsizliği (% 6,7) ana şikayet olarak belirtilmiş. Levy-Marchal ve ark.'larının 2001'de 24 merkezli 1260 hastanın dahil edildiği EURODIAB çalışmasında poliüri % 96 oranıyla en sık görülen semptom olduğu gözlemlenmiş. Usher ve arkadaşlarının 2015'de İngiltere'nin doğusunda yaptığı çalışmada en yaygın semptom %97,7 ile polidipsi idi. Diğer semptomlar ise poliüri %83,9; yorgunluk %75,9 noktüri %73,6 kilo kaybı %64,4 olarak bulunmuş. Tüm hastaların en az bir şikayeti olmuş (Usher ve ark 2015).

Çalışmamızda ilk gelişine ait idrar ve kan gazı değerlerine ulaşamayan 14 kişi haricindeki hastaların başvuru anındaki durumları sadece hiperglisemi, ketoz ve diabetik ketoasidoz olarak sınıflandırıldığında toplamda gelen 85 hastanın 38'i (% 44,7) diabetik ketoasidoz, 24 hasta (% 28,2) ketoz, 22'si (% 22,2) sadece hiperglisemi tanısı aldı. Benzer

şekilde Korcan Demir ve ark. tarafından İzmir ve Manisa illerindeki ketoasidoz sıklığı çalışmasında tip 1 diyabet tanısı alan 139 hastadan 57'i (% 41) diabetik ketoz kliniği ile ilk tanı almış (The journal of current pediatrics, 2010). Çalışmada 5 yaş altında olma ve ailede diyabetin olmaması diabetik ketoasidoz kliniği ile başvuru açısından anlamlı risk taşıdığı bulunmuş. Szybowska A ve arkadaşlarının 2016'da yapmış olduğu çalışmada 2006-2007 ve 2013-2014 yılları arası toplamda 426 yeni tanı diyabetli çocuk hasta, diabetik ketoasidoz açısından değerlendirilmiş. Diabetik ketoasidoz sıklığı sırasıyla %25 ve %28 olarak bulunmuş. Tüm yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında 3 yaş altı hastalarda 2 kat fazla diabetik ketoasidoz oranı olduğu bulunmuş (Szybowska A ve ark, 2016).

D vitamini desteğinin, tip 1 diyabet için koruyucu özelliği olduğu bildirilmiştir (P.Cinaz ve ark.2014). Kuzey Finlandiya'da yapılmış olan bir çalışmada yenidoğan ve çocuklarda d vitamini profilaksisi tip 1 diyabet insidansını %22 azalttığı tespit edilmiş (Hyppönen E ve ark. 2001). Bizim çalışmamızda tip 1 diyabet tanısı ile takip edilen 99 hastanın 69'nun vitamin d düzeylerine ulaşılabilirdi. D vitamini düzeyi ölçülmüş olan hastaların 18'inin (% 26,1) ağır vitamin d eksikliği, 34'nün (% 49,3) orta düzeyde eksiklik olduğu saptandı. 17 hastanın (% 24,6) d vitamini düzeyi normal sınırlardaydı. Vitamin d düzeyi normalin üzerinde olan hasta ile karşılaşılmadı. Bener A. ve ark.'larının 170 hasta (% 90,6) ve 170 kontrol grubu(%85,3) üzerinde yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli çocuk hastalarda vitamin d eksikliği, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı biçimde yüksek prevalansta çıkmış (Bener A. ve ark 2009). Tip 1 diyabetli hastalarda görülen vitamin d eksikliği, bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer çalışmalarda da yüksek bulunmuş. D vitamini eksikliğinin büyük çoğunluğu yetersiz vitamin d alımı ve çeşitli nedenlerle güneş ışınlarına maruziyetin az olmasıyla ilgilidir. (Cesur Y. ve ark.2014)

İnsülin bağımlı diabetes mellitus ile takip edilen hastalar için otoimmün hastalıklar ve diyabete eşlik eden morbiditeler önemli yer tutmaktadır. Tiroid hastalıkları tip 1 diabetik hastalarda en sık görülen otoimmün hastalıktır, bir diğeri ise çöliak hastalığıdır. Tip 1 diyabet tanılı çocuklarda ve erişkinlerde genel popülasyona göre bu hastalıklar daha sıktır. Primer veya otoimmün hastalıklara bağlı subklinik hipotiroidi tip 1 diabetli gençlerde ortalama %3-8'dir ve yıllık insidansı 0,3-1.1/100 hastadır (İspad, 2014).

Hipertiroidizm; hipotiroidizm ile kıyaslandığında daha az sıklıktadır (prevelansı % 3-6 dır), ancak yine de normal popülasyona göre yüksektir. Hipertiroidizm; graves hastalığına veya Hashimoto tiroiditi'nin hipertiroidik fazına bağlı olabilir. Bir diğeri eşlik eden durum

olan Çöliak hastalığının tip 1 diyabetli hastalarda prevalansı % 1-10 arasında, insidansı ise yıllık 8/1000'dir (İspad, 2014). Tip 1 diyabet ile takip edilen hastaların 25'inde (% 25,3'inde) ek hastalık tespit edildi. Çalışmamızda 5 kişide Hashimoto tiroiditi(%5,1), 5 kişide çöliak (%5,1) tespit edilmiştir. Salgın B. ve arkadaşlarının 2013'te lipoatrofi ile ilişkili tip 1 diyabet tanılı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada lipoatrofili hastalarda hashimoto % 18,6 , çölak hastalığı %6,6; lipoatrofisi olmayan hastalarda ise hashimoto %8,6, çölak hastalığı %3,2 bulunmuş (Salgın B.ve ark 2013).

Yeni tanı almış tip 1 diabetes mellituslu hastaların büyük çoğunluğu poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, karın ağrısı gibi semptomlarla hastanelere gelirler. Çalışmamızda hastaların semptomlarının, başvurularının ne kadar süre öncesinde başladığı araştırıldı. 99 hastanın dosyaları incelendiğinde 61 kişinin şikayet-semptom sürelerine ulaşılabildi. 19 kişinin (%31,1)'nin 7-14 gün arası şikayet-semptomlarının devam etmiş olduğu belirlendi. 28 günden uzun süredir şikayetleri devam eden 17 kişi (%27,9), 7 günden kısa süren 12kişi (%19,7), sonrasında 14-21 gün olan 11 kişi (%18) ve 21-28 gün olan 2 kişi (%3,3) olduğu tespit edildi. Tüm hastaların süre aralığı değerlendirildiğinde ortalama şikayet süresi 21 gün olduğu saptandı. Usher-Smith JA ve arkadaşlarının İngiltere'nin doğusunda 11 farklı hastaneden gelen tip 1 diyabetli hastalarda yaptığı anket çalışmasında hastaların semptom başlangıcından tanı alınca kadar geçen süre araştırılmış ve 2 ile 315 gün arası olduğu , ortalamanın ise 25 gün olduğu bulunmuş. (Usher ve ark 2015). Sonuç olarak ortalama açısından bizim çalışmamıza yakın sonuçlar elde edilmiş.

Tip 1 diyabet tanısı ile takipli hastaların tedavi başarıları değerlendirilirken en sık kullanılan parametrelerden biri HbA1c ölçümleridir. Çalışmamızda hastaların ilk yılında bakılmış olan HbA1c değerlerinin ortalaması erkeklerde %11,8 ± 2,72; kızlarda %11,65 ± 3,06 en son bakılan HbA1c ortalamaları erkeklerde %9,6 ± 2,38; kızlarda %10,18 ± 1,85 olarak tespit edildi. Cinsiyetler arasında statistik olarak anlamlı fark bulunmadı. ADA 2014 verilerinde HbA1c düzeyleri olarak 19 yaş altı çocuklarda genel anlamda % 7,5'un altında tutulmasını önermektedir. Hastaların yaş aralıklarına göre HbA1c hedef düzeyleri hipoglisemiden korunmak amacıyla değişebilmektedir. 6 yaş altında % 8,5; 6-12 yaş arası %8, adolesan dönem içinde % 7,5 hedeflenmektedir. Konya il sınırlarında 162 hastanın dahil edildiği, 2010-2013 yılları arasında takip edilmiş olan hastalar üzerinde yapılan

çalışmada olguların son 1 yıldaki HbA1c değerleri %9,74±2,5 olarak saptanmış (Akyürek N., 2015).

ISPAD 'ın 2014 yılında HbA1c hedef önerilerine göre; HbA1c değeri \leq % 7.5 optimal, % 7.5- 9 arasında (müdahale önerilmektedir) suboptimal ve \geq %9 yüksek risk (müdahaleye ihtiyaç vardır) olarak sınıflandırmaktadır. Çalışmamızda HbA1c değerlerine göre yüksek riskte olan hastalar sayı olarak çoğunlukta bulunmaktaydı. 6 yaşından küçük çocuklarda ve sosyoekonomik düzeyi düşük kişilerde ilk başvuru ketoasidoz ile olabilmektedir. Ketoasidoza sık girme öyküsü olması hastaların tedaviye uyumları açısından öngörü geliştirilmesi yönüyle değerlidir. Hastalarımızın takiplerinde tanı sonrasında toplamda kaç kez ketoasidoz ile hastanemize başvurdukları araştırıldığında 47'sinin (%47,5) hiç ketoasidoza girmediği, 37 hastanın (%37,4) 1 kez, 9 hastanın (%9,1) 2 kez, 5 hastanın (%5,1) 3 kez ve 1 hastanın (%1) 6 kez ketoasidoz kliniği ile başvurduğu bulundu.

Hastaların HbA1c düzeyleri ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Çalışmamızda hastalardan 8 kişide proteinüri (% 8,1), 1 kişide retinopati (% 1), 6 kişide (% 6,1) ise nöropati tespit edildi. HbA1c düzeyleri ile gelişen komplikasyonlar arasında ilişki incelendiğinde HbA1c düzeyi % 7,5'in altında olan 3 kişiden 2'sinde komplikasyon saptanmamış, 1 kişide ise saptanmıştır. HbA1c düzeyi %7,5-9 arasında olan hastalardan 22'sinde (% 23,2) komplikasyon olmazken, 2'sinde (% 2,1) komplikasyon saptanmıştır. HbA1c düzeyi %9-12 arasında olan hastalardan 45'inde(%47,4) komplikasyon yokken, 9'unda (% 9,5) komplikasyon gelişmiştir. % 12 ve üzerinde olan hastalardan ise 11'inde (% 11,6) komplikasyon yokken, 3'ünde (% 3,2) komplikasyon saptanmıştır. Bu anlamda baktığımızda çalışmamızda HbA1c düzeyleri ile komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Journal of Diabetes'te yayınlanan retrospektif bir çalışmada 172 orta düzey retinopati tanısı almış diyabetik hastanın ve 226 kontrol hastasının HbA1c düzeyleri kıyaslanmış. Retinopati tanısı için retina fotoğraflanması yapılmış. Orta düzey retinopatisi olan hastaların ortalama HbA1c düzeyleri kontrol hastalarına kıyasla daha yüksek çıkmış. Ancak bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmamış (Foo V. ve ark, 2016).

Diyabet tanılı kız hastalarda mantar enfeksiyonlarına bağlı olarak vaginit sık görülmektedir. Çalışmamızda toplam kız hasta sayısı 51 idi. Bunlardan 6 kişinin vaginal

kültür sonucuna ulaşamadı. Hastaların %33,3'ünün vaginal kültüründe üreme olmamış. 10 kişide (% 19,6) Candida, 5 kişide (% 9,8) Maya, 3 kişide (% 5,88) KNS, 1 kişide (% 1,96) Klebsiella, 2 kişide (% 3,92) E.coli, 1 kişide (% 1,96) Enterobacter üremesi olduğu kaydedilmiş. Atabek ve arkadaşlarının 2013'teki çalışmasında, tip 1 diabet tanısı almış olan 8-16 yaş arasındaki 76 hastadan 30'unda (%39) candida enfeksiyonu tespit edilmiş. Bunlardan en büyük oranla %50'sini C.albicans oluşturmuş. Diğerleri sırasıyla C.glabrata %36,6; C.crusei %3,3; C.species %6,6; C.dublinsiensis %3,3 tespit edilmiş (Atabek ve ark. 2013). Pleven bölgesinde Mart 2013-Mart 2014 arası takip edilmiş olan 33'ü erkek, 45'i kız olmak üzere 78 hasta'nın genital örnekleri incelenmiş. Hastaların 34'ünün genital enfeksiyon bulguları varmış. Ortalama HbA1c düzeyleri $11,25 \pm 0,65$ bulunmuş. Araştırmaya alınan hastalardan 28'inin kültür sonucu pozitif gelmiş. Bunlardan 15'inde fungal enfeksiyon (Candida) tespit edilmiş. Kalan 9'unda ise bakteriyel enfeksiyon (Streptococcus agalactiae 3/9 vaka, Enterococcus faecalis 3/9 vaka, Staphylococcus aureus 2/9 vaka, E. Coli 1/9 vaka), 4'ünde ise miks bakteriyel + fungal enfeksiyon bulunmuş. (Elkina S ve ark 2014)

Hastaların takiplerinde ilk sene bakılan kolesterol düzeyleri incelendi. Total kolesterol düzeyine bakılmış olan 89 hastadan 7 hastanın (% 7,9) ise yapılan taramada kolesterol düzeyi 200mg/dl'nin üzerindeydi . HDL değerlerine bakılan 87 hastanın 25'inin (% 28,7) 40 mg/dl'nin altındaydı. LDL değerlerine bakılan 84 hastanın 4'ünün ise 130 mg/dl nin üzerinde değerleri olduğu saptandı. Trigliserit değerlerine bakılmış olan 89 hastadan 9'unun (% 10,1) 200-499 mg/dl arasındaydı. Literatür araştırıldığında Zambrana-Calvi ve arkadaşlarının 90 hastayı dahil ettiği çalışmasında yapılan incelemelerde hastaların %1,1'nin HDL değeri 40 mg/dl'nin altında, %34,4'ünün LDL seviyesi 100mg/dl'nin üzerinde, %2,2'sinin ise TG değeri 150'nin üzerinde bulunmuş (Zambrana-Calvi, 2016). Bizim hastalarımızın dislipidemik durumları nisbeten daha yüksek oranlarda olduğu saptandı.

Tip 1 diyabet ile ilişkili osteoporoz ve artmış kemik fraktür riski mevcuttur. Tip 1 diyabetik hastalarda kemik yapısı ve dansitesi gelişimi multifaktöriyeldir. Kemik yapısının azalması ve kemik kalitesinin azalmasıyla ilişkilidir. Tip 1 diyabet süresi uzun olan geç adolesan dönemdeki hastaların kemik sağlığı açısından değerlendirmede dansitometre ölçümleri belirleyici olabilir. Çalışmamızda hastaların 29 tanesinin kemik dansitometre DXA (Dual x ray absorpsiyometri) sonucuna ulaşılabilir. Ortalama değeri

-0,66± 0,208 idi. Hastalardan 3 kişinin (% 10,3) değeri-2'nin altında, 10 kişinin (% 34,5) -2 ve -1 arasında, 16 kişinin (% 55,2) ise-1'in üzerinde çıktı. Vitamin d düzeyleri ile hastaların DXA değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Hastaların idrar proteinleri düzenli olarak 24 saatlik mikroalbumin ölçümleri yapılarak takip edilmiş. 24 saatlik idrar tahlili takiplerinden herhangi birisinde 30mg/gün'ün üzerinde mikroalbumin çıkışı olan hastalar mikroalbuminüri pozitif olarak değerlendirildi. 66 hastanın 24 saatlik idrar sonuçlarına ulaşıldı. 33 hastanın sistemde 24 saatlik idrar tahliline ulaşamadı. 11 kişinin (% 16,7) takiplerinin herhangi bir döneminde 30 mg/gün'ün üzerinde protein çıkışı saptandı. Bu hastaların takip eden tahlillerinde proteinürilerinin düzeldiği saptandı. 1 hastanın proteinürisi devam etti ve çocuk nefroloji bölümünün takibine girdi. Son ve arkadaşlarının 2015' de yayınlanan çalışmasında tip 1 diabetes mellitus tanılı 109 adolesanın mikroalbuminüri düzeyleri ölçülmüş. Bu hastaların ortalama diyabet süreleri 10,1 yıl olarak belirlenmiş. Hastaların bazal ve sonrasında ikincil değerlendirme şeklinde mikroalbuminüri prevalansı sırasıyla %21,1 ve %17,4 olarak belirlenmiş. Hastaların takiplerinde 13 hastanın mikroalbuminürisi düzelmiş (Son MK ve ark, 2015). Bizim çalışmamızdaki mikroalbuminüri görülme sıklığı literatür ile benzerlik göstermektedir.

İnsülin bağımlı diabetes mellitus tanısı alan hastaların ilk gelişlerinde alınan serum elektrolit düzeyleri incelendi. Hastaların sodyum değerleri incelendiğinde 26 hastanın (% 26,5) normal aralıkta olduğu belirlendi. 1 hastanın (% 1) 144 mEq/L'nin üzerinde sodyum değeri olduğu, diğer hastaların hiponatremisi olduğu sırasıyla 25 kişinin (% 25,5) 130 mEq/L' nin altında 46 kişinin (% 46,5) ise 130-136 mEq/L'nin arası olduğu saptandı. Literatür incelendiğinde tip 1 diyabetli hastalarda elektrolit bozukluklarının prevalansı açısından herhangi bir çalışmaya ulaşamadı.

Hastaların diyabet komplikasyonları ile karşılaşmaması için yoğun eğitimlerin ve tedavilerin yapılması şarttır. Diyabetin vasküler komplikasyonları ancak iyi bir glisemik kontrol ile önlenir. 10 yaşından itibaren veya puberteyle birlikte retinopati ve mikroalbuminüri taramaları başlatılmalıdır. Eğer diyabet tanısı koyulduğunda puberteye daha çok varsa 2-5 yıl aralığı bu taramaların yapılması için uygundur (ispad, 2014). İnsülin bağımlı diabetes mellitus tanılı hastalar belli aralıklarla vasküler komplikasyonlar açısından

değerlendirilirler. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların 84'ünde (%84,8) takip edildikleri süre boyunca herhangi bir kronik komplikasyon saptanmadı. 8 hastada (%8,1) nefropati, 1 hastada (%1) retinopati, 6 hastada(%6,1) nöropati saptandı. Merger ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı çalışmada 31119 hasta üzerinde çalışılmış. Bunlardan %25,5'inde (7926 kişi) metabolik sendrom (obesite, hipertansiyon, hiperlipidemi) tespit edilmiş. Metabolik sendromlu tip 1 diyabetik hastaların %32,4'ünde retinopati, %28,3'ünde nefropati saptanmış. Metabolik sendromlu hastalarda vasküler komplikasyonlar glukoz kontrolünden bağımsız olarak yüksek bulunmaktadır (Merger SR ve ark, 2016).

Diyabet düşünülen hastaların tanısını kesinleştirmede zorunluluk ihtiva etmese de belli ölçüde otoantikor testlerinden faydalanılabilir. Yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalarda %80-90 oranında adacık hücrelerine karşı otoantikorların saptanması hastalığın patofizyolojisindeki otoimmunitenin belirteçidir (Saka N. ve ark 2002). Bu vakaların %95'inde en az bir otoantikor pozitif olarak bulunmuş (P.Cinaz ve ark.2014). Hastalığın semptomları oluşmadan aylar bazen yıllar önce antikorların oluştuğu belirlenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 62 tanesinin otoantikor sonuçlarına ulaşılabildi. Glutamikasit dekarboksilaz, insülin otoantikoru, adacık hücre antikoru kliniğimizde başlıca kullanılan otoantikorlardır. Antikor sonuçları incelendiğinde hastalarımızdan 23'ünün (%37,1) antikorları negatif olduğu saptandı. Sonrasında da sırasıyla 22 hastanın tek antikoru (%35,5), 7 hastanın 2 antikoru (%11,3), 10 hastanın (%16,1) 3 antikoru da pozitif bulunmuş. Toplamda 23 hastanın Adacık otoantikoru (%38,3), 30 hastanın (%45,5) Glutamikasitdekarboksilaz antikoru, 18 hastanın (%35,3) insülin otoantikorları pozitif bulundu.

Çalışmamızda tip 1 diyabetli hastaların tanı aldığı mevsim araştırıldığında 35 kişinin (% 35,4) sonbaharda, 24 hastanın (% 24,2) kışın, 21 hastanın (% 21,2) ilkbaharda, 19 hastanın (% 19,2) yazın tanı aldığı tespit edildi. Böylelikle istatistiksel olarak en sık tanı alınan mevsimler sonbahar ve kış oldu. Spaans EA ve ark.'larının Hollanda'da yaptığı çalışmada yıllık tip 1 diabet insidansı 23,2/100.000 olarak saptanmış. Bunlardan 6,4 kişi kışın, 4,9 kişi ilkbaharda, 5,4 kişi yazın, 6,6 kişi sonbaharda tanı almış. Yani sonuç olarak benzer şekilde en sık sonbahar ve kış mevsiminde tanı almışlar (2016).

6. Sonuçlar

Bu alışmada N.E.Ü. Meram Tıp Fakóltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Endokrinoloji Bilimdalı'nda tip 1 diyabet tanısı konulmuş olan ve kayıtlarına ulaşılabıliren 99 hasta, epidemiyolojik özellikleri açısından incelendi. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1.Tanı yaşı açısından hastalar değerlendirildiğinde ortalama tanı yaşı $8,3 \pm 4,12$ yıl bulundu.

2.Tanı yaşı dağılımı araştırıldığında en fazla 3-6 yaş grubunda tip 1 diyabet tanılı hasta olduğu saptandı.

3.Tüm vakalar incelendiğinde kız/erkek oranı 1,06 (51/48) idi. Literatür araştırıldığında benzer şekilde cinsiyete göre hastalığın görölme sıklığı açısından farklılık saptanmadı.

4. Hastaların tanı aldığı mevsim araştırıldığında en fazla sonbahar (%35,4) ayında olduğu bulundu. Diğer alışmalar incelendiğinde genel olarak en sık kış mevsiminde tanı aldıkları bulunmuş.

5.Hastaların %51,1'inde asıl geliş şikayetinin poliüri olduğu saptandı. Sonrasında ikinci olarak %11,1 kişiyle dış merkezde tespit edilmiş hiperglisemi başvuru sebebi olduğu bulunmuştur.

6.Hastalar ilk gelişlerinde idrar ve kan gazı sonuçlarına göre değerlendirildiğinde %44,7'sinde diabetik ketoasidoz tablosu ile başvurmuş olduğu, %28,2'sinin ketoz, %25,9'unun hiperglisemi ile başvurduğu saptandı.

7. D vitamini düzeyleri araştırıldığında %26,1'inde şiddetli eksiklik saptandı.

8. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %25,3'ünde diyabete eşlik eden ek hastalıklar saptandı. Tüm hastalar arasında en sık eşlik eden hastalıklar olarak %5,1'inde Hashimoto, %5,1'inde öliak hastalığı bulundu.

9. Poliklinik takip kayıtlarında semptom sürelerine ulaşılabilen hastalardan en yüksek oranla %31,1'inin şikayetlerinin 7-14 gün arası devam etmiş olduğu saptandı. Toplamda %72'sinin semptom süresi <28 gün idi.

10. Vakaların akrabalık oranı %13,1 idi.

11.Tanı esnasındaki diyabet otoantikörlerine ulaşılabilen hastaların %37,1'inde tüm antikörler negatif çıktı. Adacık antikör pozitifliği %38,3; glutamikasit dekarboksilaz pozitifliği %45,5; insülin otoantikör pozitifliği %35,3 idi. 30 kişi ile en fazla karşılaşılan otoantikör pozitifliği glutamikasit dekarboksilaz idi.

12.Tanı esnasındaki diyabet otoantikör pozitiflik sayısı değerlendirildiğinde %35,5'inde tek antikör pozitifliği, %11,3 ünde iki antikör pozitifliği, %16,1'inde üç antikör pozitifliği saptandı.

13.Hastalar elektrolit bozuklukları açısından değerlendirildiğinde %25,5'inde hiponatremi, %16,5'inde hipopotasemi, %18,5'inde hipomagnezemi tespit edildi.

14. Vasküler komplikasyonlar araştırıldığında %8,1'inde nefropati, %6,1'inde nöropati, %1'inde retinopati saptandı.

15. Poliklinik takiplerinde 24 saatlik idrar incelemesinde herhangi bir dönemde mikroalbuminüri tespit edilen hasta yüzdesi %16,7 bulundu.

6. KAYNAKLAR

- Aaltonen J, Björnsdóttir P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 1994;8:83–87.
- Abacı A., Böber E., Büyükgebiz A. Type 1 diabet. *Güncel Pediatri*, 2004. 5:1-10
- Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829–1836.
- Akyürek N, Atabek ME, Ekliöglü BS. Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Hastaların Uzun Dönem İzlemi. *Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2015; 4: 243-247
- Alemzadeh R., Ali O. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Stanton BF . *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. WB Saunders, Philadelphia; 2011: 1968-1997.
- Atabek ME, Akyürek N, Ekliöglü BS. Frequency of vaginal candida colonization and relationship between metabolic parameters in children with type 1 diabetes mellitus. *JPediatr Adolesc Gynecol* 2013 Oct;26(5):257-60.
- Atkinson, M.A. and G.S.Eisenbarth, Type 1 diabetes : New perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358(9277): 221-9
- Aydın H., Andıran N, Buluş D, Yağlı E. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastaların Klinik, Laboratuvar, Sosyokültürel ve Demografik Özellikleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2016; 10; 2
- Baker P, Fain P, Kahles H et al. Genetic determinants of 21-hydroxylase autoantibodies amongst patients of the type 1 diabetes Genetics Consortium. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1573–E1578.
- Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi, Basha B, Abraham A, Guiter G, Mian M. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetologica* 2009;46:183

Bodansky H.J., Staines A., Stephenson C., Haigh D, Cartwright R, Evidence for an Environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BJM* 1992;18:1020-2.

Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004. 27: 1294–1298.

Demirbilek H., Özbek M.N., Baran R.T. Incidence type 1 diabetes mellitus in turkish children from southeastern region of country: A regional report : *Journal of Clinical Research of Pediatric Endocrinology*, 2013. 5 (2):98-103

Demir F, Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R, Baş F, et al. Epidemiologic features of type 1 diabetic patients between 0 and 18 years of age in İstanbul city. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:49-56.

Didem Ardıçlı. Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda iki farklı zaman aralığındaki epidemiyolojik özelliklerin karşılaştırılması. Tıpta uzmanlık tezi 2012 Ankara.

Duffin AC, Donaghue KC, Potter M, McInnes A, Chan AK, King J, et al. Limited joint mobility in the hands and feet of adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 1999; 16:125–130.

De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 236–241.

Denzer C, Karges B, N'ake A et al. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 601–608.

De Silva BD, Schofield OM, Walker JD. The prevalence of necrobiosis lipoidica diabetorum in children with type 1 diabetes. *Br.J. Dermatol.* 1999;141: 593–594.

Ercan O. Diabetes Mellitus. In Erkan T, Kutlu T, Satar M, Ünüvar E. , *Pediatrinin Esasları*, 2016 bölüm 18,6 : 945-52

Elkina S, Popova V, Petrova C, Botsova V. Frequency and Etiological Distribution of Genital Infections in Children with Type 1 Diabetes. *Scripta Scientifica Medica*, vol. 46, No 3, 2014, pp. 29-32

Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Pathophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004;411-26.

Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr* 2011; 158: 589–93.e2.

Frid A, Hirsch L, Gaspar R et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2010; 36 (Suppl. 2): S3–S18.

Foo V, Quah J, Cheung G, Tan NC, Lin MZ, Chan CM, Lamoureux E, Wong TY, Tan G, Sabanayagam C. HbA1c, Systolic blood pressure Variability and diabetic retinopathy in Asian type 2 diabetes. *J Diabetes* 2016 Apr 4.

Günöz H., Hatun Ş., Arslanoğlu İ., Saka H. N. Çocuklarda diabetes mellitus. İn: Hasanoğlu E., Düşünsel R., Bideci A. *Türk milli pediatri derneği temel pediatri* 2010;16:p:1172

Gale E.A. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*, 2002. 51(12): p. 3353-61

Glastras S.J., Craig M.E., Verge C.F, Chan A.K., Cusumano J.M., Donaghue K.C. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*, 2005. 28: 2170–2175.

Haller M.J., Atkinson M.A., and Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*, 2005. 52(6): 1553-78.

Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 207–210.

- Hamalainen A.M. and Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes *Curr diab rep* 2002-2(4):347-53
- Hanna W, Friesen D, Bombardier C, Gladman D, Hanna A. Pathologic features of diabetic thick skin. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 16: 546–553.
- Hauer H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 106–110.
- Henry S. Kahn, Timothy M. Morgan, L. Douglas Case, Dabelea d., MD, Mayer-Davis E.J., Lawrence J. M., S, Marcovina S. M., Imperatore G. Association of type 1 diabetes with month of birth among Us youth. *Diabetes Care*, 2009. 32(11):2010–2015
- Hyppönen E1, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin d and risk of type 1 diabetes a birth cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):p1500-3.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160.
- Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH, Garzarella L, Pollock BH. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976–78 and 1998. *J Pediatr.* 2001; 138:33–37
- International Diabetes F. *IDF Diabetes Atlas*. 6th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes F, 2013.
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents.. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 4–17
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 47–64

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 65–76

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 86–101

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. 3ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 115–134

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 154–179

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 257–269

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 270–278

Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. *Turk J Pediatr* 1994; 36:191-5.

Karvonen, M., et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (Diamond) Project Group. Diabetes Care*, 2000.23(10):p1516-26

Kelly M.A., Mijovic C.H., Barott A.H. Genetics of type 1 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2001. 15(3): 279-91.

King M.L. , et al. , coxsackie-b virus specific IGM responses in children with insulin dependent diabetes mellitus

King ML, Shaikh A, Bidwell D, Voller A, Banatvala JE (1983) Coxsackie-B - virus-specific IgM responses in children with insulin - dependent (juvenile-onset; type I) diabetes mellitus. *Lancet* 1983; 1 (8339):1397 - 1399.

Korcan D., Büyükinan M., Dizdärer C., Şimşek D. G., Özen S., Asar G., Can Ş., Altıncık A, Özhan B., Ersoy B., Böber E., Darcan Ş. Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Tanıda Diyabetik Ketoasidoz Sıklığı ve İlişkili Faktörler. *The Journal of Current Pediatrics* 2010;8:52-55

Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005; 90: 411–414.

Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 634.

Kurien M, Leeds JS, Hopper AD et al. Serological testing for coeliac disease in type 1 diabetes mellitus: is immunoglobulin A level measurement necessary *Diabet Med*, 2013. 30:p 840–845.

Larkin ME, Lorenzi GM, Bayless M, Cleary PA, Barnie A, Golden E. Evolution of the study coordinator role: The 28-year experience in diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC). *Clin Trials* 2012; 9:418-25.

Lamb M.M., Yin X, Zerbe GO et al. Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia* 2009; 52: 2064–2071.

Levy-Marchal C, Patterson CC, Gren A. EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: The EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B75-80.

Lorenzen T., Pociot F., Stilgren L., Kristiansen O. P., Johannesen J., Olsen P.B., Walmar A., Larsen A., Albrechtsen N.C., Eskildsen P.C., Andersen O.O., Nerup J. and the Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. Predictors of IDDM

recurrence risk in offspring of Danish IDDM patients. *Diabetologia*, (1998). 41: 666-673

Liu E. and GS Eisenbarth. Type 1a diabetes mellitus- associated autoimmunity endocrinal metab clin North am 2002.31(2)

Marsh M.N., Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1995. 9:p 273-293.

Majeed A.A.S, Hassan M.K. Risk Factors for Type 1 Diabetes Mellitus among Children and Adolescents in Basrah. *Oman Medical Journal*, 2011; 26 (3): p.189-195.

Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Müller-Korbsch M, Holl RW
Prevalence and comorbidities of double Diabetes. German BMBF Competence Network Diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;119:48-56

Mohn A, Cerruto M, Iafusco D et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001. 32: 37-40.

Mothes T. Deamidated gliadin peptides as targets for celiac disease-specific antibodies. *Adv Clin Chem* 2007; 44: 35-63.

MurchS, JenkinsH, AuthMet al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child*, 2013. 98:p 806-811.

Parslow R. C. , Law G. R. , Staines A., Williams R., Bodansky.H.J. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire , Northern England is associated with nitrate in drinking water an ecological analysis. *Diabetologia* 1997; 40:550-556

Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E., Gren A. Soltesz G. : incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20 multicenter prospective registration study. *Lancet* 2009. 373(9680):2027-2033

- Peterson P, Salmi H, Hyöty H et al. Steroid 21-hydroxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 37–42.
- P.Cinaz, F., Darendeli, A.Akıncı, B.Özkan, B.N.Dündar, A.Abacı, Akçay T., Kandemir N.,Vurallı D, Hatun Ş. *Çocuk Endokrinolojisi* 2014: 399-452,517-23
- Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med* 2012; 29: e286–e289.
- Reid SD, Ladizinski B, Lee K, Baibergenova A, Alavi A. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology,diagnosis,andtreatmentoptions.*JAmAcad Dermatol* 2013; 69: 783–791.
- Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*, 3.baskı, 2002 19(7):1306-1327.
- Saka H.N., Diabetes Mellitus.In:Günöz H,Öcal G,Yordam N., Kurtoğlu S.*Pediatric Endokrinoloji. 1. Baskı Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara : K alkan Matbacılık ;2003: p 415-55*
- Salgin B., Meissner T, Beyer P, Haberland, Borkenstein M, Fussenegger J, Brand U, Hauffa BP, Hungele A, Holl RW.Lipoatrophy is associated with an increased risk of Hashimoto's Thyroiditis, and Coeliac Disease in female patients with type 1 diabetes.2013;79:368-372
- Sawatkar GU, Kanwar AJ, Dogra S, Bhadada SK, Dayal D. Spectrum of cutaneous manifestations of type 1 diabetes mellitus in 500 south Asian patients. *Br J Dermatol* 2014; doi: 10.1111/bjd.13077. Apr 28. [Epub ahead of print].
- Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *DiabetMed* 2014; 31: 126–135.
- Silverstein JH, Gordon G, Pollock BH, Rosenbloom AL. Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. *J. Pediatr.* 1998; 132: 944–947.

- Soltesz G., C.C. Patterson, and G. Dahlquist, Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*, 2007. 8 Suppl 6: 6-14.
- Son MK, Yoo HY, Kwak BO, Park HW, Kim KS, Chung S, Chae HW, Kim HS, Kim DH. Regression and progression of microalbuminuria in adolescents with childhood onset diabetes mellitus: 2015 Mar;20(1):13-20.
- Skordis N., Efstathiou E., Kyriakides Savvidou A., Savva S. C., Phylactou L.A., Shammam C, Neocleous V. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Cyprus: rising incidence at the dawn of the 21st century. *Hormones* 2012. 11(1):86-93
- Spaans EA, Van Dijk PR, Groenier KH, Brand PL, Reuser MH, Bilo HJ, Kleefstra N. Seasonality of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in the Netherlands (Young Dudes-2). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Jun 1;29(6):657-61.
- Elkina S, Popova V, Petrova C, Botsova V. Frequency And Etiological Distribution Of Genital Infections In Children With Type 1 Diabetes. *Scripta Scientifica Medica*, vol. 46, No 3, 2014, pp. 29-32
- Stene L.C., Magnus P., Lie R.T., Søvik O., Joner G. and The Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001;322(7291):889-92.
- Szypowska A, Ramotowska A, Grzechnik-Gryziak M, Szypowski W, Pasierb A, Piechowiak K. High Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: 2016:9582793
- Warncke K., Frohlich-Reiterer E.E., Thon A., Hofer S.E., Wiemann D., Holl RW. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33: 2010–2012.
- Winter P. And 1.6.colditz, immunological responses of lactating oxine udder following experimental challenge with *Staphylococcus epidermidis* vef immunol immunopathol 2002.89(1-2) p57-65

Vurallı D., Kandemir N Çocuk ve Adolesanlarda Diabetes Mellitus. In:P.Cinaz, F.Darendeli, A.Akıncı, B.Özkan, B.N.Dündar, A.Abacı, T.Akçay.Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği, Çocuk Endokrinolojisi,2014: 399-452

Triolo TM, Baschal EE, Armstrong TK et al. Homozygosity of the polymorphism MICA5.1 identifies extreme risk of progression to overt adrenal insufficiency among 21-hydroxylase antibody-positive patients with type1 diabetes. JClinEndocrinolMetab 2009; 94: 4517–4523.

Yaşar C, F.Darendeli, A.Akıncı, B.Özkan, B.N.Dündar, A.Abacı, T.Akçay:Çocuk Endokrinolojisi,Hipokalsemi,Hiperkalsemi,Dvitamin eksikliği, Bölüm 18,2 :2014: 540-541

Zahra Razavi, Arezo Karimpourian, Leila Moradi Aramian, Hassan Bazmamoun. Demographic Characteristics of Type 1 Diabetic Children and Adolescents in Hamadan, Iran; 2015: Vol 15, No 3

Zambrana-Calví GD, Palomo-Atance E, Gourdet ME¹, León-Martín A, Ballester- Herrera MJ¹, Giralt-Muiña P¹. Lipid changes and their relationship with vitamin D levels in children under 18 years with type 1 diabetes; 2016 Mar: 63(3):126-31.