

T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI ALAN TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA TİROİD  
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. TALHA ÜSTÜNTAŞ**

UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2024**



T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI ALAN TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA TİROİD  
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. TALHA ÜSTÜNTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. MEHMET EMRE ATABEK**

**KONYA, 2024**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince kendi alanında yetkin çocuk hekimleri yetiştirmek gayesi ve üzerimdeki emeklerinden dolayı Anabilim Dalı Başkanımız kıymetli hocam Prof. Dr. Hüseyin Çaksen' e

Tez yazım süresi boyunca çok kıymetli mentörlüğü ve bilimsel alandaki yol göstericiliğiyle değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Emre Atabek' e

Bilgi, birikim ve tecrübeleriyle akademik hayatımıza ışık tutan kalbi hekim yetiştirmek için çarpan başta Doç. Dr. Özge Metin Akcan, Doç. Dr. Aylin Yücel, Doç. Dr. Ahmet Osman Kılıç ve Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Akkuş olmak üzere tüm hocalarım,

Üçü başasistanlık ile geçen dört yılın sonunda beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum başta başasistanlık ekibindeki arkadaşlarım olmak üzere geleceğin çocuk hekimleri saygıdeğer asistan arkadaşlarıma,

Tez yazımına katkıları ve akademik hayatımın her anında desteğini hissettiğim Mustafa Gençeli ağabeyime,

Kıymetli destekleriyle ortaya çıkan her akademik çalışmanın arkasındaki güç Kabalak ve Üstüntaş ailelerine,

Ve tabi ki yazılan her kelimedede, söylenen her cümlede en az benim kadar pay sahibi olan, akademik hayatta geçirilen her dakikanın gerçek sahibi destekçim, kıymetli eşim Bilgehan Üstüntaş'a, 1 yaşından beri çocuk doktoru olma hayali kuran oğlum Eymen Aras'a ve biricik kızım Beril'e

Sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Talha ÜSTÜNTAŞ

Mayıs, 2024

## ÖZET

### YENİ TANI ALAN TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA TİROİD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. TALHA ÜSTÜNTAŞ

UZMANLIK TEZİ, 2024

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) hastalığı çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığıdır ve tanı sürecinden uzun dönem takibine dek multidisipliner kliniklerce izlenmelidir. Bizler bu çalışmada yeni tanı alan T1DM hastalarının tanı anındaki klinik ve laboratuvar tetkiklerini inceleyerek temelde tanı anındaki tiroid disfonksiyonu sıklığını ve bunların periyodik izlem sonuçlarını değerlendirmeyi ve tıp literatürüne katkı sunmayı amaçladık.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniğinde Ocak 2008 ve Aralık 2023 tarihleri arasında yeni tanı alan ve takip edilen T1DM'lu hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı yaşı, tanı anındaki klinik sınıflaması, rutin laboratuvar tetkikleri ve tiroid fonksiyonları incelendi. İstatiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı ve  $p<0,05$  olması anlamlı kabul edildi. Çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi 02.02.2024 tarihli ve 2024/4775 numaralı kararı doğrultusunda etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya %54,8'i erkek, %45,2'si kız olan 208 T1DM hastası dahil edildi. Hastaların %49,5'i (n=103) diyabetik ketoasidoz, %50,5'i (n=105) ketotik hiperglisemi

kliniğine sahipti. Tüm hastaların tanı anında %69,2'si ötiroid hasta, %24,5'i ötiroid hasta sendromu, %5,8'i kompanse hipotiroidi, %0,5'i primer hipotiroidi idi. Tüm hastaların 2. başvurusunda %85,6'sı ötiroid hasta, %8,7'si ötiroid hasta sendromu, %5,3'ü kompanse hipotiroidi, %0,5'i primer hipotiroidiydi. Kontrole gelen 165 hastanın 3. başvurusunda ise %95,2'si ötiroid hasta, %4,2'si kompanse hipotiroidi, %0,6'sı primer hipotiroidi olarak saptandı. Tüm hastalarda tanı anında ötiroid hasta sendromu olarak değerlendirilenlerin %76,5'i ikinci başvuruda ötiroid hastaydı. Tüm hastalarda birinci ve ikinci başvurudaki hastaların dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ).

Diyabetik ketoasidoz hastalarında tanı anında ötiroid hasta sendromu olan hastaların %76,2'si ikinci başvuruda ötiroid hasta olarak saptandı. Diyabetik ketoasidoz hastalarında birinci ve ikinci başvurudaki hastaların dağılımı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ). Ketotik hiperglisemi hastalarının ise birinci ve ikinci başvurudaki tanılarının dağılımı benzerdi ( $p=0,126$ ).

Yeni tanı alan T1DM hastalarında tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için anamnezde tiroid hastalığı hikayesi ya da fizik muayenede tiroid hastalığını düşündüren bulguları olanlar dışındakilerde klinik stabilleşme süresi olan 1-2 hafta içinde tetkik yapılmasını öneriyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** pediatri, hipotiroidi, ketoasidoz, hiperglisemi, endokrin

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF THYROID FUNCTIONS IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 1 DIABETES MELLITUS**

**DR. TALHA ÜSTÜNTAŞ**

**MEDICAL DISSERTATION, 2024**

A chronic autoimmune disease that disrupts insulin production, Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is prevalent in children whose management requires a multidisciplinary clinical approach from initial diagnosis through long-term care. The study explores the incidence of thyroid dysfunction in newly diagnosed T1DM patients. We analyzed clinical and laboratory data at the time of diagnosis and throughout follow-up assessments to gain insights that may advance medical understanding of this comorbidity.

The study used a retrospective chart review to evaluate the medical records of T1DM patients receiving diagnoses and respective therapies at the Pediatric Endocrinology Clinic of the Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine (2008-2023). Data analysis involved age at diagnosis, clinical classification at presentation, routine laboratory results, and thyroid function assessments. Statistical analyses employed the SPSS 22.0 software package, applying a significance threshold of  $p < 0.05$ . The study strictly adhered

to relevant ethical guidelines and obtained a written approval from the Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine ethics committee (02.02.2024, approval no. 2024/4775).

This study analyzed 208 patients with T1DM (54.8% male, 45.2% female). Upon initial presentation, 49.5% exhibited diabetic ketoacidosis (DKA), while 50.5% presented with ketotic hyperglycemia. Thyroid function assessment at admission yielded the following results: 69.2% euthyroid, 24.5% euthyroid sick syndrome, 5.8% compensated hypothyroidism, and 0.5% primary hypothyroidism. The second follow-up assessment showed 85.6% euthyroid, 8.7% euthyroid sick syndrome, 5.3% compensated hypothyroidism, and 0.5% primary hypothyroidism. 95.2% of the 165 patients reassessed at the third follow-up were euthyroid, with 4.2% exhibiting compensated hypothyroidism and 0.6% primary hypothyroidism. Analyses demonstrated that 76.5% of patients initially diagnosed with euthyroid sick syndrome were euthyroid upon the second follow-up. This difference in distribution between the first and second assessments was statistically significant ( $p < 0.001$ ). A similar pattern was observed in patients presenting with DKA, where 76.2% of those initially classified as euthyroid sick syndrome transitioned to euthyroid at the second follow-up ( $p = 0.001$ ).

We recommend that thyroid function tests be performed within one or two weeks of stabilization for newly diagnosed T1DM patients, except for those with a history of thyroid disease or physical examination findings suggestive of thyroid dysfunction.

**Keywords:** pediatrics, hypothyroidism, ketoacidosis, hyperglycemia, endocrine

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar .....	x
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Diyabetes Mellitus .....	3
2.2 Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	5
2.2.1 Epidemiyoloji .....	5
2.2.2 Risk Faktörleri ve Etiyoloji.....	7
2.2.3 Patogenez .....	8
2.2.4 Klinik.....	9
2.2.5 Tanı Kriterleri .....	10
2.2.6 Tedavi ve Eğitim Programları.....	11
2.2.7 Komplikasyonlar.....	16
2.2.8 Tip 1 Diyabetes Mellitus Yönetiminde Yenilikler.....	17
2.2.9 Tip 1 Diyabetes Mellitus İlişkili Otoimmün Hastalıklar .....	17
2.3 Tip 1 Diyabetes Mellitus ve Tiroid Hastalıkları.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1 Biyokimyasal analiz metotları .....	21

<b>3.2 Verilerin İstatistiksel Analizi .....</b>	<b>21</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>22</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>33</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>38</b>
<b>7. ÖNERİLER.....</b>	<b>40</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>41</b>

## TABLÖLAR

### Sayfa No

<b>Tablo 2. 1</b> Diyabetes mellitus etiyojik sınıflaması.....	4
<b>Tablo 4. 1</b> Hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri.....	22
<b>Tablo 4. 2</b> Hastaların tanı anı, 2. ve 3. başvurularındaki tiroid fonksiyon test sonuçları....	23
<b>Tablo 4. 3</b> Hastaların tanı anı, 2. ve 3. başvurularındaki tiroid antikor sonuçları.....	23
<b>Tablo 4. 4</b> Diyabetik ketoasidoz ve ketotik hiperglisemi kliniği olan hastaların cinsiyet ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	24
<b>Tablo 4. 5</b> Tüm hastaların tanı anı, 2. ve 3. başvurularındaki tanıların dağılımı.....	25
<b>Tablo 4. 6</b> Diyabetik ketoasidoz hastalarının tanı anı, 2. ve 3. başvurularındaki tanıların dağılımı.....	25
<b>Tablo 4. 7</b> Ketotik hiperglisemi hastalarının tanı anı, 2. ve 3. başvurularındaki tanıların dağılımı.....	26
<b>Tablo 4. 8</b> Birinci ve ikinci başvuruda ötiroid ve ötiroid hasta sendromlu hastaların dağılımının karşılaştırılması.....	26
<b>Tablo 4. 9</b> Hastaların TSH ve T4 değerlerinin zamana göre değişimi.....	27
<b>Tablo 4. 10</b> Diyabetik ketoasidoz ve ketotik hiperglisemi hastalarının tanı anı başvurularındaki tiroid fonksiyon test sonuçlarının diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisi.....	28
<b>Tablo 4. 11</b> TSH ve T4 değişiminin hastalık grubuna göre değişimi.....	29

## ŞEKİLLER

### Sayfa No

Şekil 2. 1 Yaşlara göre prevelans dağılımı (Lawrence ve ark., 2021).....	6
Şekil 4. 1 Zamana ve hasta grubuna göre TSH (ng/dL) değişimi .....	29
Şekil 4. 2 Zamana ve hasta grubuna göre T4 (mU/L) değişimi .....	30
Şekil 4. 3 DKA ile başvuran ve tanı anında ÖHS olarak değerlendirilen hastaların kontrol günü ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	31
Şekil 4. 4 Ketotik hiperglisemi ile başvuran ve tanı anında ÖHS olarak değerlendirilen hastaların kontrol günü ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	32

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- ADA:** American Diabetes Association
- AID:** Otomatik İnsülin Dağıtımı
- aTPO:** Antitiroid Peroksidaz
- CCR:** Kemokin Reseptörü Tip 5
- COVID-19:** Yeni Koronavirüs Hastalığı
- DKA:** Diyabetik Ketoasidoz
- DM:** Diyabetes Mellitus
- GAD-65:** Glutamik Asit Dekarboksilaz
- GS1:** Glutamin Sentaz 1
- HbA1c:** Glikohemoglobin
- HLA:** İnsan Lökosit Antijeni
- IA2:** Tirozin Fosfataz 40K Fragmanı
- ICA:** Adacık Hücresi Otoantikorları
- IL18RAP:** İnterlökin 18 Reseptör Yardımcı Proteini
- JDFR:** Juvenile Diabetes Research Foundation
- KH:** Kompanse Hipotiroidi
- MHC:** Ana Doku Uyumluluk Kompleksi
- ÖH:** Ötiroid Hasta
- ÖHS:** Ötiroid Hasta Sendromu
- PH:** Primer Hipotiroidi
- PTPN2:** Protein Tirozin Fosfataz Reseptör Olmayan Tip 23
- SGOT:** Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
- SGPT:** Serum glutamik piruvik transaminaz
- SH2B3:** Lenfosit Adaptör Proteini 3
- SPSS:** Statistical Package for Social Sciences
- T1DM:** Tip 1 Diyabetes Mellitus
- T3:** Triyodotironin
- T4:** Tiroksin
- TAGAP:** T Hücresi Aktivasyonu Rho GTPaz Aktive Edici Protein
- TGAB:** Antitrogllobulin Antikor

**TMAB:** Antimikrozomal Antikor

**TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon

**tTG:** Doku Transglutaminaz

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**ZnT8:** İnsülin ve Çinko Transporter 8

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) çeşitli dokuların insülin etkilerine duyarlılıklarının veya dirençlerinin bozulması ve insülin sekresyonunun mutlak ya da göreceli eksikliği ile karakterize karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması üzerinde etkili bir sendromdur. Normal vücut fonksiyonlarının sağlanması için insülin duyarlılığından bağımsız olarak gerekli olan insülinin mutlak eksikliği ise Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) olarak isimlendirilebilir (American Diabetes Association, 2018).

T1DM görülme sıklığı bölgesel olarak farklılık gösterse de ülkemize yakın veriler 100.000'de 20 gibi bir sıklığı göstermektedir (Divers ve ark., 2020). Hastaların tanı yaşında ise dört ile altı yaş arasında birinci pik, 10-14 yaş aralığında erken ergenlik döneminde ise ikinci pik gözlenmektedir (Felner ve ark., 2005). Genel olarak T1DM tanısı alan hastaların yarısının 10 yaşından küçük olduğu söylenebilir (Dabelea ve ark., 2007).

Yukarıda bahsedildiği gibi tanı yaşının sıklıkla çocuk yaş grubunda olması ve hastalığın sıklıkla akut bir tablo ile başvuruya neden olması T1DM'u çocuk hekimleri tarafından ilgi duyulan ve araştırmaya değer bir konuma getirmiştir. Başvuran hastalar sıklıkla hiperglisemi, poliüri, polidipsi ve ketonemi ile beraber kilo kaybı ile başvurmaktadır. İkinci sıklıkta ve daha acil olarak ise asidoz, hiperglisemi ve ketonemi/ketonüri ile gözlenen diyabetik ketoasidoz (DKA) kliniği görülür. Bunlara en az sıklıkta olmak kaydıyla asemptomatik başvuran hastalar eşlik eder. Özellikle ilk iki başvuru şeklinde ilk olarak hastanın klinik bozulmasına yol açan ve ciddi komplikasyonlara da neden olabilen hiperglisemi, ketonemi ve asidoz tedavi edilir (Juvenile Diabetes Research Foundation, 2015).

T1DM tedavisi hem hasta hem de sağlık profesyonelleri için oldukça zor ve zahmetlidir. Hastanın tedavisi uzun yıllar boyunca devam etmeli ve oldukça yakın takipte tutulmalıdır. Bu hastalar tanı aldıkları ilk dönemde dehidratasyon ve asidoz nedenli beyin hasarı, bilişsel bozukluk, damarsal girişimler nedeniyle venöz tromboz, pankreatik enzim yükseklikleri, akut böbrek hasarı ve kardiyak, pulmoner, multisistemik birçok komplikasyonla karşı karşıya kalmaktadır. Bu süreçte akut dönem tamamlandıktan sonra ise T1DM hastalığına eşlik eden diğer klinik durumlar açısından dikkatli olunmalıdır (Juvenile Diabetes Research Foundation, 2015).

T1DM'li çocuk ve ergenler özellikle tiroid ve barsak hastalıkları olmak üzere otoimmün hastalıkların gelişimi açısından normal popülasyona göre artmış risk altındadır.

Çocuk ve ergen yaş grubundaki T1DM hastalarının yaklaşık %25'inde birden fazla organa ait otoantikora rastlanmaktadır (Kozhakhmetova ve ark., 2018).

Otoimmün hastalıkların T1DM ile ilişkisinde tiroid hastalıkları, tiroid hastalıkları mevzu bahis olduğunda ise kronik lenfositik tiroidit başta gelmektedir. T1DM tanılı hastaların hayatı boyunca %20 oranında karşılaştığı bu klinik durum nadiren klinik hipotiroidiye neden olsa da hastalık tanısı ile tiroidit tanısı arası ortalama 5 yıl bulunmaktadır. Bu nedenle hastalık takibinde tiroid bezi muayenesi, serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve tiroid otoantikörlerinin tetkik edilmesi tanıyı erken dönemde koymayı sağlayarak hastaların en az şekilde etkilenmesini sağlayacaktır (American Diabetes Association, 2022).

Tarama programı sonrası hastalar üç temel kliniğe ayrılır. Yüksek TSH ve düşük tiroksin (T4) ile seyreden hipotiroidi, yüksek TSH düzeyi ve normal T4 değeri ile prezente olan subklinik hipotiroidi ve son olarak yüksek T4 düzeyi ile baskılanmış düşük TSH düzeyi ile ortaya çıkan hipertiroidi temel klinik tablolarıdır. Bu tablolar ile karşılaşıldığında ileri incelemeler yapılmalı ve gerekiyorsa bir an önce tedavi başlanmalıdır. Bundan dolayıdır ki T1DM hastalarında şeker regülasyonu ve insülin dozlaması kadar eşlik eden hastalıkların kontrol muayeneler ile sorgulanması da önem arz etmektedir (Joseph ve ark., 2011).

T1DM tanılı hastalarda tiroid hastalıklarının değerlendirmesi mümkünse akut dönem sonrasına bırakılmalıdır. Çünkü hastalığın en başında DKA veya hiperglisemi kliniği ile başvuran hastalarda TSH ve T4 değerlerinin güvenilirliği düşmekte ve yanlış pozitiflik vererek kafa karıştırmaktadır (Joseph ve ark., 2011).

Bu çalışmamızda da Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği tarafından yeni tanı alan T1DM tanılı hastalarda tanı anındaki tiroid disfonksiyonu sıklığını ve bunların periyodik izlem sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Diyabetes Mellitus

DM tanımı, temelde hiperglisemi ile karakterize anormal karbonhidrat metabolizmasını gösterir. Burada temel patoloji insülin etkisine karşı değişken şiddetlerde periferik direnç ve yine insülinin üretilmesi ile ilgili görece veya mutlak eksiklikten kaynaklanmaktadır. Her ne kadar temelde karbonhidrat metabolizmasından bahsedilse de protein ve yağ metabolizması da bu durumda etkilenir. DM tanısı, sınıflandırması, tedavi yönetimi gibi birçok alt başlıkta araştırma ve klinik uygulamalar doğrultusunda güncellemeler sık sık yapılmaktadır (Sacks ve ark., 2023).

DM farklı hastalarda farklı kliniklerle prezente olmaktadır. Burada insülin üretimindeki bozulma ve doku üzerindeki etkinin şiddeti öncelikle açlık ve tokluk glukozundaki değişimi sonrasında da klinik belirtilerin ciddiyetini tanımlar. Protein ve yağ metabolizmasındaki değişiklikler glukozun aksine anlık değil daha geniş zaman diliminde gerçekleşir ve dolayısıyla daha geniş aralıklarla takip edilir. Fakat komplikasyon gelişiminde de adı geçen durumların etkisi oldukça fazladır. Kontrol altına alınamayan metabolik değişimler retinopati, nefropati, nöropati, periferik arter ve makrovasküler olumsuz etkilerle yaşam kalitesini düşürmekte daha da ciddi olarak mortalite yaşını etkilemektedir (Pambianco ve ark., 2006).

Diyabetes mellitus geniş hastalık grubu ve farklı antitelerin bir araya gelmesi ile multisistemik heterojen bir hastalık grubudur. Dolayısıyla yetişkin ve çocuklarda DM farklılık göstermekle beraber oldukça geniş bir grubu kapsamaktadır. Diyabetes mellitus etiyolojik olarak birçok durumla ilişkili olabilir (Ize-Ludlow ve Sperling, 2005) (Tablo 2.1).

Özellikle diyabetin insidansının dünya çapında artması ve farklı klinik durumların ortaya çıkışı ile diyabet tiplerini birbirinde ayırmak oldukça zorlaşmıştır. Burada baskın birkaç kliniği tanımlamak ve ayırt etmeye ihtiyacımız bulunuyor. T1DM, tanısı konduktan sonra hızla ve mutlaka insülin tedavisine ihtiyaç duyması ile ayrılabilir. Ancak tip 2 DM tanılı hastalar da zaman içerisinde insülin üretimi sağlayan hücrelerin işlevini yitirmesi sonucunda glukoz dengesini sağlayabilmek için insüline ihtiyaç duyar. Bundan dolayı insülin kullanımı değil insülin tedavisine ne zaman ihtiyaç duyulduğu belirleyici olmalıdır. T1DM hastaları için yapılan zayıf görünümlü tanımı artık kullanılan yoğun tedaviyle geride kalmış ve T1DM hastalarında da aşırı kilo ve obezite gözlenmeye başlamıştır.

Dolayısıyla vücut kitle indeksi (VKİ) ve zayıflık da ayırım yapmak için uygun materyaller olmayacaktır (Purnell ve ark., 2003).

T1DM hastaları, tanı anında insülin üretiminin azaldığının, beta hücre harabiyetinin ve vücutta otoantikörlerin varlığının gösterilmesi ile daha kolay seçilebilir (Borg ve ark., 2001). Tanı anında T1DM olarak kabul edilen olgularda da insülin ihtiyacının azalması ve antikor pozitifliğinin gözlenmemesi halinde Tablo 2.1’de geniş haliyle yer verdiğimiz diğer etiyolojik nedenler akılda tutulmalıdır (McVean ve ark., 2023).

**Tablo 2. 1** Diyabetes mellitus etiyolojik sınıflaması (American Diabetes Association, 2024)

---

**I. Tip 1 Diyabetes Mellitus**

- a. İmmun aracılı
- b. İdiyopatik

**II. Tip 2 Diyabetes Mellitus**

- a. Tipik
- b. Atipik

**III. Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Kusurları**

- a. MODY sendromları
- b. Mitokondriyal DNA mutasyonları
- c. Wolfram sendromu-DİDMOAD (Diyabetes insipitus, DM, optik atrofi, sağırılık)
- d. Thiamin duyarlı megaloblastik anemi ilişkili iyabet

**IV. İlaç ve Kimyasal Kaynaklı**

- a. Vakor
- b. Pentamidin
- c. Nikotinic asit
- d. Glukokortikoidler
- e. Atipik antipsikotikler
- f. Diazoksit
- g. Alfa interferon
- h. Beta-adrenerjik agonistler
- 1. Tiazidler
- i. Diğer ilaçlar

**V. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları**

- a. Pankreatit
- b. Travma/pankreatektomi
- c. Kistik fibrozis ilişkili diyabet
- d. Diğerleri

**VI. İnsülin Etkisindeki Genetik Kusurlar**

- a. Tip A insülin direnci
- b. Leprikonizm
- c. Rabson-Mendenhall sendromu
- d. Lipoatrofik diyabet
- e. Diğerleri

**VII. Enfeksiyonlar**

---

- 
- a. Konjenital Rubella
  - b. Sitomegalovirüs
  - c. Hemolitik üremik sendrom

### **VIII. Endokrinopatiler**

- a. Akromegali
- b. Cushing sendromu
- c. Glukagonoma
- d. Feokromasitoma
- e. Hipertiroidizm
- f. Somatostatinoma
- g. Aldosteronoma
- h. Diğerleri

### **IX. Diyabetle İlişkili Genetik Sendromlar**

- a. Down sendromu
- b. Klinefelter sendromu
- c. Turner sendromu
- d. Wolfram sendromu
- e. Prader-Willi sendromu
- f. Diğerleri

### **X. İmmün Aracılı Yaygın Olmayan Formlar**

- a. Anti insülin reseptör antikolar
  - b. "Stiff-person" sendromu
  - c. Diğerleri
- 

Tip 2 DM olarak takip edilen hasta grubunda da ailede otoimmün hastalık varlığında, tanı yaşı 30 yaş altı olanlarda, DKA kliniği ile başvuran veya tanı anında hızlı kilo kaybı görülenlerde, VKİ <25 kg/m<sup>2</sup> olanlarda ve sülfonilüre veya metformin ile tedavi başlangıcına yeterli yanıt alınamayanlarda adacık otoantikör varlığı sorgulanmalı ve bu durum akılda tutularak belli aralıklarla tetkik edilmelidir (Florez, 2008; Udler ve ark., 2018).

## **2.2 Tip 1 Diyabetes Mellitus**

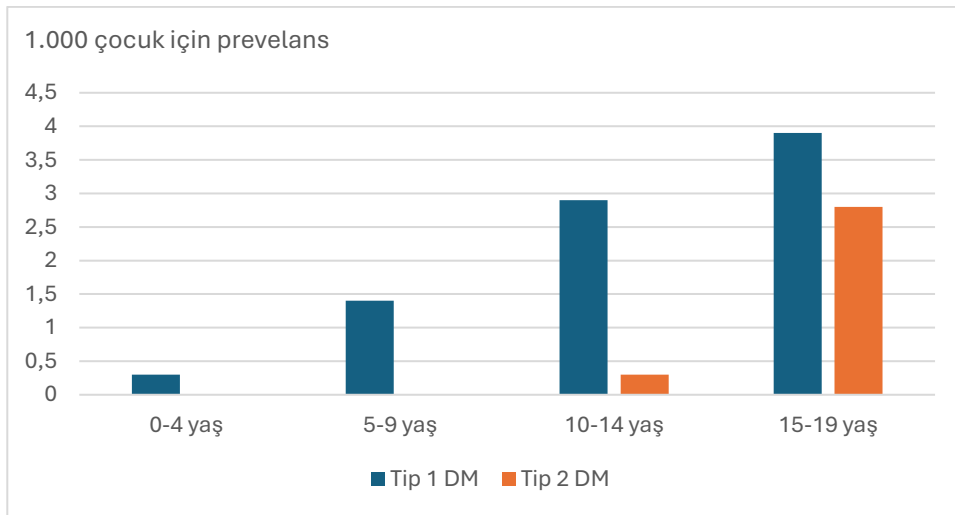
T1DM şiddetli insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize insülin bağımlı diyabet tipidir. Başlangıç çoğunlukla çocuk yaşta olsa da her 10 hastadan ikisinin yetişkin yaşlarda tanı alması "juvenil diyabet" gibi tanımların yerini T1DM'a bırakmasına neden olmuştur (Lawrence ve ark., 2021).

### **2.2.1 Epidemiyoloji**

Çocukluk çağı T1DM insidansı yaş, coğrafya, cinsiyet, aile hikayesi ve etnik kökene göre değişkenlik gösterir ve çocukluk çağının en sık karşılaşılan kronik hastalıklarında birisidir (Sun ve ark., 2022).

**Coğrafi etkenler;** Dünya genelinde bildirilen en sık T1DM vakası 100.000 çocukta ortalama 52 vaka ile Finlandiya'dadır. Irk ve etnik köken açısından geniş bir havuz olan Amerika Birleşik Devletleri'nde vaka ortalaması 22/100.000 olarak görülür. Dünya genelinde vaka insidansı gelişmiş ülkelerde yüksek, orta ve az gelişmiş ülkelerde ise daha düşüktür. Bunun nedeni gelişmemiş ülkelerde veri bildiriminin az, mortalitenin fazla oluşudur (Tuomilehto ve ark., 2020). Ülkemizde görülme sıklığı ise dünya ortalamasına yakın olarak 10/100.000 olarak görülür (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2018; Lawrence ve ark., 2021).

**Yaş ve cinsiyet;** Her dört olgudan üçü çocukluk çağında tanı alan T1DM'un ortaya çıkma yaşı iki farklı pik yapar. İlki 4-5 yaş civarındayken ikincisi erken ergenlik dönemindedir (10-12 yaş). T1DM vakalarının yarısı neredeyse 10 yaşından önce tanı almakla beraber 10 yaşından önce tip 2 DM tanısı alan hasta sayısı da çok azdır (Şekil-2.1). T1DM otoimmünite ile ilişkilendirilen bir hastalık olmasına rağmen belirgin bir cinsiyet farkı gösterilememiştir. Yalnızca 15 yaş üstü ve orta-yüksek insidans bildiren bölgelerde erkeklerin kadınlara oranla daha fazla hasta olduğunu bildiren yayınlar vardır (Ahmadov ve ark., 2018; McKenna ve ark., 2021).



**Şekil 2. 1** Yaşlara göre prevalans dağılımı (Lawrence ve ark., 2021)

**Zamansal etkenler;** Bazı çalışmalar ülkemizin de içerisinde yer aldığı Avrupa ve Orta Doğu bölgelerinde T1DM insidansının %5 oranına varacak artışlarla dünya genelinde arttığını iddia etmektedir. Bunun gerçek bir açıklaması henüz bilinmiyor. Bununla beraber

T1DM insidansının yıllık sonbahar ve kış dönemlerinde daha fazla olduğu hatta hava soğudukça insidansın arttığı da biliniyor (Gerasimidi Vazeou ve ark., 2016; Szybowska ve ark., 2019).

### 2.2.2 Risk Faktörleri ve Etiyoloji

T1DM gelişimi multifaktöriyel kabul edilir. Bunun en önemli parçaları genetik ve çevresel etmenlerdir.

**Genetik Etkenler;** T1DM tanısı alan her hastanın akrabalarında yaşamın ileri yıllarında hastalıkla karşılaşma ihtimali artar. Hiçbir yakını T1DM hastası olmayan bir çocuk binde 4 oranında riskle değerlendirilirken, bir ebeveyni T1DM olan çocukta risk yüzde 1 ile 8 arasında değerlendirilir. Her iki ebeveyni T1DM hastası olan bir çocuk %30 gibi yüksek bir risk ile karşı karşıyadır (Guo ve Tuomilehto, 2002; Joseph ve ark., 2006).

T1DM hastalığının çoklu gen polimorfizmleri ile ilişkisi biliniyor. Bununla beraber T1DM ve çölyak hastalığı için glutamin sentaz 1 (GS1), interlökin 18 reseptör yardımcı proteini (IL18RAP), kemokin reseptörü tip 5 (CCR5), T hücresi aktivasyonu Rho GTPaz aktive edici protein (TAGAP), Lenfosit adaptör proteini 3 (SH2B3), protein tirozin fosfataz reseptör olmayan tip 23 (PTPN2) gen lokuslarının ortak risk oluşturduğu gösterilmiş (Smyth ve ark., 2008). Ana doku uyumluluk kompleksindeki (MHC) ve genomun farklı yerlerindeki genler riski etkileyebilir. Ama hiçbirisi insan lökosit antijeni (HLA) alelleri kadar büyük bir etkiye sahip değildir. HLA alelleri T1DM ile güçlü ilişkiye sahiptir ve bu katkı neredeyse %50'yi bulur(Cooper ve ark., 2008).

**Çevresel Etkenler;** T1DM için çevresel etkenler de belirleyici olarak sayılmalıdır. Bunun en güncel doğrulaması Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) ile yapılmıştır. COVID-19 enfeksiyonları ile eş zamanlı olarak pediatrik hastalarda T1DM tanısında ciddi bir artış gözlenmiştir (Barrett ve ark., 2022; Kamrath ve ark., 2022). Yine aynı şekilde literatürde konjenital rubella enfeksiyonları ile T1DM ilişkisini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Ou ve ark., 2000).

Bu durumlar viral enfeksiyonlar veya diğer mikroorganizmaların doğrudan veya dolaylı olarak T1DM için hazırlayıcı olduğunu gösterir. İnfluenza, Sitomegalovirüs, rotavirüs, H1N1 ve diğer birçok virüs bu konuda suçlansa da bu konuda daha güncel ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Craig ve ark., 2013).

### 2.2.3 Patogenez

T1D patogenezinin temelini pankreas beta hücrelerinin kronik immün aracılı yıkımı oluşturur. Bu durum insülin üretimini bozarak vücudun mutlak insüline bağımlı hale gelmesine neden olur. Bu süreç için genetik olarak duyarlı kişiler adaydır ve araya giren çevresel etkenlerin süreci tetiklemesini bekler. Bu süreç asemptomatik şekilde yıllarca sürebilir (Leete ve ark., 2018; Oram ve Redondo, 2019).

Beta hücrelerinin harabiyeti otoimmün nedenlere bağlı ise Tip 1A, otoimmün olmayan nedenler harabiyete sebep olmuş ise Tip 1B olarak isimlendirilir. Tip 1A DM hastası bireylerde doğumdan itibaren süreç başlamıştır ve beta hücresi yıkımı genler, yaş ve etnik köken gibi nedenlerle farklı oranlarda gerçekleşir. Yeterli beta hücre harabiyeti gerçekleşmeden süreç tamamen asemptomatik ilerler. Bu latent dönem sona erdiğinde hasta insülin eksikliği ve hipergliseminin ortaya çıkardığı semptomlarla hastaneye başvurur (Leete ve ark., 2018; Oram ve Redondo, 2019).

Tip 1B DM ise beta hücre harabiyetinden otoimmün hadiselerin suçlanmadığı ve beta hücre yıkımının bilinen başka bir nedenle açıklanamadığı kliniklidir. ADA bu hastaları tanımlamak için "idiyopatik" terimini de kullanmaktadır. Tip1B DM otoantikor tetkikleri ile gösterilemeyen otoimmüniteyi veya beta hücre fonksiyonunun neredeyse tamamen kaybına yol açan otoimmün olmayan patofizyolojik süreci kapsayabilir (Leete ve ark., 2018; Oram ve Redondo, 2019).

Adacık hücresi otoantikorları (ICA) T1DM tanısı almış 10 hastanın sekizinde müspet sonuçlanır. Klinik şiddeti ile ICA pozitifliği açısından ilişki olmasa da antikor pozitifliği olan hastalarda harabiyet derecesi ve hızı daha fazla görülmüştür (Sabbah ve ark., 1999).

İnsülin üretimindeki azalma her zaman beta hücre harabiyetiyle orantılı olmayabilir. Genellikle tanı anındaki düşüşleri hafif yükselmeler izlese de sonrasında genel eğilim düşüş yönündedir. Özellikle tanı ve eksojen insülin kullanımı sonrasında geçici bir balayı dönemi hastaları yanılmakta ve takip sürecinde eksiklikler oluşturmaktadır (Sabbah ve ark., 1999).

## 2.2.4 Klinik

T1DM kliniği iki aşama ve alt tipleri ile incelenecektir. İlk aşama hastalığın gelişimi süresince patogenezin evrelemesi ve semptomları, ikinci aşama ise hastalık semptomatik olduktan sonra farklı şiddetteki klinik sunumudur (Besser ve ark., 2022).

T1DM temelde 4 farklı aşama ile karakterizedir. Normalde genetik riske sahip bireyler immün aktivasyon yaşarlar. Ve sonrasında patofizyoloji 4 evrede işlenir (Besser ve ark., 2022).

**Evre 1:** Otoimmünite mevcut ICA+, normal kan şekeri; semptom yok

**Evre 2:** Otoimmünite mevcut ICA+, bozulmuş glukoz toleransı; semptom yok

**Evre 3:** Otoimmünite beta hücre harabiyetine neden olmuş; semptomatik/aseptomatik

**Evre 4:** Yerleşmiş/uzun zamandır T1DM

İki adacık otoantikör pozitifliği sonrasında klinik olarak presemptomatik bir dönem seyrederek. İlk iki evrede hastalık her bireyde tespit edilemeyebilir ve bu dönemin süresi her hasta için farklılık gösterir. Hastalar sıklıkla tanıyı semptomatik başvuru ile evre 3-4'te alır. Fakat bu grup dışında yer alan ve semptomsuz tanı alan küçük bir grupta yer alır (Roche ve ark., 2005).

T1DM klinik prezantasyonu da üçe ayrılabilir (Roche ve ark., 2005).

**Semptomsuz insidental tanı:** Bu grup hastalar klinik prezantasyonu oransal olarak en düşük gruptur ve sıklıkla aile bireylerinde hastalık varlığı veya otoimmünite gibi takip gerektiren hastalardır. Klinisyenin yüksek risk öngörerek tetkik etmesi sonucu beta hücre harabiyeti gösterilerek tanı alır (Roche ve ark., 2005).

**Klasik T1DM semptomatik başvurusu ile tanı:** T1DM hastaları sıklıkla bu şekilde tanı alır. Asidoz olmaksızın evre 3-4 aşamasında ve DKA'ya göre nispeten daha hafif klinikle başvuru gözlenir. Semptomların hemen tamamı hipoinsülinemi ve hiperglisemi ilişkilidir (Roche ve ark., 2005).

Poliüri; serum glukoz değeri böbrek için eşik değerin üzerine çıktığında idrar ile glukoz atılımı sağlanır. Bu durum osmotik diürez gereği idrar miktarını artırmaktadır ve poliüri gözlenmektedir. Bu durum pediatrik hasta grubu söz konusu olduğunda gece altını ıslatma, bezden idrar taşması veya gün içinde tualete yetişememe gibi durumlarla kendini gösterebilir (Roche ve ark., 2005).

Polidipsi; artmış serum glukozu ve poliürinin neden olduğu hipovolemi susama merkezini uyurarak su alım isteğini artırır (Roche ve ark., 2005).

Kilo kaybı; başta insülin gibi anabolizan bir hormonun kaybıyla katabolizmanın baskın gelmesi ve hipovolemi, net bir kilo kaybına neden olur. Bu süreç genellikle 1 aydan uzun değildir ve ortalaması 10 gündür (Roche ve ark., 2005).

Klasik semptomlar T1DM tanısı alan hastaların tamamına yakınında görülür (%10 hariç). Buna ek olarak noktüri, katarakt gibi görme bozuklukları ve ağız yaraları görülebilir (Wolfsdorf ve ark., 2009; Reiter ve ark., 2022; Wee ve ark., 2023).

### 2.2.5 Tanı Kriterleri

T1DM tanısının temelini kan glukoz değerlerinin ölçümü oluşturur. Tabii ki tanı kriterlerinde buna eşlik eden ölçümlerde bulunur. Hastaların başvuru klinikleri hakkında bir önceki başlıkta bilgi verilmişti.

*-Klasik T1DM semptomları ve hiperglisemik krizle başvuruda tokluk kan şekeri  $\geq 200$  mg/dl olması veya*

*-En az 8 saat süreyle kalori alımının olmadığı açlık durumundaki kan şekeri  $\geq 126$  mg/dl olması veya*

*-1,75 g/kg dozunda glukoz yüklemesi (maksimum 75 g) sonrasında 2. saat kan şekeri  $\geq 200$  mg/dl olması veya*

*-Glikohemoglobin (HbA1c)  $\geq$  %6,5 (Uluslararası Glikohemoglobin Standartizasyon Programı tarafından kabul gören bir test ile) olması ile T1DM tanısı konur (Libman ve ark., 2022).*

Hastaların başvurusunda mutlak bir hiperglisemi olmaması durumunda diyabet tanısı aynı numuneden veya iki ayrı test numunesinden iki anormal test sonucu göstermeyi gerektirir ve kapiller kan şekeri ölçüm cihazı mutlaka biyokimyasal, analitik ve güvenilirliği daha yüksek cihazlarla teyit edilmelidir. Aynı zamanda HbA1c ölçümünün %6,5 altında olması T1DM tanısını dışlamaz, T1DM tanısı için tek başına HbA1c belirleyici değildir çünkü hemoglobin değerlerini etkileyen süreçler HbA1c değerini de etkiler (Little ve ark., 2008).

Tesadüfen tanı alan, klasik semptomları içermeyen ve hiperglisemi yapacak enfeksiyon, ilaç kullanımı, stres gibi faktörlere sahip hastalarda tanı için acele edilmemeli ve tetkikler teyit edilerek tedaviye başlanmalıdır (Little ve ark., 2008).

Tanı kriterlerini destekleyen bazı laboratuvar değerleri de hastaları değerlendirirken kullanılmaktadır. İnsülin ve C-peptit düzeyleri T1DM tanısı alan hastalarda şiddetli hiperglisemiye rağmen normal aralıkta veya normalden çok düşük görülür. Bunun tersinde ise tip 2 DM akıllara gelmelidir. Hastalarda hiperglisemi insülin ve C-peptit düzeylerin ölçümünü bozabilir bu yüzden akut dönem geçtikten sonra ölçüm önerilir. Pankreas otoantikörlerinden glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD-65), tirozin fosfataz 40K fragmanı (IA2), insülin ve çinko transporter 8 (ZnT8)'e karşı gelişen otoantikörler da tanıyı destekler nitelikte kullanılan laboratuvar tetkiklerindedir. İnsülin ve c-peptitten farklı olarak tanı anında eksojen insülin maruziyeti öncesinde örnek alınması önerilir. Hastalarda insülin otoantikörleri insülin tedavisi sonrası pozitifleşebilir (Dabelea ve ark., 2011; Libman ve ark., 2022).

T1DM tanısı alan veya takibinde eksiklik olan hastalarda hiperglisemi mevcut ise ketonemi/ketonüri ve asidoz tetkik edilmelidir. Çünkü DKA hızlı tanı ve tedavi gerektiren endokrinolojik acil bir durumdur. DKA insülinin ciddi yetersizliği ile hiperglisemi, hiperketonemi ve bunların devamında hipovolemi, metabolik asidoz ile görülen tanı anından tedavi bitimine kadar hayati risklere sahip bir durumdur (Hanas ve ark., 2009). Biyokimyasal tanı kriterleri aşağıdakilerin tamamının varlığında sağlanır (Dunger ve ark., 2004).

**Hiperglisemi;** kan şekeri ölçümü >200 mg/dl olması

**Asidoz;** pH <7,3 veya serum bikarbonat <15 mmol/L olması

**Ketonemi veya Ketonüri;** serumda beta-hidroksibütirat  $\geq 3$  mmol/L veya idrarda +2 ketonüri olması (Sheikh-Ali ve ark., 2008)

## 2.2.6 Tedavi ve Eğitim Programları

T1DM tedavisini temelde ikiye ayırabiliriz. Bunlardan ilki hastalığın tanı anında veya kontrolsüz seyir esnasında hiperglisemi, asidoz, ketonemi/ketonüri ile seyreden DKA ve akut hipergliseminin kontrolüdür (Edge ve ark., 1999).

DKA T1DM'lu hastalar için önemli bir mortalite sebebidir ve vaka ölüm oranı 1.000'de 1-3 oranında görülür (Edge ve ark., 1999). Belirgin hiperglisemiye rağmen minimal ketozis ve asidoz görülen hastalarda hiperglisemik hiperosmolar durum ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. DKA tanısı sonrasında öncelikle sıvı replasmanı planlanmalıdır. Hafif kliniklerde 10 cc/kg bolus %0,9 serum fizyolojik, orta-ağır kliniklerde 20 cc/kg %0,9 serum fizyolojik ile tedaviye başlanır ve bu aşamada tedaviye insülin eklenmez (Glaser ve ark., 2022; Trainor ve ark., 2023). Sıvı replasmanına klinik duruma göre 24-48 saat aralığında dehidratasyon miktarı hesaplanarak dekstrozu ve sodyum içeriği %0,45 ile %0,9 aralığında intravenöz sıvılarla devam edilir (Kuppermann ve ark., 2018). Bu dönemde DKA'ya eşlik eden sodyum, potasyum, fosfor ve klor gibi elektrolit bozuklukları takip edilir ve replasmanı düzenlenir. Bu alanda yapılan geniş prospektif randomize klinik çalışmalar farklı protokollerin uzun dönem etkilerinin anlamlı farklılık oluşturmadığını ve komplikasyonların gelişimini anlamlı oranda etkilemediğini göstermiştir (Kuppermann ve ark., 2018). Dolayısıyla belirli bir çerçeve içinde düzenlenen tüm protokoller tedavi sürecinde benzer etkilere sahiptir (Glaser ve ark., 2004; Glaser ve ark., 2020; Glaser, 2009; Lo ve ark., 2016; Nathan ve ark., 2018).

Hastalarda insülin tedavisi bolus sıvı tedavisi bittikten sonra replasman mayisi ile başlanır. İnsülin dozu çoğu zaman 0,1 ünite/kg dozunda sürekli infüzyonla ayarlanır. Tedavi esnasında kan şekeri takibine göre mayilerdeki glukoz oranları ayarlanır, tedavide insülin dozu düşürme ilk aşamada tercih edilmez. DKA tedavisinde klinik takip oldukça önemlidir. Hastanın vital bulguları, nörolojik muayenesi ve aldığı çıkardığı takibi saatlik olarak yapılmalıdır. Bunlara ek olarak saatlik kan şekeri, 2 ile 4 saat aralığında kan gazı ve elektrolit değerleri tetkik edilir. Sonuçları ile verilen mayi ve insülin tedavisi aktif olarak düzenlenir (Glaser ve ark., 2022).

Tüm bu tedavinin ve sıkı takibin amacı küçük yaş gruplarında, ciddi asidoz ve düşük karbondioksit düzeyi ile başvuranlarda ve ciddi dehidratasyonu olan hastalarda daha yüksek oranda görülen komplikasyonlardan korunmaktır. Komplikasyonların en önemlisi de mental, nörolojik değişimler ve baş ağrısı, kusma ile ortaya çıkan beyin hasarı tablosudur. Venöz tromboz da hastalarda sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında yer alır ve bu yüzden hastalarda santral venöz kateter tercih edilmez (Gutierrez ve ark., 2003; Worly ve ark., 2004).

DKA kliniği bu alanda tecrübeli ve yetkin sağlık profesyonelleri tarafından yönetilmeli ve uygun teknik imkanlara sahip merkezlerde takip edilmelidir. Başvuran hastaların 5 yaş altında, pH <7,1 ve pCO<sub>2</sub> <21 mmHg olması halinde yoğun bakım yatışı düşünülmeli ve hasta takipleri daha sık aralıklarla yapılmalıdır (Chase ve ark., 1990; Glaser ve ark., 2022).

T1DM tedavisinin ikinci kısmı ise daha uzun süreyi kapsayan ve tedavinin en önemli parçasını oluşturan insülin tedavisi ve kan şekeri regülasyonudur. Pediatrik hasta grubuna aynı ilaçlarla tedavi verilse bile yetişkin yaş grubundan daha zor tedavi edilir. Çocuk ve ergenlerin bakım gelişmişliğinin değişmesi, fiziksel büyüme ve gelişmenin devamıyla farklı dönemlerde değişmiş insülin dozlaması, özbakım sağlama becerisinin düşük olması ve eğitim nedeniyle günün bir kısmında bireyin yalnız kalması temel zorlaştırıcı faktörlerdir (Markowitz ve ark., 2015). T1DM tanılı hastaların takip ve tedavisi geniş bir dizi eğitimi de içerir ve bu alanda tecrübeli hemşire, psikolog, diyetisyen ve endokrinologdan oluşan bir ekiple sağlanır. Bu konu alt başlıklar halinde incelenecektir (American Diabetes Association, 2022).

**Glisemik kontrol ve insülin kullanımı:** Glisemik kontrolün ve T1DM tedavisinin temelini insülin tedavisi oluşturur. İnsülin bağımlı diyabet olarak da adlandırılan hastalığın takip, tedavisinde eksik olan hormon yerine konarak normoglisemi hedeflenir. Diyabet tedavisindeki sorunların büyük kısmı insülin hormonunun sekresyonunu eksojen insülin tedavisi ile taklit etmenin zor oluşundan kaynaklanır. Birçok insülin preparatı ve uygulama yöntemi bulunmaktadır. Burada esas olan fizyolojik sisteme ve hastaya en uygun olan yöntemin seçimidir. Hızlı etkili insülin tedavisi (örneğin; lispro, aspart, glulisin) kalori alımından 5-15 dakika önce bolus olarak uygulanır ve L-arginin, niasinamid gibi yardımcı maddelerin yardımıyla hızlıca etki eder. Doz hesabı alınan karbonhidrat içeriğine göre hesaplanmakla birlikte küçük çocuklarda hesap yapılamıyorsa beslenme sonrasında uygulama yapılabilir. İnsülin pompasında bazal insülin uygulaması ve beslenme ilişkili boluslarda hızlı etkili insülin kullanılır. Uzun etkili preparatlar (örneğin; glarjin, detemir) sıklıkla bazal insülin ihtiyacını karşılamak üzere günde bir gibi daha az sıklıkta uygulanan formülasyonlardır. Sıklıkla gece uygulanarak gece boyu insülin ihtiyacını sağlar ama hipoglisemi riski yüksek, küçük çocuklarda riski azaltmak adına sabah uygulanabilir. İnsülin pompalarında tercih edilmez (Diabetes ve ark., 2012; Thalange ve ark., 2013; Cengiz ve ark., 2015).

İnsülin ihtiyacı hastaların yaşına ve puberte evrelerine göre değişir. Ketoasidoz durumu ve glukozu etkileyen diğer faktörler de insülin hesaplamasını değiştirir. Genel olarak bir T1DM hastasının insülin ihtiyacı günlük 0,3-1 ünite/kg olur. Ergenlik öncesi alt sınıra yakınken puberte sonrası veya tanı anındaki çocuklar üst sınıra yakındır. İlk dozlama bu durumlara göre tahminen yapıldıktan sonra hastanın tedaviye yanıtı, kan glukozunun düzeyine göre artırıp azaltma yapılabilir. Bu süreç oldukça dinamiktir zira ayarlama sonrası balayı dönemi denen dönemde insülin dozu 0,2 ünite/kg dozlara kadar düşer ve bunu takiben üst sınırdaki insülin ihtiyacı doğar. Hastalarda ilk doz ayarlaması hastane yatışında yapılır ve diyabet özbakımı sağlandıktan sonra ayaktan takiplere devam edilir. Toplam doz hesabı yapıldıktan sonra bazal insülin dozu hesaplanır. Toplam dozun %30-60'ı gibi geniş bir aralıkta hesaplama yapılabilir. Karbonhidrat tüketimi azaldıkça bazal insülinin total doza oranı artacaktır. Bazal doz çoklu enjeksiyon ile tedavide uzun etkili insülinle sağlanırken, insülin pompası kullanımında kısa etkili insülinlerle ve çoklu enjeksiyona göre %10-20 azalmış olarak uygulanır. Beslenme ile ilişkili bolus insülin tedavisi alınan karbonhidrata göre hesaplanır. Kabaca 500/ Toplam insülin dozu, bir birim insülinin kapsadığı karbonhidrat miktarını verecektir. Yaşça küçük çocuklar ve yeni yürümeye başlayanlarda sabit değer 500 değil 250-300 civarı seçilebilir. Burada esas alınan iyi glisemik indeks ve kişiselleştirme ile endokrinoloğun tercihidir (Cengiz ve ark., 2022).

T1DM hastaları yemek öncesi ve sonrası, uyku öncesi, egzersiz, araba kullanımı ve hipoglisemi semptomlarının hissedildiği zamanlar başta olmak üzere günde 8-10 defaya kadar kan glukoz ölçümü yapmalıdır. Özellikle insülin pompası kullanan hastalar olmak üzere sürekli glukoz izlemi iyi glisemik kontrol ile ilişkilidir. T1DM hastaları için kan glukoz hedefi 70-180 mg/dL aralığı olmalıdır. Aynı zamanda yılda 2-4 kez HbA1c kontrolü yapılmalı ve hedef bireyselleştirilmekle beraber çoğu çocuk için <7 olmalıdır. HbA1c hipoglisemik hastalarda yanlış sonuç vermesi nedeniyle tek kontrol hedefi olmamalı ama düşük HbA1c düzeyinin düşük mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon ilişkisi nedeniyle takibi elden bırakılmamalıdır (Ishtiaq-Ahmed ve ark., 2017; Lind ve ark., 2019; American Diabetes Association, 2022).

**Diyabette özbakım eğitimi:** T1DM tanısı almış her hasta ve ebeveyn/bakımdan yükümlü kişi tanı anında ve takibinde belirli aralıklarla hastanın gelişimine uygun kültürel açıdan düzenlenmiş ulusal standartlarda özbakım eğitimi almalıdır. T1DM tedavinin öznesinin hasta ve ailesi olması nedeniyle diğer hastalıklardan ayrılır. Bu işin ilk koşulu muhatapların hastalığa ve tedavisine ikna edilmesi ve sürece dahil edilmesidir. Sonrasında mümkünse

hastane yatışı esnasında da tedavi ve bakım işlemlerinin tamamı hasta ve yakınlarına devredilmeli ve bu işlemler sorgulanarak kontrolü sağladıktan sonra taburculuğu ve tüm bakım işlerinin devri sağlanmalıdır. Bu eğitim her hasta için psikososyal, duygusal ve davranışsal olarak ne kadar kişiselleştirilirse başarı oranı o derecede artacaktır (Siminerio ve ark., 2014; Driscoll ve ark., 2015). Aynı zamanda hasta eğer okul veya kreşe gidiyorsa oradaki bakımı sağlayan personeller de bu konuda eğitilmeli ve tüm eğitim kurumlarının bu konuda ulaşabileceği rehber ve eğitimler ilgili kurumlarca sağlanmalıdır (Jackson ve ark., 2015; American Diabetes Association, 2019).

**Beslenme eğitimi:** Tedavinin önemli bir bileşeni olarak her hasta için kişiselleştirilmiş beslenme eğitimi verilmelidir. Karbonhidrat sayımı veya deneyimle oluşmuş karbonhidrat alımının izlenmesi gliseminin regülasyonu için gereklidir. Tanı anında bu alanda deneyimli bir diyetisyen tarafından hastalığın beslenme yönüyle anlatılması ve makro besin seçimi yönünden bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Hastalığa uygun diyet iyi glisemik kontrol ile ilişkili görülmüştür (Mehta ve ark., 2008; American Diabetes Association, 2022).

**Fiziksel aktivite ve egzersiz:** T1DM hastası tüm gençlerde egzersiz hedefi haftada 3 gün kas ve kemik sistemi üzerine etkili aktivitelerle birlikte günlük altmış dakika aerobik aktivite olmalıdır. Egzersiz sürecinde kan glukozu kontrol edilmelidir. Egzersiz ilişkili hipo-hiperglisemiden kaçınılmalı ve bu konuda bilgilendirme sağlanmalıdır. T1DM hastalarında obezite normal popülasyonla denk düzeyde, kardiyovasküler risk faktörleri normal popülasyona göre yüksek düzeyde görülür. Bu nedenle kilo takibi yapılmalı ve egzersiz teşvik edilmelidir (Redondo ve ark., 2016; Redondo ve ark., 2018; American Diabetes Association, 2022).

**Psikososyal destek:** T1DM kişinin yaşam kalitesi üzerine etki etmekle beraber hipo/hiperglisemi korkusu, anksiyete ve yeme bozuklukları ile ilişkili olmasıyla hastalarda potansiyel ruh sağlığı bozukluğu etkenidir (Hill-Briggs ve ark., 2021). Bu hastalar okul çağından itibaren belirli aralıklarla değerlendirilmeli mevcut nedenlerin diyabet yönetimi açısından olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi hedeflenmelidir (Young-Hyman ve ark., 2016). Diyabet ile ilişkili aile uyumsuzluğu daha zayıf tedavi uyumuna neden olur, takiplerinde bu tür çatışmalar akılda tutulmalı ve çözüm aranmalıdır. Bu hastaların sosyal uyumunun okul başarısı ve akademik başarının temeli olduğu, kötü glisemik kontrolünde tüm bunları olumsuz etkilediği unutulmamalıdır (Anderson ve ark., 2002; Helgeson ve ark., 2012).

### 2.2.7 Komplikasyonlar

T1DM hastalığı tedavi ve takibi multidisipliner bir ekiple sürdürülür. Bu dönemde hastalığın olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi temel hedeftir. Hastalıkların akut dönem komplikasyonları hipoglisemi, hiperglisemi ve DKA, kronik dönem komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler başlıkları altında incelenebilir. Prospektif diyabet kontrolü ve komplikasyonlar çalışması ve güncel meta analizler özellikle mikrovasküler komplikasyonları önlemenin temelini iyi glisemik kontrol ile ilişkilendirmiştir (Nathan ve ark., 2013).

**Mikrovasküler Komplikasyonlar:** Mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, retinopati, nöropati olarak değerlendirilir. Nefropati hastalarda farklı şiddetlerde kliniklerle prezente olsa da başlangıcı albuminüri ile gözlenir. Hastalarda nefropati ilk olarak puberte döneminde veya 11 yaşlarında en az 2 yıllık hastalık süreci sonrasında sabah verilen idrar tetkikinde albümin atılımının hesaplanmasıyla taranır. Sonrasında yıllık takiplere devam edilir. Diyabetik nefropatinin gelişmiş ülkelerde böbrek yetmezliğinin en yaygın sebebi olduğu unutulmamalıdır. Albuminüri görülen veya risk faktörüne sahip hastalarda kan basıncı, lipit paneli ve yakın glisemik takip erken teşhisi sağlar ve yoğun insülin tedavisi, ilerleme hızını yavaşlatır (Bjornstad ve ark., 2022).

Retinopati mikrovasküler komplikasyonlar arasında en sık görülendir. İlk muayene 11 yaşında en az 2 yıllık hastalık süreci sonrasında oftalmoskopik muayene ile yapılmalıdır. Retinopati bulgusu var ise yıllık; yoksa 2 yılda bir takibe devam edilmelidir. Oftalmoskopik muayene ile mikro anevrizma, kanama, vaskülarizasyon ve diğer anormalliklerin değerlendirildiği bir skorlama yapılıdır. Özellikle ergenlik dönemi retinopati açısından yüksek risk içerdiğinden tarama önem arz eder. Literatürde ilk taramada sevk oranı %20'den az görülse de sevk edilen 10 hastadan birinde görmeyi tehdit edici retinopati bildirilmiştir (Downie ve ark., 2011; Scanlon ve ark., 2016).

Nöropati de diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi ilk kez 11 yaşında ve en az 2 yıl T1DM geçmişi olan hastalarda öykü, muayene ve gerekirse klinik testlerle taranmalıdır. Bu sorgulama yıllık kontrollerde devam etmelidir. Hipertrigliseridemi, yüksek VKİ, sigara içme ve hipertansiyon gibi birçok risk faktörü ile T1DM hastalarında diyabetik nöropati yaşam standardını etkileyen önemli bir sorundur (Feldman ve ark., 2019).

Makrovasküler komplikasyonlar T1DM hastalarında ilk kez 11 yaşında ve en az 2 yıl hastalık geçmişiyle taranır. Lipid paneli, kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Kan basıncı

mümkünse her muayenede ama en az yılda bir, lipid paneli 3 yılda bir takip edilmelidir. T1DM hastaları normal popülasyonla kıyaslandığında kardiyovasküler hastalıklarla daha erken karşılaştıkları gözlenmiş, insidans ve mortalite oranları yüksek gösterilmiştir (Bjornstad ve ark., 2018, 2022).

### **2.2.8 Tip 1 Diyabetes Mellitus Yönetiminde Yenilikler**

Dijital sağlık teknolojileri gün geçtikçe hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde rol almaktadır. Özellikle tedavi ve takibin fizyolojiye uyumu zorunlu kıldığı T1DM gibi hastalıklarda teknoloji kullanımı oldukça önemlidir. Günlük çoklu insülin enjeksiyonu klasik tedavi yöntemidir fakat kan şekerinin anlık değişimine uyum sağlayamaması, uygulama zorlukları ve işlemin hataya açık oluşu ciddi olumsuz etkilerdendir. Yaklaşık 30 yıldır insülin pompası ve sürekli glukoz monitörizasyonu birçok hastanın kullanımına girmişse de buradaki doz ayarlaması ve kullanımında insan faktörü aradan net olarak çıkarılamamıştır. Bu alanda çalışmalar güncel olarak otomatik insülin dağıtımı (AID) teknolojisi ile devam etmektedir. AID, glukoz sensörü ile insülin pompası arasındaki iletişimi entegre eder ve öngörülen hipoglisemi durumunda insülin düzeyini azaltacak, hiperglisemi anındaysa düzeltici dozları sağlayacak bir algoritma kullanır. HbA1c üzerine dramatik etkisi ile diyabet teknolojilerinin tedavi yönetiminde, komplikasyonlar azaltılmasında ve hasta ruh sağlığı üzerinde etkisi çok fazladır. Bu yöntemlerin insülin infüzyon yeri arızaları, glukoz sensör doğruluğunun yetersiz olduğu durumlar, sık kullanıcı girişi gereksinimleri, akıllı telefon uyumsuzlukları ve maddi imkân yetersizlikleri gibi kısıtları olsa da geliştirilmeye ve kusurları giderilmeye açıktır. Bu yöntemlerin geliştirilmesi, daha fazla ve daha adil bir şekilde kullanılması sağlık profesyonellerin gündeminde yer almalıdır (Pamuk ve Pamuk, 2019; Hughes ve ark., 2023).

### **2.2.9 Tip 1 Diyabetes Mellitus İlişkili Otoimmün Hastalıklar**

T1DM pankreatik beta hücrelerinin harabiyeti ve dört hastadan birinde en az bir organa özgü antikor pozitifliği ile bilinir. Epidemiyolojik olarak multifaktöriyel bu durumun nedenlerinden birisi de otoimmünitedir ve her hasta bu açıdan da potansiyel riske sahiptir. En sık eşlik eden otoimmün hastalık grubu mevcut tezin de konusu olan tiroid hastalıklarıdır ve bir sonraki başlıkta detaylı incelenecektir. T1DM hastalarının %5-10'unda anti-endomisyal veya doku transglutaminaz (tTG) gibi çölyak antikorları pozitif saptanır ve neredeyse bunun yarısında tanı ince barsak biyopsisi ile doğrulanır (Pham-Short ve ark., 2015; Mahmud ve ark., 2020). T1DM hastaları tanı anında tTG-

immunglobulin A ile ve total immunglobulin A düzeyi ile taranmalıdır. Tarama için çölyak ilişkili HLA-DQ2-DQ8 uygun değildir zira T1DM hastalığı da bu gen alelleri ile ilişkili olabilir. tTG normalin üç katı kadar yüksekse ileri değerlendirme için gastroenteroloji konsültasyonu istenmelidir. Tarama testi tanıdan iki yıl sonra ve sonrasında 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Kadın cinsiyet, ileri tanı yaşı, uzun süre hastalık takibi, tiroid hastalığı artmış risk ile ilişkilidir (Fröhlich-Reiterer ve ark., 2011; American Diabetes Association, 2022).

Hastalarda ayrıca birincil adrenal yetmezlik (Addison hastalığı), otoimmün poliglandüler sendrom tip 2, otoimmün gastrit ve X'e bağlı immün regülasyon bozukluğu, poliendokrinopati ve enteropati ile giden IPEX (immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı kalıtım) gibi otoimmün hastalıklar nadir olmakla beraber görülebilir (Kozhakhmetova ve ark., 2018; American Diabetes Association, 2022).

### **2.3 Tip 1 Diyabetes Mellitus ve Tiroid Hastalıkları**

T1DM otoimmünite ilişkisinde en sık karşılaşılan grup olan tiroid hastalıkları açısından her tanı alan hasta değerlendirilmelidir. Otoimmünitenin kadın cinsiyette daha fazla görüldüğü ve yaş arttıkça hastalık insidansının arttığı bilinmektedir (Hughes ve ark., 2016). Tiroid hastalıkları T1DM hastalarında normal popülasyona göre 10 kat daha fazla %3-8 aralığında görülür. Hastalarda tarama akut hiperglisemi durumu geriledikten bir süre sonra tiroid otoantikörleri ile yapılır. Hastalarda antitiroid peroksidaz (aTPO), antimikrozomal antikor (TMAB) ve antitiroglobulin (TGAB) gibi antikorlar %25'e kadar pozitif bulunur ve bu durum kadın cinsiyet, yaş ve diyabet süresi ile ilişkilendirilir (Bonifacio ve ark., 2009).

Hipotiroidi ağrısız tiroid bez büyüklüğü, büyümede yavaşlama, yorgunluk, metabolizma hızında yavaşlama ile gözlenebilir. Hastalarda hipotiroidi otoantikörlere ek olarak düşük TSH düzeyi ve/veya artmış TSH ile tanınır. Burada yapılan ciddi hatalardan birisi bu çalışmanın da gündeminde yer alan yeni tanı alan veya glisemik olarak stabil olmayan hastaların tiroid fonksiyonlarının TSH ve T4 değerleriyle tetkik edilmesidir. Ötiroid hasta sendromu (ÖHS) dediğimiz ve aslında tiroid hastalığına sahip olmamasına rağmen metabolik olarak stabil olmadığı için bozuk test sonuçları görülen gruba hasta dememek için tiroid fonksiyonları glisemik kontrol ve metabolik stabilizasyon yapıldıktan sonra değerlendirilmelidir (Joseph ve ark., 2011). Hastalarda önceden gelen bir tiroid hastalığı veya guatr gibi muayenede tiroid hastalığına işaret eden bir bulgu varsa tanı

anında tiroid fonksiyonları değerlendirilebilir. Hipotiroidi tedavisi T1DM hastalarında değişmez ve levotiroksin kullanılır. Tedavi edilmeyen hipoglisemi lipit panelinde de bozulmaya yol açabilir (Denzer ve ark., 2013).

Hipertirodi, hipotiroidiye göre daha az sıklıkta görülse de T1DM hastaları normal popülasyona göre artmış riske sahiptir. %1-6 aralığında görülen hipertirodi iştah artışı, kilo kaybı, çarpıntı, metabolizma hızında artış ve tiroid büyümesi ile görülebilir. Hastalarda hipertirodi artmış T4 ve baskılanmış TSH düzeyleri ile tanınabilir. Artmış tiroid reseptör antikoları tanıyı doğrular ve tedavi karbimazol, metimazol gibi anti tiroid ilaçlardır. Hastalarda ilk basamak tedavilere yanıt almakta zorlanılıyorsa cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisi akla gelmelidir (Ross ve ark., 2016).

Hastaları laboratuvar sonuçlarına göre sınıflayarak konuyu özetlemek gerekirse;

**Hipotiroidizm:** Yüksek TSH, düşük T4 ve destekleyici olarak aTPO, TGAB pozitifliğinde levotiroksin kullanılmalıdır (Fröhlich-Reiterer ve ark., 2022).

**Subklinik/Kompanse Hipotiroidizm:** Yüksek TSH, normal T4 varlığında TSH yüksekliğini etkileyen ek faktörler açısından birkaç hafta sonra test tekrar edilmelidir. Pozitif aTPO ve TGAB hipotiroidi riskini artırır (Fröhlich-Reiterer ve ark., 2022).

**Hipertiroidizm:** Düşük TSH, yüksek T4; hipertirodi düşündürür ve Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi tirotoksikoz evresi açısından etyolojik inceleme yapılır. TSH reseptör antikoları tanıyı destekler (Fröhlich-Reiterer ve ark., 2022)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 1 Ocak 2008 ve 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği tarafından takip edilen 208 T1DM'lu pediatrik hastanın (0-18 yaş) klinik ve laboratuvar bulguları hastane dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hastanemiz yoğun bakım ünitesine sahip üçüncü basamak bir endokrinoloji kliniğidir ve sevk merkezidir. Bu çalışmaya hastanemizde tanı almış ve Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine en az iki kez başvurarak takibe devam etmiş hastalar dahil edildi. Hastaların başvuru kliniği, tanı anındaki kan gazı ve biyokimyasal değerleri, tanı anında alınan tiroid fonksiyon testleri (TSH, T4, TMAB, TGAB) kaydedildi ve bu aşamada veri eksikliği olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların T1DM tanı anında tanı kriterlerinden ilk üçünü karşılayanlar çalışmaya dahil edilirken hiperglisemi olmaksızın rastlantısal tanı alan hastalar çalışma dışında bırakıldı (Libman ve ark., 2022). Hastaların başvuru klinikleri diyabetik ketoasidoz ve ketotik hiperglisemi olarak ikiye ayrıldı (Sheikh-Ali ve ark., 2008; Glaser ve ark., 2022b) Kan gazında pH, sodyum bikarbonat değerleri, biyokimyasal parametreler ve tanısal diyabet tetkiklerinden HbA1c (%), İnsülin (mU/L), C Peptit (ug/L) değerleri işlendi.

Hastaların hepsinde tanı anında T4, TSH, TMAB ve TGAB tetkikleri çalışılmıştı. TMAB veya TGAB pozitif olan hastalar otoimmün tiroidit tanısı ile takibe alındı. Serbest tiroksin (sT4) ve TSH değerlerine bakılarak hastalar aşağıdaki gibi sınıflandırıldı (Fröhlich-Reiterer ve ark., 2022).

sT4 normal TSH normal: Ötiroid hasta (ÖH)

sT4 düşük TSH normal: Ötiroid hasta sendromu (ÖHS)

sT4 normal TSH yüksek: Kompanse/ subklinik hipotiroidi (KH)

sT4 düşük TSH yüksek: Primer hipotiroidi (PH)

Hastaların tamamında tanı anındaki klinik düzeldikten sonra normoglisemik dönemde alınan ikinci ve bundan daha uzun zaman sonra alınan üçüncü tiroid fonksiyon değerlendirmesi yukarıdaki tiroid klinik sınıflamasına uygun şekilde değerlendirildi. Çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi 02.02.2024 tarihli ve 2024/4775 numaralı kararı doğrultusunda etik kurul onayı alındı.

### 3.1 Biyokimyasal Analiz Metotları:

Hastalarda bakılan biyokimyasal parametrelerin tümü Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarlarında Roche Hitachi Cobas® 8000 modüler analizörü kullanılarak tayin edilmektedir. HbA1c düzeyi normal değeri % 4-6 kabul edildi ve Trinity Biotech Premier HB9210C analiz edilmişti. C-peptid düzeyi normal değer aralığı 1,1-4,4 ug/L, İnsülin normal aralığı 2,6-24,9 mU/L, TMAB için 0-34 U/mL TGAB için 0-115 U/mL değer aralığı negatif, üstündeki değerler pozitif kabul edildi. T4 ve TSH değerlendirmesinde sonuçlar yaşa göre değişen referans aralıklarından kontrol edildi (Styne, 2023). Bu tetkikler için biyokimya hormon laboratuvarında Roche Cobas® e801 otoanalizörü teknolojisi kullanılmaktaydı. Kan gazları ise Radiometer ABL 9 cihazından çalışılmaktaydı.

### 3.2 Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (1-3. çeyreklik) kullanılarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney *U* testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,19'un altında ilişki yok, 0,20-0,39 arası düşük, 0,40-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90'ın üstü çok yüksek ilişki olarak kabul edildi. Bağımlı ikiden fazla grupta normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Friedman testi ile değerlendirildi. Friedman test sonucu aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan gruplarda Wilcoxon testi ile post hoc analizi yapıp farklılığı oluşturan grup/gruplar tespit edildi ve Dunn Bonferoni düzeltmesi yapıldı. TSH ve T4 değişimlerinin hastalık gruplarına göre değişimlerini incelemek için tekrarlı ölçümler varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya %54,8'i erkek, %45,2'si kız olan 208 T1DM hastası dahil edildi. Hastaların %49,5'i (n=103) diyabetik ketoasidoz, %50,5'i (n=105) ketotik hiperglisemi kliniğine sahipti. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri Tablo 4.1'de gösterildi.

**Tablo 4. 1** Hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri

Özellik	Tüm hastalar (n=208)	
	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	114	54,8
Kız	94	45,2
<b>Klinik</b>		
Diyabetik ketoasidoz	103	49,5
Ketotik hiperglisemi	105	50,5
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortanca (1-3. çeyreklik)</b>
Kan gazı Ph değeri (n=103)	7,14±0,10	7,16 (7,08-7,22)
Kan gazı sodyum bikarbonat değeri (n=103)	7,20±3,51	7,00 (5,00-8,90)
Glukoz (mg/dL)	439,80 ± 169,09	407,50 (316,75-551,00)
Üre (mg/dL)	23,08±6,90	23,00 (18,00-27,00)
Kreatinin (mg/dL)	0,71±0,20	0,69 (0,58-0,81)
Sodyum (mmol/L)	133,35±4,13	134,00 (131,00-136,00)
Potasyum (mmol/L)	4,29±0,55	4,30 (3,98-4,67)
Klor (mmol/L)	99,68±5,33	100,00 (97,00-103,00)
Kalsiyum (mg/dL)	9,38±0,75	9,40 (9,07-9,80)
Fosfor (mg/dL)	3,79±0,85	3,90 (3,20-4,40)
Magnezyum (mg/dL)	1,94±0,19	1,92 (1,82-2,08)
Albumin (g/L)	44,72±4,16	45,00 (42,00-47,00)
Serum glutamik oksaloasetik transaminaz (u/L)	16,26±7,94	15,00 (12,00-19,00)
Serum glutamik piruvik transaminaz (u/L)	14,09±13,24	11,00 (9,00-15,00)
Glikolize hemoglobin (%)	12,86±2,62	12,90 (11,02-14,70)
C-reaktif protein (mg/L)	4,20 ±10,88	1,00 (0,32-4,00)
İnsülin (mU/L)	5,57±11,30	2,30 (1,55-4,43)
C Peptit (ug/L)	0,63±0,66	0,47 (0,28-0,79)

Tüm hastaların tanı anındaki TSH değeri ortalama 2,21±1,52, T4 değeri 1,16±0,29 idi. Tanı anından sonra ortanca 103,5 (14,0-218,5) gün sonra gerçekleştirilen 2. başvuruda TSH değeri ortalaması 2,31±1,25, T4 değeri 1,20±0,35 olarak saptandı. Tanı anından ortanca

713 (388,0-1478,5) gün sonra yapılan 3. başvuruda TSH değeri ortalaması  $2,28 \pm 1,93$ , T4 değeri ortalaması ise  $1,19 \pm 0,23$  idi (Tablo 4.2).

**Tablo 4. 2** Hastaların tanı anı, 2. ve 3. başvurularındaki tiroid fonksiyon test sonuçları

Zaman		Tüm hastalar (n=208)	
		Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (1-3. çeyreklik)
Tanı anı	TSH (ng/dL)	2,21 $\pm$ 1,52	1,90 (1,22-2,70)
	T4 (mU/L)	1,16 $\pm$ 0,29	1,20 (1,00-1,40)
2.başvuru	TSH (ng/dL)	2,31 $\pm$ 1,25	2,09 (1,40-2,90)
	T4 (mU/L)	1,20 $\pm$ 0,35	1,20 (1,06-1,30)
3.başvuru (n=165)	TSH (ng/dL)	2,28 $\pm$ 1,93	2,04 (1,40-2,65)
	T4 (mU/L)	1,19 $\pm$ 0,23	1,20 (1,08-1,30)

Hastaların tanı anında %4,7'sinde TGAB, %7,4'ünde TMAB antikorları pozitif. 2. başvuruda %9,1'inde TGAB, %3,1'inde TMAB, 3.başvuruda ise %15,4'ünde TGAB, %17,5'inde TMAB antikorları pozitif (Tablo 4.3).

**Tablo 4. 3** Hastaların tanı anı, 2. ve 3. başvurularındaki tiroid antikor sonuçları

Zaman	Antikor türü	n (%)	
Tanı anı	TGAB (n=190)	Normal (0-115)	118 (95,3)
		Yüksek (>115)	9 (4,7)
	TMAB (n=190)	Normal (0-34)	176 (92,6)
		Yüksek (>34)	14 (7,4)
2. başvuru	TGAB (n=66)	Normal (0-115)	60 (90,9)
		Yüksek (>115)	6 (9,1)
	TMAB (n=65)	Normal (0-34)	63 (96,9)
		Yüksek (>34)	2 (3,1)
3. başvuru (n=165)	TGAB (n=104)	Normal (0-115)	88 (84,6)
		Yüksek (>115)	16 (15,4)
	TMAB (n=103)	Normal (0-34)	85 (82,5)
		Yüksek (>34)	18 (17,5)

Diyabetik ketoasidoz ve ketotik hiperglisemi kliniği olan hastaların cinsiyet dağılımları benzerdi ( $p=0,494$ ). Diyabetik ketoasidoz hastalarında kan glukoz, kreatinin, klor ve HbA1c değerleri ketotik hiperglisemi hastalarından anlamlı yüksekti ( $p<0,05$ ). Ketotik hiperglisemi hastalarının ise kan üre, potasyum, kalsiyum, fosfor, serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT), insülin, C peptit düzeyleri diyabetik ketoasidoz hastalarından anlamlı yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4. 4** Diyabetik ketoasidoz ve ketotik hiperglisemi kliniği olan hastaların cinsiyet ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>Diyabetik Ketoasidoz (n=103)</b>	<b>Ketotik Hiperglisemi (n=105)</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	54 (52,4)	60 (57,1)	0,494 <sup>a</sup>
Kız	49 (47,6)	45 (42,9)	
	<b>Ortanca (1-3. çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. çeyreklik)</b>	
Glukoz (mg/dL)	439,00 (337,00-555,00)	372,00 (274,50-549,50)	0,021 <sup>b</sup>
Üre (mg/dL)	21,00 (17,00-26,00)	24,00 (20,00-29,00)	0,001 <sup>b</sup>
Kreatinin (mg/dL)	0,72 (0,61-0,90)	0,63 (0,53-0,77)	0,001 <sup>b</sup>
Sodyum (mmol/L)	133,00 (130,00-136,00)	134,00 (131,00-137,00)	0,193 <sup>b</sup>
Potasyum (mmol/L)	4,10 (3,70-4,57)	4,42 (4,10-4,70)	<0,001 <sup>b</sup>
Klor (mmol/L)	100,00 (97,00-105,00)	99,00 (96,00-102,00)	0,009 <sup>b</sup>
Kalsiyum (mg/dL)	9,20 (8,80-9,63)	9,63 (9,30-9,90)	<0,001 <sup>b</sup>
Fosfor (mg/dL)	3,50 (2,80-4,10)	4,10 (3,65-4,60)	<0,001 <sup>b</sup>
Magnezyum (mg/dL)	1,92 (1,82-2,10)	1,91 (1,83-2,08)	0,614 <sup>b</sup>
Albumin (g/L)	44,00 (42,00-47,00)	45,00 (42,00-47,00)	0,939 <sup>b</sup>
Serum glutamik oksaloasetik transaminaz (u/L)	14,00 (10,00-17,00)	16,00 (13,00-21,00)	<0,001 <sup>b</sup>
Serum glutamik pirüvik transaminaz (u/L)	11,00 (8,00-13,00)	12,00 (10,00-16,50)	0,010 <sup>b</sup>
Glikolize hemoglobin (%)	13,40 (11,70-14,90)	12,50 (10,60-14,10)	0,014 <sup>b</sup>
C-reaktif protein (mg/L)	1,00 (0,30-4,66)	1,00 (0,35-3,75)	0,993 <sup>b</sup>
İnsülin (mU/L)	2,00 (1,25-3,80)	2,60 (1,79-5,41)	0,037 <sup>b</sup>
C Peptit (ug/L)	0,41 (0,19-0,60)	0,58 (0,33-1,02)	<0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ki-kare testi; <sup>b</sup> Mann-Whitney *U* testi

Tüm hastaların tanı anında %69,2'si ötiroid hasta, %24,5'i ötiroid hasta sendromu, %5,8'i kompanse hipotiroidi, %0,5'i primer hipotiroidi idi. 2. başvuruda %86,0'ı ötiroid hasta,

%8,1'i ötiroid hasta sendromu, %5,3'ü kompanse hipotiroidi, %0,5'i primer hipotiroidiydi. 3. başvuruda kontrolü yapılan 165 hastanın ise %95,2'si ötiroid hasta, %4,2'si kompanse hipotiroidi, %0,6'sı primer hipotiroidi olarak saptandı (Tablo 4.5).

**Tablo 4. 5** Tüm hastaların tanı anı, 2. ve 3. başvurularındaki tanılarının dağılımı

Tanılar	Tüm hastalar (n=208)		
	Tanı anı	2. başvuru	3. başvuru (n=165)
	n (%)	n (%)	n (%)
Ötiroid hasta	144 (69,2)	179 (86,0)	157 (95,)
Ötiroid hasta sendromu	51 (24,5)	17 (8,1)	-
Kompense hipotiroidi	12 (5,8)	11 (5,3)	7 (4,2)
Primer hipotiroidi	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)

Diyabetik ketoasidoz hastalarının tanı anında %53,4'ü ötiroid hasta, %40,8'i ötiroid hasta sendromu, %4,9'u kompanse hipotiroidi, %1,0'ı primer hipotiroidi idi. 2.başvuruda %82,5', ötiroid hasta, %9,7'si ötiroid hasta sendromu, %6,8'i kompanse hipotiroidi, %1,0'ı primer hipotiroidiydi. 3. başvuruda kontrolü yapılan 83 hastanın ise %95,2'si ötiroid hasta, %3,6'sı kompanse, %1,2'si primer hipotiroidi olarak saptandı (Tablo 4.6).

**Tablo 4. 6** Diyabetik ketoasidoz hastalarının tanı anı, 2. ve 3. başvurularındaki tanılarının dağılımı

Tanılar	Diyabetik Ketoasidoz (n=103)		
	Tanı anı	2. başvuru	3. başvuru (n=83)
	n (%)	n (%)	n (%)
Ötiroid hasta	55 (53,4)	85 (82,5)	79 (95,2)
Ötiroid hasta sendromu	42 (40,8)	10 (9,7)	-
Kompense hipotiroidi	5 (4,9)	7 (6,8)	3 (3,6)
Primer hipotiroidi	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,2)

Ketotik hiperglisemi hastalarının tanı anında %84,8'i ötiroid hasta, %8,6'si ötiroid hasta sendromu, %6,7'si kompanse hipotiroidiydi. 2.başvuruda %89,5'i ötiroid hasta, %6,7'si ötiroid hasta sendromu, %3,8'i kompanse hipotiroidiydi. 3. başvuruda kontrolü yapılan 82

hastanın ise %95,1'i ötiroid hasta, %4,9'u kompanse hipotiroidi olarak saptandı (Tablo 4.7).

**Tablo 4. 7** Ketotik hiperglisemi hastalarının tanı anı, 2. ve 3. başvurularındaki tanıların dağılımı

Tanılar	Ketotik Hiperglisemi (n=105)		
	Tanı anı	2. başvuru	3. başvuru (n=82)
	n (%)	n (%)	n (%)
Ötiroid hasta	89 (84,8)	94 (89,5)	78 (95,1)
Ötiroid hasta sendromu	9 (8,6)	7 (6,7)	-
Kompanse hipotiroidi	7 (6,7)	4 (3,8)	4 (4,9)
Primer hipotiroidi	-	-	-

Tüm hastalarda birinci ve ikinci başvurudaki hastaların tiroid değerlendirme dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Diyabetik ketoasidoz hastalarında birinci başvuruda ötiroid hasta sendromu olan hastaların %76,2'si ikinci başvuruda ötiroid hasta olarak saptandı. Diyabetik ketoasidoz hastalarında birinci ve ikinci başvurudaki hastaların dağılım istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ). Ketotik hiperglisemi hastalarının ise birinci ve ikinci başvurudaki tanıların dağılım benzerdi ( $p=0,126$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4. 8** Birinci ve ikinci başvuruda ötiroid ve ötiroid hasta sendromlu hastaların dağılımının karşılaştırılması

		Tanı anı		p*	
		Ötiroid hasta	Ötiroid hasta sendromu		
İkinci başvuru	Tüm Hastalar	Ötiroid hasta	132 (95,7)	39 (76,5)	<0,001
		Ötiroid hasta sendromu	6 (4,3)	12 (23,5)	
	Diyabetik Ketoasidoz	Ötiroid hasta	49 (98,0)	32 (76,2)	0,001
		Ötiroid hasta sendromu	1 (2,0)	10 (23,8)	
	Ketotik Hiperglisemi	Ötiroid hasta	83 (94,3)	7 (77,8)	0,126
		Ötiroid hasta sendromu	5 (5,7)	2 (22,2)	

\*Fisher Exact test

Diyabetik ketoasidoz hastalarının tanı anı, 2. ve 3. başvuru TSH değerleri arasında anlamlı fark vardı (p=0,039) Fark tanı anındaki TSH değerinin 2. başvurudaki TSH değerinden düşük olmasından kaynaklandığı saptandı (p=0,010). Ketotik hiperglisemi hastalarında ise zamana göre TSH değeri değişimleri açısından anlamlı fark yoktu (p=0,156). Diyabetik ketoasidoz hastalarında tanı anı T4 düzeyi 2. ve 3. başvurudaki T4 düzeyinden anlamlı düşüktü (p=0,001). Ketotik hiperglisemi hastalarında ise tanı anı T4 düzeyi 2. ve 3. başvurudaki T4 düzeylerinden anlamlı yüksekti (p<0,001) (Tablo 4.9).

**Tablo 4. 9** Hastaların TSH ve T4 değerlerinin zamana göre değişimi

		Tüm hastalar (n=205)		Diyabetik Ketoasidoz (n=103)		Ketotik Hiperglisemi (n=105)	
		Ortanca çeyreklik)	(1-3.	Ortanca çeyreklik)	(1-3.	Ortanca çeyreklik)	(1-3.
<b>Tiroid uyarıcı hormon (ng/dL)</b>	<b>Tanı anı<sup>a</sup></b>	1,90 (1,22-2,70)		1,80 (1,20-2,70)		2,04 (1,30-2,83)	
	<b>2. başvuru<sup>b</sup></b>	2,09 (1,40-2,90)		2,09 (1,30-2,90)		2,10 (1,40-2,90)	
	<b>3. başvuru<sup>c</sup></b>	2,04 (1,40-2,65)		2,10 (1,50-2,90)		1,90 (1,40-2,60)	
	<b>p*</b>	0,072		<b>0,039</b>		0,156	
	<b>post-hoc**</b>			<b>a-b:0,010</b>			
				<b>a-c:0,197</b>			
				<b>b-c:0,421</b>			
<b>Tiroksin (mU/L)</b>	<b>Tanı anı<sup>a</sup></b>	1,20 (1,00-1,40)		1,07 (0,88-1,20)		1,30 (1,15-1,45)	
	<b>2. başvuru<sup>b</sup></b>	1,20 (1,06-1,30)		1,20 (1,03-1,30)		1,20 (1,10-1,30)	
	<b>3. başvuru<sup>c</sup></b>	1,20 (1,08-1,30)		1,20 (1,10-1,30)		1,15 (1,04-1,30)	
	<b>p*</b>	0,921		<b>0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	
	<b>post-hoc**</b>			<b>a-b:&lt;0,001</b>		<b>a-b:&lt;0,001</b>	
				<b>a-c:&lt;0,001</b>		<b>a-c:&lt;0,001</b>	
				<b>b-c:0,343</b>		<b>b-c:0,666</b>	

Diyabetik ketoasidoz hastalarının tanı anındaki TSH değeri ile glukoz, HbA1c değeri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki saptandı (sırasıyla r=0,273; r=0,202). Tanı anındaki T4 düzeyi ile klor düzeyi arasında negatif yönde, c peptid düzeyleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde, kan gazı ph ve kan gazı bikarbonat değeri ile pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (sırasıyla r=-0,283; r=0,209; r=0,413; r=0,424). Ketotik hiperglisemi hastalarının tanı anındaki T4 düzeyi ile magnezyum

arasında negatif yönde, albümin, HbA1c ile pozitif yönde düşük düzeyde ilişki vardı (sırasıyla  $r=-0,202$ ;  $r=0,216$ ;  $r=0,241$ )(Tablo 4.10).

**Tablo 4. 10** Diyabetik ketoasidoz ve ketotik hiperglisemi hastalarının tanı anı tiroid fonksiyon test sonuçlarının diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisi

Parametreler	Diyabetik		Ketotik	
	Ketoasidoz		Hiperglisemi	
	Tanı anı		Tanı anı	
	TSH	T4	TSH	T4
	r	r	r	r
Glukoz (mg/dL)	0,273*	-0,050	0,058	-0,061
Üre (mg/dL)	-0,027	-0,062	0,001	-0,066
Kreatinin (mg/dL)	0,181	0,154	-0,017	0,030
Sodyum (mmol/L)	-0,140	-0,037	0,016	0,066
Potasyum (mmol/L)	0,020	0,057	0,014	-0,068
Klor (mmol/L)	-0,183	-0,283*	0,142	-0,133
Kalsiyum (mg/dL)	-0,008	0,138	-0,002	0,148
Fosfor (mg/dL)	-0,066	0,083	0,159	0,018
Magnezyum (mg/dL)	-0,063	0,001	-0,086	-0,202*
Albumin (g/L)	0,003	0,075	0,008	0,216*
SGOT (u/L)	-0,080	-0,094	0,009	-0,138
SGPT (u/L)	0,084	-0,024	0,001	-0,001
HbA1c (%)	0,202*	0,179	-0,070	0,241*
CRP (mg/L)	0,007	0,118	0,023	0,043
İnsülin (mU/L)	0,101	0,100	0,023	-0,018
C Peptit (ug/L)	0,059	0,209*	-0,008	0,162
Kan gazı PH değeri	0,108	0,413*	-	-
Kan gazı bikarbonat değeri	0,117	0,424*	-	-

r=Spearman korelasyon katsayısı; \* $p<0,05$

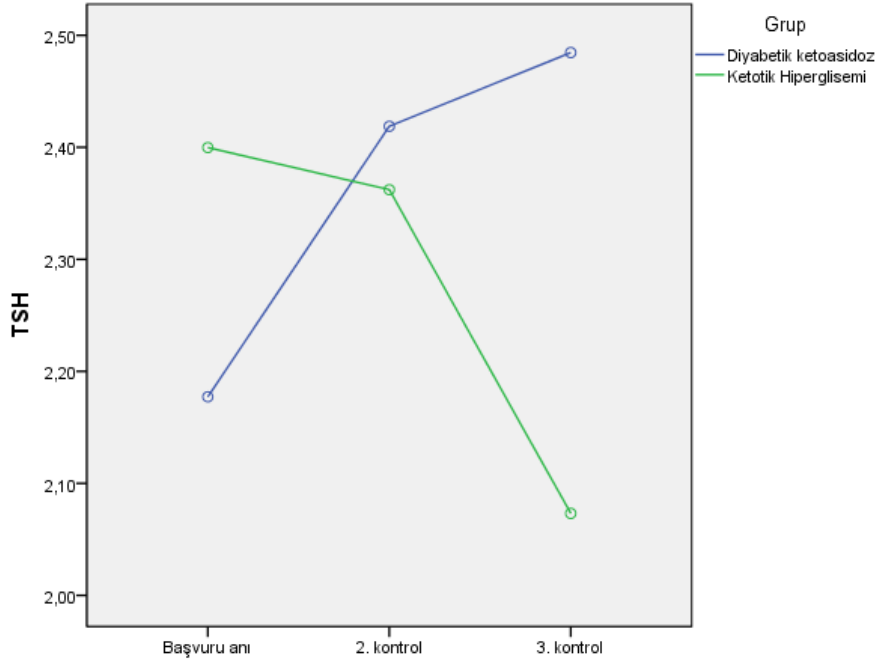
Hastaların TSH ve T4 değişimlerinin zamana göre hastalık gruplarına göre dağılımı Tablo 4.11’de verildi. Zamana ve hastalık gruplarına göre TSH değişimi Şekil 4.1’de verildi. Zamana göre TSH değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut ( $p=0,001$ ) iken; zamana ve hastalık gruplarına göre TSH değişiminde fark belirlenmedi ( $p=0,671$ ). Zamana ve hastalık gruplarına göre T4 değişimi Şekil 4.2’de verildi. Zamana göre T4

değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0,001$ ), aynı zamanda zamana ve hastalık grubuna göre T4 değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p = 0,001$ ).

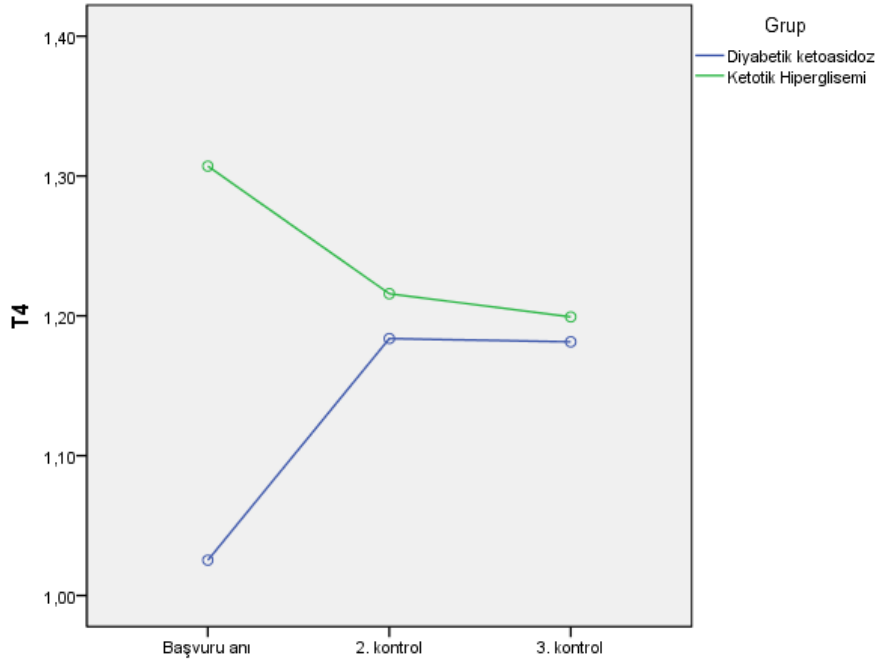
**Tablo 4.11** TSH ve T4 değişiminin hastalık grubuna göre değişimi

	<b>F</b>	<b>p*</b>
<b>TSH değişimi</b>	581,939	<b>0,001</b>
<b>TSH*Hastalık Grubu</b>	0,181	0,671
<b>T4 değişimi</b>	4887,355	<b>&lt;0,001</b>
<b>T4*Hastalık Grubu</b>	10,630	<b>0,001</b>

\*Repeated Measure ANOVA Testi

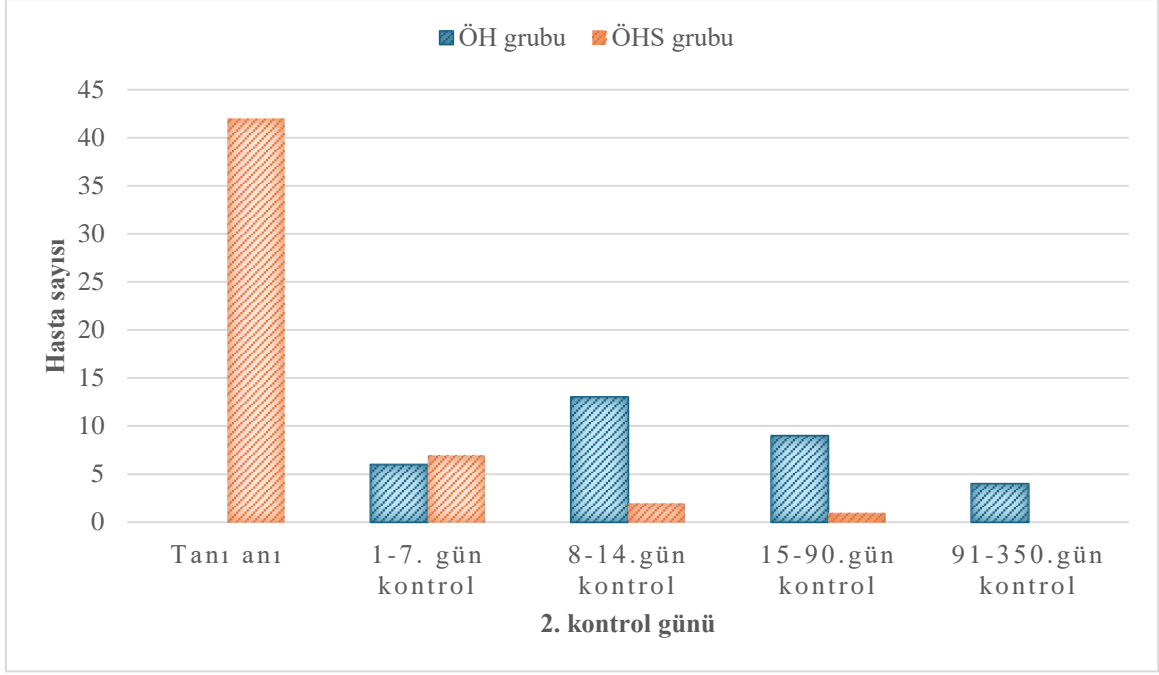


**Şekil 4. 1** Zamana ve hasta grubuna göre TSH (ng/dL) değişimi



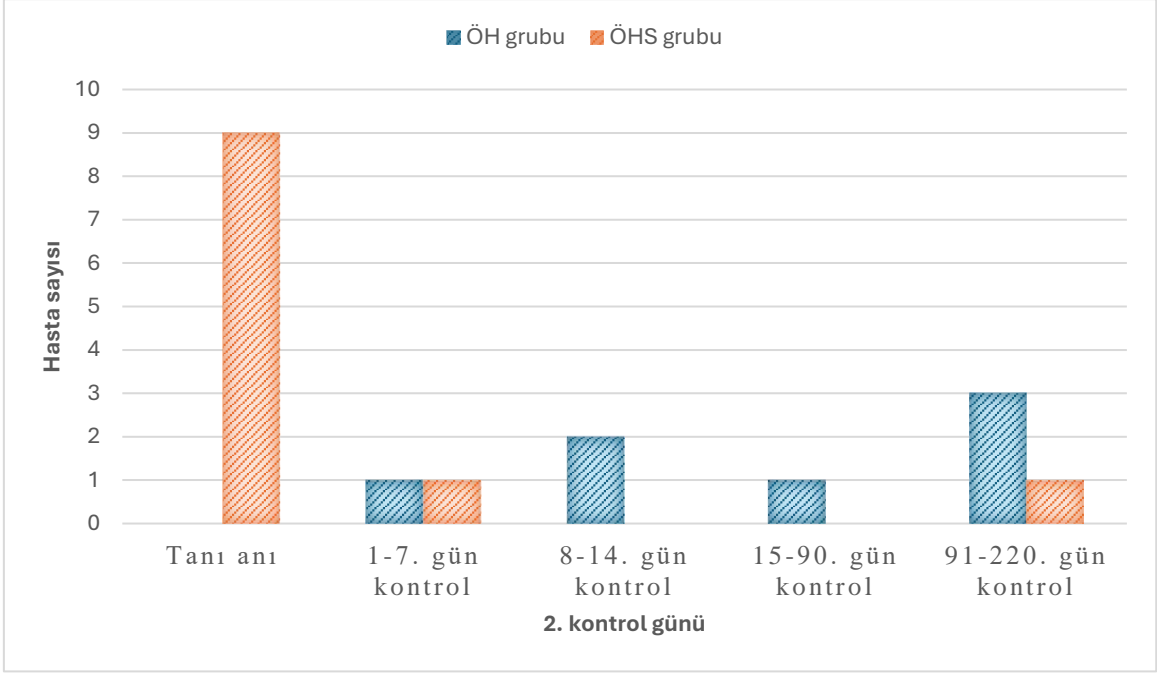
**Şekil 4. 2** Zamana ve hasta grubuna göre T4 (mU/L) değişimi

Tüm hastalarda birinci başvuruda ötiroid hasta sendromlu hastaların %76,5'i ikinci başvuruda ötiroid hastaydı. Hastaların kontrol değerlendirmesinin yapılması ile zaman ilişkisi değerlendirildiğinde ise DKA ile başvuran ve ÖHS tanısı alan 42 hastanın 2. başvuruları değerlendirildiğinde hastaların %30,9'unun (n:13) ilk 7 günde başvurduğu ve bu hastaların %47,2'sinde (n:6) tiroid fonksiyonları normale geldiği görüldü. Hastaların %35,7'sinin (n:15) 8-14.gün aralığında kontrole geldiği ve bu hastaların %86,6'sında (n:13) tiroid fonksiyonlarının normale geldiği görüldü. Hastaların %23,8'inin (n:10) 15-90.gün aralığında kontrole geldiği ve %90'ında (n:9) tiroid fonksiyonlarının normale geldiği görüldü. Hastaların %4,7'sinin (n:4) 91-350.gün aralığında kontrole başvurduğu ve bu hastaların tamamında tiroid fonksiyonlarının normale geldiği görüldü (Şekil 4.3).



**Şekil 4. 3** DKA ile başvuran ve tanı anında ÖHS olarak değerlendirilen hastaların kontrol günü ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Ketotik hiperglisemi ile başvuran ve tanı anında ÖHS tanısı alan 9 hastanın ise %22,2'si (n:2) ilk 7 günde başvurdu ve bunların %50'sinde (n:1) tiroid fonksiyonları normale geldi. 8-14.gün (n:2) 15-90.gün (n:1) başvuran hastaların tamamının tiroid fonksiyonları da normale geldi. Hastaların %44,4'ü ise (n:4) 91-220.günde kontrole geldi ve %75'inde (n:3) tiroid fonksiyonları normal görüldü (Şekil 4.4).



**Şekil 4. 4** Ketotik hiperglisemi ile başvuran ve tanı anında ÖHS olarak değerlendirilen hastaların kontrol günü ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

## 5. TARTIŞMA

T1DM insidansı etnik köken ve bölgelere göre değişse de çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığıdır ve hastanın başta sosyal yaşantısı olmak üzere tüm yaşamı üzerine etkilidir. Tiroid ve barsak hastalıkları gibi eşlik eden hastalıklar ile hastalığın uygun takibi yaşam standartları üzerinde belirleyicidir. Yeni tanı alan T1DM hastaları eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar açısından belli aralıklarla taranmalıdır. Bunların tamamı ilgili rehberlerle düzenlenmiştir. Bunlar arasında en sık eşlik eden otoimmün hastalık grubu ise tiroid hastalıkları olmasına rağmen tiroid **fonksiyonlarının ilk olarak ne zaman değerlendirileceği ile ilgili net bir öneri yoktur.**

Otoimmün hastalıklar için yaygın düşünce kadın cinsiyetin erkek cinsiyete oranının fazla olduğu yönündedir. Fakat 50 yaş öncesi otoimmün hastalıkların ve T1DM hastalığının erkek cinsiyette baskın olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (Eaton ve ark., 2007; Fairweather ve ark., 2008; Diaz-Valencia ve ark., 2015) 35 ülkede geniş bir review sonunda erkek / kız oranını 1,5 bulmuştur. Başka bir çalışmada T1DM'un epidemiyolojisi için cinsiyet farkı bulunmamıştır (Lawrence ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda da erkek (n:114) / kız (n:94) oranı 1,2 olmasına rağmen bu anlamlı değildi (p=0,494).

Literatür verileri T1DM başvuru klinikleri için ketotik hipergliseminin en yaygın başvuru kliniği olduğunu göstermiştir (Hekkala ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda DKA (n:103) ve ketotik hiperglisemi (n:105) oranları birbirine çok yakındı. Bunun nedeninin bölgede 3. Basamak yoğun bakım hizmeti sunan nadir çocuk endokrin kliniklerinden biri olmamıza bağlıyoruz ve normal popülasyona göre daha riskli hasta grubunu takip ettiğimizi düşünüyoruz. Aynı zamanda ülkemizde T1DM hastalarının daha ağır klinikle, bir süre geçtikten sonra hastaneye başvurduğunu ve bu durumun DKA ile başvuru oranını arttırdığını düşünüyoruz.

T1DM tanısı alarak çalışmaya dahil edilmiş 208 hastanın tümünün biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin ortalamaları, DKA tanısı alanların kan gazı parametresi ortalamaları değerlendirildi. T1DM hastalarında kan glukozunun, üre, kreatinin SGOT, SGPT, albümin ve HbA1c değerlerinin yüksek sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum, insülin ve c-peptit değerlerinin düşük olması beklenir (Ahmadov ve ark., 2018; Rafaqat ve ark., 2023). Çalışmamızda da T1DM'e uygun şekilde glukoz  $439,80 \pm 169,09$ , HbA1c  $12,86 \pm 2,62$  ortalamaları yüksek, insülin  $5,57 \pm 11,30$ , c-peptit  $0,63 \pm 0,66$  ve sodyum  $133,35 \pm 4,13$  değerleri düşük saptandı. Üre, kreatinin, SGOT, SGPT, albumin ve

diğer elektrolit değerleri ortalama ile değerlendirilmesi nedeniyle normal aralıktadır görüldü (Tablo 4.1). Aynı zamanda tiroid değerlerinin ortalamasının tüm hastalarda; normal aralıktadır olmasına rağmen akut hadiselerin olduğu dönemde diğerlerine göre düşük ortalamalara sahip TSH ve T4 gözlenmesi dikkat çekiciydi. TGAB ve TMAB pozitifliğinin ise tanı anındaki pozitiflik oranlarının uzun dönem takiplerini gösteren 3. başvuru değerlerinde yaklaşık üç katı hastada pozitif olması belli aralıklarla tiroid antikorlarının kontrolünün önemini göstermektedir. Aynı zamanda tanı anında antikor pozitiflik oranı 2. başvuruya göre artmış görüldü. Bunda da interferans ve çapraz reaksiyonların etkili olarak yanlış pozitiflikler verdiği düşünülüyor.

DKA kliniği ketotik hiperglisemiye göre daha ağır bir klinik olarak kabul edilir ve metabolik etkilene daha fazla olur. Literatürde DKA için kan glukozu ortalamasının daha yüksek görülmesi, akut böbrek yetmezliğine gidiş nedeniyle üre ve kreatininde artış beklenir (Marzuillo ve ark., 2021). Elektrolit bozuklukları da DKA için daha belirgindir, hiperglisemi ve osmotik diürece bağlı elektrolitlerin idrarla atılımının artması sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, klor gibi elektrolitlerin düşük saptanmasına neden olur. Bununla beraber asidoz ve hücre içi elektrolitlerin transport kanalları bu dengeyi değiştirebilir (Oh ve ark., 2009). Literatürde T1DM'de HbA1c yüksek, insülin ve c-peptit düşük gösterilmiştir (Libman ve ark., 2022). Çalışmamızda beklendiği üzere DKA'da glukoz, kreatinin, potasyum, kalsiyum, fosfor, insülin ve c-peptit anlamlı düzeyde düşük ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,037$ ,  $<0,001$ ); kan glukozu, HbA1c ve kreatinin anlamlı düzeyde yüksek ( $p=0,021$ ,  $p=0,014$ ,  $p=0,001$ ) saptandı ve literatürü destekledi.

Rafaqat ve ark. (2023) DM hastalarında karaciğer parametreleri üzerine yaptığı incelemede albümin, SGOT ve SGPT değerlerinin karaciğer hastalıkları ile ilişkili olarak T1DM hastalarında arttığını, albüminin ise inflamasyon bulgusu olarak azalabileceğini rapor etmişlerdir. Bizim hasta gruplarımızın kendi içinde karşılaştırılmasında albümin için anlamlı değişikliğe rastlanmayıp SGOT ve SGPT için DKA hastalarında anlamlı düşük ölçümler gözlemlendi ( $p<0,001$ ,  $p=0,010$ ).

ÖHS, DKA ve ketotik hiperglisemi hasta gruplarının her ikisinde de gözlenmektedir. Fakat bizim çalışmamızda ÖHS tanısı alan 51 hastanın %80 (n: 42)'i DKA kliniğine sahipti. Yalnızca 9 hasta ketotik hiperglisemi ile tanı aldığında ÖHS olarak değerlendirildi. Bu durum literatüre uygun olarak çalışmamızda da DKA hastalarında daha sık olarak gözlemlendi.

Hastalarımızdan tanı anında primer hipotiroidi olarak değerlendirilen bir hasta uzun dönem takiplerinde hipotiroidi nedeniyle levotiroksin başlanarak takibe devam edildi.

Tanı anında ve ikinci başvuruda ÖHS ve ÖH hasta kliniğinin istatistiksel analizi yapıldığında T1DM tanısı alan tüm hastalarda ve DKA hastalarında tanı anında ÖHS görülme sıklığı daha fazladır ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ,  $p=0.001$ ). Çalışmamızda ise ketotik hiperglisemi ile tanı alan hastalarda tanı anında ve ikinci başvuruda ÖHS görülme sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p:0,126$ ). Tanı anında ÖHS olarak değerlendirilen hastaların büyük çoğunluğu akut hadiselerin sona erdiği 2.başvuruda ÖH olarak değerlendirildi ve ilk başvurudaki ön tanının doğruluğu teyit edildi.

Tanı anında ÖH olarak değerlendirilen altı hasta ise 2. başvuruda ÖHS olarak değerlendirildi. Bu altı hastanın beşinin 2. başvuruda şeker regülasyonunun bozuk olduğu tespit edildi. Bu hastaların tümü 3. başvuruda ötiroid olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda DKA hastalarının tanı anı ÖHS saptanma oranının yüksek ve anlamlı olduğunu tespit ettik, bununla beraber DKA hastalarının tanı anı ile, 2. ve 3. başvuru TSH değerleri arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,039$ ) T4 değerinin 2. ve 3. başvuruya tanı anı kıyaslaması yapıldığında ise hem DKA hastalarında hem de ketotik hiperglisemi hastalarında tanı anı T4 düzeyi 2. ve 3. başvurudaki T4 düzeyinden anlamlı düşüktü ( $p=0,001$ , ( $p<0,001$ ).

Tablo 4.9’da DKA kliniği ile başvuran hastaların T4 ve TSH değerleriyle tanı anındaki biyokimyasal parametreleri korelasyon ilişkisi ile değerlendirildi ve kan glukozu, HbA1c, c-peptit gibi T1DM kliniğiyle direkt ilişkili laboratuvar değerlerinin TSH ve T4 değerlerini etkilediği gösterildi. Özellikle DKA hastalarında kan gazı pH ve bikarbonat değeri ile tanı anı T4 değeri arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel anlamlı ilişki vardır ( $r=0,413$ ,  $r=0,424$ ).

T1DM hastalarının tanı anında alınan TSH ve T4 değerlerinin yanlış tanısal yaklaşıma neden olacağı tartışıldı. Bununla beraber tüm hasta gruplarında TSH ve T4 değerlerinin zamansal değişimi açısından istatistiksel incelemesi yapıldığında TSH’ın zamana göre değişiminde anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ). T4 değerlerinin ise hem zamana göre hem de zaman ve hastalık gruplarına göre değişiminde anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ,  $p<0.001$ ). Her iki değişim de şekilsel olarak da gösterildi. Bu çalışma sonunda yeni tanı alan T1DM hastalarının tiroid fonksiyonlarının tanı anında değerlendirilmemesini gerektiğini gösterdik.

Literatürde tiroid fonksiyon değerlendirmesi ile ilgili farklı zamanlar öngörülmektedir. Joseph ve ark. (2011) yeni tanı almış 110 hastayı tiroid fonksiyonları açısından değerlendirmiş ve bu hastaların %19 (n: 21)'u ÖHS olarak değerlendirilerek takip edilmiştir. Hastaların 16'sının tiroid değerlerinin 45 (3-240) gün sonra normale geldiği gösterilmiştir. 21 hastadan yalnızca birinde tanı anında tedavi ihtiyacı olmuş; kalan 20 hastadan birinde ise takip sürecinde tedavi ihtiyacı olmuştur. Aslında tiroid tedavisi ihtiyacı olan hasta sayısı yalnızca iki iken 19 hasta yalancı pozitiflikle takip edilmiştir. Bu durumun DKA kliniğinde anlamlı düzeyde daha sık olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda tanıdan 45 gün sonra normal olan tiroid değerlerinin 3 yıl sonunda da normal olduğunu göstermiştir. Buna dayanarak T1DM hastalarının tanı tarihinden 6 hafta sonra tiroid açısından değerlendirilmelerini önermişlerdir.

Chao-Hsu Lin ve ark. (2003) 76'sı DKA kliniğinde 138 yeni tanı almış hastayı değerlendirdiğinde ilk 3 gün içinde yapılan tiroid değerlendirmesinde özellikle triyodotironin (T3) ve T4 değerlerinin düşük saptandığını ve DKA kliniğinin tiroid fonksiyonlarını etkilediğini göstermiştir. Yang ve Sheng (2021) T1DM tanısı alan 87 çocuğun 32'sinin akut DKA sürecinde bozuk tiroid fonksiyonları ile değerlendirilmesine rağmen 10 günün sonunda normal tiroid fonksiyonlarının görüldüğünü göstermiştir. Semiz ve ark. (2008) ise tiroid değerlendirmesi için en az 1 ay beklenmesi gerektiğini göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda literatürde yer alan benzer çalışmalara oranla daha fazla hasta ile oranlama yapıldı. Tüm hastalarımızın %24,5 (n: 51)'i akut dönemde ÖHS olarak değerlendirildi. ÖHS tanısı alan hastaların 2. başvuruları zamansal olarak değerlendirildiğinde DKA kliniği ile başvuranlarda ilk 7 günde 2. başvurusu bulunan hastaların yaklaşık yarısının tiroid fonksiyonları normale dönerken 7-14 gün aralığında 2. kez başvuranlarda bu oran %86,6 olarak görüldü. İkinci başvuruları 15-90.gün olanlarda %90'u normal tiroid fonksiyonları ile değerlendirilirken 91.gün ve sonrasında başvuranların tamamında tiroid fonksiyonları normale dönmüştü. Aynı değişim ketotik hiperglisemi için de zamansal olarak benzer şekilde tezahür etti. Bu veriler ışığında hastaların 2. başvuruları için ideal zamanı net olarak söyleyemesek de bu veriler 1-2 hafta gibi bir zaman aralığının uygun olacağını gösterdi.

Hastalarda akut hadisenin düzenlendiği, normoglisemik takiplerin gözlendiği dönemde yani aslında tanı sonrası 1-2 hafta gibi bir süre sonunda tiroid fonksiyon

değerlendirmesi uygun olacaktır. Bu durumu istisnası tahmin edeceğimiz üzere hastanın T1DM öncesi bir tiroid hastalığının bulunması ve muayenede tiroid hastalığı işaret eder bir bulguya rastlanmasıdır. Bu durumlarda tanı anında da tiroid fonksiyon değerlendirilmesi önerilmelidir. Zaman açısından daha net cümleler kurabilmek için daha kapsamlı ve bu konunun incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak T1DM çoğu zaman hiperglisemi ve ketoasidoz ile tanı konulan ve var olan akut metabolik hadisenin birçok tetkiki etkilediği kronik bir hastalıktır. Çalışmamızda tanı anında alınan tiroid fonksiyonlarında anormalliklerin sık olduğu ve takiplerde normale döndüğü gözlemlendi. Buna göre yeni tanı alan T1DM hastalarında anamnezde tiroid hastalığı hikayesi olan yada fizik muayenede tiroid hastalığını düşündüren bulguları olanlarda tiroid fonksiyonları başvuruda değerlendirilmeli, diğerleri için hastanın klinik ve laboratuvar olarak stabilleşmesi beklenmelidir. Tiroid disfonksiyonu tespit edilen hastaların etiyolojiye göre takip ve tedavisi düzenlenmelidir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği tarafından tanı konulup takip edilen 208 Tip 1 diyabetes mellituslu hastanın dosyalarının retrospektif incelenerek klinik ve laboratuvar tetkiklerinin tahlil edilmesiyle yapıldı. Çalışmamızda yeni tanı alan T1DM hastalarının tiroid disfonksiyonu sıklığı ve periyodik takiplerinin sonuçlarını değerlendirmek amaçlandı.

- 1- Çalışmaya %54,8'i erkek, %45,2'si kız olan 208 T1DM hastası dahil edildi. Hastaların %49,5'i (n=103) diyabetik ketoasidoz, %50,5'i (n=105) ketotik hiperglisemi kliniğine sahipti.
- 2- Çalışmamızda T1DM'e uygun şekilde glukoz  $439,80 \pm 169,09$ , HbA1c  $12,86 \pm 2,62$  ortalamaları yüksek, İnsülin  $5,57 \pm 11,30$ , C-peptit  $0,63 \pm 0,66$  ve sodyum  $133,35 \pm 4,13$  değerleri düşük saptandı.
- 3- Tüm hastaların tanı anındaki TSH değeri ortalama  $2,21 \pm 1,52$ , T4 değeri  $1,16 \pm 0,29$  idi. Başvurudan sonra ortalama  $103,5$  ( $14,0-218,5$ ) gün sonra gerçekleştirilen 2. başvurudaki TSH değeri ortalaması  $2,31 \pm 1,25$ , T4 değeri  $1,20 \pm 0,35$  olarak saptandı. Tanı anından ortalama  $713$  ( $388,0-1478,5$ ) gün sonra yapılan 3. başvurudaki TSH değeri ortalaması  $2,28 \pm 1,93$ , T4 değeri ortalaması ise  $1,19 \pm 0,23$  idi.
- 4- Hastaların tanı anında %4,7 (n:9)' sinde TGAB, %7,4 (n:14)' ünde TMAB antikoru yüksekti. 2. başvuruda %9,1 (n:6)' inde TGAB, %3,1(n:2)' inde TMAB, 3. başvuruda ise %15,4 (n:16)' ünde TGAB, %17,5(n:18)' inde TMAB antikoru yüksekti. Burada tiroid antikorumları açısından uzun dönem takiplerin önemi dikkat çekti.
- 5- Diyabetik ketoasidoz hastalarının tanı anındaki TSH değeri ile glukoz, HbA1c değeri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0,273$ ;  $r=0,202$ ). Tanı anındaki T4 düzeyi ile klor düzeyi arasında negatif yönde, c peptit düzeyleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde, kan gazı pH ve kan gazı bikarbonat değeri ile pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (sırasıyla  $r=-0,283$ ;  $r=0,209$ ;  $r=0,413$ ;  $r=0,424$ ). Bilhassa kan gazı değerinde ne kadar bozulmuşsa tiroid fonksiyonlarının da o derece yanlış sonuçlandığı gösterildi.
- 6- Diyabetik ketoasidoz hastalarının tanı anı, 2. ve 3. başvuru TSH değerleri arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,039$ ) Tanı anındaki TSH değerinin 2. başvurudaki TSH değerinden düşük olmasından kaynaklandığı saptandı ( $p=0,010$ ). Diyabetik ketoasidoz hastalarında tanı anı T4 düzeyi 2. ve 3. başvurudaki T4 düzeyinden anlamlı düşüktü

- (p=0,001). Ketotik hiperglisemi hastalarında ise tanı anı T4 düzeyi 2. ve 3. başvurudaki T4 düzeylerinden anlamlı yüksekti (p<0,001)
- 7-** Zamana göre TSH değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut (p=0,001) iken; Zamana göre T4 değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p<0,001), aynı zamanda zaman ve hastalık grubuna göre T4 değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,001).
- 8-** Tüm hastaların tanı anında %69,2'si ötiroid hasta, %24,5'i ötiroid hasta sendromu, %5,8'i kompanse hipotiroidi, %0,5'i primer hipotiroidi idi. 2. başvuruda %85,6'sı ötiroid hasta, %8,7'si ötiroid hasta sendromu, %5,3'ü kompanse hipotiroidi, %0,5'i primer hipotiroidiydi. 3. başvuruda kontrolü yapılan 165 hastanın ise %95,2'si ötiroid hasta, %4,2'si kompanse hipotiroidi, %0,6'sı primer hipotiroidi olarak saptandı.
- 9-** Diyabetik ketoasidoz hastalarının tanı anında %53,4'ü ötiroid hasta, %40,8'i ötiroid hasta sendromu, %4,9'u kompanse hipotiroidi, %1,0'ı primer hipotiroidi idi. 2. Başvuruda %81,6'sı ötiroid hasta, %10,7'si ötiroid hasta sendromu, %6,8'i kompanse hipotiroidi, %1,0'ı primer hipotiroidiydi. 3. başvuruda kontrolü yapılan 83 hastanın ise %95,2'si ötiroid hasta, %3,6'sı kompanse, %1,2'si primer hipotiroidi olarak saptandı
- 10-** Ketotik hiperglisemi hastalarının tanı anında %84,8'i ötiroid hasta, %8,6'sı ötiroid hasta sendromu, %6,7'si kompanse hipotiroidi idi. 2. başvuruda %89,5'i ötiroid hasta, %6,7'si ötiroid hasta sendromu, %3,8'i kompanse hipotiroidiydi. 3. başvuruda kontrolü yapılan 82 hastanın ise %95,1'i ötiroid hasta, %3,8'i kompanse hipotiroidi olarak saptandı.
- 11-** Tüm hastalarda birinci başvuruda ötiroid hasta sendromlu hastaların %76,5'i ikinci başvuruda ötiroid hastaydı. Tüm hastalarda birinci ve ikinci başvurudaki hastaların dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Diyabetik ketoasidoz hastalarında birinci başvuruda ötiroid hasta sendromu olan hastaların %76,2'si ikinci başvuruda ötiroid hasta olarak saptandı. Diyabetik ketoasidoz hastalarında birinci ve ikinci başvurudaki hastaların dağılım istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

## 7. ÖNERİLER

1- Yeni tanı alan T1DM hastalarında var olan metabolik bozukluk ve hemodinamik unstabilite tiroid fonksiyonlarını etkilemektedir. Hastalığın akut döneminde beklenen ötiroid hasta sendromu tablosu nedeniyle **yapılacak tetkiklerin iş gücü, zaman kaybı ve gereksiz harcamalara neden olacağını düşünmekteyiz.**

2- Çalışmamızdaki verilere göre hastalarda normoglisemik kan şekeri değerleri ve klinik düzelme sağlandıktan sonra yani **en az 1-2 hafta sonra tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinin uygun olacağını öneriyoruz.**

## 7. KAYNAKLAR

Ahmadov GA, Govender D, Atkinson MA, Sultanova RA, Eubova AA, Wasserfall CH, et al. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Azerbaijan: Incidence, clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;144, 252-259.

American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care* 45(Suppl 1). 2022;208-231.

American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care*. 2022;45(Suppl 1). 2022;208-231.

American Diabetes Association. Children and Adolescents. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care*. 2022;45(Suppl 1). 2022;208-231.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes care* 47(Suppl 1). 2022;20-42.

Anderson B, Vangsness L, Connell A, Butler D, Goebel-Fabbri A, Laffel LMB. Family conflict, adherence, and glycaemic control in youth with short duration type 1 diabetes. *Wiley Online Library Diabetic medicine*. 2002;19(8), 635-642.

Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020-June 28, 2021", *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2022;71(2), 59-65.

Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8), 1175-1187.

- Bjornstad P, Dart A, Kim J, Donaghue C, Dost A, Eva J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes”. *Pediatric Diabetes*. 2022.
- Bjornstad P, Donaghue KC ve Maahs DM. Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment?. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2022;6(10), 809-820.
- Bonifacio E, Mayr A, Knopff A ve Ziegler AG. “Endocrine autoimmunity in families with type 1 diabetes: frequent appearance of thyroid autoimmunity during late childhood and adolescence”. *Diabetologia*. 2009;52(2), 185-192.
- Borg H, Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P ve Sundkvist G. “High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age”. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;86(7), 3032-3038.
- Cengiz E, Bode B, Van Name M, Tamborlane WV. “Moving toward the ideal insulin for insulin pumps”. *Expert review of medical devices* 2016;13(1), 57-69.
- Cengiz E, Danne T, Ahmad T, Ayyavoo A, Beran D, Ehtisham S, et al. “ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes” *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8), 1277-1296.
- Chao-Hsu L, Yann-Jinn L, Chi-Yu H, Hsin-An K, Bing-Fu S, An-Mei Wang, et al. “Thyroid function in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus”. *Acta paediatrica Tayvanika*. 2003.
- Chase HP, Garg SK ve Jelley DH. “Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management”. *Pediatrics in review*. 1990;11(10), 297-304.

- Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, et al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):2026-2044.
- Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, Plagnol V, Walker NM, Allen J, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci". *Nature genetics*. 2008;40(12), 1399-1401.
- Craig ME, Nair S, Stein H ve Rawlinson WD. "Viruses and type 1 diabetes: a new look at an old story". *Pediatric Diabetes*. 2013;14(3), 149-158.
- Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. "Incidence of diabetes in youth in the United States". *JAMA*. 2007;297(24), 2716-2724.
- Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, D'Agostino RB, Fujimoto W, Klingensmith GJ, et al. "Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study". *Diabetes care*. 2011;34(7), 1628-1633.
- Denzer C, Karges B, Näge A, Rosenbauer J, Schober E, Schwab KO, et al. "Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus". *European Journal of Endocrinology*. 2013;168(4), 601-608.
- Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Sep;14(9):780-8.
- Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015 Mar 17;15:255.

- Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Isom S, Dabelea D, Dolan L, et al. Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths - Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Feb 14;69(6):161-165.
- Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AK, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care.* 2011 Nov;34(11):2368-73.
- Driscoll KA, Volkening LK, Haro H, Ocean G, Wang Y, Jackson CC, et al. Are children with type 1 diabetes safe at school? Examining parent perceptions. *Pediatr Diabetes.* 2015 Dec;16(8):613-20.
- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2004 Feb;89(2):188-94.
- Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* 2007 Aug;29(1):1-9.
- Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child.* 1999 Oct;81(4):318-23.
- Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol.* 2008 Sep;173(3):600-9.
- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jun 13;5(1):42.

- Felner EI, Klitz W, Ham M, Lazaro AM, Stastny P, Dupont B, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005 Dec;6(4):213-20.
- Florez JC. Clinical review: the genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;93(12):4633-42.
- Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, Schober E, Kordonouri O, Pozza SB, 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 Apr;158(4):589-593.e2.
- Fröhlich-Reiterer E, Elbarbary NS, Simmons K, Buckingham B, Humayun KN, Johannsen J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1451-1467.
- Gerasimidi Vazeou A, Kordonouri O, Witsch M, Hermann JM, Forsander G, et al. Seasonality at the clinical onset of type 1 diabetes-Lessons from the SWEET database. *Pediatr Diabetes*. 2016 Oct;17 Suppl 23:32-37.
- Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes*. 2009 Dec;10(8):534-41.
- Glaser N, Chu S, Hung B, Fernandez L, Wulff H, Tancredi D, et al. Acute and chronic neuroinflammation is triggered by diabetic ketoacidosis in a rat model. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Dec;8(2):e001793.

- Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022 Nov;23(7):835-856.
- Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarolo J, Neely EK, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2004 Aug;145(2):164-71.
- Guo SW, Tuomilehto J. Preferential transmission of type 1 diabetes from parents to offspring: fact or artifact? *Genet Epidemiol*. 2002 Nov;23(4):323-34.
- Gutierrez JA, Bagatell R, Samson MP, Theodorou AA, Berg RA. Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med*. 2003 Jan;31(1):80-3.
- Halk Sağlığı Yönetim Merkezi. Birinci basamak sağlık kurumlarında tip 1 diyabet tanı tedavi izlem rehberi. 2011;5-3.
- Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes*. 2009 Feb;10(1):33-7.
- Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes*. 2018 Mar;19(2):314-319.
- Helgeson Vs, Palladino DK. "Implications of psychosocial factors for diabetes outcomes among children with type 1 diabetes: A review". *Wiley Online Social and Personality Psychology Compass*. 2012;6(3), 228-242.

- Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, Chin MH, Gary-Webb TL, Navas-Acien A, et al. Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review. *Diabetes Care*. 2020 Nov 2;44(1):258–79.
- Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB; T1D Exchange Clinic Network. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4931-4937.
- Hughes MS, Addala A, Buckingham B. Digital Technology for Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Nov 30;389(22):2076-2086.
- Ishtiak-Ahmed K, Carstensen B, Pedersen-Bjergaard U, Jørgensen ME. Incidence Trends and Predictors of Hospitalization for Hypoglycemia in 17,230 Adult Patients With Type 1 Diabetes: A Danish Register Linkage Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017 Feb;40(2):226-232.
- Ize-Ludlow D, Sperling MA. The classification of diabetes mellitus: a conceptual framework. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Dec;52(6):1533-52.
- Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA; American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006 May;29(5):1150-9.
- Jackson CC, Albanese-O'Neill A, Butler KL, Chiang JL, Deeb LC, Hathaway K, et al. Diabetes care in the school setting: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1958-63.
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine

Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1964-74.

Joseph J, Saroha V, Payne H, Paul P, Didi M, Isherwood D, et al. Thyroid function at diagnosis of type I diabetes. *Arch Dis Child*. 2011 Aug;96(8):777-9.

Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, Siedler K, Bartelt H, Klose D, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care*. 2022 Aug 1;45(8):1762-1771.

Kozhakhmetova A, Wyatt RC, Caygill C, Williams C, Long AE, Chandler K, et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol*. 2018 Jun;192(3):251-258.

Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA*. 2021 Aug 24;326(8):717-727.

Leete P, Mallone R, Richardson SJ, Sosenko JM, Redondo MJ, Evans-Molina C. The Effect of Age on the Progression and Severity of Type 1 Diabetes: Potential Effects on Disease Mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2018 Sep 26;18(11):115.

Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1160-1174.

- Lind M, Pivodic A, Svensson AM, Ólafsdóttir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4894.
- Little RR, Rohlfing CL, Hanson S, Connolly S, Higgins T, Weykamp CW, et al. Effects of hemoglobin (Hb) E and HbD traits on measurements of glycated Hb (HbA1c) by 23 methods. *Clin Chem*. 2008 Aug;54(8):1277-82.
- Lo W, O'Donnell M, Tancredi D, Orgain M, Glaser N. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus. *Pediatr Diabetes*. 2016 Mar;17(2):127-39.
- Mahmud FH, Clarke ABM, Joachim KC, Assor E, McDonald C, Saibil F, et al. Screening and Treatment Outcomes in Adults and Children With Type 1 Diabetes and Asymptomatic Celiac Disease: The CD-DIET Study. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1553-1556.
- American Association of Diabetes Educators. Management of Children With Diabetes in the School Setting. *Diabetes Educ*. 2019 Feb;45(1):54-59.
- Markowitz JT, Garvey KC, Laffel LM. Developmental changes in the roles of patients and families in type 1 diabetes management. *Curr Diabetes Rev*. 2015;11(4):231-8.
- Marzuillo P, Iafusco D, Zanfardino A, Guarino S, Piscopo A, Casaburo F et al. Acute Kidney Injury and Renal Tubular Damage in Children With Type 1 Diabetes Mellitus Onset. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jun 16;106(7):e2720-e2737.
- McKenna A, O'Regan M, Ryder K, Fitzgerald H, Hoey H, Roche E. Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Ireland remains high but no longer rising. *Acta Paediatr*. 2021 Jul;110(7):2142-2148.

- McVean J, Forlenza GP, Beck RW, Bauza C, Bailey R, Buckingham B, et al. Effect of Tight Glycemic Control on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Mar 28;329(12):980-989.
- Mehta SN, Volkening LK, Anderson BJ, Nansel T, Weissberg-Benchell J, Wysocki T, et al. Dietary behaviors predict glycemic control in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):1318-20.
- Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2275-2287.
- Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes*. 2013 Dec;62(12):3976-86.
- Oh G, Anderson S, Tancredi D, Kuppermann N, Glaser N. Hyponatremia in pediatric diabetic ketoacidosis: reevaluating the correction factor for hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Aug;163(8):771-2.
- Oram RA, Redondo MJ. New insights on the genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019 Aug;26(4):181-187.
- Ou D, Mitchell LA, Metzger DL, Gillam S, Tingle AJ. Cross-reactive rubella virus and glutamic acid decarboxylase (65 and 67) protein determinants recognised by T cells of patients with type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000 Jun;43(6):750-62.

- Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006 May;55(5):1463-9.
- Pamuk BÖ ve Pamuk G. “Geçmişten Günümüze İnsülin Pompa Tedavisi”. *Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Hemşireliği - Özel Konular*. 2019;5(1), 34-38.
- Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e170-6.
- Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, Cleary PA, Palmer JP, Hirsch IB, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2003 Oct;52(10):2623-9.
- Rafaqat S, Sattar A, Khalid A, Rafaqat S. Role of liver parameters in diabetes mellitus - a narrative review. *Endocr Regul*. 2023 Sep 16;57(1):200-220.
- Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, Mehta SN, Hathway JM, Bethin KE, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta Diabetol*. 2016 Apr;53(2):271-7.
- Redondo MJ, Libman I, Cheng P, Kollman C, Tosur M, Gal RL, et al. Racial/Ethnic Minority Youth With Recent-Onset Type 1 Diabetes Have Poor Prognostic Factors. *Diabetes Care*. 2018 May;41(5):1017-1024.
- Reiter UM, Eckert AJ, Dunstheimer D, Bechtold-Dalla Pozza S, Lüllwitz C, Golembowski S, et al. Cataract in children and adolescents with type 1 diabetes. Insights from the German/Austrian DPV registry. *Pediatr Diabetes*. 2022 May;23(3):362-369.

- Roche EF, Menon A, Gill D ve Hoey H. "Clinical presentation of type 1 diabetes".  
Pediatric Diabetes. 2005;6(2), 75-78.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016  
American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of  
Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016  
Oct;26(10):1343-1421.
- Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. Diabetes-  
associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in  
children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland  
Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1999 May;84(5):1534-9.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines  
and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of  
diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011 Jun;34(6):e61-99.
- Scanlon PH, Stratton IM, Bachmann MO, Jones C, Leese GP; Four Nations Diabetic  
Retinopathy Screening Study Group. Risk of diabetic retinopathy at first screen in  
children at 12 and 13 years of age. Diabet Med. 2016 Dec;33(12):1655-1658.
- Semiz S, Candemir M, Karakuş . "Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocuklarda İlk Tanıdaki  
Tiroid Fonksiyon Anormallikleri: Kalıcı mı? Geçici mi?".Güncel Pediatri.2008;6: 5-9.
- Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, Kudva YC, Muller LA, Xu J, Schwenk WF, et al. Can  
serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? Diabetes Care.  
2008 Apr;31(4):643-7.
- Siminerio LM, Albanese-O'Neill A, Chiang JL, Hathaway K, Jackson CC, Weissberg-  
Benchell J, et al. Diabetes Care. 2014 Oct;37(10):2834-42.

- Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med*. 2008 Dec 25;359(26):2767-77.
- Styne DM. "Disorders of the Thyroid Gland". *Pediatric Endocrinology*. 2023;121-161.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119.
- Szypowska A, Ramotowska A, Wysocka-Mincewicz M, Mazur A, Lisowicz L, Beń-Skowronek I, et al. Seasonal Variation in Month of Diagnosis of Polish Children with Type 1 Diabetes - A Multicenter Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 May;127(5):331-335.
- Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013 Feb;30(2):216-25.
- Trainor JL, Glaser NS, Tzimenatos L, Stoner MJ, Brown KM, McManemy JK, et al. Clinical and Laboratory Predictors of Dehydration Severity in Children With Diabetic Ketoacidosis. *Ann Emerg Med*. 2023 Aug;82(2):167-178.
- Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix NA, Stene LC. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020 Mar;17(Suppl 1):198-209.
- Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, Bonàs-Guarch S, Cole JB, Chiou J, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLoS Med*. 2018 Sep 21;15(9):e1002654.

- Wee CY, Yong AML, Chong CF, Soon IS. Characteristics of Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus in Brunei Darussalam. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2023;38(2):8-12.
- Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, et al. “Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes”. *Pediatric Diabetes.* 2009;10 Suppl 12,118-133.
- Worly JM, Fortenberry JD, Hansen I, Chambliss CR, Stockwell J. Deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters. *Pediatrics.* 2004 Jan;113(1 Pt 1):e57-60.
- Yang W, Sheng F. Factors associated with thyroid dysfunction in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Minerva Pediatr (Torino).* 2021 Aug;73(4):324-329.
- Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016 Dec;39(12):2126-2140.