

1564/1

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA
BÜYÜME, PUBERTAL GELİŞME VE KEMİK MİNERAL
DANSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞE NUR PAÇ KISAARSLAN

KAYSERİ 2004

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA
BÜYÜME, PUBERTAL GELİŞME VE KEMİK MİNERAL
DANSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞE NUR PAÇ KISAARSLAN

Danışman
Prof. Dr. MUSTAFA KENDİRCİ

KAYSERİ 2004

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR.....	I
TABLO LİSTESİ.....	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	III
EK TABLOLAR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
DİYABETİN ETYOLOJİK SINIFLANDIRMASI.....	4
DİYABETİN TANI KRİTERLERİ.....	4
TİP 1 DİABETES MELLİTUS.....	5
TİP1 DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI.....	8
TEDAVİ.....	10
BÜYÜME.....	11
IGF 1-IGFBP-3 AKSI.....	13
PÜBERTE.....	15
ERKEKLERDE PÜBERTAL GELİŞME.....	16
KIZLARDA PÜBERTAL GELİŞME.....	17
PÜBERTENİN ENDOKRİN KONTROLÜ.....	18
HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	20
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR.....	49
KAYNAKLAR.....	51
EK TABLOLAR	59
TEZ ONAY SAYFASI.....	72

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği-American Diabetes Association
ALS	: Acid-labile subunit
BH	: Büyüme hormonu
BHBP	: BH bağlayıcı protein
BMI	: Body mass index-Vücut kitle indeksi
CSF	: Colony stimulating factor
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
DHT	: Dihidrotestosteron
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E 2	: Estradiol
FGF	: Fibroblast growth factor
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GABA	: Gama aminobütirik asit
GnRH	: Gonadotropin-releasing hormon
H	: Hiperglisemi
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
HK	: Hiperglisemik ketozis
HLA	: Histokompatibilite antijenleri
IDDM	: Insulin dependent diabetes mellitus
IGF-1	: Insulin like growth factor-insülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP	: IGF bağlayıcı protein
KMD	: Kemik mineral dansitesi
LH	: Luteinizan hormon
NIDDM	: Non insulin dependent DM
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PDGF	: Platelet derived growth factor
PH	: Pubic Hair-Pubik kıllanma
RIA	: Radioimmunoassay
SDS	: Standart deviasyon skoru
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
T	: Testosteron
TGF-B	: Transforming growth factor
TH	: Troid hormonu
TNF	: Tissue necrosis factor
VA	: Vücut ağırlığı

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1 : Diabetes mellitusta etyolojik sınıflama.....	4
Tablo 2 : Diabetes mellitusta tanı kriterleri.....	5
Tablo 3 : Adolesan ve çocukluk çağı diyabetinin komplikasyonları.....	8
Tablo 4 : İnsülin çeşitleri ve etki süreleri.....	11
Tablo 5 : Erkeklerde cinsel gelişim evrelerinde görülen değişimler.....	17
Tablo 6 : Kızlarda cinsel gelişim evrelerinde görülen değişimler.....	18
Tablo 7 : Hastaların ilk muayenedeki boy ve VA ölçümleri, KŞ, HbA1c ve C-Peptit değerleri.....	24
Tablo 8 : Hastaların başvuru klinikleri.....	25
Tablo 9 : İnsülin rejimlerinin yıllara göre dağılımı (%).....	29
Tablo 10 : Hastaların son kontroldeki ağırlık, boy ve kan şekeri değerleri, ortalama HbA1c yüzdeleri, insülin dozu, insülin rejimi, takip ve hastaneye yatış sayılarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 11 : Başvuru sırasında ve son kontroldeki ortalama boy SDS, ağırlık SDS ve BMI değerleri.....	30
Tablo 12 : Boy SDS değerleri ile tanı yaşı, HbA1c, kontrol sıklığı, yatış sayısı, insülin dozu ve insülin rejimlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 13 : VA SDS değerleri ile tanı yaşı, HbA1c, kontrol sıklığı, yatış sayısı, insülin dozu ve insülin rejimlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 14 : BMI ile tanı yaşı, HbA1c, kontrol sıklığı, yatış sayısı, insülin dozu ve insülin rejimlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 15 : Erkeklerde pubertal gelişim evrelerinin ortalama yaşı ve standart sapması.....	33
Tablo 16 : Kızların pubertal gelişim evrelerinin ortalama yaşı ve standart sapması.....	33
Tablo 17 : Hastaların pubertal gelişim problemleri.....	34
Tablo 18 : Erkek hastaların puberte evrelerine göre hormon değerleri.....	35
Tablo 19 : Kız hastaların puberte evrelerine göre hormon değerleri.....	36
Tablo 20 : Erkek ve kız hastaların DEXA Z skorları.....	37
Tablo 21 : DEXA Z skoru ve diğer parametrelerin karşılaştırılması.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1 : Erkek ve kız hastalarda ortalama VA SDS değerlerinin yıllık değişimi.....	25
Şekil 2 : Erkek ve kız hastalarda ortalama boy SDS değerlerinin yıllık değişimi.....	26
Şekil 3 : Erkek ve kız hastalarda ortalama BMI değerlerinin yıllık değişimi.....	26
Şekil 4 : Erkek ve kız hastalarda ortalama HbA1c değerlerinin yıllık değişimi.....	27
Şekil 5 : Erkek ve kız hastalarda ortalama insülin dozlarının yıllık değişimi.....	27
Şekil 6 : Erkek ve kız hastalarda ortalama takip sayılarının yıllık değişimi.....	28
Şekil 7 : Erkek ve kız hastalarda ortalama hastaneye yatış sayılarının yıllık değişimi.....	28

EK TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Ek Tablo 1 : Erkek hastaların yaşları ve tanı yaşları, başvuru ağırlığı, KŞ ve C-peptit düzeyleri, klinik durumları, VA SDS değerleri.....	59
Ek Tablo 2 : Erkeklerin yıllara göre boy SDS, BMI ve HbA1c değerleri.....	60
Ek Tablo 3 : Erkeklerin yıllara göre insülin dozları, takip ve yatış sayıları.....	61
Ek Tablo 4 : Erkeklerin yıllara göre insülin rejimleri, son VA, boy ve KŞ değerleri, ortalama HbA1c, insülin dozu, insülin rejimi, takip ve yatış sayıları, son VA SDS, son boy SDS, son BMI değerleri.....	62
Ek Tablo 5 : Erkek hastaların final boy, genetik hedef boy ve kemik yaşları, pubarş, gonarş ve ejakülasyon-ereksiyon yaşları, puberte evreleri, puberte problemleri, FSH, LH, T, IGF-1, IGFBP3, SHBG değerleri ve kemik mineral dansiteleri.....	63
Ek Tablo 6 : Kız hastaların yaşları ve tanı yaşları, başvuru ağırlığı, KŞ ve C-peptit düzeyleri ve klinik durumları.....	64
Ek Tablo 7 : Kız hastaların başvuru ağırlığı ve yıllara göre VA ve boy SDS değerleri.....	65
Ek Tablo 8 : Kız hastaların başvuru ağırlığı, yıllara göre BMI ve HbA1c değerleri.....	66
Ek Tablo 9 : Kız hastaların yıllara göre insülin dozları ve takip sayıları.....	67
Ek Tablo 10 : Kız hastaların yıllara göre yatış sayıları ve insülin rejimleri.....	68
Ek Tablo 11 : Kız hastaların son VA, boy ve KŞ değerleri, ortalama HbA1c, insülin dozu, takip ve yatış sayıları, son VA ve boy SDS, son BMI değerleri	69
Ek Tablo 12 : Kız hastaların final boy, genetik hedef boy ve kemik yaşları, telarş, pubarş ve menarş yaşları, pubertal evreleri ve pubertal problemleri.....	70
Ek Tablo 13 : Kızların FSH, LH, E2, IGF-I, IGFBP3, SHBG düzeyleri ve KMD değerleri.....	71

ÖZET

Giriş: İnsülinin keşfinden sonra Tip 1 Diabetes Mellituslu (DM) hastaların yaşam süreleri uzamıştır. Bununla birlikte hastaların takiplerinde yaşam kalitelerini etkileyecek akut, intermediate ve kronik bir çok komplikasyon ile karşılaşmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Departmanında takip edilmekte olan Tip1DM'li çocuk ve adolesan hastaların büyümeleri, pubertal gelişmeleri, kemik mineral dansiteleri ve diyabetik kontrolün bu parametreler üzerindeki etkileri değerlendirildi.

Hastalar ve yöntem: Pediatrik Endokrinoloji Departmanında üç yıl veya daha uzun süreyle takip edilen, 5,5 ile 21 yaş arasında değişen 83 Tip1DM'li hasta çalışmaya alındı. Birinci bölümde hastaların takip kartları ve dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ağırlık ve boy standart deviasyon skorları (SDS) ve vücut kitle indeksleri (BMI) hesaplandı, metabolik durumları, verilen tedavi ve tedaviye uyumun etkileri araştırıldı. Tanner evrelemesine göre pubertal değerlendirmeleri yapıldı. Çalışmanın ikinci bölümünde ise hastalar çağrılarak son kontrolleri yapıldı, büyüme ve pubertal gelişmeleri değerlendirildi. Hormonal değerlendirmeleri için kan alınarak serum FSH, LH, E₂, T, SHBG, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri çalışıldı, kemik yaşlarına bakıldı ve DEXA ile kemik mineral dansiteleri ölçüldü.

Bulgular:

Çalışmaya 35 (%42,2) erkek, 48 (%57,8) kız olmak üzere 83 hasta alındı. Erkek ve kız hastaların ortalama tanı yaşları $8,68 \pm 4,19$ ve $8 \pm 3,51$ yıl, takip süreleri $6,11 \pm 2,47$ ve $6,55 \pm 3,32$ yıl, C-peptit seviyeleri $0,41 \pm 0,32$ ve $0,44 \pm 0,31$ ng/dl,

Hemoglobin A1c (HbA1c) yüzdeleri $10,22\pm1,92$ ve $10,70\pm3,16$, günlük insülin dozları $0,73\pm0,15$ ve $0,75\pm0,13$ U/kg, yıllık takip sayıları $4,3\pm2,5$ ve $5\pm2,9$ kez, yıllık yatış sayıları $0,4\pm0,3$ ve $0,6\pm0,5$ kez olarak tespit edildi. Düzenli olarak 5 yıl takibe gelen 36 (16 erkek, 20 kız) hastanın ağırlık ve boy SDS değişimlerinde önemli bir fark tespit edilmezken, kız hastalarda BMI değerlerinin anlamlı olarak arttığı görüldü. Son değerlendirmelerinde boy SDS değerlerinin hem erkekler hem de kızlarda ilk başvurudakine göre düşük, BMI değerlerinin ise yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Erkeklerde boy SDS üzerine tanı yaşı, yıllık kontrol sıklığı ve insülin rejiminin olumlu etkisi olduğu ($p<0,05$); kızlarda ise BMI üzerine HbA1c ve insülin rejiminin etkili olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Final boyun genetik hedef boydan erkeklerde 3,29 cm, kızlarda ise 0,85 cm kısa olduğu görüldü. Puberteye girmiş olan erkek hastaların pubertal gelişim basamakları normal yaşlarda seyrederken, kız hastalarda menarş yaşının bir yıl geciktiği tespit edildi. Ayrıca kız hastalarda sekonder amenore başta olmak üzere bazı menstural problemler mevcuttu.

Çalışmanın ikinci bölümüne 50 (22 erkek, 28 kız) hasta dahil edildi. Hastaların kemik yaşları ile kronolojik yaşları arasında önemli bir fark yoktu. Serum IGF-1 düzeylerinde pubertede yeterli artış olmadığı, IGFBP-3 düzeylerinin normal olduğu görüldü. Erkek hastaların midpubertal evrede T seviyelerinin düşük olduğu tespit edildi. FSH, LH, E₂, SHBG düzeyleri sağlıklı çocuk değerlerine göre normal olarak değerlendirildi. Erkeklerin % 27,3'ünde osteopeni, % 27,3'ünde osteoporoz, kızların ise % 38,1'inde osteopeni, %23,8'inde osteoporoz saptandı.

Sonuç: Hastaların metabolik kontrollerinin kötü olduğu, takipte büyüme hızlarının gerilediği ve obeziteye eğilimlerinin olduğu, kızlarda menarş yaşının bir yıl geciktiği, ayrıca hastaların yarıdan fazlasının kemik mineral dansitelerinin (KMD) düşük olduğu tespit edildi. Hastaların kontrol ve eğitimlerinin daha düzenli ve sık yapılması yanında çoklu insülin rejimlerinin tercih edilmesinin büyüme ve pubertal gelişmeyi olumlu etkileyeceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Tip1DM, büyüme, puberte, kemik mineral dansitesi

ABSTRACT

Introduction: The life-span of patients with type 1 diabetes mellitus (DM) was lengthened after discovery of insulin. On the other hand, many acute, intermediate or chronic complications could be effective on the quality of life were encountered.

Aim: In this study the growth, pubertal development and bone mineral densities (BMD) and the effect of diabetic control on these parameters in the children and adolescents with type1DM followed in the Endocrinology Department of Erciyes University Faculty of Medicine were investigated.

Patients and Method: The study consisted of 83 patients with type1DM varying ages between 5.5 and 21 years who have been followed for three years or more. In the first section of the study the medical records of patients were evaluated retrospectively. The weight and height SDS (standard deviation score), body mass index (BMI) were calculated and the metabolic conditions, treatment modalities and adaptation to treatment of the patients were evaluated. Pubertal developments were evaluated according to Tanner stages. In the second section of the study, the patients were invited for the last examination of growth and pubertal development and for to take blood specimens to determine the levels of FSH, LH, E₂, T, SHBG, IGF-1 and IGFBP-3. The left-hand x-rays were obtained for bone ages and the BMD by DEXA were measured.

Results:

A total of 83 patients, 35 (42.2 %) boys and 48 (57.8 %) girls, were included in the study. The mean ages of onset 8.68 ± 4.19 and 8 ± 3.51 years, the mean diabetic

durations 6.11 ± 2.47 and 6.55 ± 3.32 years, the mean serum C-peptide levels 0.41 ± 0.32 and 0.44 ± 0.31 ng/ml, the mean haemoglobin A1c (HbA1c) 10.22 ± 1.92 and 10.70 ± 3.16 percent, the mean daily insulin requirements 0.73 ± 0.15 and 0.75 ± 0.13 U/kg, the mean numbers of follow-up per year 4.3 ± 2.5 and 5 ± 2.9 , the mean numbers of hospitalisation per year 0.4 ± 0.3 and 0.6 ± 0.5 were found for boys and girls respectively. There were no significant differences between the weight and height SDS changes of 36 (16 boys, 20 girls) patients who had been followed regularly for 5 years or more, but the values of BMI were increased significantly in girls. The mean height SDS at the last control was lower than the first admission for both girls and boys, but the mean value of BMI was high ($p < 0.05$). The age of onset, the frequency of follow-up and the intensity of daily insulin were correlated positively to the height SDS for boys ($p < 0.05$); the mean percent of HbA1c and the intensity of daily insulin were correlated to BMI for girls ($p < 0.05$). The difference between the final and genetic heights was -3.29 cm in boys and -0.85 cm in girls. The stages of pubertal development in boys were appropriate with healthy subjects, but the menarche age was delayed about one year in girls. Also, some menstrual problems including secondary amenorrhea were found in girls.

The second section of the study consisted of fifty patients (22 boys and 28 girls). There were no significant differences between bone ages and chronological ages of patients. Levels of serum IGF-1 were not increased enough in puberty and levels of IGFBP-3 were normal. The serum testosterone levels of boys at the stage of mid-puberty were low. The serum FSH, LH, E_2 , SHBG levels were within the normal ranges according to healthy children. Of the patients, 27.3 % of boys and 38.1% of girls were osteopenic and 27.3 % of boys and 23.8 % of girls were osteoporotic.

Conclusion: Metabolic controls of patients were bad and delay in growth velocity, tendency to obesity, one-year-delay at menarche, low BMD in more than half of the patients were found. Regular and frequent control and training programs and more intensive insulin regimes would be effective on the growth and pubertal development of patients with Type1DM.

Key words: Children, adolescents, Type1DM, growth, puberty, bone mineral density

GİRİŞ VE AMAÇ

Tip1DM, insülin salgılanmasındaki yetersizlik sonucu ortaya çıkan çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığıdır. Bu hastaların yaşamlarını devam ettirebilmek için dışarıdan insüline gereksinimleri vardır. İnsülinin keşfinden önce Tip1DM'li hastaların yaşam süreleri birkaç ay kadar kısa idi. Regüler insülin kullanılmaya başlanması ve kısıtlı diyet uygulamaları yaşam sürelerinin uzamasını sağladı. Bununla birlikte, hastaların takipleri süresince akut, intermediate ve kronik olarak sınıflandırılan birçok komplikasyon ortaya çıkmaktadır.

Büyüme geriliği, pubertal gelişim problemleri ve osteopeni intermediate komplikasyonlardan bazılarıdır. Intermediate komplikasyonlardan, fazla insülin kullanımı veya uygunsuz gıda tüketiminin yol açtığı kötü glisemik kontrol sorumlu tutulmaktadır (1, 2). Glisemik kontrolü iyi olan hastaların ise büyümelerinin normal olduğu (1-4) iddia edilse de Tip1DM'li hastaların büyüme ve gelişimleri ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Tip1DM'li hastalarda, büyüme hormonu (BH)-insülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin like Growth Factor; BH-IGF-1) aksının nasıl etkilendiği tam olarak bilinmemektedir. Tanı yaşı, tedavi, metabolik kontrol ve hastalıkla ilgili diğer özelliklerin büyüme ve hormonal sistem üzerine olan etkileri de tam olarak açıklanamamıştır.

Pubertal olgunlaşmada gecikme genellikle büyüme geriliği ile beraber görülür. Bu hastalarda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyi düşerken, luteinize edici hormonun (LH) folikül stimüle edici hormona (FSH) oranı yükselmektedir (5, 6). Ek olarak, erkek ve kız hastalarda hipotalamus-hipofiz-gonad (H-H-G) aksı üzerinde meydana gelen hormon sekresyon anormallikleri sonucunda, hem gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulse üretimi düşmekte, hem de GnRH uyarısına karşı beklenen gonadotropin cevabı azalmaktadır (1, 2). Bunların sonucunda Tip1DM'li kızların % 20-30'unda, oligomenore, polimenore, primer ve sekonder amenore gibi menstrasyon düzensizlikleri görülebilmektedir (5-7). Puberte hakkındaki araştırmaların çoğu kızlarda yapılmıştır. Erkeklerde ise daha az çalışmaya rastlanmaktadır. Tip1DM'li erişkin erkek hastalarda testiküler fonksiyon bozukluğu olduğu, bunun hipotalamus-hipofiz-testis aksındaki fonksiyon bozukluğuna ve nöropatiye bağlı olabileceği bildirilmektedir (8-10).

Tip1DM'li hastaların KMD'nin azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (1,11). Hastalarda osteopeni görülme sıklığı %7-50 arasında değişmektedir (12-14). Tip1DM'nin kemik "turnover" ve mineralizasyonu üzerine olumsuz etkileri konusunda fikir birliği yoktur (2, 3). Osteopeni mekanizması iyi bilinmese de uzun dönemde diyabetin iyi kontrolü ile önlenabilir veya geri döndürülebilir bir komplikasyondur (1, 2).

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma departmanında takip edilmekte olan Tip1DM'li hastaların büyüme ve pubertal gelişmelerinin, uygulanan tedavi ve takip yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca osteopeni oranı tespit edilerek, etyolojiye yönelik yeni çalışmalara öncül olması hedeflenmiştir. İnsülinin keşfi ile Tip1DM'li hastaların önce yaşam süreleri uzamış, geçen 82 yıllık süreçte bilgi ve tecrübelerin giderek artması ile hayat kalitelerinde önemli iyileşmeler olmuştur. Yapılan çalışmanın, sorunların tespit edilmesi ve çözüm yollarının bulunmasına yardımcı olmasını, ayrıca yeni çalışmalara ışık tutmasını ümit ediyoruz.

GENEL BİLGİLER

Diabetes mellitus, insülin salgılanması, insülin etkisi veya her ikisinin birlikte eksikliği sonucu oluşan, hiperglisemi ile karakterize endokrin ve metabolik bir hastalıktır (16-18). İnsülin başlıca anabolik hormon olup toklukta glukozun glikojen, protein ve yağ olarak depolanmasını sağlar. İnsülin eksikliğinde depolardan glukoz bırakılması uyarılır, diğer taraftan dokuların glukozu tutması bozulduğu için kan şekeri yükselir (18). Ortaya çıkan kronik hiperglisemi özellikle damarlar, göz, böbrek, sinir sistemi ve kalbin yapısı ve fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (1,16-19). DM, etyopatolojik özelliklerine göre başlıca Tip1 ve Tip2DM olmak üzere ikiye ayrılır (16-18).

Tip1DM, en sık çocuk ve adolesanlarda görülür. Bu hastalarda insülin salgılanması yetersizdir ve yaşamlarını devam ettirebilmek için dışarıdan insüline gereksinimleri vardır. Bu gün juvenil DM yerine Tip1DM veya insüline bağımlı DM (insulin-dependent diabetes mellitus-IDDM) terimi kullanılmaktadır (16,19). Tip2DM (insüline bağımlı olmayan-non insulin dependent DM-NIDDM) genellikle 40 yaşın üzerinde ve obez kişilerde görülmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilir. Son yıllarda çocukluk ve adolesan dönemlerinde de sıklığı giderek artmaktadır. Bu hastalar özel durumlar dışında insüline ihtiyaç duymazlar (19).

DİYABETİN ETYOLOJİK SINIFLANDIRMASI

Amerikan diyabet derneği (American Diabetes Association-ADA) tarafından 2000 yılında değiştirilen yeni diyabet sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1 : Diabetes mellitusta etyolojik sınıflama (18)

I. Tip 1 Diabetes Mellitus(IDDM) • Otoimmün (Tip 1A) • İdiopatik	VI. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • CMV • Diğer
II. Tip 2 Diabetes Mellitus(NIDDM)	VII. Tip II diyabet varyantları
III. B hücre işlevinde genetik kusurlar • MODY sendromları • Mitokondrial DNA mutasyonları • Wolfram sendromu (DIDMOAD) • Tiamine cevaplı diabetes mellitus	A. İnsülin etkisinde genetik kusurlar • Rabson-Mendelhall sendromu, • Lep rechaunism, • Lipoatrofik diyabet sendromları, • Tip A insülin direnci-akantosis.
IV. İlaçlar ve kimyasal maddeler • Vakor, • Pentamidin, • Nikotinik asit, • Glukosteroidler, • Tiroid Hormonları, • Diazoksit, • Beta adrenerjik agonistler, • Tiazidler, • Fenitoin, • Alfa interferon	B. İnsülin etkisinde edinsel kusurlar • Endokrin tümörler (Cushing, feokromastoma), • Anti-insülin reseptör antikorları
V. Eksokrin pankreas hastalıkları • Pankreatitis • Travma/pankreatektomi • Neoplazi • Kistik fibrosis • Hemakromatozis	VIII. İnsülin direnci/ insülin eksikliği ile giden sendromlar • Prader-Willi sendromu, • Down S, • Turner S, • Klinefelter’s S, • Bardet-Biedel S, • Alstrom S, • Werner S.
	IX. Gestasyonel diabetes mellitus
	X. Yenidoğan diyabeti • Geçici • Kalıcı: Pankreas agenezisi • Homozigot glukokinaz eksikliği.

DİYABETİN TANI KRİTERLERİ

Amerikan Diyabet Derneğinin 1997’de ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün 1999 yılında yeniden belirlediği kriterlere göre normal açlık glukozu 110 mg/dl’nin altındadır. Sekiz saatlik açlık sonrasında kan şekeri, 110-126 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glukozu, oral glukoz tolerans testinde (OGTT) ikinci saatte 140-200 mg/dl arasında ise glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Açlıkta plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması diyabet olarak kabul edilir (Tablo 2). ADA OGTT’yi öncelikle açlık glukoz seviyesi iki defa 126 mg/dl’nin üzerinde olan hastalara tavsiye etmektedir (16,18).

Tablo 2: Diabetes mellitusta tanı kriterleri (18)

	Plazma glukozu (mg/dl)
Açlık değeri	
Normal	<110
Bozulmuş açlık glukozu	110-125
Diyabet	>126
OGTT (2.saat)	
Normal	<140
Bozulmuş glukoz toleransı	140-199
Diyabet	>200
Rastgele değer (semptom varsa)	
Diyabet	>200

TİP 1 DİABETES MELLİTUS (Tip1DM-IDDM)

Tip1DM, en sık çocuk ve adolesanlarda görülür. Hastaların % 95'ine 25 yaş altında rastlanmakla beraber, en sık 5-7 yaşları arasında ve döneminde ortaya çıkar. Her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir (1, 16, 19). Etiyolojik olarak otoimmün (Tip1A) ve idiopatik olarak ayrılmaktadır. Tip1A pankreas adacık hücrelerinin ilerleyici otoimmün harabiyeti sonucu gelişen ve çocuklarda daha sık rastlanan diyabet tipidir. Bu hastalarda insülin salgılanması yetersizdir. Yaşam için insüline gereksinimleri vardır. Erişkin yaşlarında görülen Tip2DM vakalarının bir kısmının gerçekte geç ortaya çıkan otoimmün diyabet olduğunun anlaşılmasından sonra, juvenil DM yerine Tip1DM veya IDDM terimi kullanılmaktadır (16, 19).

Tip1DM, insülin eksikliğine bağlı metabolik düzensizliğin en belirgin geliştiği diyabet tipidir. İnsülin eksikliğinin yanı sıra stres hormonlarının (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu, glukagon) artışı da metabolik bozukluğun artmasına neden olur. Başta epinefrin olmak üzere bu hormonların artması insülin salgılanmasını daha da bozar. Ayrıca epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu insülini antagonize ederek etkisini azaltır. Glukagon, epinefrin, büyüme hormonu ve kortizol glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenezi uyarır. Buna karşılık epinefrin, büyüme hormonu ve kortizol glukoz utilizasyonu ve glukoz klirensini azaltır. Sonuç olarak aşırı glukoz yapılırken, periferde kullanımının azalması hiperglisemiye yol açar (18).

A. Epidemiyoloji: ABD'de okul çocuklarında diyabet prevalansı 1.9/1000'dir. Sıklık yaş ilerledikçe artmaktadır. Tip1DM sıklığı çeşitli toplumlarda ve coğrafi bölgelerde farklılık göstermekle birlikte beyaz ırkta prevalansı daha

yüksektir. İnsidansın en yüksek olduğu yerler Finlandiya (34,9/100.000/yıl) ve Sardunya (32,4/100.000/yıl), en düşük olduğu yerler ise uzak doğu ülkeleridir (Japonya 1/100.000/yıl). Türkiye’de 1996’da yapılan bir çalışmada 0-15 yaş diyabet insidansı 2,52/100.000/yıl bulunmuştur (11). Tip1DM insidansı mevsimlere göre de farklılık göstermektedir. Sonbahar ve ilkbahar aylarında artarken, yaz aylarında azalma olmaktadır (16). Hastalık 5-7 yaş grubunda ve puberte döneminde iki defa pik yapmaktadır. Birinci pik bu yaş grubunda enfeksiyon sıklığının artmasına, pubertal dönemdeki artış ise gonadal steroidlere, büyüme hormonuna ve puberte dönemindeki emasyonel strese bağlanmıştır (18, 19).

B. Klinik bulgular: Tip1DM, akut başlangıç devresi, remisyon, şiddetlenme ve total diyabet evrelerinden oluşur. Diyabetin klasik belirtileri poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybıdır. Semptomlar günler ve haftalar içinde ortaya çıkar. Metabolik bozukluk hızla ilerleyerek diyabetik ketoasidozla sonuçlanır. Bazen idrar kontrolünü sağlamış çocuğun gece işemeye başlaması, puberte dönemindeki kızlarda piyojenik deri enfeksiyonları, vaginal kandidiazis tespit edilebilir (1, 18, 19).

C. Etyopatogenez: Etyopatogenezden genetik, otoimmün ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Pankreasın langerhans adacıklarındaki insülin salgılayan β hücrelerinin otoimmün olarak yıkılması sonucunda genellikle totale yakın insülin eksikliği ortaya çıkar. Başlangıç anidir, ilerlemesi birkaç gün-hafta sürer. Aynı ailede Tip1DM, gluten enteropatisi ya da diğer endokrin hastalıklar bulunabilir. Tip1 diyabetlilerin pek çoğunda Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklara da rastlanabilir (16).

a) Genetik faktörler: Tip1DM’li hastaların anne, baba ve kardeşlerinde DM sıklığının diyabetli olmayanlara göre daha yüksek oluşu, biri diyabetli olan tek yumurta ikizlerinden diğesinde %50’ye yakın bir olasılıkla hastalık gelişmesi, kalıtımın etkisini kanıtlayan klasik gözlemdir. Bir bireyde diyabet gelişme riski diyabetli hasta ile akrabalık ilişkisinin derecesine göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Diyabetin ortaya çıkışında tek bir genin etkili olmadığı, hastalığın birden fazla genle ilgili (polijenik) kalıtımla geçtiği düşünülmektedir. Tip1DM’nin kalıtımla ilgili olduğunun bir diğer kanıtı da hastalığın 6. kromozom üzerinde yer alan histokompatibilite antijenleri (HLA) ile ilişkisidir. HLA B8, BW15 ve özellikle DR3 ve DR4 antijenlerini taşıyanlarda Tip1DM sıklığı fazladır (1, 2, 18, 19).

b) Otoimmünite: Tip1DM'nin otoimmün bir hastalık olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur. Tanı sırasında adacık hücrelerini çevreleyen lenfosit infiltrasyonu, adacık hücrelerine karşı otoantikor oluşumu, dolaşımda aktive olmuş lenfositlerin varlığı, belirli HLA'lar ile ilişkisi, diğer organa özel otoimmün olaylarla birliktelik göstermesi otoimmünitenin rolünü destekleyen kanıtlar olarak sayılabilir. Tip1DM'li hastalarda antikor oluşumuna yol açtığı bilinen antijenler; pankreatik siyalokonjugatlar, insülin, glutamat dekarboksilaz, sığır serum albümini, karboksipeptidaz H, beta hücre transporteri, 37 veya 40 kd adacık hücre proteini, 38 kd adacık hücre proteini, 52 kd adacık hücre proteini ve 69 kd adacık hücre proteini sayılabilir (1, 2, 18).

c) Çevresel faktörler:

i. Kimyasal toksinler: Beta hücreleri üzerine toksik etki yapan kimyasal toksinler arasında; alloksan, streptozosin, vakor, klorozotosin, siproheptadin, yiyeceklerin tütülenmesi sırasında oluşan nitrozaminler ve son zamanlarda otoimmün reaksiyona yol açtığı bildirilen inert silikon göğüs implantları sayılmaktadır (1, 2).

ii. Stres: Akut emasyonel stres ile endokrin ve immünolojik sistemlerin ilişkisi ile ilgili pek çok çalışma vardır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksındaki adrenokortikotropik hormon ve adrenal steroid salgılanması ile ilgili değişiklikler immünolojik sistemi etkilemektedir. Çok kuvvetli olmasa da emosyonel travma ve Tip1DM arasında ilişki kuran çalışmalar bulunmaktadır (1, 2).

iii. Beslenme özellikleri: Tip1DM'nin ortaya çıkmasında tetikleyici ve koruyucu diyetlerden bahsedilmektedir. Süt çocuklarında inek sütüne erken başlanması, tütülenmiş gıdalar, çinkodan fakir diyet ile diyabet gelişmesi arasında ilişki kurulmuştur. Buna karşılık, süt çocukluğu döneminde D vitamini alınmasının diyabete karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (18).

iv. Enfeksiyon ajanları: Pek çok viral ajanın diyabet ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Bunlar arasında en bilinenler kabakulak, coxsackie B3, B4, CMV ve konjenital rubella enfeksiyonlarıdır (1, 2).

D. Tanı: Klinik bulguların yanı sıra hiperglisemi, glukozüri, ketonüri tanıyı koydurur. Tanı için çoğunlukla OGGT'ye gerek kalmaz. Renal glukozüri yapan nedenlerden (izole renal glukozüri, Fankoni sendromu, renal tübülopatiler) hipergliseminin tespit edilmesi ile ayrılır. Bazen travma ve enfeksiyonlar da

hiperglisemi ve glukozüriye neden olabilir. Bu hastalara daha sonra OGGT yapılmalıdır (1, 18, 19)

TİP 1 DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Tip1DM'nin komplikasyonları; akut, intermediate ve kronik olarak sınıflandırılmıştır. Adolesan ve çocukluk çağı diyabetinin komplikasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Adolesan ve çocukluk çağı diyabetinin komplikasyonları (2)

Akut komplikasyonlar	• Entelektüel gelişim kusuru • Katarakt • Hiperlipidemi • Emosyonel bozukluk • Nekrobiosis lipoidika diyabetikorum
• Ketoasidozis ▪ Dehidratasyon ▪ Şok ▪ Serebral ödem • Hipoglisemi • Kilo kaybı veya artışı • İnsülin alerjisi • Enfeksiyonlar	Kronik komplikasyonlar
Intermediate komplikasyonlar	• Retinopati • Nefropati • Nöropati ▪ Periferik ▪ Otonomik ▪ Santral sinir sistemi • Kardiopati • Makrovasküler hastalıklar
• Lipoatrofi • Lipohipertrofi • Eklem hareketlerinde kısıtlılık • Osteopeni • Büyüme geriliği • Pubertal gecikme ve menstruasyon düzensizlikleri	

A. Akut komplikasyonlar: Tip1DM'nin en yaygın görülen akut komplikasyonu hipoglisemi ve ketoasidozdur. Her iki komplikasyon da dolaşımdaki insülinin fazla veya az olmasından kaynaklanır. Teorik olarak bu komplikasyonlar iyi bir metabolik kontrol kadar doktor, hasta ve ailenin eğitimi ile önlenabilir. Bu pratikte çok kolay olmamaktadır. Özellikle çocuklarda diyet, aktivite ve insülin dozunu ayarlamak oldukça zordur (1, 2).

B. Intermediate komplikasyonlar: Intermediate komplikasyonlar, kronik komplikasyonlara göre daha kısa bir zaman diliminde gelişir. Genellikle fazla insülin kullanımı veya uygunsuz gıda tüketiminin yol açtığı kötü glisemik kontrol nedeniyle ortaya çıkar (1, 2).

a) Büyüme geriliği: İnsülinin 1922 yılında keşfinden önce Tip1DM'li hastaların yaşam süreleri birkaç aydan uzun değildi. Günlük bir veya iki doz regüler insülin kullanılmaya başlanması ve kısıtlı diyet uygulamaları yaşam süresini uzattı.

1930'lu yıllarda ise büyüme ile ilgili problemlerinin ortaya çıktığı görüldü. Tip1DM'li hastalarda; soluk-kaba cilt ve hepatomegali ile birlikte görülen büyüme geriliği Mauriac sendromu veya diyabetik "dwarfism" olarak adlandırılmıştır. Bu sendrom uzun etkili insülinlerin kullanılmaya başlanması ve diyabetin daha iyi kontrol altına alınması ile artık çok nadir görülmektedir (1-4). Bununla beraber, Tip1DM'li hastaların büyüme ve gelişimleri ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. 1978 yılında ise Jackson ve ark. (20) da 252 çocukta yaptıkları çalışmada büyümenin normal olduğunu tespit etmişlerdir. Buna rağmen, büyüme hızının azaldığını ve ulaşılan hedef boyun düşük olduğunu bildiren yeni yayınlar da mevcuttur (1, 21-23). Tip1DM'li hastalarda, BH reseptörlerinin göstergesi olan BH bağlayıcı protein (BHBP) seviyesinde görülen azalmaya bağlı olarak bazal ve uyarılmış BH seviyeleri yükselmektedir (1, 2, 24-26). Ayrıca reseptör düzeyindeki serbest IGF-1 seviyesinde de azalma olduğu kabul edilmektedir (1, 2, 24, 27, 28). Tip1DM'li hastalarda BH - IGF-1 aksının nasıl etkilendiği tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, tanı yaşı, tedavi, metabolik kontrol ve hastalıkla ilgili diğer özelliklerin büyüme ve hormonal sistem üzerine olan etkileri de halen tam olarak açıklanamamıştır.

b) Pubertal gelişmede gecikme: Tip1DM'nin pubertal gelişme üzerine olan etkileri halen tartışma konusudur. Pubertal olgunlaşmada gecikme genellikle büyüme geriliği ile beraber görülür. Literatürde kız çocukların pubertal gelişimleri hakkında daha fazla bilgi bulunmaktadır. İnsülin ve IGF-1 tek başlarına veya LH ve FSH ile beraber over fonksiyonlarını kontrol etmektedirler. İnsülin ve IGF-1'in overler üzerinde reseptörleri olduğu, stimülatör etki göstererek steroidogenezi arttırdıkları invivo ve invitro çalışmalarda gösterilmiştir (5, 6). Tip1DM'li adolesanlarda BH seviyesinin artmasına rağmen IGF-1 konsantrasyonu ve biyoaktivitesi azalmaktadır. Pubertede artan BH seviyesi, dokuların insülin duyarlılığını da azaltmaktadır (5, 6). Bu hastalarda SHBG düzeyi düşerken, LH/FSH oranı yükselmektedir (5, 6). Ek olarak, erkek ve kız hastalarda hipotalamus-hipofiz-gonad aksı üzerinde meydana gelen hormon sekresyon anormallikleri sonucunda, hem GnRH pulse üretimi düşmekte, hem de GnRH uyarısına karşı beklenen gonadotropin cevabı azalmaktadır (1, 2). Tüm bu hormonal uyumsuzluklar sonucu Tip1DM'li kızların % 20-30'unda oligomenore, polimenore, primer ve sekonder amenore gibi mensturasyon düzensizlikleri görülebilmektedir (5-7). Mensturasyon düzensizliği bulunan Tip1DM'li hastaların overlerinde polikistik değişikliklere de sık rastlanmaktadır (1, 6). Tip1DM'li erişkin erkek hastalarda testiküler fonksiyon bozukluğu olduğu,

bunun hipotalamus-hipofiz-testis aksındaki fonksiyon bozukluğu ve nöropatiye bağlı olabileceği bildirilmektedir (8-10).

c. Osteopeni: Son yıllarda Tip1DM'li hastalarda KMD'nin azaldığını bildiren çalışmalar yayınlanmaktadır (1, 11). Hem yeni tanı konulan hastalarda, hem de hastaların takiplerinde yapılan değerlendirmelerde osteopeni görülme sıklığı %7-50 arasında değişmektedir (12-14). Bu çalışmalarda diyabet kontrolü ile osteopeni gelişimi arasında pozitif bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Tip1DM'nin kemik "turnover" ve mineralizasyonu üzerine olumsuz etkileri konusunda fikir birliği yoktur (2, 15). Diyabet gelişme zamanı ve kötü metabolik kontrolün, aynı zamanda mikroanjiopatik değişikliklerin kemik üzerine olan potansiyel etkileri bilinmemektedir (2, 12). Bununla birlikte osteopeninin patogenezinin; hipoinsülinemi, hiperglisemi, düşük 1-25 hidroksikolekalsiferol düzeyi, tip 1 kollajen yapım eksikliği ile birlikte kemik yapım ve yıkımının azaldığı düşük "turnover" durumu sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca kemik yıkımının arttığı, hiperkalsüri ve hiperfosfatüri ile birlikte olan artmış "turnover" durumu alternatif mekanizma olarak görülmektedir (13, 15, 29). Kötü kontrollü diyabette aşırı kalsiyum kaybı olduğu da iyi bilinen bir durumdur. Kalsiyum kaybının insülin eksikliği ve hiperglisemi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (15, 29). İnsülin tedavisi ile aşırı kalsiyum kaybı kısa zamanda düzelmektedir. Bu konu hakkında yapılan yayınlarda Tip1DM'li hastalarda D vitamini metabolizması ve paratiroid hormon seviyesinin normal olup olmadığı üzerinde fikir birliği yoktur (30-32). Osteopeni, mekanizması iyi bilinmese de, uzun dönemde önlenabilir veya geri döndürülebilir bir komplikasyondur (1, 2).

TİP 1 DİYABETİN TEDAVİSİ

Tip1DM tedavisi; uzman hekim, hemşire, psikolog ve diyet uzmanının katıldığı bir ekip tarafından yönlendirilmelidir. Diyabetli çocuk, ailesi ve öğretmeni hastalık hakkında bilgilendirilmelidir. Ailenin bilgili ve istekli olması, diyabetin iyi kontrolü için çok önemlidir. Yaşam boyu devam eden hastalığın optimal tedavisinin ön koşulu hasta ve ailenin sürekli eğitimidir. Tedavi; insülin tedavisi, diyet ve egzersiz basamaklarından oluşmaktadır.

Tedavinin temel ögesi insülinindir. Sağlıklı kişilerde insülin salgılanması kan glukoz seviyesindeki değişimleri izler. Bazal insülin düzeyini beslenme sonrası salgılanma epizotları takip eder. Diyabetlilerde insülin tedavisinin amacı normal

kişilere benzer bir eşgüdümün sağlanmasıdır. Kullanılan insan insülinleri ve özellikleri Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4: İnsülin çeşitleri ve etki süreleri (18)

İNSÜLİN TİPİ	BAŞLANGIÇ (DK)	DORUK (SA)	ETKİ SÜRESİ (SA)
Çok kısa etkili (analog)	20-30	1-2	3-4
Kısa etkili (regüler)	30-60	2-3	6-8
Orta etkili (NPH)	30-90	4-6	8-16
Uzun etkili (analog)	40-100	yok	16-24

İyi bir glisemik kontrol sağlamak için, hesaplanan günlük insülin dozunun 2/3’ü kahvaltı öncesi, 1/3’ü akşam yemeği öncesi olmak üzere en az ikiye bölünerek yapılmalıdır. Her uygulamada karışım insülinin 1/3’ü kristalize, 2/3’ü NPH olmalıdır. Alternatif olarak üçlü tedavi (sabah kristalize + NPH, akşam kristalize, yatmadan önce NPH) veya dördütlü tedavi (sabah, öğle, akşam kristalize, yatmadan önce NPH) uygulanabilir. Diğer alternatifler; sabah, öğle, akşam öğünlerinde hızlı etkili insülin analogları (NPH ile kombine olabilir), yatmadan önce NPH veya uzun etkili analog tercih edilebilir. Yoğun insülin tedavisi insülin pompaları ile de yapılabilmektedir (18).

Diyabetli hastada insülin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde; kan glukoz düzeyi, idrar glukoz düzeyi ve serum HbA1c oranları kullanılabilir. Uzun süreli takipte en değerli kriter HbA1c oranıdır. HbA1c tayini ile iki-üç ay öncesinin kan glukoz durumu değerlendirilebilir. HbA1c oranları normal kişilerde %6’nın altındadır. Yaklaşık % 6,5-7,5 arası değerler iyi kontrolü, % 7,5-9 arası değerler orta kontrolü, % 9’un üzeri kötü kontrolü gösterir

BÜYÜME

Büyüme, fertilizasyon anından başlayıp erişkin boya ulaşınca kadar devam eden, doku farklılaşması, gelişmesi ve olgunlaşmasını düzenleyen bir çok mekanizmanın yer aldığı kompleks bir süreçtir. Büyüme sürecini genetik faktörler, hormonlar, dokulara özgü büyüme faktörleri, beslenme özellikleri yanında diğer birçok iç ve dış ortam faktörlerinin etkileşimi düzenler.

A. Doğum öncesi faktörler

a) Genetik faktörler: Çocuğun genetik yapısı ve taşıdığı genlerin birbirlerine karşılıklı etkisi büyüme ve gelişme potansiyelini belirler. X, Y kromozomları ve otozomal genler üzerinde büyümeyi etkileyen bölgeler tespit edilmiştir. Y kromozomu üzerindeki heterokromatik band Y (q12) uzunluğunun boyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fetal büyüme ise genetik faktörlerden çok, beslenme ve metabolik etmenler ile anne ve plasentadan sağlanan oksijen ve hormonlara bağlıdır. Buna en güzel örnek doğum ağırlığının anne, baba boy ortalamasından çok, annenin doğum öncesi ağırlığı ile ilişki göstermesidir (33).

b) Hormonlar ve büyüme faktörleri: Hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran IGF'ler fetal büyüme üzerine en etkili faktörlerdir. Ayrıca epidermal büyüme faktörü, sinir dokusu büyüme faktörü, fibroblast pnömosit faktör, fibroblast büyüme faktörü, endotelin gibi faktörler, insülin, leptin, testosteron (T), estradiol ve dihidroepiandrostenedion gibi hormonlar da fetal büyüme üzerine etkilidir (33).

d) Uterus içi ortam: Uterus duvarına implantasyon, amnion mayisi, fetal pozisyon, annenin kullandığı ilaçlar, X ışını ve radyum ışınına maruziyet, geçirilen enfeksiyonlar, plasenta bozuklukları büyümeyi etkilemektedir (33).

B. Doğum sonrası faktörler: Doğum sonrası beslenme özellikleri yanı sıra hormonal ve genetik faktörler büyümeyi etkiler. BH, tiroid hormonları (TH), seks steroidleri, D vitamini ve birçok büyüme faktörü büyümenin düzenlenmesinde görev alır (33).

a) Büyüme Hormonu: BH, büyüme üzerine olan etkisini IGF'ler aracılığı ile yapar. BH'nin protein, karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine de etkileri bulunmaktadır. TH'nin büyüme üzerine etkisi, BH salgılanmasını arttırmak yoluyla dolaylı ya da BH'den bağımsız mekanizmalarla doğrudan olmaktadır (15, 33).

b) D vitamini: D vitamini sistemik etkisi ile kalsiyum metabolizmasını düzenler. Ayrıca büyüme plağı üzerine direkt etki eder. Epifizial büyüme plağında D vitamini reseptörleri vardır. Kondrositlerin proliferasyonu düşük doz vitamin D ile artarken, yüksek dozlarda azalır. D vitamini eksikliğinde, büyüme plağında üretilen kıkırdak dokusu yeterince kalsifiye olamaz (15, 33).

c) Seks Steroidleri: Seks steroidleri (kızlarda östrojen, erkeklerde ise testosteron) BH salgılanmasını arttırarak longitudinal büyümeyi uyarır. Bu etkileri,

yaş ve pubertal gelişimin evresine bağlı olarak ortaya çıkar. Seks steroidlerinin büyüme üzerine olan etkilerinin BH'den bağımsız olarak ortaya çıktığını gösteren bazı klinik gözlemler de vardır. BH reseptörlerinin defektif olmasına bağlı BH duyarsızlığı olan çocuklar seksüel matürasyonla birlikte büyüme atağı gösterirler. Ayrıca Turner sendromunda BH ve anabolik steroid olan oxandrolonun birlikte kullanılması halinde büyüme daha etkili uyarılmaktadır (15, 33).

d) Büyüme Faktörleri: Fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor (TGF-B1,2), platelet derived growth factor (PDGF), prostoglandinler, tissue necrosis faktor (TNF), colony stimulating factor (CSF) sayılabilir. Bu faktörler içinde büyümeyi düzenleyen esas faktörler IGF-1 ve bağlayıcı proteinlerdir (IGFBP) (15, 33).

IGF 1-IGFBP-3 Aksı:

IGF-1; 7.5 kDa ağırlığında, üç disülfid bağı içeren, 70 aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipeptittir. 12. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş bir genin ürünüdür ve insan proinsülinine homologtur. Çeşitli hücre tiplerinin proliferasyon ve diferansiyasyonunda etkilidir. IGF-1'in endokrin, parakrin ve otokrin etkileri vardır. Dolaşımda biyoyararlanım ve aktivitelerini değiştiren proteinlere bağlı olarak bulunurlar (IGF bağlayıcı protein 1-10: IGFBP1-10). Bu proteinlerin IGF-1 aktivitesi üzerine hem inhibe edici hem de aktive edici etkileri vardır (15).

IGFBP-3; insan serumunda en bol bulunan ve IGF'lere afinitesi en yüksek olan bağlayıcı proteindir. Karaciğerde kupffer hücreleri ve sinüzoidal hücreler tarafından sentezlenir. IGFBP-3 glikoprotein yapısında ve 44 kDa ağırlığındadır. Dolaşımda büyük kısmı, 150 kDa ağırlığında ternary kompleksler içinde bulunurlar (15, 34). Bu kompleksler IGFBP-3, IGF-1 veya IGF-2 ve 85 kDa ağırlığında bir glikoprotein olan "acid-labile subunit" (ALS)'den oluşur ve IGF-1'in ana deposudur (15, 28, 35).

Dolaşımdaki serbest ve biyolojik olarak aktif IGF-1 seviyesi, IGFBP-3'ün miktarına bağlıdır. Total IGF-1'in %1-2'si serbest halde bulunur. IGF-1'in yarı ömrü, IGFBP-3'e bağlanarak 10 dakikadan 15 saate kadar çıkabilir. IGFBP-3 ve IGF-1'i düzenleyen ana faktörler; BH, yaş ve beslenmedir (15, 25, 34, 36). IGFBP-3 düzeyleri doğumda düşüktür ve de zirveye ulaşır. Ayrıca IGF-1'in IGFBP-3 üzerine doğrudan düzenleyici etkisi vardır. Sağlıklı çocuklar üzerinde yapılan araştırmalarda IGFBP-3 seviyesinin yaş, cinsiyet, boy, pubertal gelişme ve vücut kitle indeksine

(Body Mass Index-BMI) bağımlı olduğu, IGF-1'in ise BMI'ye bağımlı olmadığı tespit edilmiştir (37-39).

IGF-1'in biyolojik etkileri kısa süreli metabolik ve uzun süreli mitojenik etkisi olmak üzere iki kısımda incelenebilir. Metabolik etkileri insülin aktivitesine benzer. IGF-1, insülin sekresyonunu azaltır. Glomerüler filtrasyon hızını, renal kan akımını ve kreatinin klirensini, sıvıların ve sodyumun proksimal ve distal tübüler reabsorbsiyonunu artırır.

IGF-1 mitojenik aktivitesini, BH'nin fizyolojik etkilerinin çoğunu başlatarak gösterir. Bu etki kemik büyümesini etkileyen ana faktördür. BH büyüme üzerine olan etkilerini somatomedinler aracılığı ile, yeterli tiroid hormonu varlığında, iskelet ve iskelet dışı dokulara etki ederek yapmaktadır. IGF-1 boyca kemik gelişimini uyarır, kemik döngüsünü aktive eder. Longitudinal büyüme durduktan sonra da erişkin kemik dokusunda 'remodeling'in devam etmesini sağlar. IGF-1'in osteoblastlar ve kondrositler üzerine anabolik etkileride vardır (15).

Bir yaşından puberteye kadar plazma IGF-1 düzeyleri 2.5 kat artar. Puberte sırasında artış devam ederek erişkin değerin 3 katına çıkar (15, 40). Bu artış pubertedeki BH sekresyonunun artmasına bağlıdır. Kızlar maksimum değere 11-13 yaşlarında, erkekler 13-15 yaşlarında erişirler. Pubertede görülen bu artışın kronolojik yaştan çok pubertal evre ile ilgili olduğu düşünülmektedir (15, 36). Pubertede serbest IGF-1 artışına bağlı olarak IGF-1'in IGFBP-3'e oranı da artar.

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri yaş, cinsel gelişim, beslenme, TH, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, sistemik infeksiyon ve inflamasyon, malignensi gibi pek çok faktörden etkilense de ana düzenleyicileri büyüme hormonudur. Hipopituitarizmde plazma konsantrasyonları düşüktür, BH tedavisi ile yükselir. Akromegali ve gigantizmde IGF-1 düzeyleri yaklaşık on kat yüksektir (15, 33).

Pubertede erkeklerde testosteron, kızlarda ise estradiol düzeylerindeki artış IGF-1 artışı ile ilişkilidir. Ancak gonadal steroidler IGF-1 düzeylerini doğrudan değil, BH salgılanmasını uyararak dolaylı yoldan etkilerler (15). Tiroid hormonu eksikliğinde plazma IGF-1 konsantrasyonu, hipopitüitarizmdeki IGF-1 konsantrasyonuna yakın düzeylere düşer. Tiroksin tedavisinden sonra yükselir. Prolaktinin IGF-1 üzerine zayıf uyarıcı etkisi vardır (15).

IGF-1 açlıkta 48. saatte azalmaya başlar. IGF-1 düzeylerindeki değişiklikler vücudun nitrojen dengesi ile ilişkilidir. Protein enerji malnütrisyonda BH artarken, IGF-1 düzeyleri düşük kalır. Karaciğer yetmezliğinde üretildiği dokunun yıkımına ve

gelişen malnütrisyonu bağlı olarak IGF-1 azalır. Böbrek yetmezliğinde IGF-1 düzeyleri azalırken, bağlanma kapasiteleri artar. Bunun nedeni kreatinin klirensinin azalmasına bağlı olarak IGFBP-3 düzeylerinde artış olmasıdır. İyi kontrol edilemeyen diyabet hastalarında da IGF-1 düzeyleri düşer. Majör cerrahi girişimler, yanıklar gibi hipermetabolik durumlarda da düşme eğilimindedir. İdiopatik osteoporozlu hastaların plazma IGF-1 düzeyleri de düşüktür (15).

PUBERTE

Adolesan dönemi fiziksel, hormonal, ruhsal ve sosyal olarak çocukluktan yetişkinliğe geçiş sürecidir. Puberte terimi bu süreçteki nöroendokrin ve fiziksel değişiklikleri kapsamaktadır. Çocuk 3-5 yıl gibi kısa bir sürede erişkin hayattaki antropometrik ölçüm değerlerine ulaşır. İç organ ve salgı bezleri, kemik, yağ ve kas kitlelerinde belirgin artış olur. İskelet kitlesi, kalp, akciğerler, dalak, böbrekler, pankreas, tiroid, adrenaller, gonadlar, penis ve uterus bu dönemde ağırlık artışıyla ikiye katlanır. Overler bir misli, testisler on mislinden fazla ağırlık artışı gösterirler. Genetik ve etnik faktörler, coğrafi koşullar, sosyoekonomik koşullar, beslenme, kişinin genel sağlık durumu pubertal zamanlamayı önemli ölçüde etkilemektedir. Puberte başlangıcı değişik ırklarda farklılık göstermekle birlikte, çocuğun takvim yaşından çok kemik yaşı ile belirlenmektedir. Kemik yaşı kızlarda 10, erkeklerde 11 yaşa ulaştığında pubertal değişiklikler oluşmaya başlar (41-43).

A. Pubertede boy uzaması: Boy uzaması pubertede hızlanmakta, epifizlerin kapanmasıyla da erişkin boya ulaşılmaktadır. Uzamadaki hızlanma kemik maturasyonu ile birlikte gitmektedir. Kızlarda kemik yaşı 15 ve yıllık uzama hızı ≤ 1 cm/yıl, erkeklerde kemik yaşı 16 ve yıllık uzama hızı ≤ 1 cm/yıl ise final boya ulaşılmıştır. Pubertedeki boy sıçramasında seks hormonları ve onların uyardığı BH önemli rol oynamaktadır. Seks steroidleri bir yandan büyüme plağını doğrudan etkilemekte, öte yandan BH salgısını uyarmaktadır. Puberte döneminde artan BH pik amplitüdlerine yanıt olarak plazma IGF-1 düzeyleri de yükselmektedir. Puberte ile hızlanan büyüme kızlarda erken puberte (Tanner evre 2), erkeklerde orta puberte (Tanner evre 3) döneminde pik yapar. Boy uzamasındaki hızlanma kızlarda daha erken olmakla beraber, erkeklere göre daha önce sonlanmaktadır. Uzama öncelikle ekstremitelerde, yaklaşık bir yıl kadar sonra gövdede oluşmaktadır (42, 43).

B. Pubertede kemik yaşı değişimi: Kemik yaşı fizyolojik maturasyonun bir göstergesidir. Puberte ile birlikte yeni kemikleşme merkezleri olgunlaşır, giderek kemik epifizle birleşir. El-bilek grafisinde sesamoid kemik görüldüğünde yetişkin boyunun yaklaşık %89'una ulaşılmıştır. Final boy yorumu kemik yaşına ve yıllık uzama hızına göre yapılmaktadır (43).

C. Pubertede vücut ağırlığı (VA) artışı: Pubertede görülen büyüme atağı sürecinde erişkin hayattaki ağırlığın yaklaşık yarısı kazanılır. Erkeklerde boy ve ağırlık artışı eş zamanlı olarak doruk yaparken, kızlarda ağırlık artışı boydan yaklaşık altı ay sonra doruk yapar. Genel bir kural olarak yaşa göre boy ve VA persentilleri arasındaki fark 15'den fazla olmamalıdır (41). Adölesandaki büyüme atağı süresince kas dokusunda, erkeklerde daha fazla olmak üzere, belirgin artış gözlenir. Kas dokusu artış hızı, kızlarda menarş ile, erkeklerde ise boy ve ağırlık artışı ile eş zamanlı olarak en yüksek düzeyine erişir. Deri altı yağ dokusu her iki cinsten de pubertenin ilk yıllarında azalır. Yağ dokusundaki azalma hızı boyca uzama hızı doruğunda en yüksek değere erişir. Bundan sonra kızlarda daha fazla olmak üzere her iki cinsten de yağ kitlesinde artış gözlenir (42, 43).

ERKEKLERDE PUBERTAL GELİŞME

Erkeklerde sekonder cinsel gelişme, testis ve penis büyümesi ile pubik kıllanmayı içerir. Pubertenin ilk bulgusu % 98 sıklıkla testis büyümesidir. Puberte öncesi testis uzun çaplar ortalaması 2.5 cm'den, ortalama testis hacmi 4 cm³'den küçüktür. Uzun çaplar ortalamasının 2.5 cm'den, ortalama testis hacminin 4 cm³'den büyük olması gonadotropin stimülasyonunun, dolayısıyla cinsel gelişmenin başlama işareti olarak kabul edilir. Erişkin dönemde testis hacmi 20 cm³ veya daha fazladır. Penis büyümesi testis büyümesinden yaklaşık 1-1.5 yıl sonra başlar. Gevşek durumda iken çekilerek mons pubis ve tepesi arası ölçülen penis boyu puberte öncesi ortalama 6.2 cm (10 persentilde 4.8 cm, 90 persentilde 7.5 cm), erişkinde ise ortalama 13.2 cm (10 persentilde 10.8 cm, 90 persentilde 15.5 cm) dir. Pubik kıllanma hemen daima testislerin büyümeye başlamasından sonra belirir. Aksillar kıllanma pubik kıllanmadan iki yıl sonra, pubik kıllanmanın dördüncü evresinde başlar. Yüzdeki kıllanma aksillar kıllanma ile eş zamanlı olarak görülür. Ejekülasyon, erken ve orta dönemleri arasında pubertal büyüme atağının hemen

öncesine rastlar. İlk bilinçli ejakülasyon takvim yaşı olarak 14.3, kemik yaşı olarak 13.5 yaştır (41, 42). Erkeklerde pubertal gelişimin evreleri Tablo 5’de görülmektedir.

Tablo 5: Erkeklerde cinsel gelişim evrelerinde görülen değişimler (41, 42).

GENİTAL ORGANLAR (G)		PUBİK KILLANMA (PH)	
Evre 1 (G1)*	Testis, skrotum ve penis büyümesi başlamamıştır.	Evre1(PH1)*	Pubik kıllanma henüz başlamamıştır.
Evre 2 (G2)	Skrotum ve testislerde büyüme başlamıştır. Skrotum derisi pembeleşip incelmıştır. Peniste büyüme başlamamıştır veya minimal uzama vardır.	Evre 2 (PH2)	Penis kaidesinde seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kıllanma vardır.
Evre 3 (G3)	Skrotum ve testislerde daha belirgin büyüme vardır. Penis daha çok boyca büyümeye başlamıştır.	Evre 3 (PH3)	Kıllar daha kalın, koyu renkli kıvrımlı ve penis kaidesinin çevresine genişlemiştir.
Evre 4(G4)	Skrotum derisi koyu renk almıştır. Skrotum ve testislerde belirgin büyüme, peniste uzama ve kalınlaşma vardır.	Evre 4(PH4)	Kıllanma hemen hemen erişkin tipine yakın bir alanda koyu kalın kıvrımlı kıllardan oluşmuştur. Aynı zamanda sakal, bıyık ve aksiler kıllanması da başlamıştır.
Evre 5(G5)	Dış genital organlar erişkin boyut ve görünümündedir.	Evre 5(PH5)	Erişkin özelliklerinde kıllanma.

*G: Genital organlarda büyüme, **PH: Pubik kıllanma (Pubic Hair)

KIZLARDA PUBERTAL GELİŞME

Kızlarda pubertal gelişimin ilk belirtisi göğüslerin büyümeye başlaması ve bundan kısa süre sonra başlayan pubik kıllanmadır. Göğüs gelişimi overlerin salgıladığı östrojenin, pubik kıllanma ise adrenal androjenlerin kontrolündedir. Göğüs gelişiminin evreleri bazen farklılık gösterebilir. Bazen evre 3’den doğrudan evre 5’e geçebilir. Bazı erişkinlerde ise evre 4’de kaldığı gözlenebilir. Aksiller kıllanma pubik kıllanmanın 3. evresinin sonunda başlar. Başlangıcından yaklaşık on beş ay sonra erişkin karakter ve dağılım özelliğini kazanır. Göğüs gelişiminin başlamasından iki yıl ve boyca uzama hızı doruğundan bir yıl kadar sonra menarş gözlenir. İlk iki yıl içindeki menstural düzensizlikler olağan kabul edilir. Ovulasyon menarşdan bir-bir buçuk yıl sonra başlar (41). Kızların pubertal gelişim evreleri Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Kızlarda cinsel gelişim evrelerinde görülen değişimler (41, 42)

GÖĞÜS GELİŞİMİ (B)		PUBİK KILLANMA (PH)	
Evre1 (B1)*	Göğüsler henüz büyümeye başlamamıştır.	Evre1(PH1)*	Pubik kıllanma başlamamıştır.
Evre 2 (B2)	Areola ve papillanın ufak bir yumru oluşturacak biçimde kabarmış ve areola çapı artmıştır.	Evre 2 (PH2)	Labia major boyunca veya mons veneriste seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kıllanma vardır.
Evre 3 (B3)	Göğüs büyümüş areola çapı daha fazla genişlemiştir. Areola ve göğüs konturları birbirinden ayrılmamıştır.	Evre 3 (PH3)	Kıllar daha sık ve pigmente olmak üzere mons veneriste daha geniş bir alana yayılmıştır.
Evre 4(B4)	Areola ve papilla daha fazla büyümüş olup göğüs kitlesi üzerinde ikinci bir kabartı oluşturmuştur.	Evre 4(PH4)	Kıllanma mons venerisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzlerine yayılmıştır.
Evre 5(B5)	Göğüs erişkin büyüklüğünde olup, areola geri çekilip göğüs kitlesine kaynamış ve papilla dışı doğru kabarmıştır.	Evre 5(PH5)	Erişkin özelliklerinde kıllanma.

*B: Meme gelişim evresi (Breast), **PH: Pubik kıllanma (Pubic Hair)

PUBERTENİN ENDOKRİN KONTROLÜ

Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması kompleks nöroendokrin metabolizmalarla kontrol edilmektedir. Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenindeki aktivite yeni kazanılan bir fonksiyon olmayıp mevcut fonksiyonun yeniden reaktif olmasıdır. Doğumda gonad hormonları ve gonadotropinler her iki cinsten de pubertal düzeydedir (mini puberte). Juvenil faz olarak kabul edilen 4-9 yaşları arasında gonad hormonlarının oluşturduğu negatif denetim ve daha da önemlisi santral inhibitor mekanizmalarla GnRH nöronal sistem büyük ölçüde baskı altında tutulmaktadır. Pubertenin başlayabilmesi için hipotalamusun medio-lateral bazal kesiminde yerleşen GnRH nöronlarından epizodik GnRH salınımı gereklidir. Pubertal uyanmanın primer merkezi beyindir. Puberte başlangıcında gonad hormonlarına karşı negatif geri denetim duyarlılığı azalmakla birlikte, en önemli değişim GnRH nöronları üzerinde inhibitör sistemlerin etkinliğinin azalıp uyarıcı sistemlerin etkin duruma gelmesidir (43).

Prepubertal dönemde GnRH salınımını kontrol eden başlıca inhibitör sistem gama aminobütirik asit (GABA) ve reseptörleridir. Santral opiadlar da aynı ölçüde olmamakla birlikte inhibitör etki gösterirler. GABA sentezinin ya da reseptörü ile etkileşiminin bloke edilmesi GnRH salgılanmasındaki artış ile sonuçlanmaktadır. Glutamat, GnRH salınımını kontrol eden başlıca uyarıcı aminoasittir. Norepinefrin, nöropeptid Y, pineal bezden salgılanan melatonin glutamat aminoasidi kadar olmasa da pubertede uyarıcı etki gösterirler. Trans-sinaptik uyarıcı ve inhibe edici şebekelerin kendi içlerinde birbirlerini dengelemeleri de söz konusudur. Yağ dokusundan salgılanan bir hormon olan leptin pubertal sistemin uyarılmasında yardımcı etki gösterir. Leptin hipotalamusa pubertal gelişim için gerekli enerji depolarının oluştuğunu bildiren metabolik bir sinyaldir (43).

GnRH, LH ve FSH yapım ve salgılanmasını uyarmaktadır. Epizodik GnRH salgılanması gonadotropin yapımını uyarırken sürekli uyarı hipofizer gonadotropin yapımını baskılamaktadır. FSH ve LH iki subüniti (α , β) olan glikoprotein yapısında hormonlardır. Bu hormonların α subünitleri hipofizer glikoprotein hormonlarla identiktir. Gonadotropinlerin salgılanması, GnRH ile uyarılırken, gonad hormonları tarafından baskılamaktadır. Over ve testislerden salgılanan bir protein olan inhibin FSH salgısını inhibe etmektedir. Progesteron LH pulslarının sıklığını azaltmaktadır. Östrojen düşük düzeylerinde gonadotropin salgısını baskılarken, yüksek düzeylerinde uyarmaktadır (41, 43).

Erkeklerde testosteron ve bunun ürünü olan dihidrotestosteron (DHT), kızlarda östrojen ve progesteron önemli seks steroidleridir. Testislerde Leydig hücre membran reseptörüne bağlanan LH testosteron sentezini başlatır. Testosteron dolaşıma verildikten sonra SHBG'ye bağlanır. Etkin olan şekli serbest formudur. Etkili olduğu hücrelere SHBG'den ayrıldıktan sonra diffüze olan testosteron 5 α steroid redüktaz enzimi yardımıyla DHT'a dönüşerek etki gösterir. DHT sekonder cinsel karakterlerin gelişimini, temporal bölgede erkek tipi saç dökülmesini, sakal, bıyık oluşumunu sağlar. FSH sertoli hücrelerini etkileyerek sperm sentezini sağlamaktadır. Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin hormonu FSH salgılanmasını inhibe eder. Kızlarda LH teka hücrelerinde steroidogenezi başlatır. FSH glomerulosa hücrelerinde testosteronun östrojene aromatisasyonunu sağlar. Aktif östrojen formu olan estradiol (E2) büyük oranda SHBG'ye bağlı olarak bulunur. E2 meme dokusu, uterus, vücuttaki yağ dağılımı ve kemik üzerine etki eder (41, 43).

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında Tip1DM tanısı ile takip edilen çocuk ve adölesan hastalar üzerinde yapıldı. Ana Bilim Dalı Akademik Kurulu ve Fakülte Etik komitesinden onay alındı. Yapılan tetkikler için hastalar ve aileleri bilgilendirilerek izin alındı. Çalışma iki bölümden oluştu.

1. Bölüm

İlk bölümde hastaların dosyaları ve takip kartları retrospektif olarak incelendi. Büyüme ve pubertal gelişimi etkileyen tiroid hastalığı, çölyak hastalığı, diabetes insipitus, diyabet tanısı öncesi erken ve gecikmiş tanısı alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Üçer aylık aralarla kontrole gelen hastaların boy ve kilo ölçümleri, pubertal gelişim evreleri, açlık kan şekeri, HbA1c düzeyleri, evdeki KŞ ölçümleri, kullandıkları insülin miktarları, diyet ve egzersizlerine uyumları değerlendirildi. Vücut ağırlığı ölçümleri 100 gr'a kadar hassas "Seca" Marka terazi ile, boy ölçümleri ise "Harpenden Stadiometresi" kullanılarak yapıldı.

Her hastaya değerlendirme formu hazırlanarak ilk başvuru tarihi, yaşı ve kliniği kaydedildi. Başvuru tarihleri başlangıç noktası alınarak yıllık ağırlık ve boy ölçümleri kaydedildi. Hastanın ilk yatışından sonraki kontrolde alınan boy ve ağırlıkları başvuru değerleri olarak kabul edildi. Buna göre vücut ağırlığı SDS, boy SDS ve BMI yıllık olarak değerlendirildi.

Pubertal gelişim evreleri, telarş, pubarş, adrenarş, menarş, penis boyu ve testis volümü ölçümleri ile ilgili bilgiler kaydedildi.

Hesaplamalar

- 1) **Ağırlık SDS:** “Bireyin ağırlığı (kg) – yaş ve cinse göre normal ortalama değer (kg) / yaş ve cinse göre normal ortadan sapma (kg)” formülü ile hesaplandı (33).
- 2) **Boy SDS:** “Bireyin boyu (cm) – yaş ve cinse göre normal ortalama değer (cm) / yaş ve cinse göre normal ortadan sapma (cm)” formülü ile hesaplandı. Normal ortalama değer ve normal ortadan sapma olarak, Neyzi ve ark. (33) nın Türk çocukları için tespit ettikleri değerler alındı.
- 3) **BMI:** “Ağırlık (kg) / boy² (m²)” formülü ile hesaplandı (33).
- 4) **Genetik hedef boy:** Kız çocuğunda, “hedef boy: (baba boyu - 13 cm) + anne boyu / 2” formülü ile, erkek çocukta, “hedef boy: (anne boyu + 13) + baba boyu / 2” formülü ile hesaplandı (33). Büyümesini tamamlayan hastaların nihai boyları kaydedildi.
- 5) **Pubertal gelişme:** Pubertal gelişim evreleri, telarş, pubarş, adrenarş, menarş, penis boyu, testis volümü ile ilgili bilgiler kayıtlardan elde edilerek kaydedildi. Pubertal gelişimin değerlendirilmesi Tanner evrelendirme sistemine göre yapıldı (1). Pubertal gelişimle ilgili yaş ortalamaları Tanner’in ortalamaları ile karşılaştırıldı (41).
- 6) **Günlük insülin miktarı:** Tüm hastaların kullandığı yıllık insülin miktarları “U/ kg/ gün” olarak hesaplandı. Bunun için günlük alınan insülin miktarı gün sayısı ile çarpıldı, toplam değer 365’a bölündü ve her yıl için kullanılan ortalama günlük insülin miktarı hesaplandı.
- 7) **İnsülin rejimleri:** Kullanılan insülin rejimi yıllık olarak kaydedildi.
- 8) **HbA1c yüzdeleri:** Yıllık ortalama HbA1c yüzdeleri hesaplandı.
- 9) Yıllık takip sayıları ve hastaneye yatış sayısı ve nedenleri kaydedildi.

İlk olarak beş yıl boyunca düzenli takibi olan hastaların ağırlık ve boy SDS, BMI, HbA1c, yıllık takip sayıları, yatış sayıları, bu süre içinde aldıkları günlük insülin miktarları ve kullandıkları insülin rejimleri değerlendirildi.

Tüm hastaların ilk başvuru sırasındaki VA SDS, boy SDS, BMI değerleri son başvuru değerleri ile karşılaştırıldı.

Hastaların son başvuru VA SDS, boy SDS, BMI değerleri, tanı yaşı, takip edildikleri yıllar süresince tespit edilen HbA1c, poliklinik kontrol sıklığı, servise yatış sayısı, kullanılan insülin dozu ve insülin rejimi ortalamaları ile karşılaştırıldı.

Büyümelerini tamamlamış olan hastaların genetik hedef boyları hesaplanarak final boy ile arasındaki fark ve tanı yaşının final boy üzerine etkisi değerlendirildi.

Hastaların pubertal gelişimleri ile ilgili bilgiler ve problemler hasta kartlarından, kendilerinden ve ebeveynlerinden öğrenildi.

2. Bölüm

Takip süresi üç yıl ve üzerinde olan Tip1DM'li hastaların yukarıda anlatıldığı şekilde kartları incelendi. Hastalar polikliniğe çağrılarak ağırlık ve boy ölçümleri yapıldı, pubertal gelişimleri Tanner Evrelendirme Sistemine (1) göre değerlendirildi. Hastalar pubertal evrelerine göre prepubertal (Grup1), midpubertal (Grup 2), puberte sonrası (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hormon düzeyleri için kan örnekleri alındı, kemik yaşları için sol el bilek grafileri çekildi, ayrıca DEXA ile kemik mineral dansiteleri ölçüldü.

Kan örneklerinin alınması

Kan örnekleri sabah 09-10 saatleri arasında, insülin dozu yapılmış olarak alındı. Kanlar 3000 devirde beş dakika çevrilerek serumları ayrıldı. Düzenli menstürasyon gören kızların kanları, menstürasyon sonrası ilk hafta içerisinde, yani foliküler fazda alındı. Eldé edilen serumlarda IGF-1, IGFBP-3, SHBG, FSH, LH, kızlarda E2, erkeklerde T çalışıldı.

Hormon düzeylerinin belirlenmesi

- **IGF-I**; IGF-I IRMA C.T., Cat. No: BC 1010, Biocode S.A., rue E. Solvay, 101-103 B-4000 Liege -Belgium,
- **IGFBP-3**; IGFBP-3 IRMA C.T., Cat. No: BC 1014 Biocode S.A., rue E. Solvay, B-4000 Liege -Belgium,
- **SHBG**; SHBG IRMA CT, Rue de l'Industrie 8-B-1400 Nivelles-Belgium,

- **Total testosteron;** Active testostosterone RIA DSL 4000, Diagnostic systems laboratories, Inc., Webster, Texas 77598-4217 USA.
- **Östradiol, FSH, LH;** Bayer Kit, Advia Centour kitleri kullanıldı.

Serum düzeyleri radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçüldü. Elde hazırlanan örnekler otomatik okuma cihazı ile (Gamma Counter, Bethold) okutuldu. Hastaların FSH, LH, E₂ ve T değerleri Aktürk ve ark. (42) nın normal sağlıklı çocuk değerleri ile, IGF-1, IGFBP3 ve SHBG değerleri ise Blum ve ark. (11, 44) nın normal çocuk değerleri ile karşılaştırıldı.

Kemik yaşı belirlenmesi

Hastaların sol el bilek grafileri çekilerek kemik yaşları tespit edildi. Kemik yaşı değerlendirmesi Greulich-Pyle Atlası kullanılarak yapıldı (45). Hastaların takvim yaşları ve kemik yaşları arasındaki farklar değerlendirildi.

Kemik Mineral Yoğunluğunun belirlenmesi

Hastaların kemik mineral dansiteleri “Hologic QDR 4500 Acclaim serien elite DEXA, USA” cihazı ile “Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)” yöntemi kullanılarak ölçüldü. Ölçümler lumbal vertebralar (L1-L4) üzerinde yapıldı. KMD değerlendirilirken yaş ve cinse göre standardize edilmiş olan L1-L4 Z skoru kullanıldı. L1-L4 Z skoru; “-1 ve üstünde olanlar normal”, “-1 ile -2.5 arasında olanlar osteopenik”, “-2.5 ve altında olan değerler ise osteoporotik” olarak kabul edildi (46). Z skorları son başvuru boy SDS, VA SDS, BMI ve kemik yaşları, ayrıca takipleri süresince hesaplanan ortalama HbA1c oranları, kontrol sıklığı, yatış sayısı, insülin dozları ve insülin rejimi ortalamaları ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz, “SPSS 10.0” paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler “ortalama $\pm$ standart sapma (SD)” olarak tanımlandı. Ayrıca negatif (-) değer taşıyanlar “min-max” ilaveli olarak ifade edildi. Tekrarlı zamanlarda yapılan ölçümler arasındaki farklar “tekrarlı varyans analizi” ile test edildi. Gruplar arasındaki fark “Banferroni testi” yapılarak belirlendi. İki grup arasındaki fark ise “student t” testi ile değerlendirildi. Değişkenler arası ilişki “Pearson Korelasyon Testi” ile belirlendi. Normal dağılıma uymayan oransal verilerde ise “Chi Square (χ^2) ve Fredman Testi” kullanıldı. P değeri 0,05’den küçük ise anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tip1DM tanısı ile izlenen ve takip süreleri üç yılı doldurmuş olan 35'i erkek (% 42.2), 48'i kız (% 57.8) toplam 83 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ilk başvuru anındaki ortalama yaşları, ağırlıkları, boyları, kan şekeri düzeyleri, HbA1c yüzdeleri ve serum C peptit seviyeleri Tablo 7'de görülmektedir. Bu parametrelerde erkek ve kız hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 7: Hastaların ilk muayenedeki boy ve VA ölçümleri, KŞ, HbA1c ve C-Peptit değerleri

	ERKEKLER x±sd (MİN-MAX) (N=35)	KIZLAR x±sd (MİN-MAX) (N=48)	P
Tanı Yaşı (yıl)	8,68±4,19 (2-16)	8,00±3,51 (1-15)	0,77
V. Ağırlığı (kg)	32±15 (10-69)	27±12 (8,4-64)	0,08
Boy (cm)	132±28 (73-174)	126±21 (74-155)	0,29
Kan Şekeri (mg/dl)	479±276 (151-1300)	487±231 (171-1100)	0,88
HbA1c (%)	12,3±3,4 (6,3-26)	11,5±3,35 (5,3-22,7)	0,28
C-Peptit (ng/dl)	0,41±0,32 (0,01-0,09)	0,44±0,31 (0,01-1,31)	0,34

Erkek ve kız hastaların ilk başvuru anındaki diyabet klinikleri Tablo 8’de görülmektedir. Başvuru kliniği açısından erkek ve kızlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 8: Hastaların başvuru klinikleri

	Erkekler	Kızlar	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Hiperglisemi	8 (22,9)	10 (20,8)	32 (40,5)
Hiperglisemi+ketosis	11 (31,4)	9 (18,8)	20 (24,0)
DKA	16 (45,7)	29 (60,4)	47 (59,5)
Genel Toplam	35 (100)	48 (100)	83 (100)

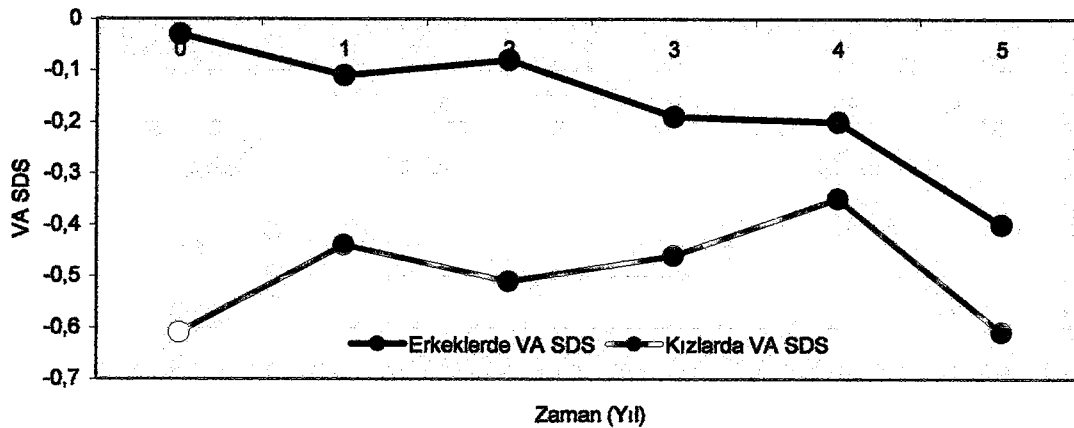
X^2 : 2,19

P: 0,33

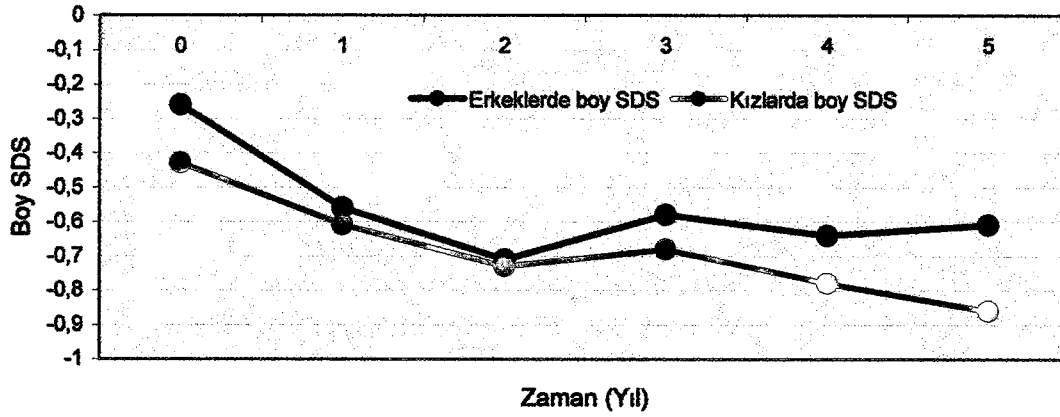
Hastaların ortalama vücut ağırlığı, boy SDS ve BMI değerlerinin yıllara göre değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların takip süresi; erkeklerde ortalama 6.11 ± 2.47 (3-12) yıl, kızlarda ise 6.55 ± 3.32 (3-14,5) yıl idi. Erkek hastalardan 16’sının, kızlardan ise 20’sinin düzenli beş yıllık takibi olduğu tespit edildi. Bu hastaların yıllık ağırlık ve boy SDS’leri ve BMI ortalamaları hesaplandı.

Hem erkek hem de kız hastaların VA ve boy SDS’lerinde görülen yıllık değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Şekil 1, 2).

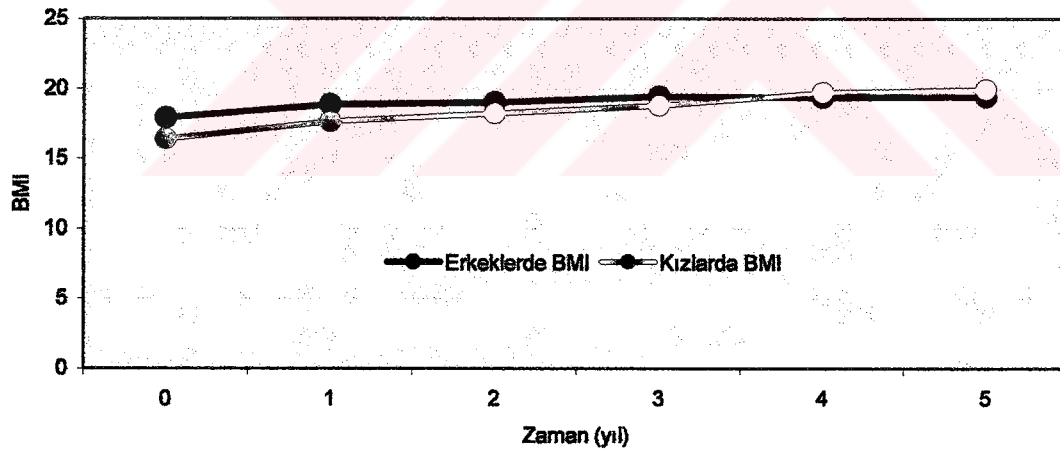


Şekil 1. Erkek ve kız hastalarda ortalama VA SDS değerlerinin yıllık değişimi



Şekil 2. Erkek ve kız hastalarda ortalama boy SDS değerlerinin yıllık değişimi

Erkek hastalarda BMI'nin yıllık değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Şekil 3); kızlarda ise BMI'nin zamanla artış gösterdiği belirlendi. Başlangıç ve diğer yıllar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 3).

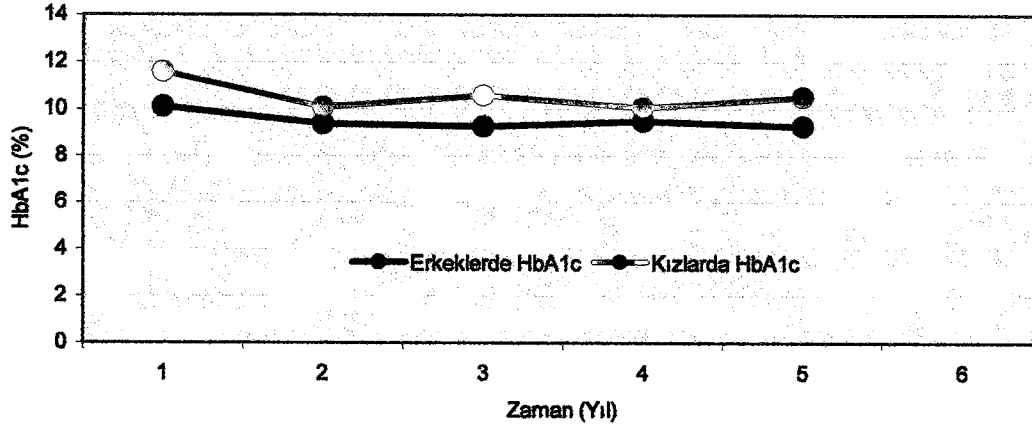


Şekil 3. Erkek ve kız hastalarda ortalama BMI değerlerinin yıllık değişimi

Hastaların HbA1c, insülin dozu, takip sayısı ve yatış sayısı ortalamalarının yıllara göre değerlendirilmesi

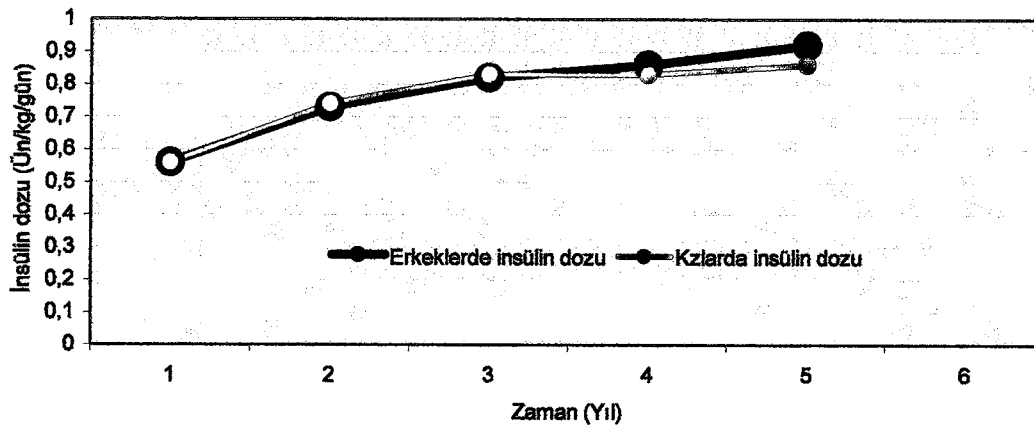
On altı erkek hastanın beş yıllık takipteki HbA1c düzeyleri değerlendirildi. Yıllık ortalama HbA1c değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4). Hastaların yıllık ortalama HbA1c düzeyleri % 10'un altındaydı. Yirmi kız

hastanın da beş yıllık takipleri süresince ortalama HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Şekil 4). Hastaların yıllık ortalama HbA1c düzeyleri % 11 altında idi.



Şekil 4 :Erkek ve kız hastalarda ortalama HbA1c değerlerinin yıllık değişimi

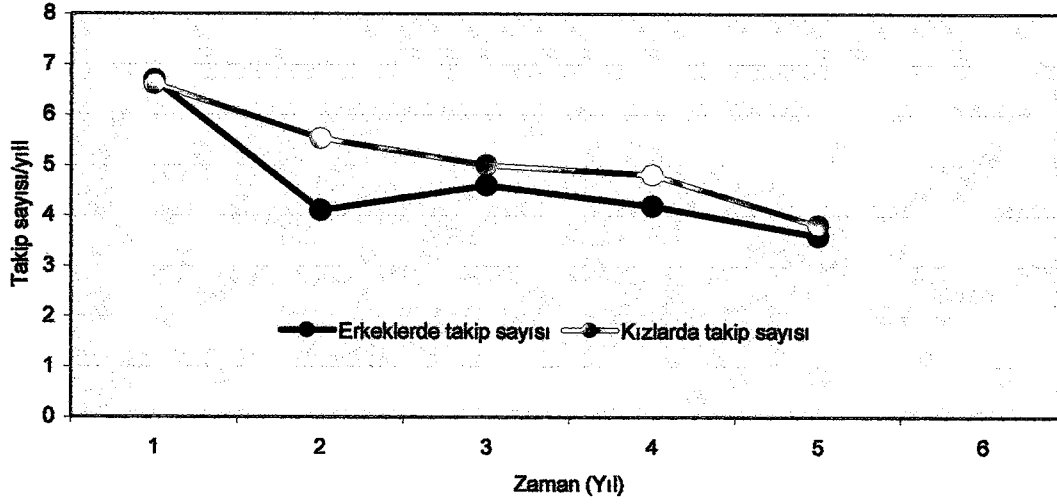
On altı erkek hastanın beş yıllık takipleri süresince kullandıkları insülin miktarlarının ilk yıla göre yüksek olduğu ve her yıl giderek anlamlı bir artış gösterdiği tespit edildi. Yıllar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,01$) (Şekil 5). Yirmi kız hastanın beş yıllık izlemde kullandıkları insülin miktarları; 2.,3.,4. ve 5. yıllarda 1. yıla göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Hastaların kullandıkları insülin dozları, ikinci yılda ilk yıla göre anlamlı artış gösterdi, diğer yıllar arasında ise fark yoktu (Şekil 5).



Şekil 5: Erkek ve kız hastalarda ortalama insülin dozlarının yıllık değişimi

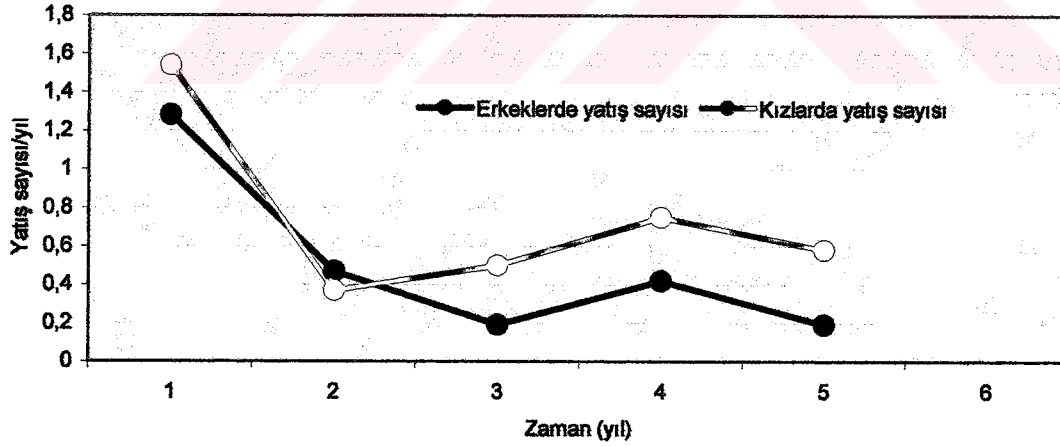
On altı erkek hastanın beş yıllık takip sayıları değerlendirildi. Yıllık takip sayıları 2., 3., 4., 5. yıllarda, 1. yıla göre anlamlı bir şekilde düştü ($p<0,001$) (Şekil 6). Yirmi

kız hastanın beş yıllık poliklinik takip sayıları değerlendirildiğinde; 5. yıldaki takip sayısı 1.yıla göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu ($p<0,001$) (Şekil 6).



Şekil 6: Erkek ve kız hastalarda ortalama takip sayılarının yıllık değişimi

On altı erkek hastanın beş yıllık takipleri süresince 2., 3., 4. ve 5. yıllardaki yatış sayıları 1. yıla göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$) (Şekil 7). Yirmi kız hastanın beş yıllık takipteki servise yatış sayıları; 2., 3., 4. ve 5. yıllarda 1. yıla göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$) (Şekil 7).



Şekil 7: Erkek ve kız hastalarda ortalama hastaneye yatış sayılarının yıllık değişimi

Hastaların kullandıkları insülin rejimlerinin yıllara göre dağılımı

Hastaların büyük çoğunluğunun geleneksel ikili karışım insülin rejimi kullandıkları, erkekler ve kızlar arasında kullanılan insülin rejimi açısından istatistiksel fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Enjeksiyon sayısının yıllar ile

değişimi değerlendirildiğinde, erkek hastalarda enjeksiyon sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,03$). Kız hastaların enjeksiyon sayılarında ise yıllar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: İnsülin rejimlerinin yıllara göre dağılımı (%)

		ERKEKLER	KIZLAR	TOPLAM	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME
1.yıl	n2 (%)	29 (96,7)	38 (100)	67 (98,5)	X ² : Fisher p:0,40
	n3(%)	1 (3,3)	0	1 (1,5)	
	n4(%)	0	0	0	
	Toplam	30 (100)	38 (100)	68 (100)	
2.yıl	n2 (%)	25 (92,6)	33 (97,1)	58 (95,1)	X ² : Fisher p:0,50
	n3(%)	2 (7,4)	1 (2,9)	3 (4,9)	
	n4(%)	0	0	0	
	Toplam	27 (100)	34 (100)	61 (100)	
3.yıl	n2 (%)	25 (86,2)	31 (93,9)	56 (90,3)	X ² : 3,1 p: 0,20
	n3(%)	4 (13,8)	1 (3)	5 (8,1)	
	n4(%)	0	1 (3)	1 (1,6)	
	Toplam	29 (100)	33 (100)	62 (100)	
4.yıl	n2 (%)	19 (86,4)	25 (89,3)	44 (88)	X ² : Fisher p:0,95
	n3(%)	3 (13,6)	3 (10,7)	6 (12)	
	n4(%)	0	0	0	
	Toplam	22 (100)	28 (100)	50 (100)	
5.yıl	n2 (%)	17 (85)	21 (91,3)	38 (88,4)	X ² : Fisher p:0,65
	n3(%)	3 (15)	2 (8,7)	5 (11,6)	
	n4(%)	0	0	0	
	Toplam	20 (100)	23 (100)	43 (100)	

n2: İkili insülin rejimi, n3: Üçlü insülin rejimi, n4: Dörtlü insülin rejimi (Uygulanmayan insülin rejimi istatistiğe alınmamıştır)

Takip süresince ve son kontrollerinde elde edilen hasta verilerinin ortalamaları

Hastaların (n=83) son kontrollerindeki ağırlık ve boy ölçümleri, laboratuvar bulguları tekrar değerlendirildi. Son kontroldeki ağırlık, boy ve kan şekeri değerleri, takip edildikleri yılların ortalama HbA1c yüzdeleri, insülin dozları ve insülin rejimleri, poliklinik takip yılları ve hastaneye yatış sayıları Tablo 10'da görülmektedir. Bu parametrelerde erkek ve kız hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 10: Hastaların son kontroldeki parametrelerinin karşılaştırılması

		Erkekler X±SD (Min-Max)	Kızlar X±SD (Min-Max)	p
Son değerler	VA (kg)	49±16 (25-71)	41±13 (17-58,5)	0,09
	Boy (cm)	154±20 (118-182)	146±16 (104-171)	0,15
	Kan Şekeri (mg/dl)	206±99 (59-174)	236±111 (45-409)	0,45
Ortalama Değerler	HbA1c (%)	10,22±1,92 (5,6-15)	10,7±3,16 (4,94-16,70)	0,34
	İnsülin Dozu (U/kg/g)	0,73±0,15 (0,37-1,10)	0,75±0,13 (0,42-1,18)	0,61
	İnsülin Rejimi	2,1±0,3 (2-3)	2±0,2 (2-3)	0,42
	Takip Sayısı	4,3±2,5 (0,9-9)	5±2,9 (0,1-12,6)	0,63
	Yatış Sayısı	0,4±0,3 (0,1-1,7)	0,6±0,5 (0-2,7)	0,23

Hastaların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Hastaların ilk başvuru ve en son kontroldeki antropometrik ölçümleri karşılaştırıldı. Erkek hastaların (n=35) ilk başvuru sırasındaki ortalama VA ve boy SDS değerleri pozitif iken, son değerlendirmede her iki parametrenin de negatifleştiği görüldü. Başlangıç ve son değerlendirmeler arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Ortalama BMI değerinin ise son değerlendirmede ilkinde göre arttığı ve artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,01$) (Tablo 11).

Tablo 11: Başvuru sırasında ve son kontroldeki ortalama boy SDS, ağırlık SDS ve BMI değerleri

	Erkek					Kız				
	n	İlk Başvuru	Son Başvuru	t	p	n	İlk Başvuru	Son Başvuru	t	p
VA SDS	35	0,06±0,70	-0,34±0,70	2,80	0,00	48	-0,72±0,85	-0,47±0,86	-1,62	0,11
Boy SDS	35	0,05±1,21	-0,60±1,17	4,17	0,00	48	-0,44±1,18	-0,99±1,42	2,47	0,01
BMI	35	18,60±2,30	21,02±2,93	4,51	0,00	48	16,89±2,66	21,51±3,35	8,72	0,00

Kız hastalarda (n=48) ise başlangıçta negatif olan ortalama boy SDS değerinin son kontrolde negatif yönde artış gösterdiği belirlendi. İki değer arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p= 0,01$). Başlangıç ve son

kontroldeki VA SDS değerlerinin ortalamasına bakıldığında her ikisinin de negatif olduğu, ancak son VA SDS değerinde ilkinde göre artış görülmekle beraber bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Kızların son kontrollerinde hesaplanan ortalama BMI değerlerinin de başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0,01$) (Tablo 11).

Tanı yaşı, ortalama HbA1c, poliklinik kontrol sıklığı, servise yatış sayısı, insülin dozu ve insülin rejiminin son kontroldeki antropometrik ölçümler üzerine etkisi

Erkek hastaların ortalama HbA1c, yatış sayıları ve insülin dozlarının, son kontrolde hesaplanan boy SDS değerleri üzerine anlamlı olmayan negatif bir etkisinin olduğu saptandı ($p>0,05$). Son boy SDS değerleri üzerine; ortalama kontrol sıklığı ve insülin rejiminin orta derecede pozitif ($p<0,05$), tanı yaşının ise kuvvetli pozitif etkisi olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Tanı yaşı ve kontrol sıklığı ile birlikte insülin rejiminde enjeksiyon sayısı arttıkça boy SDS'nin de arttığı görüldü (Tablo 12).

Tablo 12: Boy SDS değerleri ile tanı yaşı, HbA1c, kontrol sıklığı, yatış sayısı, insülin dozu ve insülin rejimlerinin karşılaştırılması

	ERKEKLER			KIZLAR		
	n	r	p	n	r	p
Tanı yaşı	35	0,54	0,00	48	0,20	0,16
HbA1c	35	-0,21	0,26	48	-0,03	0,82
Kontrol sıklığı	35	0,37	0,03	48	0,26	0,08
Yatış sayısı	35	-0,19	0,26	48	-0,02	0,86
İnsülin dozu	35	-0,14	0,41	48	-0,17	0,26
İnsülin rejimi	35	0,37	0,02	48	-0,06	0,67

Kız hastalarda, ortalama HbA1c, yatış sayıları, insülin dozu ve insülin rejimlerinin, son kontrolde hesaplanan boy SDS değerleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir etkisi vardı ($p>0,05$). Ortalama kontrol sıklığı ve tanı yaşının son boy SDS üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir etkisinin olduğu saptandı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Hem erkek ~~ve~~ hem de kız hastaların son kontrolde hesaplanan VA SDS değerlerine; tanı yaşı, HbA1c, kontrol sıklığı, yatış sayısı, insülin dozu ve insülin rejimi ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: VA SDS değerleri ile tanı yaşı, HbA1c, kontrol sıklığı, yatış sayısı, insülin dozu ve insülin rejimlerinin karşılaştırılması

	ERKEKLER			KIZLAR		
	n	r	p	n	r	p
Tanı yaşı	35	0,22	0,18	48	0,22	0,13
HbA1c	35	-0,29	0,09	48	0,06	0,69
Kontrol sıklığı	35	0,24	0,16	48	0,14	0,35
Yatış sayısı	35	-0,23	0,17	48	0,02	0,86
İnsülin dozu	35	-0,15	0,37	48	-0,03	0,81
İnsülin rejimi	35	0,22	0,19	48	0,20	0,18

Erkek hastaların son kontrolde hesaplanan BMI ile ortalama HbA1c, kontrol sıklığı, yatış sayısı, insülin dozu ve insülin rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Tanı yaşı ile BMI arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttu ($p<0,01$); tanı yaşı arttıkça BMI’de artıyordu (Tablo 14).

Tablo 14: BMI ile tanı yaşı, HbA1c, kontrol sıklığı, yatış sayısı, insülin dozu ve insülin rejimlerinin karşılaştırılması

	ERKEKLER			KIZLAR		
	n	r	p	n	r	p
Tanı yaşı	35	0,53	0,00	48	0,37	0,01
HbA1c	35	0,17	0,31	48	0,38	0,01
Kontrol sıklığı	35	0,03	0,83	48	-0,13	0,38
Yatış sayısı	35	0,04	0,83	48	0,17	0,26
İnsülin dozu	35	-0,13	0,44	48	0,22	0,13
İnsülin rejimi	35	0,26	0,13	48	0,44	0,00

Kız hastalarda tanı yaşı, HbA1c oranları ve uygulanan insülin rejiminin son BMI değerleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif bir etkisi mevcuttu ($p<0,01$, $p<0,01$, $p=0,01$). Yani tanı yaşı, HbA1c ve insülin enjeksiyon sayısı arttıkça BMI’de artış olduğu tespit edildi. Diğer parametrelerle BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$) (Tablo 14).

Hastaların genetik hedef boy ile final boyları arasındaki ilişki

Hastaların genetik hedef boy a ulaşp ulaşamadıklarını değerlendirmek amacıyla, büyümesini tamamlamış olan erkek ($n=12$) ve kız ($n=14$) hastalarda final boy (FB) ve genetik hedef boy (GHB) arasındaki farkların ortalamaları değerlendirildi. Bu fark erkeklerde $-3,29 \pm 8,30$ cm, kızlarda ise $-0,85 \pm 5,65$ cm idi. Erkek ve kız hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) ($t=0,85$).

Final boy ile tanı yaşı arasındaki ilişki

Tip1DM süresinin büyümeye olan etkisini değerlendirmek amacıyla final boy ile tanı yaşı arasındaki ilişkiye bakıldı. Erkek hastalarda (n=12) tanı yaşı arttıkça final boyun daha uzun olduğu tespit edildi (r: 0,86, p<0,01). Kız hastalarda (n=14) ise aynı ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (r: 0,25, p>0,05).

Kemik yaşı ile takvim yaşı arasındaki ilişki

Hastaların kemik yaşları ile takvim yaşları arasındaki farkların ortalamaları değerlendirildi. Erkek hastalarda (n= 22) $0,28 \pm 1,11$ yıl, kızlar hastalarda ise (n=28) $0,25 \pm 1,13$ yıl olan bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p<0,05) (t= 0,09).

Hastaların puberte başlangıç yaşları

Hastaların puberte başlangıç yaşları değerlendirildi. Erkek hastalarda pubertal gelişimin $12,46 \pm 1,36$ yaşında gonarş ile başladığı, bunu sırasıyla $13,16 \pm 0,96$ yaşında pubarş, $13,91 \pm 1,11$ yaşında ereksiyon ve ejakülasyonun izlediği tespit edildi (Tablo 15). Erkek Tip1DM'li hastaların pubertal gelişimlerinin başlama yaşları sağlıklı bireyler ile benzerdi.

Tablo 15: Erkeklerde pubertal gelişim evrelerinin ortalama yaşı ve standart sapması

	N	X $\pm$ SD (MİN-MAX)
Gonarş	14	12,46 $\pm$ 1,39 (10-16)
Pubarş	12	13,16 $\pm$ 0,96 (12-15)
Ereksiyon-Ejakülasyon yaşı	6	13,91 $\pm$ 1,11 (13-16)

Kız hastalarda ise ilk olarak $12,63 \pm 1,38$ yaşında telarş, sonra sırasıyla; $12,74 \pm 1,54$ yaşında pubarş ve $15 \pm 1,36$ yaşında menarşın görüldüğü tespit edildi (Tablo 16). Kız hastalarda telarş ve pubarşın görülme zamanı normal, menarş yaşının ise normale göre yaklaşık bir yıl gecikmiş olduğu saptandı.

Tablo 16: Kızların pubertal gelişim evrelerinin ortalama yaşı ve standart sapması

	N	X $\pm$ SD (MİN-MAX)
Telarş	26	12,63 $\pm$ 1,38 (9,5-15)
Pubarş	25	12,74 $\pm$ 1,54 (10-15)
Menarş	23	15,00 $\pm$ 1,36 (13-17)

Erkek ve kız hastaların pubertal problemleri

Puberteye girmiş olan 31 erkek, 39 kız hastanın pubertal gelişimleri ile ilgili problemler değerlendirildi. Bu hastaların hiçbirisi erken veya gecikmiş puberte tanısı almamıştı. Erkek hastaların % 80,6'sında problem olmadığı tespit edildi. Erkek hastaların % 19,4'ünde ise yeterli bilgi yoktu. Kız hastaların % 61,5'inde problem olmadığı, %2,6'sında primer amenore, % 7,7'sinde sekonder amenore, % 5,1'inde polikistik over sendromu, %7,7'sinde menstrasyon ile ilgili diğer problemler olduğu tespit edildi (Tablo 17).

Tablo 17: Hastaların pubertal gelişim problemleri

PUBERTE GELİŞİMİ PROBLEMİ	ERKEKLER		KIZLAR	
	n	%	n	%
Problem yok	25	80,6	24	61,5
Bilgi yok	6	19,4	6	15,4
Primer amenore	-	-	1	2,6
Sekonder amenore	-	-	3	7,7
Polikistik over sendromu	-	-	2	5,1
Diğer(oligomenore, polimenore)	-	-	3	7,7
Toplam	31		39	

Erkek hastaların puberte evrelerine göre hormonal durumları

Erkek hastaların puberte evrelerine (prepuberte, midpuberte ve postpuberte) göre serum FSH, LH, testosteron, IGF-1, IGFBP-3 ve SHBG düzeyleri değerlendirildi (Tablo 18). FSH ve LH ortalamaları puberte evrelerine göre normal sınırlarda bulundu. Testosteron ortalamaları ise prepuberte ve postpuberte döneminde olan hastalarda normal, midpubertede olanlarda ise normale göre düşük olduğu görüldü. Erkek hastalarda ortalama IGF-1 düzeylerinin prepuberte dönemindekilerde 50 persentilde (P), midpuberte dönemindekilerde 0,1 P'nin altında, postpuberte dönemindekilerde ise 10-50 P arasında olduğu tespit edildi. Serum IGFBP-3 ortalamalarına bakıldığında ise prepuberte, midpuberte ve postpuberte dönemlerindeki hastalarda 50-80 P arasında olduğu; serum SHBG ortalamalarının her üç dönemdekilerde de 2.5-97.5 P arasında olduğu tespit edildi.

Tablo 18: Erkek hastaların puberte evrelerine göre hormon değerleri

	Grup	n	X±SD	Min- Max
FSH	1	4	0,51±0,35	0,00-0,81
	2	4	1,10±1,01	0,34-2,60
	3	14	2,95±2,28	0,58-9,78
	Toplam	22	2,13±2,11	0,00-9,78
LH	1	4	0,12±0,02	0,00-0,21
	2	4	0,16±0,18	0,00-0,41
	3	14	4,41±2,27	1,74-9,60
	Toplam	22	2,79±2,76	0,00-9,60
T	1	4	19,25±3,40	16,00-24,00
	2	4	36,75±14,03	23,00-54,00
	3	14	430,75±129,26	195,00-680,00
	Toplam	22	269,65±225,20	16,00-680,00
IGF1	1	4	148,25±104,80	77,00-304,00
	2	4	133,25±52,48	65,00-175,00
	3	14	311,95±138,13	106,00-568,98
	Toplam	22	249,69±144,57	65,00-568,98
IGFBP3	1	4	2052,50±430,41	1639,00-2491,00
	2	4	3078,25±532,72	2547,00-3776,00
	3	14	3504,00±971,90	1833,00-5714,00
	Toplam	22	3162,68±982,62	1639,00-5714,00
SHBG	1	4	115,00±38,18	74,00-149,00
	2	4	93,00±26,46	70,12-122,00
	3	14	40,35±18,44	0,01-64,00
	Toplam	22	63,50±39,33	0,01-149,00

Grup 1: Prepuberte, Grup 2: Midpuberte, Grup 3: Postpuberte

Kız hastaların puberte evrelerine göre hormonal durumları

Kız hastaların puberte evrelerine göre (prepuberte, midpuberte ve postpuberte) serum FSH, LH, E2, IGF-1, IGFBP-3 ve SHBG düzeyleri değerlendirildi (Tablo 19). Serum FSH ortalamaları prepuberte dönemdekilerde düşük, midpuberte ve postpuberte dönemdekilerde ise normal sınırlarda bulundu. Serum LH ortalamalarının her üç puberte evresindeki hastalarda normal sınırlarda olduğu tespit edildi. Serum ortalama Estradiol düzeylerinin ise prepuberte dönemdekilerde normalden düşük, midpuberte ve postpuberte döneminde olanlarda normal sınırlarda olduğu saptandı. Serum ortalama IGF-1 değerlerinin prepuberte dönemdekilerde 0,1-5 P arasında, midpuberte dönemdekilerde 5-10 P arasında, postpuberte dönemdekilerde 10-50 P arasında olduğu belirlendi.

Tablo 19: Kız hastaların puberte evrelerine göre hormon değerleri

	Grup	n	X±SD	Min- Max
FSH	1	3	0,98±0,04	0,95-1,01
	2	9	3,03±2,14	0,74-6,04
	3	16	3,38±1,85	0,01-6,56
	Toplam	28	3,09±1,94	0,01-6,56
LH	1	3	0,07±0,09	0,01-0,14
	2	9	1,82±2,03	0,00-4,93
	3	16	3,46±2,33	0,63-7,71
	Toplam	28	2,66±2,35	0,00-7,71
E2	1	3	3,35±2,12	1,85-4,86
	2	9	50,58±29,43	3,04-86,79
	3	16	84,86±78,96	21,00-335,02
	Toplam	28	67,40±66,82	1,85-335,02
IGF-1	1	3	83,17±42,03	39,00-122,69
	2	9	288,75±158,62	93,52-527,00
	3	16	352,80±272,00	78,81-1106,94
	Toplam	28	301,49±234,07	39,00-1106,94
IGFBP3	1	3	1748,33±355,90	1447,00-2141,00
	2	9	2997,66±953,80	1884,00-5048,00
	3	16	3625,00±680,07	2151,00-4481,00
	Toplam	28	3222,28±943,50	1447,00-5048,00
SHBG	1	3	147,57±38,87	116,00-191,00
	2	9	82,01±44,42	12,00-160,00
	3	16	62,76±82,92	18,00-313,20
	Toplam	28	78,04±72,09	12,00-313,20

Serum ortalama IGFBP-3 düzeylerinin prepuberte dönemindekilerde 5-20 P' de, midpuberte dönemindekilerde 20-50 P' de, postpuberte dönemindekilerde ise 50-80 P' de olduğu tespit edildi. Serum ortalama SHBG düzeylerinin prepuberte ve midpuberte dönemindekilerde 97,5 P'nin üzerinde, postpuberte dönemindekilerde ise 2,5-97,5 P'de olduğu tespit edildi.

Hastaların kemik mineral dansitelerinin değerlendirilmesi

Hastaların kemik mineral dansiteleri DEXA ile çalışılarak değerlendirildi. Hastalar Z skorlarına göre gruplandırıldığında erkeklerde %27,3, kızlarda %38,1 toplamalarında ise %32,6 hastanın osteopenik, erkeklerde %27,3'ünün , kızlarda %23,8'inin toplamalarında %25,6 hastanın osteoporotik olduğu tespit edildi. Z

skorunun erkek ve kız hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermediği tespit edildi (Tablo 20).

Tablo 20: Erkek ve kız hastaların DEXA Z skorları

Z SKORU	ERKEKLER	KIZLAR	P	TOPLAM
-1 ve üzeri	10 (%45,5)	8 (%38,1)	0,63	18 (%41,9)
-1 ve -2,5 arası	6 (%27,3)	8 (%38,1)	0,59	14 (%32,6)
-2,5 ve altı	6 (%27,3)	5 (%23,8)	0,76	11 (%25,6)

Kemik mineral dansitesi üzerine antropometrik ölçümler, HbA1c, kontrol sıklığı, yatış sayısı, insülin dozu, insülin rejimi ve kemik yaşının etkisi

Erkek hastaların DEXA Z skoru ile VA SDS ve boy SDS değerleri arasında kuvvetli pozitif bir ilişki mevcuttu. Yani VA ve boy SDS'leri arttıkça Z skoru artıyordu ($p=0,02$, $p=0,01$). BMI, HbA1c, insülin dozu, insülin rejimi, kontrol sıklığı, yatış sayısı ve kemik yaşı ile Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo 21). Kız hastaların VA ve boy SDS'leri ve BMI değerleri, HbA1c, insülin dozu, insülin rejimi, kontrol sıklığı ve kemik yaşı değerlerinin Z skoru üzerine anlamlı bir etkisi yoktu. Ortalama yatış sayısının ise Z skoru üzerine istatistiksel olarak anlamlı negatif bir etkisi olduğu saptandı. Servise yatış sayısı arttıkça Z skorunun azaldığı görüldü ($p=0,02$) (Tablo 21).

Tablo 21: DEXA Z skoru ve diğer parametrelerin karşılaştırılması

	Erkekler			Kızlar		
	n	r	p	n	r	p
VA SDS	22	0,52	0,01	21	-0,11	0,61
Boy SDS	22	0,48	0,02	21	-0,11	0,63
BMI	22	0,04	0,87	21	0,03	0,89
HbA1c	22	0,03	0,86	21	-0,20	0,38
İnsülin dozu	22	-0,13	0,56	21	0,19	0,41
İnsülin rejimi	22	0,14	0,53	21	-0,14	0,54
Kontrol sıklığı	22	0,35	0,11	21	-0,27	0,24
Yatış sayısı	22	-0,23	0,30	21	-0,50	0,02
Kemik Yaşı	22	0,14	0,95	21	-0,21	0,34

TARTIŞMA

Diabetes mellitus, insülin salgılanması, insülin etkisi veya her ikisinin eksikliği sonucu oluşan, hiperglisemi ile karakterize endokrin ve metabolik bir hastalıktır (16-18). Tip1DM, insülin eksikliğine bağlı metabolik düzensizliğin en belirgin geliştiği diyabet tipidir. Pankreasın Langerhans adacıklarında insülin salgılayan β hücrelerinin otoimmün olarak yıkılması sonucunda tama yakın insülin eksikliği ortaya çıkar. Bu hastaların yaşamlarını devam ettirebilmeleri için dışarıdan insüline ihtiyaçları vardır.

Tip 1DM tedavisinde amaç, hastanın kan şekerini uygun düzeylerde tutmak, hastaların yaşlarına uygun büyüme ve pubertal olgunlaşma süreçlerini devam ettirmelerini sağlamaktır. Küçük çocuklarda insülin tedavisi ve diyetle uyumun zorlukları, adolesanlarda ise ergenlikle ilgili psikolojik sorunlar hastalığın kontrolünü zorlaştırmaktadır. Yeterli kontrolün sağlanamaması sonucunda; akut, intermediate ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir. Akut ve intermediate komplikasyonlar iyi bir tedavi ve metabolik kontrol ile önlenabilir ya da geri döndürülebilir. Hastalar iyi tedavi edilmeye çalışılırken geçmişte karşılaşılan sorunlarda gözden geçirilmelidir. Bu çalışmada, diyabetli hastaların antropometrik ölçümleri, HbA1c yüzdeleri, glisemik durumları, hormon değerleri, takip özellikleri ve pubertal gelişimleri incelenerek, uygulanan tedavi ve kontrollerde karşılaşılan sorunların büyüme, pubertal gelişme ve kemik yapı üzerine olan etkileri araştırıldı.

Başvuru yaşları ortalamaları açısından erkek ve kızlar arasında anlamlı bir fark yoktu. İlk başvuruda, erkeklerde hiperglisemik ketozis, kızlarda ise diyabetik ketoasidoz oranı fazla idi, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların beş yıllık takipleri süresince HbA1c oranlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı dikkati çekti. HbA1c oranlarının erkek hastalarda ortalama % 9, kızlarda ise ortalama % 10 seviyelerinin üzerinde seyretmesi diyabet kontrolünde yeterince başarılı olunamadığını göstermektedir. Erkek ve kızların HbA1c değerleri arasındaki %1’lik fark erkeklerde kontrolün daha iyi sağlandığını düşündürebilir, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İdeal bir tedavi ve metabolik kontrol sağlamak için insülin dozlarının kan glikoz düzeyleri ve vücut ağırlığı artışlarına göre düzenlenmesi gerekir. Takip edilen hastaların yıllık insülin dozu ortalamalarına bakıldığında; erkek hastalarda yıllık artışın daha düzenli olduğu, kız hastalarda ise sadece ikinci yılda artış gözlemlendiği, diğer yıllarda fark olmadığı görüldü. Hastaların diyabet kontrol kriterlerine göre kötü kontrol grubunda yer almış olmaları, insülin dozlarında yeterli düzenleme yapılmamasına bağlı olabilir. İnsülin rejimleri değerlendirildiğinde, büyük çoğunluğun ikili insülin rejimi kullandıkları tespit edildi. Erkek hastaların günlük enjeksiyon sayılarında zamanla artış olduğu gözlemlendi. Tedavi planlanırken hastaların tercihleri, gün içerisinde insülini uygulama imkanları, kan şekerini düzenli takip edip edemeyecekleri göz önünde bulundurulmaktadır. Buna göre erkeklerin çoklu insülin tedavisine daha uyumlu oldukları düşünülebilir.

Hastaların tedavisinde başarı oranını yükseltebilmek için düzenli kontrollerin yapılması gereklidir. Çalışma grubuna alınan hastalar birinci yılda poliklinik kontrollerine daha sık gelmişlerdir. Diğer yıllarda ise kontrol sayıları düşmüştür. Hasta çocuk ve ailesinin diyabet ile yeni tanışması, ayrıca bilgi eksikliğinden dolayı daha çok eğitim alma istek ve çabası birinci yıldaki kontrol sıklığını arttıran etmenler olarak görülebilir. Hastaların takiplerinde hastaneye yatış sayılarında da azalma olmuştur. Hastalığın zamanla tanınması ve kabullenilmesi, evde yapılan tedavi ve kontrollerin öğrenilerek daha iyi bir glisemik kontrol sağlanması komplikasyon gelişme ihtimalini azaltarak hastaneye yatış sayısını düşürmüş olabilir.

Büyüme; genetik yapı, hipofiz, tiroid ve gonad hormonları, beslenme özellikleri, sosyoekonomik düzey ve psikolojik durumdan etkilenen kompleks fizyolojik bir

süreçtir. Tip1DM'li çocuklarda büyüme ile ilgili ilk çalışmalar 1970'li yıllara dayanmasına rağmen aydınlatılamamış pek çok konu bulunmaktadır. Normal büyümenin devam etmesi için büyüme hormonu ve tiroid hormonları ile beraber insülin de gereklidir (1, 2). Yeterli insülin tedavisi almayan hastalarda soluk-kaba cilt, hepatomegali ve büyüme geriliği ile seyreden 'Mauriac sendromu veya diyabetik dwarfism' görülebilmektedir. Uzun etkili insülinlerin keşfi ile bu sendromun görülme sıklığı oldukça azalmış olmakla beraber, Tip1DM'nin büyüme üzerine olan etkisi halen açıklık kazanmamıştır. Bu nedenle takip edilen Tip1DM hastalarının büyümeleri ve büyüme üzerine etkili faktörler araştırılmıştır.

Hastaların büyümelerini değerlendirmek amacıyla ilk başvuru ve son muayenede boy SDS değerleri hesaplandı. Erkek hastalarda başlangıçta pozitif olan boy SDS değerlerinin son muayenede negatif olduğu tespit edildi. Bu değerlendirme erkek hastaların tanı sırasında boylarının uzun olduğunu, takiplerde büyüme hızlarının yavaşladığını göstermektedir. Kız hastaların başvuru sırasındaki boy SDS ortalamaları negatif idi. Son değerlendirmede ise ilkinde göre daha düşük bulundu. Boy SDS değerlerinin zamanla düşmesi kızlarda da büyüme hızının yavaşladığını göstermektedir. Literatürde başlangıçta saptanan boy uzunluğunun takipte gerilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (21, 22, 24, 47-54). Hatta uzun boylu kişilerin Tip1DM'ye daha yatkın olduğu iddia edilmektedir (49, 51). Blom ve ark. (51) 337 diyabetik çocukta yaptıkları çalışmada, özellikle erkek çocukların hastalık öncesinde büyümelerinin hızlandığını tespit etmişlerdir. Tip1DM gelişmeden önce boy uzunluğunun fazla olması, prediyabetik fazda görülen hiperinsülinemi ve BH sekresyon artışına bağlanmaktadır (49, 50, 55).

Leslie ve ark.(56) tarafından 1991 yılında 12 tek yumurta ikizi üzerinde yapılan bir çalışmada; eşlerden biri Tip1DM'li, diğeri sağlıklı iken, diyabetli olmayan ikiz eşlerinin yedisinde Tip1DM geliştiği ve tanı öncesinde bu hastaların büyümelerinin durakladığı bildirilmiştir. Bu araştırmacılar büyümede görülen duraklamanın Tip1DM'nin tanısı için erken ve hassas bir belirleyici olabileceğini de ileri sürmüşlerdir (56). Hastalarımızın tanı öncesi kayıtları olmadığı için prediyabetik dönemde görülen büyüme duraklaması hakkında yorum yapılamadı. Ancak beş yıllık izlemde hastaların boy SDS değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmaması, Tip1DM'nin büyümeyi beş yıldan sonra etkilediğini düşündürmektedir.

Takip edilen hastaların erişkin dönemdeki boylarını değerlendirmek amacıyla büyümesini tamamlamış olanların (12 erkek, 14 kız) final boyları değerlendirildi.

Final boyun genetik hedef boydan farkı; erkeklerde ortalama -3,29 cm, kızlarda -0,85 cm idi. Özellikle erkeklerde daha belirgin olmak üzere, hastaların hiçbirinin genetik hedef boya ulaşamadıkları gözlemlendi. Literatürde, her iki cinsiyette final boyun hedef boya göre kısa olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (23, 47, 52, 57). Holl ve ark. (57) Tip1DM'li 436 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların final boylarının kontrollere göre kısa olduğunu tespit etmişlerdir. Du Caju ve ark. (58) 1995 yılında 46 hasta, Wong ve ark. (59) ise 2000 yılında 58 hasta ile yaptıkları çalışmalarda kızların yeterli pubertal büyüme atağı gösteremediklerini ve hedef boya ulaşamadıklarını bildirmişlerdir. Buna karşılık, her ne kadar hastaların büyümelerinde hafif bir duraklama olsa da, pubertal büyüme atağı ile hedef boyun yakalandığını bildiren bazı çalışmalarda mevcuttur (48, 50, 60-62).

Bu çalışmada, Tip1DM'li hastalarda büyüme üzerine etkili faktörler üzerinde duruldu. Hastaların tanı yaşı, metabolik kontrol durumları, insülin dozu ve rejimleri, poliklinik kontrol sıklığı ve hastaneye yatış sayılarının büyüme üzerine etkisi araştırıldı.

Hastaların HbA1c oranlarının son boy SDS üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde büyümenin metabolik kontrolden bağımsız olarak devam ettiğini ileri süren yazarlar bulunmaktadır (23, 25, 60-63). Kanumkala ve ark. (63) on yıl boyunca takip ettikleri Tip1DM'li 92 hastada hafif büyüme geriliği saptamalarına rağmen, büyüme ve metabolik kontrol arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Jackson ve ark. (20) da 1978'de Tip1DM'li 252 hastada yaptıkları çalışmada, büyümenin metabolik durumdan etkilenmediğini tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da hastaların hem metabolik kontrollerinin kötü olduğu, hem de büyümelerinin geri kaldığı görüldü, ancak aralarında ilişki kurulamadı. Buna zıt olarak, kötü metabolik kontrolün büyümeyi olumsuz etkilediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (22, 57, 64). Danne ve ark. (47) kötü metabolik kontrollü hastaların hedef boylarından 2.3-2.9 cm daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Büyümesi geri kalmış ve metabolik kontrolü kötü hastaların hormonal durumunu araştıran Lanes ve ark. (65), bu hastalarda BH'ye IGF-1 cevabının yetersiz olduğunu tespit etmişlerdir.

Tip1DM'nin başlangıç yaşının büyümeyi nasıl etkilediği araştırıldı. Bunun için, tanı yaşı ile boy SDS arasındaki ilişki değerlendirildi; erkek hastalarda tanı yaşı yükseldikçe büyümenin daha iyi olduğu görüldü. Kız hastalarda aynı ilişki mevcut değildi. Bazı çalışmalarda da prepubertal dönemde tanı alan hastaların pubertal

büyüme ataklarının düşük olduğu bildirilmektedir (24, 25, 57, 58, 63). Prepubertal dönemde tanı alan kız çocuklarının final boyu normale göre düşük bulunurken, bunun aksine, erkek çocuklarının pubertedeki büyüme atağı ile hedef boyu yakaladıklarını bildiren çalışmalar da mevcuttur (24, 58, 59).

Uygulanan insülin miktarlarının büyüme üzerine olan etkisi araştırıldı. Yapılan çalışmada erkek ve kız hastalarda kullanılan insülin dozlarının boy SDS değerlerini etkilemediği anlaşıldı. Salerno ve ark. (23), aynı şekilde d'Annunzio ve ark. (60) insülin dozlarının büyümeyi etkilemediğini bildirmişlerdir.

İnsülin dozları büyümeyi etkilemezken, insülin rejiminin erkek hastalarda büyümeyi olumlu etkilediği görüldü. Kız hastalarda ise uygulanan rejimin böyle bir etkisi söz konusu değildi. Erkek hastalarda enjeksiyon sıklığındaki artışın daha iyi glisemik kontrol sağladığı düşünülmektedir. HbA1c seviyelerinin erkeklerde daha düşük olması da bunu desteklemektedir. Rudolf ve ark. (66) altı ay boyunca insülin pompası veya multipl enjeksiyonlarla tedavi ettikleri dokuz hastanın büyüme hızlarının, konvansiyonel tedavi sırasındaki büyüme hızından daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.

Hastaların hastaneye yatış sıklıkları ve büyümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Ancak erkek hastaların poliklinik kontrol sayılarındaki artışın büyümeyi olumlu etkilediği görüldü. Literatürde kliniğe yatış sayısı ve poliklinik kontrol sıklıkları ile büyüme arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanamadı. İnsülin enjeksiyon sayısı ve poliklinik takip sıklığının artışı ile boy SDS'nin olumlu etkilenmesi, erkek hastaların verilen eğitim nedeniyle tedaviye daha iyi uyum sağladıklarını düşündürebilir.

Büyümeyi düzenleyen esas faktör IGF ve bağlayıcı protein (IGFBP) aksıdır. Bir yaşından puberteye kadar plazma IGF-1 düzeyleri 2.5 kat artar. Puberte sırasında artış devam ederek, erişkin değerin 3 katına çıkar (40). Dolaşımdaki IGFBP-3 seviyesi serbest IGF-1'in miktarını belirler. IGFBP-3 düzeyleri doğumda düşüktür ve pubertede zirveye ulaşır. Jull ve ark. (39) sağlıklı çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada IGFBP-3 seviyesinin yaş, cinsiyet, boy, pubertal gelişme ve body mass indeksine (BMI) bağımlı olduğunu, IGF-1'in ise BMI'ye bağımlı olmadığını tespit etmişlerdir.

Tip1DM'li hastalarda BH-IGF-1 aksında uyumsuzluk ortaya çıkmaktadır. Karaciğerdeki BH reseptörlerdeki azalmaya bağlı olarak BH artarken IGF-1 düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir (26-28, 34, 37, 65, 67-75). Salardi ve ark. (67)

20 prepubertal, 39 pubertal Tip1DM'li hastada yaptıkları çalışmada, BH seviyelerinin yükselmesine rağmen IGF-1 düzeylerinin artmadığını saptamışlardır. Bu durumu BH'ye karşı gelişen direnç bağlamışlardır. Batch ve ark. (76) 1990'da, Mercado ve ark. (72) 1992'de, Clayton ve ark. (69) ise 1994 yılında yaptıkları çalışmalarda BH seviyesinin yüksek, IGF-1 ve IGFBP seviyelerinin ise düşük olduğunu bildirmişlerdir. Munoz ve ark. (34) 92 hastada pubertal evrelerine göre IGF-1 seviyelerini düşük, IGFBP-3 seviyelerini ise normal olarak tespit etmişlerdir. Cinas ve ark. (74) nın çalışmasında da IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinin puberte süresince artmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da hastaların evrelerine göre IGF-1 seviyeleri değerlendirildi. Erkek hastaların IGF-1 seviyelerinin prepubertal dönemdekilerde normal, midpubertal dönemdekilerde düşük, postpubertedekilerde ise prepubertal değerlerin altında olduğu tespit edildi. Kız hastalarda IGF-1 düzeyleri prepubertedekilerde düşük, midpubertedekilerde hafif yüksek, postpuberte dönemindekilerde ise bir miktar daha yüksek olmakla beraber 50. P'e ulaşmadığı görüldü. Hastaların IGF-1 seviyelerinde pubertede beklenen artış olmamıştır. Bu sonuçlar Munoz ve Cinas'ın verileri ile paralellik göstermektedir. Hem erkek, hem de kız hastalarda büyümenin yavaşlaması, IGF-1 seviyelerindeki azalmaya veya yeterli artışın olmamasına bağlanabilir. Erkeklerde IGF-1'in kızlardan daha düşük olması, ulaşılan final boy uzunluğunun kızlara göre daha geri olmasını izah edebilir. Literatürde Tip1DM'li hastalarda IGF-1 düzeylerinin normal olduğunu gösteren çalışmalara daha az rastlanmaktadır (24, 26, 72). Wise ve ark. (61) 122 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların IGF-1 düzeylerinin düşük, büyümelerinin ise normal olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, metabolik kontrol çok kötü olmadıkça ($HbA1c > 16$) büyümenin etkilenmediğini, aksine pubertede görülen büyüme atağı ile hedef boyun yakalandığını iddia etmişlerdir. Literatürde Tip1DM'li hastaların büyümeleri üzerine farklı görüşlerin ileri sürülmesi, yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Tip1DM'li hastalarda, hepatik BH reseptörlerinin göstergesi olan BHBP seviyelerinin düşük olduğu ileri sürülmüştür (26-28, 69, 70, 72, 74). Yapılan bu çalışmalarda BHBP düzeylerindeki azalma, BH'ye direnç gelişmesine bağlanmaktadır. Çalışmamızda prepubertal dönemdeki kız hastaların IGFBP-3 değerleri düşük, midpuberte ve postpuberte değerleri normal, erkek hastalarda ise tüm puberte evrelerindeki IGFBP-3 değerleri normal bulundu. Munoz ve ark. (34)

IGF-1 seviyelerinin düşük, IGFBP-3 seviyelerinin normal olmasını BH'ye karşı gelişen kısmi dirence bağlamışlardır.

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçtaki ve son muayenedeki VA SDS değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Tip1DM'nin vücut ağırlığına olan etkisi konusundaki araştırmalar sınırlıdır. Brezilya'da 51 çocukta yapılan bir çalışmada, ilk muayene ve beş yıl sonraki VA SDS'leri arasında fark olmadığı bildirilmiştir (53). Çalışmamızda hastaların BMI'leri değerlendirildi. Beş yıllık düzenli takibi olan kız hastaların BMI'leri artarken, erkeklerde anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Hastaların takip süreleri dikkate alınmadan tamamına bakıldığında ise, bütün kız ve erkeklerin son BMI değerlerinin ilk BMI değerlerine göre anlamlı bir artış gösterdiği tespit edildi. Bu sonuçlar her iki cinsiyette de obeziteye eğilim olduğunu göstermekle beraber, kızlarda obezitenin daha erken dönemde başladığını düşündürmektedir. Son dönemdeki yayınlarda da, kızlarda pubertal dönemde obeziteye eğilimin arttığı bildirilmektedir (6, 48, 50, 52, 53, 58, 59). Holl ve ark. (48) 389 Tip1DM'li hastada yaptıkları çalışmada, obezitenin pubertal veya postpubertal dönemde başlayabileceğini tespit etmişlerdir. Pubertede kızlarda gelişen insülin direnci glukoz metabolizmasını yavaşlatmaktadır. Buna bağlı olarak, ortaya çıkan kompensatuar hiperinsülinemi yağ dokusunu arttırarak obeziteye yol açmaktadır (59). İnsülin dozu, enjeksiyon sayısı ve HbA1c oranındaki artışların obeziteyi hızlandığı bildirilmektedir (47, 50, 52, 59). Çalışmamızda da, kızlarda enjeksiyon sayısı ve HbA1c oranlarındaki artışa paralel olarak BMI'nin da arttığı tespit edildi. Buna karşılık insülin dozları ile BMI arasında ilişki saptanmaması, kızlarda insülin dozunun düzenli artırılmamış olmasına bağlanabilir. Tuvemo ve ark. (77) nın yaptıkları çalışmada ise 5 yıllık takip süresince hastaların BMI değerlerinde değişiklik olmadığı, kızlarda pubertal dönemde BMI'nin artmayıp, triceps ve biceps cilt kıvrım kalınlıklarının arttığı tespit edilmiştir. Bu durum vücut yağ dağılımının disproporsiyone olmasına bağlanmıştır.

Pubertal gelişmede gecikme sıklıkla büyüme geriliği ile beraber görülür. Tip1DM'li hastalarda pubertal gelişme ve problemleri ile ilgili bilgiler yeterli değildir. Pubertal gelişim özelliklerini, karşılaşılan problemleri ve sebeplerini tespit edebilmek amacıyla bilim dalında izlenen hastalarımızın kesitsel olarak pubertal gelişimleri ve hormonal durumları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan kız hastaların durumlarına bakıldığında, sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkma yaşları, menarş gelişimi dışında, Tanner'in normal

değerlerine uygundu. Menarş yaşının Tanner evreleme sistemine göre yaklaşık bir yıl gecikmiş olduğu görüldü. Bu sonuçlara paralel olarak, Kjaer ve ark. (7) nın 1992 yılında, 30 yaşından önce tanı almış 245 Tip1DM'li kadın üzerinde yaptıkları çalışmada menarş yaşının bir yıl geciktiği bildirilmiştir. Bunun aksine Snajderova ve ark. (5) 43 hastayı, Adcock ve ark. (6) da 36 hastayı kapsayan çalışmalarında menarş yaşının normal olduğunu tespit etmişlerdir. Elli bir çocuk üzerinde yapılan bir başka çalışmada da telarş ve menarş yaşı normal popülasyonla aynı bulunmuştur (53).

Erkek hastaların, pubertal gelişim basamakları, Tanner'in sağlıklı çocuk değerlerine göre normal sınırlarda bulundu. Tip1DM'li erkek hastaların gonarş yaşının normal olduğunu bildiren az sayıda yayın mevcuttur (53).

Hastalara puberte problemleri açısından bakıldığında, kızların % 23'ünde menstürasyon sorunları olduğu gözlemlendi. Literatürde Tip1DM'li kız hastalarda menstruasyon sorunlarına % 21-50 arasında değişen oranlarda rastlandığı bildirilmektedir (5-7). Bilim dalında yapılan çalışmamızda tespit edilen % 23 oranı literatürde bildirilen oranların alt sınırına yakındır. Bunun nedeni % 15,35 hastanın pubertal gelişim durumunu gösteren kayıtlarının eksik tutulması olabilir. Hastalarda görülen menstruel problemlerin % 2,6'sı primer amenore, % 7,7'si sekonder amenore, % 5,2'si polikistik over sendromu, % 7,7'si ise oligomenore ve polimenore idi. Kjaer ve ark. (7) hastalarında; % 4,9 primer amenore, % 8,2 sekonder amenore, % 10,6 oligomenore, % 7,3 polimenore görüldüğünü bildirilmişlerdir. Adcock ve ark. (6) 1994 yılında BMI artışı ve kötü glisemik kontrolü olan hastalarda menstruasyon düzensizlikleri geliştiğini tespit etmişlerdir. Snajderova ve ark. (5) % 67,9 hastada çeşitli ovarian antikorlar saptamışlar ve menstüral düzensizliğin ovarian yetmezliğin ilk bulgusu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Yapılan çalışmada erkek hastalarda pubertal gelişim problemlerine rastlanmadı. Bunun nedeni, kayıtlardaki yetersizlik olabileceği gibi, poliklinik ortamında hastaların problemlerinden bahsetmek istememeleri olabilir. Literatürde bu konu ile ilgili sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılabilmektedir. Handelsman ve ark. (8) 50 yaş üzeri Tip1DM'li hastalarda testis volümü, semen volümü, total ve mobil sperm sayısının azaldığını tespit etmişler, bunu kötü glisemik kontrole ve hipotalamus-hipofiz-testis aksında çeşitli basamaklardaki disfonksiyona bağlamışlardır. Bacetti ve ark. (9) da 22 Tip1DM'li hastada sperm motilitesinin azaldığını, elektron mikroskopla yapılan incelemede spermelerde immatürite ve apoptozise bağlı defektlerin kontrollere göre daha fazla olduğunu saptamışlardır. Alexopoulou ve ark.

(10) erektil disfonksiyonun diyabet süresi, kronik komplikasyonlar, yaş ve düşük androjen seviyelerine bağlı olabileceğini iddia etmişlerdir. Çalışmamızda, hastalarda sekonder seks karakterlerinin gelişimi ve hormonal durumları değerlendirilmiş, ancak spermiogram yapılmamıştır.

Erkek hastalarda serum FSH, LH ve SHBG düzeyleri tüm puberte evrelerinde normal düzeylerde bulundu. Hastaların serum testosteron seviyeleri ise, midpubertal evrede düşük, diğer evrelerde normal sınırlarda idi. Ibrahim ve ark. (78) Tip1DM'li erkek çocukların LH, FSH ve T seviyelerini normal bulmuşlardır. Grzeszczak ve ark. (79) Tip1 ve Tip2DM'li hastalarda FSH, LH, T'nin sirkadiyen ritminin korunduğunu tespit etmişlerdir. Cicognani ve ark. (80) hCG ve LH-RH testi yaptıkları 14 diyabetik erkek çocuğun bazal hormon düzeylerinin normal olmasına rağmen, test sonrası değerlerinin düşük olduğunu saptamışlardır. Bu durumu hipotalamus-hipofiz-gonad aksında meydana gelen fonksiyonel değişikliğe, ayrıca FSH ve LH rezervlerinin azalmasına bağlamışlardır. Bacetti ve ark. (9) da GnRH uyarı testi yaptıkları Tip1DM'li 22 hastanın gonadotropin cevabının azaldığını tespit etmişlerdir. Alexopoulou ve ark. (10) Tip1DM'li 51 yetişkin hastadan erektil disfonksiyonu olanlarda T'yi düşük, SHBG ve LH'yı yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda ise midpubertal evrede T düşük, diğer hormonlar normal sınırlarda bulundu. Testosteronun midpubertal evrede düşük bulunması hipofiz-gonad aksında minimal düzeyde bir fonksiyon bozukluğu oluştuğunu düşündürebilir.

Kızlarda prepubertal serum FSH ve E2 düzeyleri düşük, SHBG düzeyleri ise yüksek tespit edildi. Serum LH düzeyleri ise bütün evrelerde normal sınırlarda idi. Ibrahim ve ark. (78) Tip1DM'li kız çocuklarında FSH, LH, E2 seviyelerinin normal olduğunu bildirmişlerdir. Adcock ve ark. (6) adolesan dönemde 24 kız hastada yaptıkları çalışmada mensturasyon düzensizliği olan kızlarda LH/FSH oranını yüksek, SHBG düzeylerini ise düşük bulmuşlardır. Tip1DM'li amenoreik hastalarda yapılan bir çalışmada FSH, LH, E2 seviyeleri düşük tespit edilmiştir (81). Prepubertal SHBG seviyesinin yüksek olması E2 seviyesini düşürmüş olabilir, ancak prepubertal dönemdeki bir kız çocuğunda E2'nin düşük olmasının klinik bir önemi bulunmamaktadır.

Çalışmaya dahil olan hastaların takvim ve kemik yaşları arasında anlamlı bir fark yoktu. Aynı şekilde, Tip1DM'li hastaların kemik yaşlarının normal olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (24, 58). Holl ve ark. (48) ise, Tip1DM'li 294 hastada, başlangıçta normal olan kemik yaşının zamanla gerilediğini tespit etmişlerdir

Tip1DM'de hiperglisemi, insülinopeni, Ca ve P kaybı, D vitamini ve kemik metabolizmasında meydana gelen değişiklikler, kemik mikroanjiopatisi, tip 1 kollojen üretiminin bozulması KMD'yi etkileyebilir (14, 29-32, 82). Bonfanti ve ark. (82) prepubertal dönemdeki 27 Tip1DM'li çocuk hastanın tanı sırasında, 3., 9., 12. aylarda tip 1 kollojen seviyelerini değerlendirmişlerdir. Başlangıçta normal olan tip 1 kollojen, 3. ve 9. aylarda azalma göstermiş, ancak 12. ayda tekrar normale dönmüştür. Bonfanti ve ark. insülin eksikliğinde kemik formasyonunun bozulduğunu, yeterli insülin replasmanını takiben tekrar düzelme sağlandığını iddia etmişlerdir. Storm ve ark. (32) ketoasidozlu hastalarda ve diyabetik nefropati gelişenlerde 1,25OHD₂ seviyelerini düşük bulmuşlar ve kemik kaybını vitamin D metabolizmasındaki azalma ile açıklamışlardır. Çalışmamızda, KMD erkek hastaların % 45,5'unda normal, % 27,3'ünde osteopenik, % 27,3'ünde osteoporotik bulundu. Kız hastaların ise % 38,1'inde normal, % 38,1'inde osteopenik, % 23,8'inde osteoporotik bulundu. Kemink ve ark. (83) Tip1DM'li yetişkinlerde yaptıkları çalışmada erkek hastalarda % 67 osteopenik, % 57 osteoporotik olduğunu tespit etmişlerdir. Bayanlarda ise % 14 osteopeni tespit etmelerine karşın, osteoporotik olguya rastlanmamıştır. Bu çalışmada bildirilen yüksek orandaki KMD düşüklüğü hastaların erişkin yaşta olmalarına bağlanabilir. Bununla birlikte, büyüklerde yapılan bazı çalışmalarda KMD Tip2DM'li hastalarda normal, Tip1DM'li hastalarda ise düşük bulunmuştur. Tip2DM'de KMD'nin korunmuş olmasının pankreatik proinsülin sekresyonu ve obeziteye bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Tip1DM'de ise, aynı genetik yatkınlığın osteoporoza da neden olabileceği, bu nedenle de KMD'nin azaldığı iddia edilmiştir (84, 85). Valerio ve ark. (12) nın çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada, KMD kontrollere göre düşük ama normal sınırlarda bulunmuştur. Tip1DM'de KMD'nin etkilenmediğini ileri süren yayınlarda mevcuttur (3,4). Soejima ve ark. (86) da 8 diyabetik çocuğa yaptıkları kemik biyopsilerini normal olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda osteopenik ve osteoporotik hastalar tüm hastaların % 58,2'sini oluşturmakta idi. Bu oran literatürdeki çocuk hastalarda bildirilen oranlara göre yüksekti.

Erkek hastaların VA SDS ve boy SDS artışlarına paralel olarak KMD'ninde arttığı, kızlarda böyle bir durum olmadığı tespit edildi. BMI değerlerinin ise hem erkek, hem de kız hastalarda KMD'yi etkilemediği saptandı. Ponder ve ark. (87) 31 erkek, 25 kız hastada yaptıkları çalışmada, VA ve boy SDS'lerinin KMD üzerine etkili olmadığı sonucuna varmışlardır.

Çalışmaya alınan hastalarda, HbA1c oranları, insülin dozu ve insülin rejimindeki değişikliklerin KMD üzerine etkili olmadığı belirlendi. İyi metabolik kontrol ve tedavinin KMD'yi olumlu etkilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (3, 12, 14, 29, 83). Ayrıca, HbA1c'nin üç aylık glisemik kontrolleri gösterebildiği, glisemik kontrolleri stabil olmayan DM'li hastalarda KMD'nin olumsuz etkilendiği iddia edilmektedir (12). Saggese ve ark. (30) da glisemik kontrolü kötü olan 29 çocukta KMD'nin azaldığını ve bunun kullanılan insülin miktarı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Hastaların poliklinik takipleri ile KMD arasında ilişki yoktu. Kız hastalarda servise yatış sayısı KMD'yi olumsuz yönde etkilerken, erkeklerde böyle bir etki görülmemiştir. Bu çalışmada KMD'deki azalmanın etyolojisine yönelik araştırma yapılmamıştır. Bu amaçla yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; Tip1DM'li hastaların kontrol kriterlerine göre metabolik kontrollerinin kötü olduğu, büyümelerinin gerilediği ve genetik hedef boya ulaşamadıkları, ayrıca obeziteye eğilimleri olduğu tespit edildi. Erkek hastaların pubertal gelişim süreçleri hakkında yeterli bilgi olmamasına rağmen bir sorun ile karşılaşmazken, kızlarda menstural problemlerin ortaya çıktığı belirlendi. Ayrıca her iki cinsten de yarıdan fazlasının kemik mineral dansiteleri düşük idi.

Hastaların daha düzenli takibi, insülin dozlarında uygun artışların yapılması, ikili insülin rejimi yerine üçlü veya dördü insülin rejimlerinin tercih edilmesi metabolik kontrolü ve büyümeyi olumlu etkileyebilir. Kalori alımının azaltılması, düzenli egzersizlerin yapılması kilo alımını azaltarak obeziteye eğilimi önleyebilir. Hastaların poliklinik kontrollerinde pubertal gelişimlerinin ve problemlerinin daha iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

İnsülinin keşfi ile Tip1DM'li hastaların önce yaşam süreleri uzamış, geçen 82 yıllık süreçte bilgi ve tecrübelerin giderek artması ile hayat kalitelerinde önemli iyileşmeler olmuştur. Yapılan çalışmanın, sorunların tespit edilmesi ve çözüm yollarının bulunmasına yardımcı olmasını, ayrıca yeni çalışmalara ışık tutmasını ümit ediyoruz.

SONUÇLAR

Bu çalışmada üç yıl ve daha uzun süredir takip edilen Tip1DM'li hastaların büyüme, pubertal gelişme ve kemik mineral dansiteleri değerlendirildi.

- 1- Çalışmaya 35 erkek (%42,2), 48 kız (%57,8) toplam 83 hasta alındı.
- 2- Ortalama başvuru yaşı erkeklerde 8.68 ± 4.19 yıl, kızlarda 8.00 ± 3.51 yıl idi.
- 3- Beş yıllık takipleri süresince BMI değerleri kızlarda artarken, erkeklerde anlamlı bir değişiklik olmadı.
- 4- Erkek ve kız hastaların beş yıllık takipleri süresince ortalama HbA1c düzeyleri % 9'un üzerinde idi.
- 5- Erkek hastaların insülin dozları her yıl artış gösterdi. Kız hastaların insülin dozları ise sadece ikinci yıl arttı, daha sonra sabit bir düzeyde devam etti.
- 6- Erkeklerin poliklinik takip sayıları ilk yıldan sonra, kızların poliklinik takip sayıları ise beşinci yılda düşüş gösterdi.
- 7- Servise yatış sayıları, ikinci yıldan itibaren her iki grupta da düşüş gösterdi.
- 8- İnsülin rejimlerindeki enjeksiyon sıklığı erkek hastalarda zamanla artış gösterdi.

- 9- Hastaların ilk ve son başvurularındaki boy SDS değerlerine göre; erkeklerin başlangıçta uzun boylu oldukları, hastalığın seyri sırasında büyümelerinin gerilediği, benzer şekilde kızlarında büyümelerinin giderek azaldığı görüldü.
- 10- Erkeklerin VA SDS'si, takip süresince başlangıç değerlerine göre artış gösterdi.
- 11- Hem erkek hem de kızların tüm takipleri süresince BMI değerleri arttı. Erkeklerde tanı yaşının, kızlarda ise tanı yaşı, HbA1c ve insülin rejimlerinin BMI üzerine etkili olduğu tespit edildi.
- 12- Erkek hastalarda tanı yaşı ve insülin enjeksiyon sayısı arttıkça büyümenin olumlu etkilendiği, tanı yaşı arttıkça final boyun arttığı görüldü.
- 13- Final boy ve genetik hedef boy farkı erkek hastalarda (n=12) $-3,29 \pm 8,30$ cm, kızlarda (n=14) $-0,85 \pm 5,65$ cm idi.
- 14- Erkeklerin gonarş yaşı $12,46 \pm 1,36$, pubarş yaşı $13,16 \pm 0,96$, ereksiyon ve ejekülasyon yaşı $13,91 \pm 1,11$ yıl idi.
- 15- Kızların telarş yaşı $12,63 \pm 1,38$, pubarş yaşı $12,74 \pm 1,54$, menarş yaşı $15 \pm 1,36$ yıl idi.
- 16- Erkek hastaların % 80,64'ünde pubertal gelişim problemi saptanmadı, %19,36 hastada ise bilgi elde edilemedi.
- 17- Kızların % 61,53'ünde pubertal gelişim problemi olmadığı, % 2,56'sında primer amenore, % 7,69' unda sekonder amenore, % 5,12' sinde polikistik over sendromu, %7,69 diğer menstural problemler tespit edildi. Hastaların % 15,35'inde ise bilgi elde edilemedi.
- 18- Erkeklerin midpubertal dönemde testoteron ve IGF-1 seviyeleri düşük idi.
- 19- Kızlarda prepubertal dönem estradiol, prepubertal ve midpubertal dönem IGF-1 seviyeleri düşük, prepubertal ve midpubertal dönem SHBG seviyeleri ise yüksek bulundu.
- 20- KMD erkeklerde % 45,5 normal, % 27,3 osteopenik, % 27,3 osteoporotik, kızlarda ise % 38,1 normal, % 38,1 osteopenik, % 23,8 osteoporotik olarak tespit edildi.
- 21- KMD'yi erkeklerde boy ve VA SDS'si olumlu, kızlarda da ortalama servise yatış sayısının olumsuz etkiledi.

KAYNAKLAR

1. Needlman RD. Adolescence. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (16 th ed) W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000, pp. 52-57.
2. Drash AL. Diabetes Mellitus in the Child. Classification, Diagnosis, Epidemiology, and Etiology. In: Lifshitz F, Pekar M (eds), Pediatric Endocrinology (4 th ed) ,New york, pp. 555-629
3. Kayath MJ, Tavares EF, Dib SA, Vieira JGH. Prospective bone mineral density evaluation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. J Diab Comp 1998;12:133-139.
4. Mathiassen B, Nielsen S, Ditzel J, Rodbro P. Long- term bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. J Intern Med 1990;227:325-27.
5. Snajderova M, Martinek J, Horejsi J, et al. Premenarchal and postmenarchal girls with insulin-dependent diabetes mellitus: Ovarian and other organ-specific autoantibodies, mennstrual cycle. J Pediatr Adolesc Gynecol 1999; 12: 209-14.
6. Adcock CJ, Perry LA, Lindsell DR, et al. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain. Diabet Met 1994; 11:465-70.
7. Kjaer K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. J. Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 524-9.
8. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Yue DK, Turtle JR. Testicular function and glycemic control in diabetic men. A controlled study. Andrologia 1985; 17: 488-96.
9. Bacetti B, La Marca A, Piomboni P, et al. Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. Hum Reprod 2002; 17: 2673-4.

10. Alexopoulou O, Jamart J, Maiter D, et al. Erectile dysfunction and lower androgenicity in type 1 diabetic patient. *Diabet met* 2001;27:329-36.
11. Blum WF, Breier BH. Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs. *Growth Regul* 1994;4:11-19.
12. Valerio G, Del Puente A, Del Puente AE, Buono P, Mozillo E, Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002;58:266-72.
13. Pastor MMC, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in Type 1 diabetes mellitus: A prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11:455-59.
14. Pascual J, Argente J, Lopez MB, et al. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus Type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int* 1998;62:31-35.
15. Kanbur NA. de Kemik Gelişimi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(6): 771-87.
16. Mayfield J. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: New Criteria. Published by American Academy of Family Physicians 1998;15:1-7
17. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1999. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22:1-24.
18. Saka HN. Diabetes mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N (eds), *Pediatric Endocrinology* (1th ed) *Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara 2003, s. 415-57.
19. Saka N. Diabetes Mellitus. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatric* (3rd ed) *Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul* 2002, s. 1306-27.
20. Jackson RL. Growth and maturation of Children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Clin North Am* 1984;31:545-67.
21. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in Type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1994;11:182-7.
22. Boggetti E, Riva MC, Bonfanti R, Meschi F, Viscardi M, Chiumello G. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1226-1229.

23. Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, et al. Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:721-4.
24. Salardi S, Tonioli S, Tassoni P, Tellarini M, Mazzanti L, Cacciari E. Growth and growth factors in diabetes mellitus. *Arc Dis Child* 1987;62:57-62.
25. Herber SM, Dunsmore IR. Does control affect growth in diabetes mellitus? *Acta Paediatr Scand* 1988;77:303-305.
26. Radetti G, Paganini C, Antoniazzi F, et al. Growth hormone-binding proteins, IGF-I and IGF-Binding proteins in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 1997;47:110-5.
27. Massa G, Doms L, Bouillon R, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Serum levels of growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor I in children and adolescents with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:239-43.
28. Holl RW, Siegler B, Scherbaum WA, Heinze E. The serum growth hormone-binding protein is reduced in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:165-7.
29. Rozadilla A, Nolla JM, Montana E, et al. Bone mineral density in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Joint Bone Spine* 2000; 67:215-18.
30. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Federico G, Calisti L, Fusaro C. Bone demineralization and impaired mineral metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Helv Paediatr Acta* 1998; 43: 405-14.
31. Al-Qadreh A, Voskaki I, Kassiou C, Athanasopoulou H, Sarafidou E, Bartsocas CS. Treatment of osteopenia in children with insulin-dependent diabetes mellitus: the effect of 1 α hydroxyvitamin D₃. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 15-17.
32. Storm TL, Sørensen OH, Lund BJ, et al. Vitamin D metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metab Bone Dis & Rel Res* 1983; 5: 107-110.
33. Neyzi O, Bundak R, Darendeliler F. Büyüme-Gelişme ve Bozuklukları. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatric (3rd ed)* Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002, s. 79-119.
34. Munoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-like growth factor I, Its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children

- and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Clinical implications. *Pediatr Res* 1996;39:992-8.
35. Hilding A, Brismar K, Degerblad M, Thoren M, Hall K. Altered relation between circulating levels of insulin-like growth factor-binding protein-1 and insulin in growth hormone-deficient patients and insulin-dependent diabetic patients compared to that in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2646-52.
 36. Brismar K, Fernqvist-Forbest E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1(IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:872-78.
 37. Zachrisson I, Brismar K, Carisson-Skwirut C, Dahlquist G, Wallensteen M, Bang P. Increased 24 h mean insulin-like growth factor binding protein-3 proteolytic activity in pubertal type 1 diabetic boys. *Growth Hormone & IGF Research* 2000; 10:324-31.
 38. Massa G, Bouillon R, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Serum levels of growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-1 during puberty. *Clin Endocrinol* 1992;37:175-180.
 39. Juul A, Bang P, Hertel NT, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: Relation to age, sex, stage of puberty, Testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:744-52.
 40. Juul A, Dalgaard P, Blum W F, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: The relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2534-42.
 41. Kınık E. Adolesan dönemde fiziksel büyüme ve cinsel gelişme. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21 (6): 720-40.
 42. Aktürk H. Sağlıklı kız ve erkek çocuklarda pubertal gelişme evrelerine göre gonadotropin ve cinsiyet hormon düzeyleri ile genital organların ultrasonografik değerlendirmesi. *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Uzmanlık Tezi*, Kayseri 1999.

43. Öcal G. Pubertal Fizyoloji. İn: Günöz H, Öcal G, Yordam N (eds), *Pediatric Endocrinology (birinci baskı) Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara 2003, s. 137-54.
44. Blum WF, Ranke MB. Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) with special reference to IGFBP-3. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990;367:55-62.
45. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of Hand and Wrist*. Standford CA: Stanford University Press, 1950.
46. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of Hip Fracture According to the World Health Organization Criteria for Osteopenia and Osteoporosis. *Bone* 2000; 27: 585-90.
47. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:281-5.
48. Holl RW, Heinze E, Seifert M, Grabert M, Teller WM. Longitudinal analysis of somatic development in pediatric patients with IDDM: genetic influences on height and weight. *Diabetologia* 1994; 37: 925-9.
49. DiLiberti JH, Carver K, Parton E, Tokta J, Mick G, McCormick K. Stature at time of diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2002; 109: 479-83.
50. Domargard A, Särnblad S, Kroon M, Karlsson I, Skeppner G, Aman J. Increased prevalence of overweight in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1999; 88:1223-8.
51. Blom L, Persson LA, Dahlquist G. A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 528-33.
52. Danger D, Ahmed L, Ong K. Growth and body composition in Type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 58: 66-71.
53. Fernandes VT, Verreschi ITN, Dib SA. Development according to pubertal stage in Brazilian children and adolescents with short-term diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34:1315-23.
54. Edelsten AD, Hauges IA, Oakes S, Gordon IRS, Savage DCL. Height and skeletal maturity in children with newly-diagnosed juvenile-onset diabetes. *Arch Dis Child* 1981; 56: 40-44.
55. Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP, Smith CP. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents. *J Clin Endoc Metab* 1990;71:1356-62.

56. Leslie RDG, Lo S, Millward BA, Honour J, Pyke D. Decreased growth velocity before IDDM onset. *Diabetes* 1991; 40: 211-6.
57. Holl RW, Grabert M, Heinze E, Sorgo W, Debatin KM. Age at onset and long-term metabolic control affect height in type-1 diabetes mellitus. *Eur J pediatr* 1998; 157:972-7.
58. Du Caju MVL, Rooman RP, Beeck LOD. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res* 1995; 38:607-11.
59. Wong GWK, Cheng PS, Leung TF. Sex differences in the growth of diabetic children. *Diab Res Clin Pract* 2000; 50:187-93.
60. d'Annunzio G, Cortona L, Vitali L, Pessino P, Lorini R. Final height attainment in girls and boys with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1994; 24:187-193.
61. Wise JE, Kolb EL, Sauder S. Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1991; 15:826-30.
62. Scheffer-Marinus PD, Links TP, Reitsma WD, Drayer NM. Increased height in diabetes mellitus corresponds to predicted and the adult height. *Acta Pediatr* 1999; 88: 384-8.
63. Kanumakala S, Dabadghao P, Carlin J, Vidmar S, Cameron FJ. Linear growth and height outcomes in children with early onset type 1 diabetes mellitus – a 10-yr longitudinal study. *Pediatr Diab* 2002;3:189-93.
64. Thon A, Heinze E, Feilen KD, et al. Development of height and weight in children with diabetes mellitus: report on two prospective multicentre studies, one cross-sectional, one longitudinal. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 258-62.
65. Lanes R, Recker B, Fort P, Lifshitz F. Impaired somatomedin generation test in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 156-60.
66. Rudolf M, Sherwin R, Markowitz R, et al. Effect of intensive treatment on linear growth in young diabetic patient. *J Pediatr* 1982; 101: 333-9.
67. Salardi S, Cacciari E, Ballardini D, et al. Relationships between growth factors (somatomedin-C and growth hormone) and body development, metabolic control and retinal changes in children and adolescents with IDDM. *Diabetes* 1986; 35:832-6.

68. Zachrisson I, Brismar K, Hall K, Wallensteen M, Dahlqvist G. Determinations of growth in diabetic pubertal subjects. *Diabetes Care* 1997; 20: 1261-5.
69. Clayton L, Holly J, Carlsson L et al. Loss of normal relationships between GH, GHBP and IGF-1 in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 517-24.
70. Menon RK, Arslanian S, May B, Cutfield WS, Sperling MA. Diminished Growth Hormone-Binding Protein in children with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 934-8.
71. Rogers D, Sherman L, Gabbay K. Effect of puberty on Insulin Like Growth Factor 1 and HbA1 in Type 1 Diabetes. *Diabetes care* 1991; 14: 1031-5.
72. Mercado M, Molitch ME, Baumann G. Low plasma Growth Hormon Binding Protein in IDDM. *Diabetes* 1992; 41: 605-9.
73. Amiel SA, Sherwin RS, Hintz RL, Gertner JM, Pres MC, Tamborlane WV. Effect of diabetes and its control on insulin- like growth factors in the young subject with type 1 diabetes. *Diabetes* 1984; 33:: 1175-9.
74. Cinaz P, Kendirci M, Kurtoglu S, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-1 and insulin factor binding protein-3 in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 475-82.
75. Strasser-Vogel B, Blum WF, Past R, et al. Insulin-like growth faktor (IGF)-I and -II and IGF-binding protein-1, -2, and -3 in children and adolescents with diabetes mellitus: correlation with metabolic control and height attainment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4): 1207-13
76. Batch JA, Baxter RC, Werther G. Abnormal regulation of insuline-like growth factor binding proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:964-8.
77. Tuvemo T, Kobbah M, Proos LA. Growth and subcutaneous fat during the first five years of insulin dependent diabetes in children. *Acta Pediatr Suppl* 1997; 418: 1-5.
78. Ibrahim H, Sakr R, Ghaly IM, et al. Endocrine profiles in pediatric andrology. Insülin-dependent diabetic adolescents. *Arch Androl* 1983; 11: 45-51.
79. Grzeszczak W, Moczulski D, Zukowska-Szczechowska E, Strojek K, Paszkot M, Paszkot J. Effect of health resort treatment on the circadian rhythm of

- FSH, LH and testosterone in male patients with diabetes mellitus. *Pol Arch Med Wewn* 1995; 94: 113-23.
80. Cicognani A, Zapulla F, Bernardi F, et al. Hypophyso-gonadal function in the diabetic child. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 151-55.
 81. Ia Marca A, Morgante G, De Leo V. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in amenorrhoeic women with insulin-dependent diabetes. *Hum Reprod* 1999; 14: 298-302.
 82. Bonfanti R, Mora S, Prinster C, et al. Bone modeling indexes at onset and the during the first year of follow-up in insulin dependent diabetic children. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 397-400.
 83. Kemink SAG, Hermus ARMM, Swinkels LMJW, Lutterman JA, Smals AGH. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 295-303.
 84. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Böhm BO. Serum insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998; 159: 279-306.
 85. Tuominen J, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1196-2000.
 86. Soejima K, Landing BH. Osteoporosis in juvenil-onset diabetes mellitus: Morphometric and comparative studies. *Pediatr Pathol* 1986;6:289-99.
 87. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, et al. Bone mineral density of the lumbar vertebra in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1992; 120: 541-5.

Ek Tablo 1: Erkek hastaların yaşları ve tanı yaşları, başvuru ağırlığı, KŞ ve C-peptit düzeyleri, klinik durumları, VA SDS değerleri

İsim	Yaş	Tanı yaşı	Başvuru ağırlığı	Başvuru boyu	Başvuru KŞ	Başvuru HbA1c	C-peptit	Başvuru kliniği	Baş v. VA SDS	1.yıl VA SDS	2.yıl VA SDS	3.yıl VA SDS	4.yıl VA SDS	5.yıl VA SDS
MT	17,00	7,00	22,00	119,00	1300,00	9,90	,67	DKA	-,25	-,57	,13	,06	-,95	,15
MT	18,00	13,00	50,00	158,00	389,00	13,40	,90	DKA	,17	-,26	,13	,06	,15	,15
MD	15,50	12,60	42,00	162,00	721,00	10,80	,48	HK	-,32	-,85	-,10	-,25	,15	,15
UA	12,00	7,00	28,50	127,00	700,00	13,00	,28	DKA	1,12	,90	,90	,94	,58	,36
AT	20,00	15,00	43,00	159,00	312,00	13,70	,50	HK	-,125	-,128	-,95	,17	,17	,17
MZ	21,00	16,00	69,00	174,00	547,00	9,40	,87	H	,49	,60	,45	,29	,17	,17
OT	7,00	3,00	13,00	92,00	583,00	12,30	,05	DKA	-,80	-,21	-,45	,29	,17	,17
FA	17,50	11,50	38,50	147,00	500,00	9,20	,03	HK	-,23	,48	,45	-,20	-,52	-,120
FB	18,00	13,00	52,00	168,00	540,00	15,60	,16	HK	,34	-,40	,45	-,80	,17	,17
HT	17,00	11,00	36,60	138,00	299,00	12,50	,78	H	-,20	-,59	,45	-,80	-,17	-,128
AK	16,00	5,00	27,00	135,00	753,00	26,00	,70	DKA	,17	-,22	,78	-,95	-,87	-,94
FP	13,50	7,50	25,00	127,50	856,00	13,90	,70	DKA	-,20	-,80	-,97	-,94	-,89	-,102
ÇT	13,00	5,00	16,00	101,00	453,00	11,30	,90	DKA	-,72	,13	,04	,17	,17	,17
OT	17,60	14,60	53,00	174,00	356,00	8,90	,76	DKA	-,20	,88	,54	,58	,24	,12
MAA	16,00	13,00	59,40	172,00	284,00	15,70	,80	DKA	,97	,42	,39	,21	,38	,16
HFA	9,00	2,00	13,50	87,00	592,00	14,30	,33	HK	,87	-,72	,48	,04	,38	,16
YG	8,00	3,00	13,70	97,00	668,00	12,60	,20	HK	,21	-,93	-,88	-,93	-,66	-,70
KD	18,00	13,00	39,00	145,00	294,00	10,40	,20	H	-,76	-,05	,23	,32	-,05	,00
İT	9,00	2,00	10,00	73,00	1176,00	14,50	,20	DKA	-,100	-,15	,08	,29	,41	,79
SA	15,00	10,00	39,00	146,00	300,00	16,70	,19	H	,70	,18	,00	,00	,00	,00
MA	19,00	16,00	60,00	173,00	760,00	14,20	,18	H	,00	-,26	-,19	-,04	-,41	-,40
MA	16,00	10,00	38,00	143,00	255,00	11,30	,95	HK	,08	,25	,25	-,43	,35	,35
FA	19,00	11,80	17,00	103,00	654,00	12,00	,03	HK	,46	-,07	-,31	-,42	,35	,35
YE	8,50	4,50	24,50	120,00	325,00	9,30	,16	DKA	,09	,45	,76	-,68	-,53	-,72
CÇ	10,00	7,00	24,50	120,00	194,00	7,60	,25	HK	-,39	-,74	-,07	-,68	-,03	,17
CK	18,50	8,50	32,50	147,50	700,00	12,50	,34	DKA	,15	1,22	,30	,42	,17	,17
AG	16,00	8,00	32,50	127,00	315,00	15,60	,34	H	,08	,08	,34	,01	-,15	-,46
MK	16,00	10,00	27,00	130,00	241,00	7,90	,12	DKA	-,63	,08	-,34	-,14	-,38	-,60
YSG	11,50	3,50	16,00	91,50	239,00	13,00	,90	DKA	1,49	,08	-,15	-,06	-,51	-,69
KE	14,00	10,00	47,50	151,00	355,00	12,10	,07	H	,08	,08	-,34	-,14	-,38	-,60
AÖ	15,00	5,00	19,00	103,00	87,00	6,30	,01	HK	-,63	,08	-,34	-,14	-,38	-,60
EK	11,00	4,00	14,60	98,50	287,00	14,10	,07	DKA	1,49	,08	-,34	-,14	-,38	-,60
MT	18,00	10,00	42,50	146,00	381,00	12,70	,07	DKA	1,49	,08	-,34	-,14	-,38	-,60
İİ	16,00	4,00	33,00	139,00	102,00	8,40	,33	H	-,23	-,22	-,21	-,40	-,51	-,69
EÇ	10,50	7,50	23,50	125,00	265,00	10,20	,33	DKA	-,23	-,22	-,21	-,40	-,51	-,69

**Ek Tablo 2 :Erkeklerin yıllara göre boy SDS,
BMI ve HbA1c değerleri**

İsim	Baş v. Boy SDS	1.yıl boy SDS	2.yıl boy SDS	3.yıl boy SDS	4.yıl boy SDS	5.yıl boy SDS	Baş v. BMI	1.yıl BMI	2.yıl BMI	3.yıl BMI	4.yıl BMI	5.yıl BMI	1.yıl HbA1c	2. yıl HbA1c	3.yıl HbA1c	4.yıl HbA1c	5.yıl HbA1c
MT	-48	-1,18			-2,06		18,18						13,30			15,90	
MT	30	,11	-89	-92		-71	22,20						14,20	17,40			14,10
MD	1,21	,35	,35	,89			16,40						11,20	11,20	10,80		
UA	1,05	1,01	1,18	1,37	1,19	1,30	17,70	17,61	18,65	19,15	19,29	18,65	10,90	8,35	8,25	8,83	9,00
AT	-1,15	-92	-1,19				17,06	17,63	20,58	20,76	20,06	21,79	11,10	15,80			10,80
MZ	,21	,20					23,80						10,30	6,70			
OT	-73	-72	-1,50	-2,69	-1,82		14,60						12,30	13,00		11,40	
FA	,07	-67	-75	-36	-74	-87	17,82	23,28	24,24	20,22	20,03	18,43	9,70	9,50	10,10	9,50	10,30
FB	1,46	1,35		1,35			20,30						15,40		12,50		6,90
HT	-87	-1,30		-1,52	-2,05	-2,64	19,26	18,58	19,06	19,04	20,46	20,20	12,50				12,40
AK							15,97										
FP	,08	,33	,24	-39	-1,30	-60	15,82	15,58	14,63	15,15	17,17	16,22	9,53	8,55	11,80	7,50	10,10
ÇT	-1,63	-2,59	-2,98	-2,88	-2,71	-2,82	16,00	18,00	18,00	19,09	18,18	18,05	13,60	9,60	8,90	8,60	8,40
OT	1,09	1,01	1,03	1,34			18,30						8,45	9,50	11,00		
MAA	1,95	1,52	,89	,64			20,55						10,50	10,00	11,70		
HFA	,90	-1,17	-52	-67	-76	-67	17,28	19,75	18,00	20,00	17,88	17,26	9,60	9,70	8,00	8,50	8,40
YG	,37	,39	-96	-1,34	-1,25	-1,01	17,28	22,22	20,00	21,00	20,32	18,75	8,50	6,60	6,45	7,50	7,10
KD	-1,34	-1,41	-1,02	-92	-55	-55	18,84	17,98	18,75	19,48	21,27	21,27	8,50	9,90	9,60	9,60	9,25
İT	-2,57	-1,62	-2,20	-1,42	-1,73	-1,92	20,40	21,87	19,75	23,45	20,00	22,00	10,40	10,70	8,35	8,75	7,45
SA	1,37	1,11	,65	,97	,94	1,01	18,30	17,54	18,56	19,11	20,56	22,00	11,15	10,50	10,80	12,50	7,70
MA	1,08	-1,15	,00	,00			21,12						7,80	8,10	11,00		
MA	,88	,71	,28	,60	,70	,64	18,62	16,43	17,74	18,75	18,43	20,00	9,98	9,70	9,75	12,40	12,70
FA	-57	-85	-1,17	-76	-1,07	-87	22,22	23,28	24,24	20,22	21,69	18,43	9,68	10,10	9,70	9,50	10,22
YE	,10	-48	-76	-1,63	-50		17,00						9,35		9,30	8,90	
CC	-28	,00	,00	-24			17,00						4,66	6,30	5,95		
CK							15,27	15,61	18,65	20,61	20,22	22,42					
AG		-84				-1,34	22,20						16,20				16,20
MK	-1,20	-1,03	-94	-48	-23	-38	15,97	17,39	16,90	17,31	18,25	18,38	9,60	9,10	9,20	10,60	10,40
YSG	-1,82	-2,00	-1,15	-57	-96		19,75						13,00	9,50	7,90	11,80	
KE	2,17	1,50	,72	,36	,11		21,11						9,50	8,45	9,40	8,60	
AÖ	-1,25			-33	-84	-1,53	19,00						7,80			7,10	10,80
EK	-83	-1,53	-1,15	-34	-84	-1,27	18,75	19,00	16,26	17,42	15,89	16,99	13,20		8,50	8,20	6,40
MT	1,86		,71	,36	-42	-94	21,68								11,35	17,05	13,10
İİ							19,52										
EÇ	,19	-08	-33	-09			15,90						9,46	9,00	11,02		

Ek Tablo 3: Erkeklerin yıllara göre insülin dozları, takip ve satış sayıları

İsim	1.yıl İns.dozu	2.yıl İns.dozu	3.yıl İns.dozu	4.yıl İns.dozu	5.yıl İns.dozu	1.yıl Takip s.	2.yıl Takip s.	3.yıl Takip s.	4.yıl Takip s.	5.yıl Takip s.	1.yıl Yatış s.	2.yıl Yatış s.	3.yıl Yatış s.	4.yıl Yatış s.	5.yıl Yatış s.
MT	,59	.	.	.	.	4,00	,00	,00	3,00	,00	1,00	,00	1,00	1,00	1,00
MT	,23	,44	,90	.	,90	8,00	3,00	2,00	,00	,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
MD	,49	,91	1,10	.	.	9,00	4,00	,00	.	.	2,00	2,00	,00	.	.
UA	,43	,77	,79	,88	,87	11,00	6,00	7,00	5,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
AT	,56	,68	,82	,81	.	4,00	3,00	1,00	,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	,00
MZ	,49	,60	.	.	.	8,00	.	.	.	.	2,00	.	.	.	.
OT	,46	,72	,76	,65	.	2,00	,00	1,00	6,00	.	2,00	,00	1,00	,00	.
FA	,97	1,03	1,15	1,17	1,19	10,00	7,00	3,00	8,00	8,00	1,00	,00	,00	,00	,00
FB	,48	.	.	.	.	7,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00
HT	,46	.	,68	,64	,67	1,00	,00	,00	,00	5,00	2,00	1,00	,00	,00	1,00
AK	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
FP	,57	,53	,57	,77	,98	8,00	6,00	4,00	4,00	4,00	1,00	1,00	,00	1,00	,00
ÇT	,46	,55	,69	,78	,84	7,00	7,00	5,00	7,00	3,00	1,00	,00	,00	,00	,00
OT	,56	1,06	1,06	.	.	12,00	5,00	2,00	.	.	1,00	,00	,00	.	.
MAA	,62	,67	,70	.	.	5,00	4,00	4,00	.	.	1,00	,00	,00	.	.
HFA	,50	,79	,80	,75	,78	6,00	4,00	4,00	4,00	3,00	1,00	,00	,00	1,00	,00
YG	,45	,43	,58	,56	,68	8,00	8,00	11,00	7,00	4,00	1,00	,00	,00	1,00	,00
KD	,47	,76	,85	,91	,87	11,00	8,00	9,00	9,00	8,00	1,00	,00	,00	,00	,00
İT	,67	,72	,71	,63	,63	5,00	9,00	8,00	7,00	3,00	3,00	1,00	,00	,00	,00
SA	,31	,53	,75	,74	,90	13,00	7,00	11,00	7,00	6,00	1,00	,00	,00	,00	,00
MA	,24	,36	,51	.	.	10,00	6,00	2,00	.	.	1,00	,00	,00	.	.
MA	,30	,84	1,10	1,15	1,30	7,00	8,00	12,00	11,00	8,00	2,00	1,00	,00	,00	,00
FA	,88	1,03	1,15	1,13	1,12	10,00	6,00	4,00	4,00	6,00	1,00	,00	,00	,00	,00
YE	,64	,66	,90	,82	.	1,00	,00	2,00	1,00	.	1,00	1,00	.	2,00	.
CC	,40	,51	,63	.	.	12,00	8,00	4,00	.	.	1,00	,00	.	.	.
CK	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
AG	.	.	.	.	.	4,00	,00	,00	,00	1,00	2,00	,00	,00	,00	1,00
MK	,70	,90	,74	1,05	1,20	14,00	5,00	7,00	7,00	6,00	1,00	,00	.	,00	,00
YSG	,74	,66	,61	,98	.	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	,00	,00	2,00	,00
KE	,49	,56	,79	,83	.	8,00	6,00	1,00	1,00	.	2,00	,00	,00	,00	.
AÖ	.	.	.	,74	,81	2,00	,00	1,00	5,00	2,00	1,00	,00	1,00	,00	,00
EK	,62	,62	,86	,77	,72	5,00	,00	,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	1,00	1,00
MT	.	.	,71	,61	,50	,00	,00	10,00	1,00	6,00	1,00	,00	1,00	2,00	,00
İİ	.	.	.	.	.	11,00	9,00	5,00	.	.	1,00	1,00	,00	.	.
EÇ	,79	,80	,75	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Ek Tablo 4: Erkeklerin yıllara göre insülin rejimleri, son VA, boy ve KŞ değerleri, ortalama HbA1c, insülin dozu, insülin rejimi, takip ve yatış sayıları, son VA SDS, son boy SDS, son BMI değerleri

İsim	1.yıl İns.rej.	2.yıl İns.rej.	3.yıl İns.rej.	4.yıl İns.rej.	5.yıl İns.rej.	Son VA	Son boy	Son KŞ	Ort. HbA1c	Ort. ins.doz	Ort. ins.rej.	Ort. takip s.	Ort. yatış s.	Son VASDS	Son boy SDS	Son BMI
MT	2,00	2,00	2,00	.	2,00	.	.	.	13,20	,69	2,00	,90	,70	-,95	-1,73	18,75
MT	2,00	2,00	2,00	.	2,00	.	.	.	14,30	,61	2,00	2,60	,40	,15	-,71	26,17
MD	2,00	2,00	2,00	.	.	.	.	.	11,10	,73	2,00	4,30	1,30	-,25	,89	29,10
UA	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	.	.	.	9,00	,78	2,00	6,20	,40	,36	1,30	20,80
AT	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	.	.	.	12,50	,71	2,00	1,80	,60	-,95	-1,19	21,70
MZ	2,00	2,00	.	.	.	.	.	.	8,30	,58	3,00	2,40	,40	,49	,21	28,70
OT	2,00	2,00	2,00	2,00	.	.	.	.	12,20	,64	2,00	2,25	,75	,17	-1,82	19,80
FA	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	55,80	170,00	77,00	10,00	1,10	2,00	5,80	,16	1,15	-,63	18,60
FB	2,00	.	2,00	2,00	2,00	.	.	.	11,60	,48	2,00	2,00	,60	-,80	1,35	18,51
HT	2,00	.	2,00	2,00	2,00	.	.	.	12,00	,67	2,00	1,80	,60	-1,75	-2,93	21,30
AK	.	.	.	.	.	.	.	.	15,00	,84	2,00	2,00	1,75	-2,02	-3,21	17,77
FP	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	.	.	.	9,57	,73	2,00	6,30	,50	-1,17	-1,05	16,88
ÇT	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	37,00	143,00	77,00	9,31	,68	2,00	3,87	,12	-1,36	-2,56	18,93
OT	3,00	3,00	3,00	.	.	68,00	182,00	142,00	9,65	,89	3,00	6,30	,30	,17	1,34	20,98
MAA	2,00	2,00	.	.	.	67,50	174,00	314,00	10,70	,66	2,00	4,30	,33	,58	,64	24,22
HFA	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	33,00	132,50	93,00	8,61	,77	2,00	4,42	,28	-,07	-,93	17,75
YG	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	27,00	123,00	59,00	7,23	,54	2,00	7,60	,40	,16	-1,01	18,75
KD	2,00	2,00	2,00	3,00	3,00	61,00	172,00	346,00	9,37	,77	2,00	9,00	,20	-,70	-,75	20,76
İT	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	25,00	118,00	166,00	8,97	,67	2,00	6,71	,57	-,44	-1,94	20,66
SA	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	71,50	175,00	231,00	10,53	,64	2,00	8,80	,20	,79	1,01	23,52
MA	2,00	3,00	3,00	.	.	65,50	173,00	347,00	8,96	,37	3,00	6,00	,33	,00	,00	22,49
MA	2,00	2,00	3,00	3,00	3,00	65,50	179,00	242,00	11,20	,98	3,00	8,60	,50	-,15	,64	21,10
FA	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	.	.	.	10,20	1,08	2,00	5,71	,14	-1,40	-,87	18,60
YE	2,00	2,00	2,00	2,00	.	26,00	122,00	351,00	9,10	,75	2,00	1,00	1,00	,35	-,50	2,00
CÇ	2,00	2,00	2,00	.	.	30,50	136,00	154,00	5,60	,51	2,00	8,00	,33	-,42	-,24	17,75
CK	.	.	.	.	.	61,00	164,00	311,00	12,10	,90	2,00	6,25	,25	-1,17	-1,55	23,82
AG	.	.	.	.	.	40,00	143,00	106,00	.	.	.	.	.	-1,41	-2,14	20,88
MK	2,00	2,00	3,00	3,00	3,00	54,00	167,00	239,00	9,73	,91	3,00	7,10	-,16	-,72	-,38	21,09
YSG	2,00	2,00	2,00	2,00	.	71,00	175,00	231,00	9,69	,76	2,00	1,62	,50	-1,08	-2,31	17,75
KE	2,00	2,00	2,00	2,00	.	56,00	166,00	223,00	8,90	,66	2,00	4,75	,50	,17	,11	21,48
AÖ	2,00	.	2,00	2,00	2,00	52,50	160,00	121,00	9,49	,83	2,00	2,90	,30	-,76	-1,98	21,77
EK	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	32,00	137,00	237,00	8,78	,69	2,00	1,42	,71	-,95	-1,26	17,75
MT	.	.	2,00	2,00	2,00	61,50	160,00	374,00	12,05	,85	2,00	6,10	,37	-,95	-1,26	22,65
İİ	.	.	.	.	.	46,00	150,00	128,00	9,00	,88	2,00	5,00	,50	-1,50	-3,21	20,44
EÇ	2,00	2,00	2,00	.	.	30,50	135,00	188,00	9,82	,78	2,00	8,30	,66	-,40	-,09	23,50

Ek Tablo 5: Erkek hastaların final boy, genetik hedef boy ve kemik yaşları, pubarş, gonarş ve ejakülasyon-ereksiyon yaşları, puberte evreleri, puberte problemleri, FSH, LH, T, IGF-1, IGFBP3, SHBG değerleri ve kemik mineral dansiteleri

İsim	Final boy	GHB	KY	Pubarş yaşı	Gonarş yaşı	Ejerkülasyon yaşı	Puberta evre	Puberte problem	FSH	LH	T	IGF-1	IGFBP3	SHBG	KMD
MT	165,00	174,00	.	13,00	12,00	.	4,00	yok	.	.	.	.	.	.	.
MT	.	.	.	13,00	.	.	5,00	yok	.	.	.	.	.	.	.
MD	.	.	.	13,50	12,00	13,50	4,00	yok	.	.	.	.	.	.	.
UA	.	.	.	.	10,00	.	3,00	yok	.	.	.	.	.	.	.
AT	.	.	.	.	.	.	.	bilgi yok	.	.	.	.	.	.	.
MZ	.	.	.	.	.	.	.	bilgi yok	.	.	.	.	.	.	.
OT	.	.	.	.	.	.	.	bilgi yok	.	.	.	.	.	.	.
FA	170,00	168,00	.	13,00	13,00	.	5,00	yok	.	.	.	.	.	.	.
FB	.	.	.	.	.	.	.	bilgi yok	.	.	.	.	.	.	.
HT	.	.	.	.	.	.	.	bilgi yok	.	.	.	.	.	.	.
AK	.	.	.	15,00	16,00	.	4,00	yok	.	.	.	.	.	.	.
FP	.	.	.	14,00	12,00	.	3,00	yok	.	.	.	.	.	.	.
ÇT	.	.	13,00	.	13,00	.	2,00	yok	.	.	.	.	.	.	.
OT	182,00	171,50	18,00	.	.	14,00	5,00	yok	,66	5,39	320,00	451,00	3512,00	32,00	-50
MAA	177,00	171,50	17,00	.	.	.	.	bilgi yok	3,34	9,60	481,00	459,00	4190,00	20,16	,49
HFA	.	.	9,00	.	.	.	1,00	yok	,81	,10	18,00	304,00	2350,00	91,00	-32
YG	.	.	8,00	.	.	.	1,00	yok	,65	,00	16,00	101,00	2491,00	149,00	-47
KD	171,00	170,00	17,00	14,00	.	.	5,00	yok	2,77	4,16	471,00	255,00	3343,00	29,60	,50
İT	.	.	6,00	.	.	.	1,00	yok	,60	,19	19,00	77,00	1639,00	146,00	-25
SA	.	.	15,00	12,00	11,00	13,00	3,00	yok	2,97	4,55	498,00	349,00	3609,00	27,20	,50
MA	173,00	170,00	18,00	.	.	.	5,00	yok	3,09	7,36	451,00	210,00	2597,00	37,00	-90
MA	.	.	17,00	.	.	.	4,00	yok	2,00	3,55	351,00	568,98	3173,00	30,00	-55
FA	170,00	174,00	18,00	12,50	12,50	.	5,00	yok	4,05	2,28	468,00	287,00	4315,00	64,00	-49
YE	.	.	9,00	.	.	.	1,00	yok	,00	,21	24,00	111,00	1730,00	74,00	-1,22
ÇÇ	.	.	11,00	.	.	.	1,00	yok	2,60	,41	54,00	119,00	2547,00	122,00	-1,94
CK	164,00	174,50	18,00	.	.	.	5,00	yok	2,54	4,65	545,00	215,00	2650,00	58,00	-2,23
AG	160,00	165,50	16,00	.	14,00	16,00	4,00	yok	,58	1,74	.	112,28	1833,00	57,00	-1,96
MK	167,00	169,00	16,00	12,00	12,00	13,00	4,00	yok	.	.	.	481,00	3060,00	,01	-1,99
YSG	.	.	8,00	.	.	.	1,00	yok	,34	,06	23,00	174,00	3180,00	108,90	-1,85
KE	.	.	14,00	.	12,00	14,00	4,00	yok	1,67	1,92	195,00	340,00	4482,00	55,00	-3,21
AÖ	.	.	14,00	14,00	13,00	.	4,00	yok	1,94	2,15	276,00	256,00	3804,00	43,01	-2,83
EK	.	.	11,00	.	.	.	1,00	yok	,70	,00	28,00	65,00	2810,00	70,12	-2,63
MT	160,00	171,50	18,00	12,00	12,00	.	5,00	yok	3,02	5,60	680,00	106,00	2774,00	51,00	-2,58
İi	155,00	174,00	16,00	.	.	.	5,00	yok	9,78	4,50	433,00	277,00	5714,00	61,00	-3,27
EÇ	.	.	11,00	.	.	.	1,00	yok	,77	,20	42,00	175,00	3776,00	71,00	-2,55

**Ek Tablo 6: Kız hastaların yaşları ve tanı yaşları,
başvurudaki ağırlığı, KŞ ve C-peptit düzeyleri
ve klinik durumları**

İsim	Yaş	Tanı yaşı	Başvuru ağırlığı	Başvuru boyu	Başvuru KŞ	Başvuru HbA1c	C-peptit	Başvuru kliniği
GK	16,00	11,00	31,60	136,50	423,00	20,20	,97	2,00
EŞ	17,00	12,00	35,00	145,50	453,00	12,00	,39	1,00
MG	17,00	7,00	27,50	128,00	856,00	22,70	,34	2,00
HY	19,00	11,00	49,50	153,00	250,00	15,60	,53	3,00
SD	19,00	8,00	24,00	125,00	277,00	11,50	,22	1,00
AK	18,00	10,00	27,00	145,00	532,00	16,80	,06	3,00
AK	18,00	9,00	22,40	126,50	319,00	8,90	,23	1,00
HD	21,00	15,00	45,40	153,00	332,00	12,60	,43	3,00
GA	17,00	7,00	21,00	120,00	786,00	11,00	,24	3,00
YA	11,00	6,00	19,00	114,00	660,00	5,50	,55	2,00
EK	14,50	12,50	53,00	154,00	272,00	10,50	,66	2,00
RK	17,50	6,50	16,50	117,00	678,00	12,00	,70	3,00
AA	10,50	4,50	12,20	96,00	756,00	8,90	,13	1,00
DK	15,50	12,50	35,00	151,00	678,00	9,00	,70	3,00
EP	14,00	8,00	26,60	131,00	387,00	12,80	,99	3,00
SA	17,00	14,00	42,20	148,50	250,00	5,30	1,20	1,00
SÇ	16,00	4,00	18,00	114,00	456,00	8,90	,05	3,00
EC	17,00	5,00	37,00	149,00	567,00	10,00	,04	1,00
HT	14,00	9,00	26,40	123,50	428,00	18,80	,48	3,00
SO	14,00	11,00	64,00	155,00	645,00	11,00	,01	1,00
CB	11,00	7,00	22,00	118,00	171,00	8,50	,01	2,00
SG	10,00	7,00	18,00	117,00	536,00	9,90	,63	3,00
İA	13,00	3,00	12,10	86,00	567,00	9,80	,50	3,00
SG	15,00	4,00	11,50	96,00	294,00	12,20	,80	3,00
SA	9,50	3,50	15,50	97,50	578,00	7,70	,77	3,00
BÖ	14,50	7,00	18,50	112,00	543,00	16,00	,11	3,00
LS	12,00	10,00	28,00	130,00	647,00	10,70	,43	1,00
AE	17,00	2,50	40,50	138,00	860,00	11,20	,18	3,00
SŞ	18,00	13,00	32,00	136,00	842,00	14,60	,60	3,00
HD	11,00	5,00	15,00	106,00	178,00	6,60	1,31	2,00
BÇ	14,00	10,00	32,00	135,00	445,00	10,10	,42	3,00
NK	14,50	7,00	23,50	123,00	341,00	11,30	,28	3,00
KC	5,50	1,00	10,20	76,00	231,00	9,90	,90	1,00
GB	13,00	9,00	31,00	135,00	782,00	9,30	,11	2,00
MÇ	15,00	4,00	35,50	145,00	267,00	11,00	.	3,00
TÜ	20,00	4,00	13,00	94,00	320,00	10,50	,27	3,00
MU	11,50	8,50	22,00	121,50	349,00	11,70	,20	2,00
FÖ	10,00	7,90	28,00	145,00	345,00	11,30	,56	3,00
PÖ	18,00	13,00	44,30	149,00	345,00	12,00	,50	3,00
ME	15,00	8,00	25,50	128,00	265,00	9,20	,33	3,00
EP	6,00	3,00	14,20	90,00	588,00	9,50	,49	3,00
SK	16,50	10,00	32,80	140,00	950,00	12,00	,26	3,00
ÖK	14,00	11,00	.	.	345,00	12,00	.	3,00
EA	7,00	1,00	8,40	74,00	1100,00	15,00	,30	3,00
GÜ	17,00	12,00	32,00	148,00	251,00	12,30	,52	3,00
ŞÖ	16,00	10,00	32,50	137,00	802,00	12,60	,23	3,00
NŞ	18,00	10,00	36,80	146,50	227,00	10,20	,09	1,00

Ek Tablo 7: Kız hastaların başvuruındaki ve yıllara göre VA ve boy SDS değerleri

İsim	Baş v. VA SDS	1.yıl VA SDS	2.yıl VA SDS	3.yıl VA SDS	4.yıl VA SDS	5.yıl VA SDS	Baş v. boy SDS	1.yıl boy SDS	2.yıl boy SDS	3.yıl boy SDS	4.yıl boy SDS	5.yıl boy SDS
GK	-1,23	-1,63	-1,71	-,57	-,55	-,15	-1,44	-2,14	-2,20	-1,44	-1,27	-1,18
EŞ	-1,36	-,88	-,63	-,80	-,23	,23	-1,11	-,84	-,76	-,67	-,42	-,42
MG	-,79	-1,25	.	.	.	-,58	-,98	-1,07	.	.	.	-1,77
HY	-,34	.	.	.	.	.	-,93	.	.	.	.	.
SD	,04	,52	,05	,79	,08	-,33	,43	,53	,08	,89	,00	,08
AK	-1,18	.	-,77	-2,17	-1,48	-1,69	1,42	.	-,87	-1,35	-1,27	-,50
AK	-1,40	-1,35	-1,69	-1,83	-1,71	-1,84	-,76	-1,16	-1,86	-2,30	-2,03	-1,86
HD	-1,26	-,38	-,49	.	.	.	-1,10	-,84	-1,01	.	.	.
GA	-,39	-,02	-,08	-,66	-1,07	-1,50	,00	-,42	-1,25	-1,69	-2,37	-3,09
YA	-,36	,34	,02	-,02	-,81	-,80	,00	,17	-,08	,09	,00	-,84
EK	,87	,22	-,73	.	.	.	,08	-,76	-,76	.	.	.
RK	-1,41	-,30	.	-,88	-1,82	-1,72	,00	,26	.	-1,51	-2,14	-2,30
AA	-1,88	.	.	.	.	.	-1,87	.	.	.	.	.
DK	-1,66	-1,61	-,58	-,52	.	.	-,59	-,59	-,67	-,59	.	.
EP	,26	,22	-,08	-,29	-,52	-,84	,93	1,25	1,25	1,01	,87	,84
SA	-1,45	-,72	-,46	-,03	.	.	-1,69	-1,27	-,84	-1,01	.	.
SÇ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EC	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
HT	-,60	-1,08	-1,47	-1,91	-,26	-,80	-1,34	-1,42	-1,86	-1,98	-1,86	-2,11
SO	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
CB	-,13	-,33	-,16	-,50	-,50	.	-,35	,23	,09	,53	-1,07	.
SG	-1,18	-,84	-1,38	-1,44	.	.	-,52	-,59	-,67	-1,07	.	.
İA	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SG	-1,95	.	-,96	-1,44	.	.	-1,25	.	-1,31	-2,36	.	.
SA	,26	1,73	1,30	1,08	1,09	,52	-,22	-,10	,19	,52	,26	,17
BÖ	-1,23	-1,08	-1,79	-2,69	-1,77	-2,50	-1,84	-2,76	-2,67	-3,57	-3,72	-3,47
LS	-1,01	-1,32	-1,50	.	.	.	-1,25	-1,52	-1,98	.	.	.
AE	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SŞ	-2,40	-2,00	-1,70	-,70	,00	,00	-3,30	-2,40	-1,60	-1,00	-,80	-,80
HD	-1,18	-,36	-,39	-,41	-,98	-1,32	-,38	-,52	-,78	-,33	-,28	-,71
BÇ	-,33	-,79	-1,02	-,91	,24	.	-,35	-,50	-1,34	-,84	-,16	.
NK	,64	,51	-,08	-,28	-,60	-,81	1,05	1,14	,71	1,25	1,07	1,86
KC	-,61	,07	,52	-,19	,26	.	-,85	-,33	-,55	-1,04	-,57	.
GB	,36	-,25	-,66	-,45	-,55	.	,86	-,08	-,67	-,55	-,25	.
MÇ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
TÜ	-1,57	.	.	,26	,02	-,58	-2,29	.	.	-,17	-,59	-,86
MU	-1,08	-1,45	-1,82	-1,80	.	.	-1,16	-1,33	-1,87	-2,54	.	.
FÖ	,56	1,02	-,25	.	.	.	3,38	2,88	1,87	.	.	.
PÖ	-,65	-,09	-,47	,30	.	.	-1,18	-1,10	-1,18	-1,01	.	.
ME	,02	,08	,40	-,10	-,31	-,47	,42	-,28	-,44	-,84	-1,03	-,84
EP	-1,04	-,43	-,62	-,84	.	.	,13	-1,25	-1,73	-1,75	.	.
SK	-,66	-,61	,30	1,22	1,66	,49	-,08	-,33	,25	-,25	-,33	-,35
ÖK	,75	.	.	.	.	.	,00	.	.	.	.	.
EA	-,18	-,14	1,06	.	,22	,24	1,09	-,13	-,41	.	-,19	,00
GÜ	-2,15	-,80	-,89	-,98	-,23	.	-1,10	-,76	-,33	-,44	-,50	.
ŞÖ	,62	-,94	-,88	-1,01	-,60	-,72	1,25	,08	-,67	-,87	-1,18	-1,61
NŞ	.	.	.	-1,73	-1,40	-,55	.	.	.	-1,61	-,59	,08

Ek Tablo 8: Kız hastaların başvuru BMI, yıllara göre BMI ve HbA1c değerleri

İsim	Başvuru BMI	1.yıl BMI	2.yıl BMI	3.yıl BMI	4.yıl BMI	5.yıl BMI	1.yıl HbA1c	2. yıl HbA1c	3.yıl HbA1c	4.yıl HbA1c	5.yıl HbA1c
GK	17,17	17,36	17,87	21,05	21,64	23,37	16,20	11,70	10,50	7,95	11,30
EŞ	16,43	18,39	20,08	20,16	22,01	23,66	12,00	10,20	10,40	10,40	10,40
MG	19,09	.	.	.	.	.	20,25	.	.	.	.
HY	21,77	.	.	.	.	.	15,60	14,10	.	16,60	.
SD	15,18	17,75	17,87	19,71	19,63	18,50	11,00	8,30	.	.	11,50
AK	13,77	.	.	.	.	.	16,80	.	15,90	17,90	16,00
AK	14,17	15,38	15,92	16,63	17,87	18,33	6,70	5,45	6,60	6,30	7,40
HD	19,15	22,15	22,27	22,15	22,78	25,10	9,25	8,20	10,40	10,40	10,70
GA	14,58	16,75	18,95	18,98	19,34	18,99	20,50	9,50	11,20	12,40	15,00
YA	14,72	16,52	16,45	16,44	15,86	17,42	7,50	7,30	8,90	8,30	10,20
EK	23,55	.	.	.	.	.	15,10	18,30	.	.	.
RK	13,22	.	.	.	.	.	.	.	.	.	15,40
AA	14,81	.	.	.	.	.	12,70	.	.	.	.
DK	15,55	.	.	.	.	.	11,10	.	12,00	.	.
EP	15,73	16,57	16,42	16,66	16,26	16,53	8,20	7,50	8,60	10,20	12,00
SA	18,66	.	.	.	.	.	9,30	10,30	11,30	.	.
SÇ	14,87	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EC	16,66	17,89	17,61	20,83	19,84	19,84	.	.	.	.	.
HT	17,48	16,33	16,75	15,65	22,70	21,52	14,05	11,50	11,80	13,00	11,90
SO	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
CB	18,18	.	.	.	.	.	11,75	11,25	9,00	8,30	.
SG	14,87	.	.	.	.	.	8,78	8,40	7,70	.	.
İA	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SG	11,50	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SA	19,75	20,00	18,69	17,36	18,95	17,75	7,70	5,50	6,02	6,05	5,92
BÖ	15,44	17,88	16,54	13,88	18,98	16,20	14,60	16,20	13,50	10,35	11,50
LS	16,56	.	.	.	.	.	4,98	4,90	.	.	.
AE	23,96	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SŞ	17,39	18,35	18,91	21,09	23,33	23,33	11,23	11,26	13,90	11,50	9,90
HD	15,00	15,44	15,90	15,89	14,20	14,52	8,60	7,30	8,90	9,50	9,50
BÇ	18,93	.	.	.	.	.	8,57	10,70	10,00	9,52	.
NK	15,89	15,38	15,69	15,15	15,27	15,22	13,00	8,80	16,60	12,40	11,00
KC	20,40	.	.	.	.	.	10,70	9,13	8,30	8,30	.
GB	18,34	.	.	.	.	.	8,50	9,70	9,03	10,80	.
MÇ	17,85	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
TÜ	16,04	.	.	.	.	.	.	.	.	11,50	9,80
MU	15,27	.	.	.	.	.	11,20	10,50	9,93	.	.
FÖ	14,28	.	.	.	.	.	9,20	12,70	.	.	.
PÖ	22,44	.	.	.	.	.	13,75	16,40	15,20	.	.
ME	16,25	18,75	20,67	20,20	19,90	19,91	10,10	9,10	8,00	10,20	10,20
EP	17,28	.	.	.	.	.	8,94	9,70	10,10	.	.
SK	16,66	18,62	21,21	24,27	22,22	23,86	13,80	13,70	10,80	10,70	10,10
ÖK	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EA	17,34	.	.	.	.	.	7,00	10,00	.	.	7,30
GÜ	13,77	.	.	.	.	.	11,10	11,50	.	12,90	.
ŞÖ	17,93	17,93	17,17	17,59	20,53	21,46	13,90	13,60	13,40	12,10	12,50
NŞ	17,37	17,91	19,84	20,22	20,22	19,46	.	.	.	9,76	10,70

**Ek Tablo 9: Kız hastaların yıllara göre
insülin dozları ve takip sayıları**

İsim	1.yıl İnsülin dozu	2.yıl İnsülin dozu	3.yıl İnsülin dozu	4.yıl İnsülin dozu	5.yıl İnsülin dozu	1.yıl Takip sayısı	2.yıl Takip sayısı	3.yıl Takip sayısı	4.yıl Takip sayısı	5.yıl Takip sayısı
GK	,45	,80	,90	1,23	1,15	7,00	4,00	3,00	6,00	3,00
EŞ	,33	,44	,54	,59	,76	3,00	3,00	4,00	2,00	3,00
MG	,71	.	.	.	.	2,00	,00	,00	,00	,00
HY	,54	.	.	,72	.	,00	,00	,00	6,00	,00
SD	,33	,54	,62	,57	,54	5,00	9,00	4,00	5,00	1,00
AK	.	.	.	1,02	,92	,00	,00	,00	1,00	2,00
AK	,40	,64	,78	,94	1,00	9,00	7,00	4,00	3,00	3,00
HD	,37	,62	,62	,62	1,04	11,00	6,00	7,00	10,00	8,00
GA	,70	,79	,91	,85	.	2,00	2,00	3,00	5,00	1,00
YA	,55	,73	,67	,65	,63	5,00	,00	3,00	3,00	5,00
EK	,73	,84	.	.	.	4,00	,00	.	.	.
RK	.	.	.	.	.	,00	,00	1,00	,00	,00
AA	,48	.	.	.	.	4,00	,00	,00	,00	,00
DK	,16	,45	,70	.	.	2,00	1,00	5,00	.	.
EP	,47	,54	,81	,96	,97	13,00	15,00	11,00	7,00	3,00
SA	,68	1,14	1,05	.	.	11,00	13,00	8,00	.	.
SÇ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EC	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
HT	1,12	1,11	1,36	1,23	1,10	5,00	14,00	11,00	7,00	5,00
SO	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
CB	,50	,72	,82	,83	.	7,00	4,00	3,00	3,00	.
SG	,51	,87	1,04	.	.	8,00	3,00	4,00	.	.
İA	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SG	.	.	.	.	.	.	,00	,00	,00	,00
SA	,76	,77	,77	,76	,94	22,00	11,00	18,00	10,00	7,00
BÖ	,58	,81	1,08	1,01	,81	3,00	9,00	10,00	7,00	1,00
LS	,51	,85	.	.	.	6,00	3,00	.	.	.
AE	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SŞ	,57	,97	,91	,79	,79	12,00	6,00	2,00	5,00	1,00
HD	,73	,90	,93	,86	,83	10,00	8,00	7,00	7,00	5,00
BÇ	,60	,76	,93	1,18	.	6,00	7,00	7,00	6,00	.
NK	,55	,67	,62	,66	,75	7,00	1,00	1,00	,00	4,00
KC	,64	,70	,75	,88	.	6,00	6,00	9,00	4,00	.
GB	,51	,67	,85	1,02	.	2,00	4,00	7,00	5,00	.
MÇ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
TÜ	.	.	.	,68	,69	,00	,00	,00	3,00	2,00
MU	,56	,69	,77	.	.	14,00	7,00	4,00	.	.
FÖ	,33	,71	.	.	.	10,00	5,00	.	.	.
PÖ	,80	.	.	.	.	4,00	1,00	1,00	.	.
ME	,50	,69	,74	,75	,75	9,00	11,00	11,00	11,00	11,00
EP	,68	,58	,64	.	.	13,00	6,00	4,00	.	.
SK	,55	,96	,95	,84	1,09	9,00	7,00	3,00	6,00	9,00
ÖK	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EA	,66	,84	.	.	,95	3,00	3,00	2,00	,00	8,00
GÜ	,63	,92	1,07	1,16	.	14,00	7,00	8,00	5,00	.
ŞÖ	,69	,73	1,12	,87	,66	12,00	12,00	12,00	11,00	7,00
NŞ	.	.	.	,90	,30	.	.	.	7,00	5,00

**Ek Tablo 10: Kız hastaların yıllara göre
yatış sayıları ve insülin rejimleri**

İsim	1.yıl Yatış sayı	2.yıl Yatış sayı	3.yıl Yatış sayı	4.yıl Yatış sayı	5.yıl Yatış sayı	1.yıl İnsülin rejimi	2.yıl İnsülin rejimi	3.yıl İnsülin rejimi	4.yıl İnsülin rejimi	5.yıl İnsülin rejimi
GK	1,00	1,00	3,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	3,00	3,00
EŞ	1,00	.	,00	.	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
MG	1,00	,00	,00	,00	1,00	2,00	.	.	.	.
HY	,00	,00	,00	,00	,00	2,00	.	.	2,00	.
SD	2,00	3,00	.	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
AK	1,00	,00	1,00	2,00	,00	2,00	.	2,00	2,00	2,00
AK	1,00	,00	,00	,00	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
HD	1,00	,00	,00	,00	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
GA	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
YA	1,00	,00	,00	2,00	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
EK	1,00	1,00	.	.	.	2,00	2,00	.	.	.
RK	1,00	1,00	,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
AA	1,00	,00	,00	,00	,00	2,00	.	.	.	.
DK	1,00	,00	,00	.	.	2,00	2,00	2,00	.	.
EP	1,00	,00	,00	,00	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
SA	1,00	,00	1,00	.	.	2,00	2,00	2,00	.	.
SÇ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EC	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
HT	1,00	,00	1,00	,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
SO	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
CB	1,00	,00	,00	,00	.	2,00	2,00	2,00	2,00	.
SG	1,00	,00	,00	.	.	2,00	2,00	2,00	.	.
İA	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SG	1,00	,00	,00	2,00	1,00	.	.	.	.	.
SA	3,00	,00	,00	,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
BÖ	3,00	,00	,00	,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
LS	1,00	,00	.	.	.	2,00	3,00	.	.	.
AE	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SŞ	1,00	,00	,00	1,00	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
HD	2,00	,00	2,00	,00	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
BÇ	1,00	,00	,00	,00	.	2,00	2,00	2,00	2,00	.
NK	2,00	,00	,00	,00	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
KC	1,00	,00	1,00	,00	.	2,00	2,00	2,00	2,00	.
GB	1,00	,00	1,00	,00	.	2,00	2,00	2,00	2,00	.
MÇ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
TÜ	,00	,00	1,00	,00	,00	.	.	2,00	2,00	2,00
MU	1,00	,00	,00	.	.	2,00	2,00	2,00	.	.
FÖ	2,00	,00	.	.	.	2,00	2,00	.	.	.
PÖ	1,00	,00	1,00	.	.	2,00	2,00	2,00	.	.
ME	1,00	,00	,00	,00	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
EP	1,00	,00	,00	.	.	2,00	2,00	2,00	.	.
SK	3,00	1,00	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00	4,00	3,00	3,00
ÖK	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EA	2,00	1,00	,00	,00	,00	2,00	2,00	2,00	.	2,00
GÜ	3,00	4,00	2,00	2,00	.	2,00	2,00	3,00	3,00	.
ŞÖ	4,00	3,00	2,00	4,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
NŞ	.	.	.	,00	,00	.	.	.	2,00	2,00

**Ek Tablo 11: Kız hastaların son VA, boy ve KŞ değerleri,
ortalama HbA1c, insülin dozu, takip ve yatış sayıları,
son VA ve boy SDS, son BMI değerleri**

İsim	Son VA	Son boy	Son KŞ	Ort. HbA1c	Ort. insülin dozu	Ort. insülin rejimi	Ort. takip sayısı	Ort. yatış sayısı	Son VA SDS	Son boy SDS	Son BMI
GK	.	.	.	11,53	,90	3,00	4,60	1,60	-,15	-1,18	24,00
EŞ	.	.	.	10,68	,53	2,00	2,60	,20	,23	-,42	25,33
MG	.	.	.	9,00	,71	2,00	1,70	,40	,04	-1,69	24,40
HY	.	.	.	13,52	,63	2,00	1,00	,00	-,34	-,93	25,33
SD	.	.	.	11,30	,63	2,00	4,00	,90	,93	,33	23,43
AK	.	.	.	15,90	,80	2,00	1,00	,80	-,15	,84	21,48
AK	.	.	.	7,01	,81	2,00	4,10	,11	-1,38	-1,27	21,70
HD	.	.	.	9,79	,68	2,00	7,50	,16	-,49	-1,01	23,11
GA	.	.	.	13,70	,77	2,00	2,60	1,30	-,30	-2,28	27,50
YA	.	.	.	8,44	,64	2,00	3,20	,60	-,80	-,84	17,34
EK	.	.	.	16,70	,78	2,00	2,00	1,00	-,73	-,76	21,30
RK	.	.	.	14,10	,79	2,00	1,00	1,40	-,30	-1,69	24,00
AA	.	.	.	11,10	,66	2,00	1,16	,33	-2,69	-6,25	20,00
DK	.	.	.	11,50	,43	2,00	2,60	,33	-,52	-,59	22,22
EP	.	.	.	9,75	,79	2,00	8,33	,16	-,42	,76	19,10
SA	.	.	.	10,30	,95	2,00	10,60	,66	-,03	-1,01	24,88
ŞÇ	.	.	.	10,30	,79	2,00	1,83	,50	-2,92	-3,55	21,30
EC	.	.	.	9,20	,82	2,00	5,20	,00	-,53	,00	19,53
HT	.	.	.	12,45	1,18	2,00	8,40	,60	-,80	-2,11	23,46
SO	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
CB	32,70	142,00	98,00	10,00	,71	2,00	4,25	,25	-,50	-1,07	16,32
SG	27,50	134,00	173,00	8,20	,80	2,00	5,00	,33	-1,44	-1,07	14,79
İA	.	.	.	10,70	,80	2,00	,10	,40	.	.	.
SG	37,50	140,00	357,00	.	.	.	.	.	-2,47	-3,30	18,87
SA	33,50	143,00	332,00	6,23	,83	2,00	12,60	,83	,33	,44	19,52
BÖ	48,00	155,00	141,00	13,50	,82	2,00	4,47	1,00	-2,58	-3,72	21,30
LS	34,00	140,00	289,00	4,94	,68	2,00	4,50	,50	-1,50	-1,98	17,34
AE	.	.	.	8,28	,88	3,00	3,30	,33	,15	-2,71	29,80
SŞ	56,00	155,00	315,00	11,50	,80	2,00	5,20	,40	,00	-,80	24,88
HD	34,50	146,00	264,00	9,00	,85	2,00	6,83	1,25	-1,54	-1,18	17,75
BÇ	50,00	157,00	116,00	9,70	,86	2,00	6,50	,25	,24	,16	23,55
NK	57,50	171,00	280,00	11,30	,69	2,00	3,00	,25	,03	1,69	18,33
KC	20,00	108,00	132,00	9,10	,74	2,00	6,25	,50	,26	-,57	20,00
GB	17,00	104,00	314,00	9,50	,76	2,00	4,50	,50	-,55	-,25	20,00
MÇ	.	.	.	12,00	1,00	2,00	5,00	,00	-,86	-,76	21,33
TÜ	53,00	162,00	90,00	11,28	,42	2,00	5,40	,35	,00	,16	21,87
MU	32,50	144,50	279,00	10,50	,67	2,00	8,33	,33	-1,80	-2,54	17,15
FÖ	32,00	147,00	388,00	10,90	,52	2,00	7,50	1,00	-,25	1,87	16,32
PÖ	56,00	153,00	213,00	15,10	,80	2,00	2,00	,33	,30	-1,01	24,88
ME	58,00	158,00	358,00	10,10	,71	2,00	10,70	,14	,36	-,25	24,88
EP	.	.	.	9,58	,63	2,00	7,66	,33	-,84	-1,75	17,40
SK	50,00	157,00	263,00	12,20	,85	3,00	6,30	1,66	,35	-,50	27,11
ÖK	.	.	.	.	.	.	.	.	,75	,00	27,00
EA	24,00	127,00	45,00	8,10	,81	2,00	3,20	,60	,24	,00	17,35
GÜ	54,00	157,00	103,00	11,83	,93	3,00	8,50	2,75	-,23	-,50	24,00
ŞÖ	48,00	152,00	110,00	12,40	,79	2,00	9,85	2,10	-1,07	-1,18	21,33
NŞ	51,00	163,00	409,00	9,18	,60	2,00	6,80	,20	-,76	,50	19,92

Ek Tablo 12: Kız hastaların final boy, genetik hedef boy ve kemik yaşları, telarş, pubarş ve menarş yaşları, pubertal evreleri ve pubertal problemleri

İsim	Final boy	GHB	KY	Telarş yaşı	Pubarş yaşı	Menarş yaşı	Pubertal evre	Pubertal problem
GK	.	.	.	15,00	15,00	14,00	5,00	s.amenore
EŞ	.	.	.	.	.	16,00	5,00	yok
MG	.	.	.	.	.	16,50	5,00	yok
HY	.	.	.	.	.	16,00	5,00	pcos
SD	.	.	.	.	.	16,50	5,00	diğer
AK	.	.	.	.	.	17,00	5,00	yok
AK	.	.	.	.	.	15,00	5,00	yok
HD	.	.	.	.	.	.	5,00	diğer
GA	.	.	.	15,00	15,00	17,00	5,00	yok
YA	.	.	.	.	.	.	.	bilgi yok
EK	.	.	.	.	.	.	.	bilgi yok
RK	.	.	.	13,00	13,00	17,00	5,00	yok
AA	.	.	.	.	.	.	.	bilgi yok
DK	.	.	.	.	.	.	.	bilgoki y
EP	.	.	.	9,50	10,00	14,00	4,00	yok
SA	.	.	.	.	.	.	5,00	yok
SÇ	140,00	153,50	.	14,00	15,00	.	4,00	p.amenore
EC	.	.	.	14,50	14,00	16,00	5,00	yok
HT	.	.	.	11,00	11,00	.	3,00	yok
SO	.	.	12,00	.	.	.	.	bilgi yok
CB	.	.	12,00	12,00	12,50	.	2,00	yok
SG	.	.	10,00	.	.	.	1,00	yok
İA	.	.	13,00	.	.	.	1,00	yok
SG	.	.	14,00	14,00	15,00	.	3,00	yok
SA	.	.	10,00	.	.	.	1,00	yok
BÖ	.	.	14,00	14,50	14,50	.	3,00	yok
LS	.	.	13,00	10,50	10,00	.	2,00	yok
AE	144,00	149,50	15,00	13,00	.	14,00	5,00	yok
SŞ	155,00	157,00	18,00	14,00	15,00	16,00	5,00	yok
HD	.	.	11,00	12,00	12,00	.	2,00	yok
BÇ	158,00	161,50	14,00	12,00	13,00	13,00	4,00	yok
NK	169,00	162,50	15,00	12,00	13,00	14,50	4,00	yok
KC	.	.	5,00	.	.	.	1,00	yok
GB	.	.	13,00	12,00	11,50	.	2,00	yok
MÇ	158,00	159,00	14,00	13,00	12,00	14,00	4,00	yok
TÜ	162,00	155,50	17,00	12,50	12,00	16,00	5,00	s.amenore
MU	.	.	11,00	12,00	11,00	.	2,00	yok
FÖ	.	.	11,00	.	.	.	1,00	yok
PÖ	153,00	156,00	18,00	.	.	.	5,00	yok
ME	158,00	162,00	15,00	11,00	12,00	14,00	5,00	yok
EP	.	.	4,00	.	.	.	1,00	yok
SK	157,00	158,50	17,00	12,00	12,00	13,00	5,00	pcos
ÖK	.	.	14,00	11,00	11,00	12,00	.	bilgi yok
EA	.	.	9,00	.	.	.	1,00	yok
GÜ	157,00	158,50	16,00	13,00	13,00	14,00	5,00	s.amenore
ŞÖ	152,00	149,00	17,00	12,00	12,00	13,00	5,00	yok
NŞ	163,00	154,50	16,00	13,00	13,00	14,00	5,00	yok

Ek Tablo 13: Kızların FSH, LH, E2, IGF-I, IGFBP3, SHBG düzeyleri ve KMD değerleri

İsim	FSH	LH	E2	IGF-1	IGFBP3	SHBG	KMD
SO	2,48	2,32	21,00	.	4481,00	31,53	.
CB	1,89	,06	32,92	165,00	1884,00	72,26	.
SG	,81	,10	7,00	181,00	2693,00	95,90	.
İA	6,04	3,03	68,00	527,00	3001,00	12,00	.
SG	2,77	2,74	32,00	721,44	3471,00	47,00	.
SA	1,00	,00	86,79	192,00	2464,00	122,00	.
BÖ	3,51	1,22	73,64	373,86	2544,00	50,00	.
LS	4,01	4,68	72,00	230,00	2580,00	88,00	.
AE	.	.	.	.	.	.	-,13
SŞ	4,71	4,33	59,85	140,00	2151,00	31,52	-,50
HD	5,60	2,51	62,96	283,00	3502,00	30,00	-,80
BÇ	5,33	3,68	38,59	1106,94	4286,00	42,00	-,87
NK	,01	3,50	335,02	246,00	3650,00	53,00	-,42
KC	,95	,14	4,86	122,69	1657,00	116,00	-,90
GB	5,05	4,93	62,86	516,00	3614,00	70,00	-,86
MÇ	5,04	7,71	62,99	284,00	4208,00	21,00	,51
TÜ	6,56	5,63	41,00	183,00	4363,00	21,00	-1,97
MU	2,21	1,09	59,66	411,26	5048,00	160,00	-1,28
FÖ	,74	,01	3,04	93,52	2193,00	88,00	-1,50
PÖ	6,16	3,06	21,39	446,01	2947,00	25,00	-2,39
ME	1,66	,72	96,06	215,00	3958,00	48,00	-1,19
EP	1,01	,01	1,85	87,84	2141,00	191,00	-1,62
SK	2,28	,63	41,00	137,00	3966,00	18,00	-2,32
ÖK	2,18	7,34	92,76	488,06	3538,00	30,00	-1,35
EA	.	.	.	39,00	1447,00	135,72	-2,65
GÜ	4,45	1,75	51,00	119,00	3255,00	25,00	-3,15
ŞÖ	2,94	6,96	112,15	78,81	3070,00	23,00	-2,72
NŞ	,98	1,36	188,41	469,00	4115,00	225,00	-2,58

TC
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Ayşe Nur Paç Kısaarslan'a ait "Tip 1 diyabetli hastalarda büyüme, pubertal gelişme ve kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesi " adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

Başkan.....

imza

Üye.....

imza

Üye.....

imza

Üye.....

imza

Üye.....

imza