



T.C

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TİP I DİYABETES MELLİTUS HASTALIĞININ DEMİR
METABOLİZMASI VE HEPSİDİN DÜZEYİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bekir AY

DANIŞMAN

Prof. Dr. Can ACIPAYAM

KAHRAMANMARAŞ-2024



T.C

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TİP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TİP I DİYABETES MELLİTUS HASTALIĞININ DEMİR
METABOLİZMASI VE HEPSİDİN DÜZEYİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bekir AY

DANIŞMAN

Prof. Dr. Can ACIPAYAM

Bu araştırma, 2022/3-18 D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

KAHRAMANMARAŞ-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin en zorlu aşaması olan tez süresince bana yol gösteren, aynı zamanda eğitimimde büyük katkısı olan değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Can ACIPAYAM'a,

Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatih TEMİZ başta olmak üzere, asistanlık hayatıma çok büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Cengiz DİLBER, Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN'a,

Zorlu bir süreç olan uzmanlık eğitiminde destekleri olan tüm asistan, hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarım ile bu süreçte tanıdığım tüm çocuklara teşekkür ederim.

4 yıldır tanıyor olmamıza rağmen çok uzun zamandır tanışıyormuş gibi yakın hissettiren, yanlarında olmaktan her zaman mutluluk duyduğumuz Doç. Dr. Oğuzhan KURU, Doç. Dr. Esma KURU, kıymetli evlatları Naz Buse ve Mustafa'ya,

Tez sürecime değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Nurten SERİNGEÇ hocama,

Kendisiyle aynı eğitim döneminde bulunmaktan mutluluk duyduğum, her zaman desteğini hissettiğimiz sevgili yan dal asistanımız Uzm. Dr. Sedef TERZİOĞLU ÖZTÜRK'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmama olan katkılarından dolayı KSÜ, Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine,

Kendilerine ayırmam gereken zamanları onlardan (ç)aldığım için sabırla bu sürecin bitmesini bekleyen ve eğitim sürecimde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Fatoş ve oğullarım Süleyman Göktürk ve Çağan Deniz'e çok teşekkür ederim.

Kahramanmaraş, Mart/2024

Dr. Bekir AY

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS HASTALIĞININ DEMİR METABOLİZMASI VE HEPİDİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİLERİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Bekir AY

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

2024

ÖZET

Amaç: Tip 1 diyabetes mellitus; kronik, düşük dereceli inflamasyonla karakterize olduğu bilindiğinden; bu çalışmamızda tip 1 diyabetes mellitus hastalarında demir düzeylerini araştırmayı ve hepsidinle arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri'ne 01.02.2022 ile 01.02.2024 tarihleri arasında müracaat eden, en az 1 yıldır tip 1 diyabetes mellitus tanılı 60 hasta ve 30 sağlıklı çocuk dâhil edildi. 90 çocuk; tip 1 diyabetes mellitus hastalığı özelinde HbA1c>%7,5 olan kötü metabolik durumda 30 hasta, HbA1c≤%7,5 olan iyi metabolik durumda 30 hasta ve sağlıklı kontrol grubu 30 hasta olarak 3 gruba ayrıldı. Çocukların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi demografik verileri kaydedildi. Hemogram parametreleri (HGB, HCT, MCV, RBC, RDW-CV), serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin, ferritin, vitamin B12, folik asit, 25-hidroksi vitamin D, HbA1c, açlık kan şekeri, hepsidin, C-reaktif protein düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı tetkik edildi. Transferrin saturasyonları hesaplanıp kayıt altına alındı.

Kronik hastalıklarda demir metabolizmasını daha iyi değerlendirebilmek için; son 4 haftada enfeksiyon geçirmiş olanlar, hemoglobinopatisi olanlar, konjenital malformasyonu olanlar, onkolojik hastalığa sahip olanlar, son 6 haftada demir tedavisi almış olanlar ve son 6 ayda eritrosit süspansiyonu replasmanı almış olanlar çalışma dışı tutuldu.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 90 çocuğun demografik verileri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Hepsidin değerlerinin ortalaması kötü metabolik hasta grubunda $519,52 \pm 114,58$ pg/ml, iyi metabolik hasta grubunda $461,33 \pm 90,55$ pg/ml ve kontrol grubunda $431,94 \pm 124,05$ pg/ml olarak görüldü. İstatistiksel açıdan kötü metabolik hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,028$).

Ferritin değerlerinin ortalaması kötü metabolik hasta grubunda $52,10 \pm 36,53$ ng/ml, iyi metabolik hasta grubunda $35,13 \pm 36,18$ ng/ml ve kontrol grubunda $28,63 \pm 18,08$ ng/ml olarak görüldü. Kötü metabolik hasta grubunun ferritin düzeyi, iyi metabolik hasta grubu ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş ve aralarında anlamlı farklılık görülmüştür (p değerleri sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,009$).

Serum demir bağlama kapasitesi değerlerinin ortalaması kötü metabolik hasta grubunda $250,90 \pm 67,95$ mg/dl, iyi metabolik hasta grubunda $263,73 \pm 63,39$ mg/dl ve kontrol grubunda $311,93 \pm 70,37$ mg/dl olarak görüldü. İyi metabolik hasta grubu ve kötü metabolik hasta grubunun serum demir bağlama kapasitesi ortalamalarının kontrol grubu ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüştür (p değerleri sırasıyla $p=0,018$ ve $p=0,002$).

Korelasyon analizinde hepsidin düzeyi ile HbA1c arasında pozitif ilişkiye rastlandı ($p=0,013$). Ayrıca ferritin düzeyi ile HbA1c arasında pozitif ilişki görüldü ($p=0,007$). ROC analizinde hepsidin 445,20 eşik değerinde; Tip 1 Diyabetes Mellitus tanısı koymada %61,7 duyarlılık ve %56 özgüllükte olduğu tespit edildi ($p=0,043$).

Sonuçlar: T1DM hastalarında kronik inflamatuvar sürece bağlı olarak hepsidin ve ferritin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Hepsidin T1DM hastalığının tanı ve takibine katkıda bulunan umut verici bir belirteç olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler : Tip 1 diyabetes mellitus, hepsidin, demir metabolizması

Sayfa Adedi : 59

Danışman : Prof. Dr. Can ACIPAYAM

EFFECTS OF TYPE I DIABETES MELLITUS DISEASE ON IRON METABOLISM AND HEPCIDIN LEVEL

(Speciality Thesis in Medicine)

Bekir AY, MD.

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY

2024

ABSTRACT

Aim: Type 1 diabetes mellitus; Since it is known to be characterized by chronic, low-grade inflammation; In this study, we aimed to investigate iron levels in type 1 diabetes mellitus patients and elucidate the relationship with hepcidin.

Material and method: The study included 60 patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus for at least 1 year and 30 healthy children who applied to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Health Practice and Research Hospital Child Health and Diseases Polyclinics between 01.02.2022 and 01.02.2024. 90 children; Specific to type 1 diabetes mellitus disease, they were divided into 3 groups: 30 patients in poor metabolic status with $HbA1c > 7.5\%$, 30 patients in better metabolic status with $HbA1c \leq 7.5\%$, and 30 patients in a healthy control group. Demographic data of the children such as age, height, weight, and body mass index were recorded. Hemogram parameters (HGB, HCT, MCV, RBC, RDW-CV), serum iron, serum iron binding capacity, transferrin, ferritin, vitamin B12, folic acid, 25-hydroxy vitamin D, HbA1c, fasting blood sugar, hepcidin, C- Reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate were examined. Transferrin saturations were calculated and recorded.

To better evaluate iron metabolism in chronic diseases; Those who had an infection in the last 4 weeks, those with hemoglobinopathy, those with congenital malformations, those with oncological diseases, those who received iron therapy in the last 6 weeks, and those who received erythrocyte suspension replacement in the last 6 months were excluded from the study.

Results: When the demographic data of the 90 children included in the study were examined, no significant difference was seen between the groups ($p > 0.05$).

The average hepcidin values were 519.52 ± 114.58 pg/ml in the poor metabolic patient group, 461.33 ± 90.55 pg/ml in the better metabolic patient group and 431.94 ± 124.05 pg/ml in the control group. A statistically significant difference was detected between the poor metabolic patient group and the control group ($p = 0.028$).

The average ferritin values were 52.10 ± 36.53 ng/ml in the poor metabolic patient group, 35.13 ± 36.18 ng/ml in the better metabolic patient group and 28.63 ± 18.08 ng/ml in the control group. The ferritin level of the poor metabolic patient group was found to be significantly higher than that of the better metabolic patient group and the control group, and a significant difference was observed between them (p values $p = 0.009$ and $p = 0.009$, respectively).

The average serum iron binding capacity values were 250.90 ± 67.95 mg/dl in the poor metabolic patient group, 263.73 ± 63.39 mg/dl in the better metabolic patient group and 311.93 ± 70.37 mg/dl in the control group. It was observed that the serum iron binding capacity averages of the better metabolic patient group and the poor metabolic patient group were statistically significantly lower than the control group averages (p values $p = 0.018$ and $p = 0.002$, respectively).

In the correlation analysis, a positive relationship was found between hepcidin level and HbA1c ($p = 0.013$). Additionally, a positive relationship was observed between ferritin level and HbA1c ($p=0.007$).

In ROC analysis, hepcidin was at the threshold value of 445,20; It was found to have 61,7% sensitivity and 56% specificity in diagnosing Type 1 Diabetes Mellitus ($p=0.043$).

Conclusion: It has been observed that hepcidin and ferritin levels increase in T1DM patients due to the chronic inflammatory process. Hepcidin can be considered a promising marker that contributes to the diagnosis and follow-up of T1DM disease.

Keywords : Type 1 diabetes mellitus, hepcidin, iron metabolism

Page Counts : 59

Consultant lecturer : Prof. Dr. Can ACIPAYAM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus.....	2
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanımı ve sınıflaması	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Yaş.....	3
2.1.4. Cinsiyet.....	3
2.1.5. Coğrafi özellikler.....	3
2.1.6. Mevsimsel özellikler	4
2.1.7. Etyoloji	4
2.1.7.1. Genetik.....	4
2.1.8. Fizyopatoloji.....	6
2.1.9. Hastalığın seyri.....	6
2.1.10. Klinik bulgular	7
2.1.11. Tanı kriterleri.....	8
2.1.12. HbA1c (Hemoglobin A1c);	9
2.1.13. Tedavi.....	10
2.1.14. Komplikasyonlar	12

2.1.15. Demir emilimi	14
2.1.16. Demir dolaşımı	15
2.1.17. Anemi ve hipoksi ile hepsidin sentezinin d�zenlenmesi	17
2.1.18. �nflamasyonla hepsidin sentezinin d�zenlenmesi	17
2.1.19. Demir metabolizma ile hepsidin ilişkisi	18
2.1.20. Diyabette hepsidin	20
3. MATERYAL VE METOD.....	22
4. BULGULAR.....	25
4.1. Demografik Veriler	25
4.2. Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması	27
4.3. Korelasyon Analizi.....	30
4.4. ROC Analizi	32
5. TARTIşMA	33
6. SONU�LAR.....	38
7. KAYNAKLAR	39
8.TABLolar D�z�n�	48
9. řEK�LLER D�z�n�	49

KISALTMALAR DİZİNİ

DM	: Diyabetes Mellitus
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
ADA	: American Diabetes Association
ISPAD	: International Society for Pediatric and Adoloscent Diabetes
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IAA	: Anti İnsülin Antikorları
ICA	: Adacık Hücre Sitoplazmik Otoantikorları
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz Otoantikorları
IA-2A	: Anti-Tirozin Fosfataz Antikoru
IA-2β	: İnsülinoma ile İlişkili 2 β Otoantikor
ZnT8	: Adacık Beta Hücrelerinin Çinko Taşıyıcısına Karşı Gelişen Otoantikorlar
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
HbA1c	: Hemoglobin A1c
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
G6PD	: Glukoz-6 Fosfat Dehidrogenaz
ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
DMT-1	: Divalent Metal Transporter-1
DCYTB	: Duodenal Sitokrom b
TfR	: Transferrin Reseptörleri
SDBK	: Serum Demir Bağlama Kapasitesi
HO-1	: Hem Oksijenaz-1
HIF	: Hipoksi ilişkili faktör
JAK	: Janus kinaz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), insülinin mutlak eksikliği ile giden ve "insüline bağımlı diyabet" olarak da bilinen bir diyabet türüdür. Kan şekerinin düzenlenmesinde en önemli role sahip olan insülin, pankreas beta hücreleri tarafından salgılanan anabolik bir hormondur. Pankreas beta hücrelerinde immün sistem aracılığıyla oluşan hasar sonucu oluşan mutlak insülin eksikliği T1DM'nin patofizyolojisini oluşturur. İnsülinin eksikliği ise katabolik bir sürece neden olur. T1DM'li hastalar, hiperglisemi ve buna bağlı semptomlardan, yağ asitleri ve keton birikimin olduğu asidozla sonuçlanan diyabetik ketoasidoza kadar uzanan bir yelpazedeki klinik durumlarla başvuruda bulunabilirler (1-3).

Tüm memelilerin belli bir miktarda demire ihtiyacı vardır. Hücre düzeyinde demirin eksikliği de fazlalığı da istenmeyen bir durum olup patolojik sonuçlara neden olur. Bu nedenle, gerektiğinde kullanılmasını sağlamak ve toksisitesini önlemek için biyolojik sıvılardaki demir konsantrasyonu sıkı bir şekilde kontrol edilir. Bu kontrol esas olarak barsak emiliminin düzenlemesiyle sağlanır (1).

Hepsidin, karaciğerde sentezlenen, dolaşımda bulunan ve idrarla atılan, sistemik demir dengesinin önemli bir düzenleyicisi olan peptit bir hormondur. Bu etkiyi ince barsaklardan demirin absorpsiyonunu azaltıp, ömrünü tamamlamış eritrositlerin makrofajca parçalanması sonucu oluşan demirin makrofajlarda tutulmasını sağlayıp, karaciğerden demirin dolaşıma verilmesini engelleyerek yapar. Eritropoez hızının artması, oksijen konsantrasyonlarının düşmesi ve demir depolarının azalması hepsidin sentezini azaltır. Demirin vücutta birikimi ve enflamasyon ise hepsidin sentezinin artmasına neden olan durumlardır (4, 5).

Tip 1 diyabetes mellitus; kronik, düşük dereceli inflamasyonla karakterize olduğu bilindiğinden; bu çalışmamızda, iyi metabolik kontrollü ve kötü metabolik kontrollü T1DM hastalarında demir eksikliğini saptamayı ve hepsidinle arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus (DM) insülinin pankreas beta hücrelerindeki sekresyonun ve hedef dokudaki etkisinin bozulması veya her ikisinin birden olduğu ve kronik hiperglisemi gibi sonuçları olan karmaşık kronik bir metabolik hastalık olarak tanımlanır. ADA (American Diabetes Association-Amerikan Diyabet Derneği) 2021 ve ISPAD (İnternational Society for Pediatric and Adoloescent Diabetes-Uluslararası Pediatrik ve Adölesan Diyabet Topluluğu) 2018 rehberlerinde çocuk ve adolesanlarda diyabetin etiyolojik sınıflaması 4 ana başlık altında yapılmaktadır (2).

Tablo 1. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması

1. Tip 1 Diyabetes Mellitus a. İmmün aracılı b. İdiyopatik
2. Tip 2 Diyabetes Mellitus a. İnsülin direnci, görece insülin yetmezliği b. İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti
3. Diyabetes Mellitusun diğer spesifik nedenleri a. Monogenetik diyabetin yaygın formları b. Ekzokrin pankreas hastalıkları c. Endokrinopatiler ç. İnsulin direnci ve eksikliği d. İlaç veya kimyasal madde ilişkili e. Enfeksiyonlar f. Yaygın olmayan immün ilişkili diyabet tipleri g. Diğer diyabetle ilişkili genetik sendromlar
4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı ve sınıflaması

Tip 1 diyabetes mellitus; pankreas beta hücrelerinin T hücre aracılı otoimmün yıkımı sonucu mutlak insülin eksikliği ile oluşan ve sonrasında insülinin hedef dokular üzerindeki etkisini bozarak; açlık ve postprandiyal kan şekerinin yüksekliği ile seyreden, çocukluk çağı ve adölesan dönemde görülen diyabetin %85-90'ını oluşturan çocukluk çağının en sık görülen kronik metabolik ve endokrin hastalığıdır (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabetes mellitus tanısı alan kişi sayısı Amerika Birleşik Devletleri'nde 1,1 milyon, dünya çapında ise 15 milyondan fazladır. T1DM hastaları Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm diyabet hastalarının %10'unu oluşturmaktadır (4). Batı ülkelerinde T1DM'li hasta sayısı çocuklarda görülen tüm diyabet vakalarının %90'ını oluşturmaktadır (5).

2.1.3. Yaş

Tip 1 diyabetes mellitus; çocuklarda 4-6 yaş arasında ve 10-14 yaşlarında olmak üzere iki farklı dönemde pik yapmaktadır. İlk pikte okul dönemi karşılaşılan üst solunum yolu enfeksiyonları; ikinci pikte ise puberteye bağlı olarak yükselen seks steroidleri ve büyüme hormonu sorumlu tutulurken çevresel faktörlerin ve duygusal stresin de buna katkı yaptığı düşünülmektedir (6).

2.1.4. Cinsiyet

Her ne kadar otoimmün hastalıklar kız çocuklarda daha sık olsa da çocukluk çağı T1DM'un kız ve erkek çocuklarda eşit derecede yaygın olduğu görülmüştür (7).

2.1.5. Coğrafi özellikler

Tip 1 diyabetes Mellitusun görülme sıklığı ve prevalansı etnik köken ve coğrafi koşullardan etkilenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı uluslararası DIAMOND araştırmasında insidansın ülkeden ülkeye 350 kattan fazla değişiklik gösterdiği

görülmektedir. T1DM görülme sıklığı en yüksek olan ülkeler Sardunya (57.6/100.000) ve Finlandiya (37/100.000) olurken, en az sıklıkta görülen ülkelerin ise Çin (0.5/100.000) ve Venezuela (0.1/100.000) olduğu görülmüştür (8). Ülkemizde 2013 yılında Yeşilkaya ve ark. tarafından yapılan araştırmada insidansın 10,8/100.000; prevalansın ise 0,75/100.000 olduğu görülmüştür. (9).

2.1.6. Mevsimsel özellikler

Tip 1 Diyabetes Mellitus hastalarının, en sık ilkbahar, kış ve sonbahar mevsimlerinde tanı aldıkları, en az ise yaz aylarında tanı aldıkları gösterilmiştir (10).

2.1.7. Etiyoloji

Tip 1 diyabetes mellitusun doğal gelişimine ilişkin en sık alıntı yapılan model, genetik yatkınlığa dayalı çevresel faktörler tarafından tetiklenen adacık hücrelerine karşı oluşan bir otoimmün tepkiyi içerir. T1DM'un klinik bulguları adacık hücrelerinin %80-90'ının yok edilmesinden sonra gelişir (11).

2.1.7.1. Genetik

Tip 1 diyabetes mellitus resesif veya dominant bir genetik geçiş göstermemektedir ve hastalığın gelişim süreci karmaşık ve çok faktörlüdür (11). Her ne kadar tek başına genetik faktörler hastalığın gelişmesinde etkili olmasa da T1DM'li hastaların birinci derece akrabalarında hastalığa yakalanma riski genel popülasyona göre 15-20 kata kadar artmış bulunmaktadır (12). T1DM hastalığının gelişmesinde HLA (insan lökosit antijeni) genlerinin önemli rolü olduğu bilinmektedir. T1DM'lu hastaların beşte birinde HLA haricindeki genlerin de (IDDM2, IDDM12 vs.) hastalığı oluşturma potansiyeli olduğu tespit edilmiştir (13).

Otoimmünite:

İlk olarak 1965 yılında Gepts ve arkadaşları "insülinitis" adı verilen ve daha sonra T1DM'nin bir belirteci olarak kabul edilen pankreas beta hücrelerinde sınırlı bir inflamatuvar reaksiyon gösterdiler (14). Pankreasın beta hücrelerinde otoimmün hasarın başlaması ve ilerlemesinden sorumlu otoantikorların en önemlileri; anti insülin antikorları (IAA), adacık hücre sitoplazmik otoantikorları (ICA), glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları (GAD), anti-tirozin fosfataz antikoru (IA-2A), insülinoma

ile ilişkili 2 β otoantikor (IA-2 β), adacık beta hücrelerinin çinko taşıyıcısına karşı gelişen otoantikorlar (ZnT8) şeklinde tanımlanmıştır (15).

Çevresel faktörler

1950'li yıllardan sonra aynı soya sahip toplumlar içinde kentsel ve kırsal yaşam alanlarda farklılıklar oluşması, göç ile hastalığın görülme sıklığının değişmesi, mevsimsel değişkenlikler ve genetik açıdan duyarlı olmayan popülasyonlarda çocuklardaki T1DM görülme sıklığında hızlı bir artış olması hastalığın gelişmesinde çevresel etmenlerin temel rolü olduğunu düşündürmektedir (16).

Enfeksiyonlar; Çalışmalar, enterovirüslerin pankreas hücrelerine yerleşme eğiliminde olduğunu ve T1DM hastalarından alınan pankreatik beta hücrelerinin, aynı yaştaki kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında enterovirüs proteinine bağımlı immün reaksiyonun daha fazla görüldüğünü göstermiştir. Konjenital kızamıkçık T1DM için iyi tanımlanmış bir tetikleyici enfeksiyon etkenidir (17).

Beslenme; Emzirmeyi 3-4 aydan önce bırakmanın veya 2-3 aydan önce inek sütüne başlamanın T1DM gelişme riskini 2 kata kadar arttırdığı belirlenmiştir (18).

Obezite; 2658 hastanın meta-analizi ile yapılan dokuz prospektif çalışmanın dördünde obezitenin T1DM gelişme riskini iki misline çıkardığını gösterilmiştir (19).

D vitamini; T1DM patogenezindeki rolü uzun süredir tartışılmaktadır. D vitamini eksikliği T1DM'li hastalarda yaygın olduğu bilinmektedir. D vitamini eksikliği, özellikle yüksek risk altındaki genetik yatkınlığı olan çocuklarda, yaşamın ilk yıllarında T1DM gelişme riskinin belirlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (20). Finlandiya'daki bir çalışmada süt ürünleri içindeki D vitamini düzeyinin artırılmasının T1DM insidansını azalttığı gösterilmiştir (21).

Hijyen hipotezi; Çocuklarda immün sistemin gelişebilmesi için uygun çevresel şartlarda enfeksiyonlarla temas ve stres faktörleri gerekmektedir. Olması gerekenden fazla korunarak, hijyen koşulları takıntı haline getirilerek büyütülen çocuklarda T1DM'nin de dahil olduğu otoimmün hastalıkların artacağı düşünülmektedir (22).

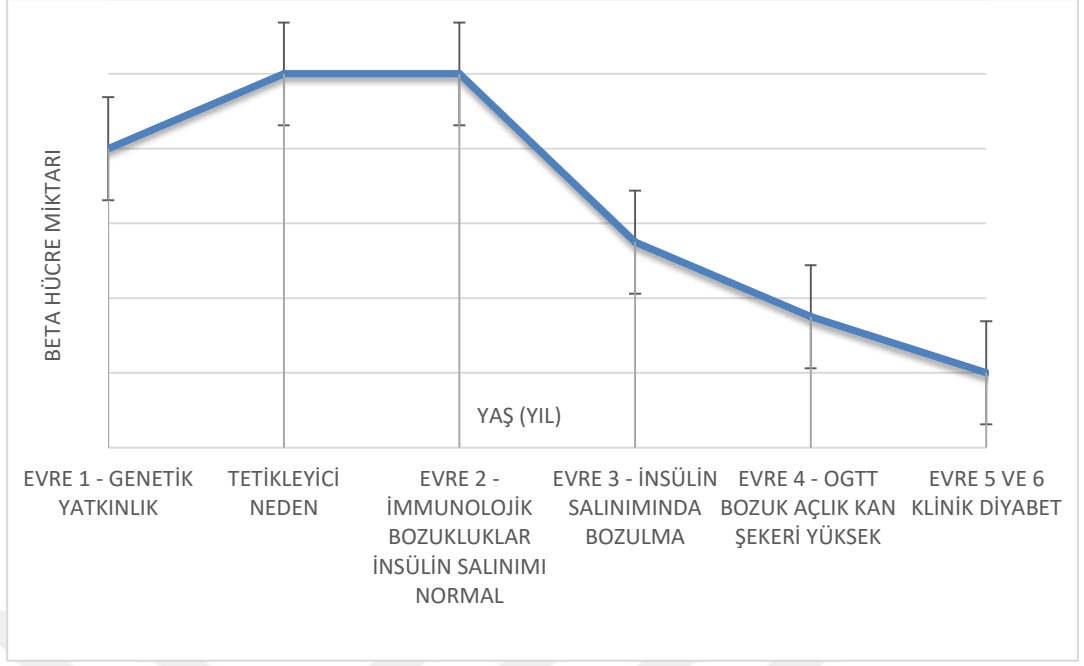
Maternal ve perinatal faktörler; Annede obezite olmaksızın diyabet varlığı çocukta T1DM açısından artmış risk faktörü ile ilişkilidir ve hastalığın başlama yaşını etkilemektedir (23).

2.1.8. Fizyopatoloji

İnsülin hormonunun en önemli işlevi hücrelerin enerji ihtiyacını düzenlemek ve bu kaynakların hücrelerde kullanılmasını sağlamaktır. Metabolizmanın normal çalışabilmesi için insülinin açlık ve tokluk zamanlarına göre uygun ritimde salınımı gerekir. T1DM'de pankreas beta hücrelerinin sürekli kaybı sonrası insülinopeni oluşur. Bu durum dokuların enerji için glikozu kullanamamasına yol açar. Neticede hiperglisemi tablosu oluşur. Hiperglisemiden karaciğerde artan glikojenoliz ve glukoneogenez de sorumludur. Kan şekeri düzeyi böbrekler için eşik değeri (>180 mg/dl) aştığında glikozüri oluşur. Glikozüri, ozmotik diürez yaparak dehidrasyon ve elektrolit imbalansına neden olur (11). T1DM hastalığında insülin ve glukagon salınımı ile ilgili ritim bozulur. Sonucunda dokular glukozu kullanamaz hale gelir. Gelişen tüm olaylar vücutta stres olarak algılanıp stres hormonlarının sekresyonuna neden olur. Anti-insülinler hormonlar olarak da bilinen glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin sekresyonunun artması sonucu lipid sentezi azalır ve lipoliz artar. Serum lipid düzeyleri, kolesterol, trigliserit ve serbest yağ asidi düzeyleri dolaşımda artar. Dolaşımda artan serbest yağ asitleri sonucunda keton üretiminde artış meydana gelir. Artan keton düzeyleri ketozise neden olur (13).

2.1.9. Hastalığın seyri

Klasik modelde birinci evrede hastalığa yatkınlık genlerini taşıyan bireylerin uygun çevresel uyarılarla maruziyeti sonrasında adacık hücrelerine karşı inflamasyon (insülinitis) başlar. Bu evrede beta hücrelerinin miktarı ve işlevleri normaldir. Otoantikorların oluşması sonucu ikinci evreye geçilmiş olur. İkinci evrede pankreas beta hücre miktarının yarısı kaybedilmiş olmasına karşın kişide tanımlanmış metabolik bir bozukluk yoktur. Bu aşamada otoimmüniteye ait laboratuvar bulguları saptanabilir. Üçüncü evrede ise artık beta hücre bozukluğu gelişmiştir. Bu evrede; intravenöz verilen glukozu birinci ve üçüncü dakikalarındaki beklenen insülin yanıtı oluşmaz. Dördüncü evrede glukoz intoleransından söz etmek mümkündür. Bir ya da iki yıl devam eden ve OGTT ile tespit edilebilen glukoz intoleransı sonrasında beşinci evre olan ve kan şekeri yüksekliğine bağlı semptom ve bulguların görüldüğü klinik diyabet evresine geçilir. Hastalığın evreleri Şekil 1'de gösterilmiştir (24).



Şekil 1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Hastalığının Seyrinde Eisenbarth Modeli (28).

2.1.10. Klinik bulgular

Çocuklarda T1DM'nin klinik seyri 4 aşamaya ayrılabilir: prediyabet, akut başlangıç, kısmi remisyon (balayı) ve total diyabet (11). Çocuklarda ve ergenlerde diyabetin en sık görülen semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur (13). Metabolik durum ilerledikçe hastaların başvuru şikayetleri; kusma, karın ağrısı, nefeste aseton kokusu, ağır dehidratasyon bulguları, kussmaul solunumu, konfüzyon ve koma şeklinde olabilmektedir (11). Serum glukozu böbreklerin glomerüler filtrasyon düzeyini (180/mg/dl) aşarsa ozmotik diüzeze neden olur. Poliüri (2000 ml/m²/gün) gelişerek noktüri ortaya çıkar. Bu durum tuvalet eğitimi almış çocuklarda ilk semptom olarak altına idrar kaçırma şeklinde karşımıza gelebilmektedir. Poliüriye bağlı hipovolemi ve hiperglisemi gelişir. Bunun sonucunda plazma ozmolaritesini artar. Susama merkezinin uyarılması sonucu polidipsi gelişir. Hücreler enerji kaynağı olarak glukozu kullanamadıklarından dolayı yağları ve proteinleri yakmaya başlar. Sonrasında hastalarda kilo kaybı gelişir. T1DM'nin başlangıcında polifaji daha sık görülen semptom iken hastalığın ilerleyen süreçlerinde keton cisimlerinin anoreksik etkisinden dolayı yeme isteğinde azalma oluşur (11). Beslenme isteğinin azalması var olan hipovoleminin derinleşmesine ve dehidratasyonun şiddetlenmesine neden olurken; derinleşen hipovolemi nedeniyle böbrek kan akımı yavaşlar ve keton cisimlerinin glomerüler filtrasyon hızı düşmektedir. Bu hastanın kendi başına içinden çıkamayacağı

bir tablo oluşturur. Yüksek keton düzeyleri bulantı, kusma, karın ağrısına yol açar. Oluşan metabolik asidozu kompansementasyon mekanizmaları ile tamponlamak amacıyla hastanın solunumu hızlanır ve derinleşir. Bu dönemde hastaların nefesi elma-aseton benzeri kokmaktadır. İlerleyen ketoasidoz dehidratasyonun şiddetini artırarak hastalarda letarji, stupor veya koma oluşturabilmektedir (13). Küçük çocuklar, büyük çocuklara göre sıvı kaybına daha duyarlıdır. Poliüri nedeniyle kaybettikleri idrarın yerine sıvı alımını artıracak mekanizmaları gelişmiş değildir. Bundan dolayı neonatal diyabetli çocuklar da dahil olmak üzere 2 yaş altındaki çocuklarda DKA tanısı daha sık konur (25).

2.1.11. Tanı kriterleri

Diyabet için tanı kriterleri, klinik bulguların varlığında kan şekeri düzeylerinin ölçümlerine dayanır. ADA 2021 ve ISPAD 2018 tarafından yayınlanan tanı ve tedavi kılavuzlarında DM tanı kriterleri Tablo 2’te gösterilen dört bulgudan biri olarak tanımlanmaktadır (2).

Tablo 2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) saptanması. *
Açlık en az 8 saat kalori alımının olmaması olarak tanımlanmaktadır.
VEYA
Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma şekeri ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) saptanması. *
Test Dünya Sağlık Örgütü’nün belirlediği standartlara göre yapılmalıdır.
VEYA
HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) olması. *
Test ulusal hemoglobin standardizasyon programı onaylı metot ile Diyabet Koruma ve Komplikasyonları Önleme Çalışmasına (Diabetes Control and Complications Trial-DCCT) göre standardize edilmiş laboratuvarında yapılmalı
VEYA
Kliniğe hipergliseminin veya hiperglisemi krizinin belirti ve bulgularıyla** başvuran çocuk hastanın rastgele bakılan kan şekeri ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) saptanması

* Belirgin hiperglisemi yokluğunda tekrarlanan testlerle doğrulanmalıdır.

**Poliüri, polidipsi, glikozüri veya ketonürinin eşlik ettiği açıklanamayan kilo kaybı

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG);

Normoglisemi tablosu ile aşıkâr diyabet tabloları arasında kan şekeri düzeylerinin görüldüğü ara aşamalıdır. BAG; bazal durumda bozulmuş glisemik düzeyin, BGT ise glukoz yükleme sonrasında görülen glukoz intoleransının ölçüsüdür. Yalnızca BAG ve BGT'ye bakarak diyabet tanısı konulamaz. Bu gruptakiler “prediyabet” olarak isimlendirilir. Açlık kan şekeri düzeyine göre glisemik sınıflandırma Tablo 3'te OGTT yapılan hastalarda BGT değerlerinin sınıflandırılması ise Tablo 4'te gösterilmiştir (2).

Tablo 3. Açlık Kan Şekeri Seviyelerinin Sınıflandırılması

Açlık Kan Şekeri Düzeyi	Sınıflandırma
<100 mg/dl (<5,6 mmol/L)	Normal açlık glukozu
100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L)	BAG
>126 mg/dl (>7,0 mmol/L)	OGTT ile diyabet tanısı doğrulanmalıdır

Tablo 4. OGTT Sonrası BGT Sınıflandırması

OGTT Sonrası 2.saat Serum Glukozu	Sınıflama
<140 mg/dl (<7,8 mmol/L)	Normal glukoz toleransı
140-200 mg/dl (7,8 – 11,1 mmol/L)	BGT
>200 mg/dl (≥11,1 mmol/L)	Diyabet tanısı doğrulanmalıdır

2.1.12. HbA1c (Hemoglobin A1c);

Hemoglobin A1c; hemoglobin ve glikozdan non-enzimatik bir şekilde posttranslasyonel modifikasyonla oluşan stabil küçük hemoglobin alt tipidir. HbA1c, glikolize edilmiş hemoglobin, glikohemoglobin, HbA1c, HbA1 veya A1C olarak da isimleriyle de bilinir. 1970'lerde HbA1c ile açlık serum glikozu, OGTT yapılırken ölçülen serum glikoz düzeyi ve geçmiş döneme ait serum glikoz düzeyleri arasında bir bağlantı olduğu anlaşıldı. 1980'lerden sonra ise hastaların HbA1c düzeyleri diyabet tanısında ve takibinde kullanılmaya başlandı (26).

Hemoglobin A1c'nin açlık plazma glikozuna ve OGTT'ye göre bazı üstünlükleri vardır. Ölçüm öncesi beslenmeden etkilenmemesi, hastalık, stres gibi çevresel etmenlerden daha az etkilenmesi bu testi diğerlerine göre daha stabil kılar. HbA1c değerleri testten ortalama 3 ay önceki periyoddaki ortalama serum glukoz seviyelerini

yansıtır. HbA1c yüksek ise bunda açlık glukoz seviyelerinin etkisi daha çoktur. Eritrosit ömrünü etkileyen anemiler ve diğer hastalıklar, G6PD (glukoz-6 fosfat dehidrogenaz) eksikliği, transfüzyon öyküsü, eritropoeze etki eden ilaç kullanım öyküsü, son dönem böbrek yetmezliği ve gebelik; hastanın ortalama plazma glukoz düzeyleri ile HbA1c arasında uyumsuzluğa sebep olabilir (27).

2.1.13. Tedavi

Tip 1 diyabetes mellitusun tedavi hedefleri başlıca;

- Hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi gibi diyabetin akut komplikasyonlarını önleyebilmek,
- Normal büyümenin ve gelişmenin sürdürülmesini sağlayabilmek,
- Ruhsal iyilik halini destekleyebilmek,
- Muhtemel oluşabilecek otoimmün hastalıkları (otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı vb.) mümkün olan en kısa sürede tespit edebilmek ve
- Kronik komplikasyonların (nefropati, retinopati, nöropati) oluşmasını engelleyebilmektir (28).

Metabolik dekompanseasyonu önlemek ve diyabetik ketoasidozu engellemek için insülin replasmanına tanı konulduktan sonra ivedi bir şekilde (ketonüri/ketonemi varlığında 6 saat içinde) başlanmalıdır (29).

İnsülin

Tip 1 diyabetes mellitus hayati fonksiyonların devamı için sürekli insülin kullanılması gereken bir hastalıktır. T1DM hastalarının tedavisindeki ana amaç belirlenen aralıklarda sabit bir serum glukoz düzeyini sağlayabilmektir. Bu nedenle insülin tedavisi kişiselleştirilmeli, hastaya ve aileye göre düzenlenmelidir (30).

Sağlıklı insanlarda aç karnına salgılanan insüline ilave olarak yemeklerden sonra gastrointestinal sistemden emilen glikozun kullanılabilmesi için ilave insülin salgısı olur. Tedavi modaliteleri insülinin bu fizyolojik ritmini taklit etme üzerine kuruludur. Bu sebeple çoklu insülin dozları ya da devamlı subkutan insülin infüzyonu (insülin pompası) kullanılmaktadır. Preprandiyal olarak bazalde salgılanan insülin için uzun etkili insülinler kullanılırken postprandiyal kısa etkili insülinler tercih edilir (28).

Hedef kan şekeri yaşa göre değişmekle birlikte genellikle açlık kan şekerinin 70-130 mg/dL arasında, yemekten iki saat sonraki tokluk kan şekerinin 180 mg/dL'nin

altında olması hedeflenir. Hastaya yapılacak olan uzun ve kısa etkili insülin dozları kan şekeri ölçümlerine göre belirlenir. Seçilecek insülin tipleri Tablo 5’te gösterilmiştir (31).

Tablo 5. Bazal ve Bolus İnsülin Türleri

	İNSÜLİN TÜRÜ	ETKEN MADDE	PİYASA ADI	ETKİ BAŞLAMA ZAMANI	PİK ETKİ ZAMANI	ETKİ SÜRESİ
BAZAL İNSÜLİNLER (ORTA- UZUN ETKİLİLER)	Orta etkili İnsülin (NPH)	İnsan Nötral Protamin Hagedorn	Humulin N Insulatard HM	2-4 Saat	4-12 Saat	12-16 Saat
	Uzun etkili insülin (bazal analog)	Glarjin insülin Detemir insülin	Lantus Glarin (18 yaş üstü) Basaglar Levemir	2-4 Saat 1-2 Saat	Yok Yok	20-26 Saat 20-26 Saat
	Ultra uzun etkili insülin (bazal analog)	Degludec insülin	Tresiba	0,5-1,5 Saat	Yok	40 Saat
BOLUS İNSÜLİNLER (KISA ETKİLİLER)	Kısa etkili insülin (human regüler)	Kristalize insan insülini	Actrapid HM Humulin R	30-60 Dakika	2-4 Saat	5-8 Saat
	Hızlı etkili insülin (bolus analog)	Aspart insülin Glulisin insülin Lispro insülin	NovoRapid Apidra Humalog	15 Dakika	30-90 Dakika	3-5 Saat

Yoğun insülin tedavisinde; günlük toplam insülin ihtiyacının %40-60’ı orta- uzun etkili bazal insülinlerden seçilir ve seçilen uzun etkili insülinler günde 1 veya 2 kez bazal insülin gereksinimini karşılayacak şekilde planlanır. Günlük toplam dozun geri kalanı ise kısa etkili insülinler olarak planlanır (24).

2.1.14. Komplikasyonlar

Tip 1 diyabetes mellitusda görülen komplikasyonlar akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu sınıflandırma tablo 6’da gösterilmiştir (11).

Tablo 6. T1DM’nin Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar	
• Hipoglisemi • Hiperglisemi • DKA • İnsülin alerjisi • Beyin ödemi • Enfeksiyona yatkınlık • Serebral tromboz	<u>Vasküler komplikasyonlar:</u> Mikrovasküler komplikasyonlar • Retinopati • Nöropati • Nefropati Makrovasküler komplikasyonlar • Koroner arter hastalığı • Hipertansiyon • Serebrovasküler hastalık	<u>Diğer komplikasyonlar</u> • Lipodistrofi • Büyüme geriliği • Hiperlipidemi • Pubertal ve menstrüel bozukluklar • Osteopeni • Eklem hareket kısıtlılığı • Psikolojik problemler

Akut komplikasyonlar:

Hipoglisemi; serum glikoz düzeyinin 70 mg/dl’nin altında olduğu ve T1DM’nin en sık görülen komplikasyonudur (32). Öğünlerin geciktirilmesi veya bitirilmemesi, küçük yaş grubunda olmak, insülin enjeksiyonunda yaşanan sorunlar, aşırı insülin kullanımı, aşırı fiziksel efor ve akut hastalıklar hipoglisemi için risk faktörleridir. Hafif hipoglisemide çarpıntı, terleme, titreme, açlık, halsizlik gibi sempatik sinir sistemine ait belirtiler görülür. Müdahale edilmez ve serum glikozu 50 mg/dl’nin altına inerse; irritabilite, vertigo, konfüzyon, baş ağrısı, görme ve konuşma bozukluğu görülebilir. Serum glikoz düzeyi 30 mg/dl’nin altına inerse nöbetler veya koma görülebilir (27).

Diyabetik ketoasidoz (DKA); T1DM’nin en önemli akut komplikasyonudur. DKA’ya insülin enjeksiyonun atlanması, yetersiz yapılması ve araya giren enfeksiyonlar neden olabilmektedir. Hiperglisemi yan etkisi olan steroid veya tiazid diüretik kullanımı, semptomimetik etkisi olan dobutamin, terbutalin kullanımı, duyarlı hastalarda

antipsikotik kullanımı ketoasidozu tetikleyebilir. DKA'nın klinik bulguları arasında; dehidratasyon, karın ağrısı, bulantı, kusma, kussmaul solunum, uykuya meyil, bilinç değişiklikleri ve komaya kadar gidebilen durumlar vardır (25).

DKA tanısı laboratuvara göre konulur. Kriterleri;

Hiperglisemi (serum glikozu 200 mg/dl'nin üzerindedir)

Metabolik asidoz (venöz alınan kan gazı pH<7,3 mmol/l)

Ketonemi veya ketonüri (ketonemi; kan beta hidroksibütirat düzeyi ≥ 3 mmol/L, ketonüri; idrar ketonu $\geq +2$)

DKA; metabolik asidozun derecesine göre hafif, orta ve ağır DKA olarak 3 kliniğe ayrılabilir (25).

Kronik komplikasyonlar:

Tip 1 diyabetes mellitusun kronik komplikasyonlarının çocukluk çağına başladığı, klinik bulguların ortaya çıkışının erişkinlik dönemine kadar sürebildiği bilinmektedir (33).

Retinopati; ISPAD 2018 tedavi kılavuzuna göre mikrovasküler komplikasyonlardan en sık görülenidir. Yüksek tansiyon, yüksek lipid düzeyi, yüksek serum glikoz düzeyi, yüksek vücut kitle indeksi retinopati riskini artıran faktörlerdir. T1DM'li çocuklar retinopati açısından taramaya; 2-5 yıllık bir hastalık süresinden sonra ya da 11 yaşından sonra başlanmalıdır. En geç 2 yılda bir fundoskopik muayene ile takip edilmelidir (34).

Diyabetik nöropati; daha çok erişkin dönemde karşımıza çıkar. Metabolik kontrolün kötü olması, vasküler hasar nedeniyle oluşan nöronal iskemik ve onarım mekanizmalarının bozulması sonucu gelişen aksonopati fizyopatolojisindeki temel mekanizmadır. Serum lipid düzeylerinin yüksekliği, yüksek vücut kitle indeksi ve diyabet yaşı diyabetik nöropati gelişme riskinin artmasına neden olan faktörlerdir. Bu hastalar 2-5 yıllık diyabet süresinden sonra ya da 11 yaşından sonra taramaya başlanmalı ve yıllık takip edilmelidir. Periferik nöropatiye bağlı eldiven-çorap tarzı duyu bozuklukları, otonomik nöropatiye bağlı ortostatik hipotansiyon, taşikardi, egzersiz intoleransı ve gastroparezi görülebilir.

Diyabetik nefropati; kronik dönemde T1DM'nin en sık mortaliteye neden olan komplikasyonudur. Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi ve sigara içiciliği nefropati gelişme riskini artırmaktadır. Diyabetik nefropatide en sık görülen bulgu mikroalbuminüridir. Bu nedenle nefropati taraması albüminüri takibi ile yapılmaktadır. Taramaya 2-5 yıllık bir diyabet süresinden veya 11 yaşından sonra başlanmalıdır.

Kardiyovasküler hastalıklar; T1DM'nin erişkinlik döneminde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Kötü metabolik kontrollü T1DM'li çocuklar vasküler duvardaki aterosklerotik değişikliklere yatkınlık gösterirler. Serum glikoz düzeylerinin sıkı takibi ile vasküler komplikasyon gelişim riski azaltılabilir (34).

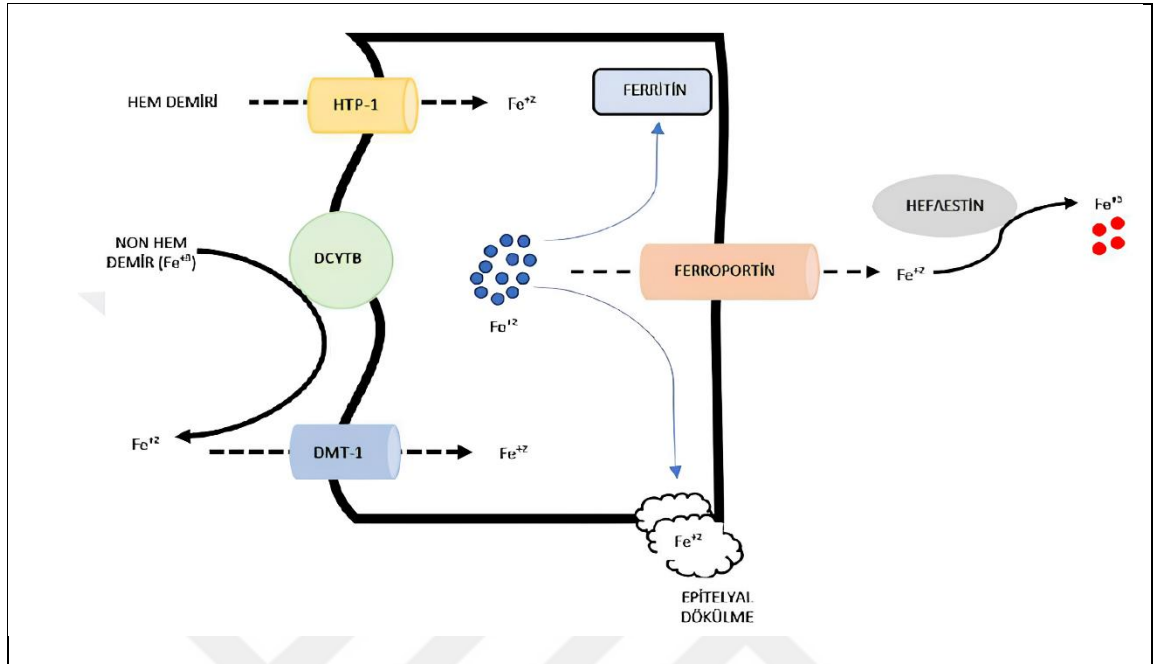
Demir Metabolizması

Demir tüm canlıların hayati fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için elzem bir elementtir. Hücre içi ve dışında elektron alıp verme özelliğinden dolayı birçok enzimin katalitik bir bileşeni olarak hayati rol oynar (35). DNA sentezi ve enerji metabolizması gibi temel biyokimyasal aktiviteler için kofaktördür. Serbest demir aerobik ortamlarda girdiği reaksiyonlar sonucu reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına ve sonucunda hücre hasarlanmasına sebep olur. Bu sebeple demir vücutta proteinlerle veya organik moleküllerle bileşik olarak kalması gerekir (36). Vücutta demir en yüksek oranda oksijen transportunda görev alan hemoglobinde (yaklaşık %60) ve kas miyoglobinde (%10) bulunur. Kalan kısmı hepatositlerde ve retiküloendotelyal makrofajlardadır. Kemik iliğinde bulunan demirin çoğu hemoglobinde olmasına rağmen, aynı zamanda protein sentezi ve eritroid seri öncüllerinin çoğalması için gerekli olan mitokondriyal enzimlerin demir-kükürt bileşenlerinde bulunur (37).

2.1.15. Demir emilimi

Demir vücutta sıklıkla duodenumdan emilir. Günlük emilen demir 1-2 mg'dır. Bu miktar cilt hücrelerinin dökülmesi, ter ve feçesle günlük olarak kaybedileni karşılamaya ancak yeterlidir (38). Esas olarak demir dengesi, barsaklardan emilen ve makrofajlardan salınan demirin kontrolü ile çok sıkı bir şekilde sağlanmaktadır. Özellikle kan hücresi yapımında kullanılan günlük 20-25 mg demir, ömrünü tamamlamış eritrositlerin retiküloendotelyal sistemde makrofajlarca fagositozu sonucu ortaya çıkan demirden sağlanır (39). Öğünlerle alınan demir sıklıkla +3 değerlikli demir olup pH'ın üçün üzerinde olduğu durumlarda emilimi nispeten azdır. +2 değerlikli demir ise pH'ın 7-8 olduğu ortamlarda bile kolayca çözünüp emilebilir. +3 değerlikli demirin emilebilmesi için askorbik asit bağımlı bir ferredoktaz enzimi olan duodenal sitokrom b (DCYTB) aracılığıyla +2 değerlikli demire indirgenmesi gerekir. +2 değerlikli demir DMT-1 (Divalent Metal Transporter-1) tarafından duodenumdaki enterosit içine alınır. Enterositteki Fe²⁺; ferroportin ile dolaşıma verilir. Dolaşıma çıkmadan önce bakır bağımlı ferredoktaz enzimi olan hefastin tarafından Fe³⁺'ye okside edilir ve transferrine

bağlanarak taşınır (39). Demirin vücuda alınması ve dolaşımı Şekil 2 'de gösterilmiştir (44).



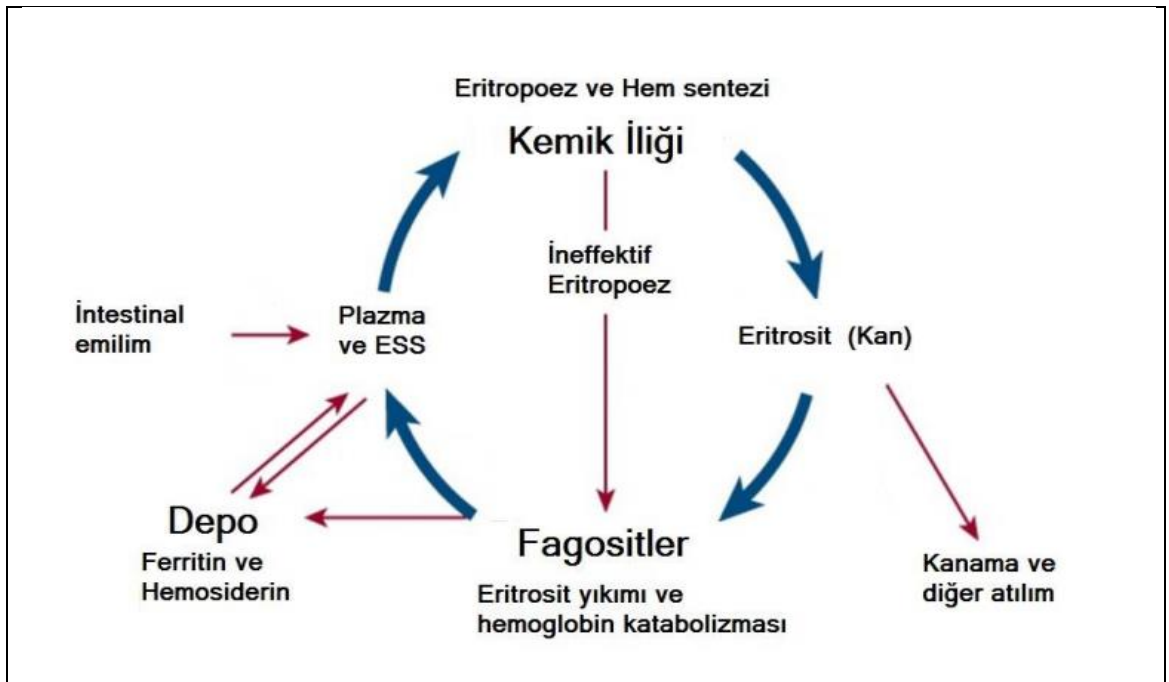
(Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism adlı çalışmadan alınmıştır.)

Şekil 2. Demirin Emilimi ve Dolaşıma Katılımı (40).

2.1.16. Demir dolaşımı

Transferrin; karaciğerden sentezlenen ve bir molekülü 2 adet Fe³⁺ bağlayabilen bir proteindir. Vücutta bulunan toplam demirin %0.1'inden azı transferrine bağlanmış haldedir. Transferrinin ise %20-40'ı demire bağlı bulunur. Demir transferrine bağlı olarak plazmada eriyik halde bulunur ve serbest radikal etkisi engellenmiş olur. Bu kompleks yapı çok dinamiktir ve transferrine bağlı demir miktarı sürekli değişir. Biz bunu transferrin satürasyonu olarak hesaplarız. Vücutta demir ihtiva eden dokuların (ömrünü tamamlamış eritrositler gibi) yıkılmasıyla transferrin satürasyonu artarken kemik iliğindeki eritroid öncülü hücrelere demir sağlanması sonucu azalır (41). Kemik iliğindeki eritroid seri öncülü hücreler demiri sadece transferrine bağlı haldeyken transferrin reseptörleri (TfR) aracılığıyla alabilir. Bu sebepten transferrin demirin kullanımı açısından kritik öneme sahiptir. Transferrin satürasyonu %100 olduğu durumlarda dolaşımda transferrinle taşınmayan serbest dolaşan demir miktarı çok artar (non-transferrin bound iron, labile iron). Sonucunda karaciğer hücreleri, kalp kası ve endokrin organlarda demir birikimi ve organ fonksiyon bozukluğu gelişir (42).

Retiküloendotelyal sistemde ömrünü tamamlamış eritrositler makrofajlar tarafından fagosit edilir. Bunun yanında intravasküler hemolizle de eritrositler yıkılabilir. Her iki durumun sonucunda hem demiri ve globulin oluşur. İntravasküler hemolizle oluşan hem demiri haptoglobin ve hemopeksin tarafından yakalanır ve makrofajlara alınır. Makrofaj içindeki hem demiri HO-1 (hem oksijenaz-1) enzimiyle Fe^{2+} 'ye dönüştürülür. Fe^{2+} ya makrofaj içinde ferritin olarak depolanır ya da ferroportin üzerinden dolaşıma verilir. Dolaşıma verilen Fe^{2+} seruloplazmin aracılığıyla oksitlenip Fe^{3+} 'e dönüştürülerek transferrine bağlanır ve dolaşımda demirin çözünür halde bulunması sağlanmış olur (43).



(Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload adlı çalışmadan alınmıştır)

Şekil 3. Demir Döngüsü (44).

Hepsidin

Vücutta demirin eksikliği de fazlalığı da hastalık oluşturur. Demir metabolizması sıkı kontrol altında tutularak hem vücudun ihtiyacı olan bu elementin tedariği sağlanmalı hem de fazlasının emilimi kontrol altına alınarak doku ve organlarda birikimi engellenmelidir. Bu durum demirin barsaklarda emilimi ve makrofajlarda salıverilmesi ile kontrol altında tutulur. Dokular demir ihtiyaçlarını hücresel düzeyde otonomik olarak kontrol ederler. Hücre ölümü olduğunda dolaşıma salınan demir makrofajlar tarafından alınarak kontrollü bir şekilde ihtiyaç doğrultusunda serbest bırakılır.

Makrofajların dışında organizmanın demir ihtiyacını destekleyen özelleşmiş hücreler vardır. Bunlar; enterositler, hepatositler, plasental sinsityotrofoblastlar, kan beyin bariyerini oluşturan endotel hücreleri ve eritroid seri hücreleridir (45). Demirin bu dokulardan özellikle enterosit ve makrofajlardan salınması sistemik demir metabolizmasının en önemli aşamasıdır. Bu dokulardan demirin mobilizasyonu hepsidin tarafından kontrol edilir. Hepsidin karaciğerde sentezlenen peptit bir hormondur. 19. Kromozomdaki HAMP geni tarafından kodlanır. Bilinen tek hepsidin reseptörü olan ferroportin çoğu hücrede düşük konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen, demir metabolizmasında majör görevleri olan duodenal enterositler ve dalak makrofajlarında çok yüksek konsantrasyonlarda, hepatositlerde ise orta yoğunlukta bulunur. Hepsidin ferroportine bağlanarak bu reseptörün endositozla hücre içine alınmasına ve lizozomlarda yıkılmasına neden olur. Sonucunda enterositlerde, makrofajlarda ve hepatositlerde hücresel düzeyde ferroportin azalır ve bu hücrelerdeki demirin hücre dışına çıkışı engellenmiş olur (40).

Hepsidin demir dengesindeki rolünün yanında enflamasyonda artış gösteren bir akut faz reaktanı olduğu bilinmektedir (46).

2.1.17. Anemi ve hipoksi ile hepsidin sentezinin düzenlenmesi

Demir eksikliğine veya hemolize bağlı oluşan anemi durumlarında hepsidin sentezi azalır. Hepsidin üretiminin baskılanması demir emilimindeki ve makrofajlarda demirin salınımı üzerindeki kontrolü ortadan kaldırarak eritropoez için kullanılmasını sağlamaktadır. Farelerde kanama veya hemolize bağlı oluşan anemi durumlarında eritropoetik aktivite artışıyla ilişkili hepsidin sentezinin baskılandığı görülmüştür (47). Hipoksi durumlarında da hepsidin sentezi azalmaktadır. Hipoksi ilişkili faktör (HIF) hepsidin sentezini azaltır. Hipoksi sonucu artan eritropoetin sekresyonun da hepsidin üretimini azalttığı bilinmektedir (48).

2.1.18. İnflamasyonla hepsidin sentezinin düzenlenmesi

Flemming ve ark. (53) demir homeostazisinde hepsidin molekülünün etkisini, enfeksiyonlara ve inflamatuvar süreçlere sekonder üretilen hepsidin inflamatuvar süreçlerde görülen anemide etkili olduğunu ileri sürerek göstermişlerdir. İnflamasyon varlığında IL-6 sekresyonu artar. IL-6'nın reseptörüne bağlanması sonucu IL-6 ligand-reseptör kompleksi Janus kinaz (JAK) aktive olur (49). Bu aktivasyon STAT

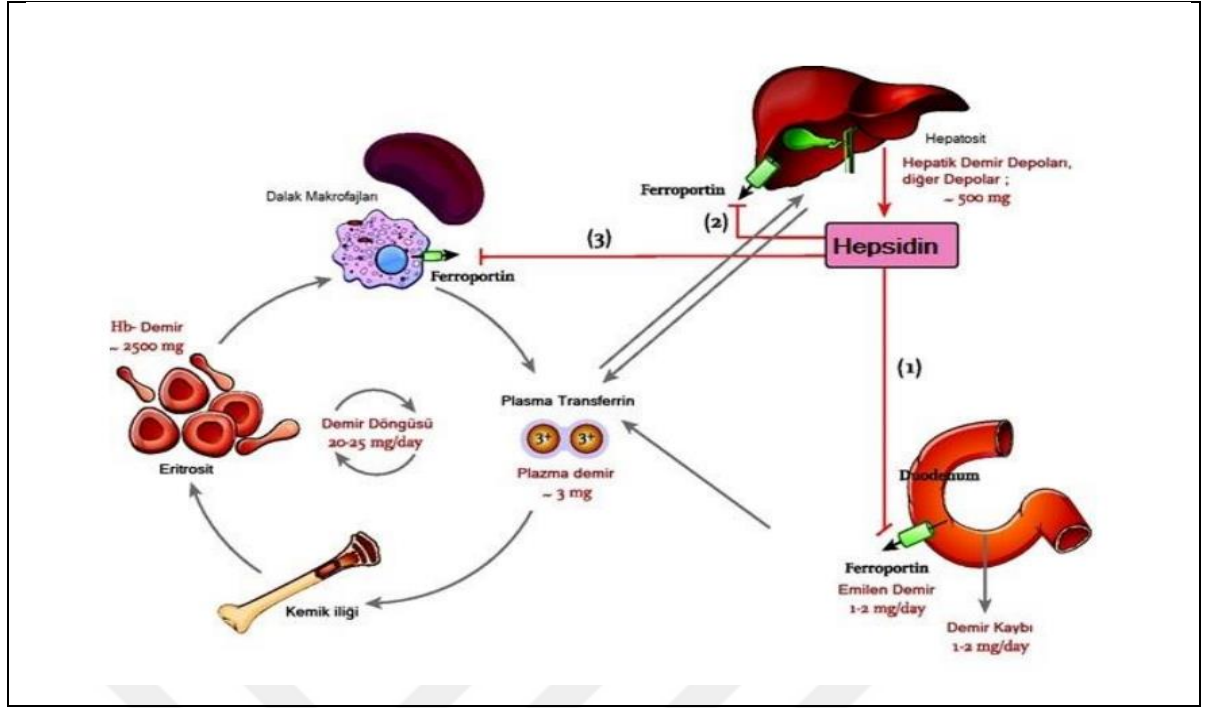
proteinlerini fosforile ederek HAMP geninde transkripsiyon oluşturur ve hepsidinin sentezini artırır (50). Gönüllüler üzerinde yapılmış bir çalışmada; IL-6 verilen kişilerde iki saat içinde üriner hepsidin atılımının arttığı gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında IL-6'ya ek olarak IL-1 ve transforming growth faktör betanın da (TGF- β) hepsidinin sentezini artıran inflamatuvar sitokinler olduğu görülmüştür. Bu sitokinlerin insanlar üzerinde hepsidin sekresyonuna ne kadar etki ettiği ile ilgili yeterli veri yoktur (51). Artmış hepsidin düzeyleri demirin dolaşımında azalmasına sebep olur. Enfeksiyöz ajanların üremesi ve yaşamsal faaliyetlerini devam ettirebilmesi için gereken demir konsantrasyonu hepsidinin anti inflamatuvar etkisi sonucu düşük tutulmuş olur. Bu durum hepsidinin anti inflamatuvar etkisini gösteren ve vücudun enfeksiyonlara karşı geliştirdiği konak savunmalarından biridir (52).

Kronik hastalık anemisi akut/kronik enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı ve maligniteler gibi durumlarda oluşabilir. Kronik hastalık anemisinde plazma demiri azalır, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri artarken retiküloendotelyal sistem makrofajlarında demirin birikimi görülür (53). İnflamasyonda üretilen IL-6 ve onun indüklediği hepsidin sentezi sonrasında demir metabolizmasının bozulması kronik hastalık anemisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik hastalık anemisinde ayrıca idrarda hepsidinin atılım hızının arttığı da gösterilmiştir (54).

2.11.19. Demir metabolizma ile hepsidin ilişkisi

Hepsidin sentezi; serum demirinin, transferrin satürasyonunun ve hepatositlerdeki demir depolarının artması ile artar. Eritroid öncüllerinin artan demir talebi ile azalır (55). Artan hepsidinin duodenumlardaki enterositlerden demirin Emilimini ve makrofajlardan demirin salınımını azalttığı bilinmektedir (56). Aksine serum demiri, transferrin satürasyonu ve demir depoları azaldığında hepsidin sentezi inhibe olur sonucunda enterositlerden demirin Emilimi ve makrofajlardan demirin salınımı artar.

Hepsidinin olmadığı durumlarda ferroportin yoğunluğu artar. Bu durum besinlerle aldığımız demirin enterositlerden dolaşıma aktarılmasını artırır. Dolaşımdaki artmış demir öncelikle karaciğer, kalp ve endokrin bezlerde birikir. Uzun dönemde bu organlarda yetmezliğe sebep olur (57). Şekil 4'te demir döngüsü ve hepsidinin rolü gösterilmiştir (58).



(Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling adlı çalışmadan alınmıştır)

Şekil 4. Demir Döngüsünde Hepsidin Rolü

Beta talasemi ve konjenital diseritropoetik anemi gibi hastalıklarda fazla demir birikmesine karşın idrarda ve serumda hepsidin seviyeleri düşüktür. Bunun sebebi anemi ve artmış eritropoezin hepsidin sentezini baskılama etkisinin, demir yükünün hepsidini artırıcı etkisine göre konusunda daha etkili olmasındandır. Bundan dolayı bu hastalıklarda hepsidin sentezi azalmaktadır. Azalan hepsidin sonucunda demir emilimi artmakta, demirin vücutta dağılımı bozulmakta ve birikmesine sebep olmaktadır (59).

Hepsidin sentezi, demir deposu durumuna, eritropoeze, inflamasyona ve zorunlu sinyal yolağına göre 4 farklı mekanizmayla oluşur. Bu mekanizmaların tümü demir dengesini korumak için yeterli miktarda hepsidin üretmeyi amaçlamaktadır (60). Hepsidin sürekli sentezi demir eksikliği anemisine neden olurken, eksikliği ise karaciğer, kalp ve bazı endokrinolojik organlarda demirin birikmesine yol açar (61).

Tablo 7. Demir Metabolizması Bozuklukları ve Hepsidin İlişkisi (51).

HASTALIK	BOZUKLUK	HEPSİDİN	DEMİR EMİLİMİ	MAKROFAJ DEMİRİ	PLAZMA DEMİRİ	FERRİTİN
Demir eksikliği anemisi	-	Azalmış	Artmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış
İnflamasyon anemisi	Artmış IL-6 ve diğer sitokinler	Artmış	Azalmış	Artmış	Azalmış	Azalmış
Demir birikimi ile olan diğer anemiler	Artmış eritropoetik düzenleyici	Sık transfüzyon yapılmadıkça azalmış	Artmış	Artmış (hemoliz nedeniyle)	Artmış	Artmış
Hereditör Hemokromatozis	Hepsidin geni Hepsidin düzenleyicileri	Çok düşük Azalmış veya yok	Artmış	Artmış	Artmış	Artmış

Kronik hastalığa sahip kişilerin demir eksikliğini tanımlamak amacıyla farklı biyokimyasal parametreler kullanılabilir. Transferrin saturasyonu, ferritin ve çinko protoporfirin bunlardan bazılarıdır. Her parametrenin avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır (62). Kronik hastalığa bağlı gelişen anemide hepsidin seviyeleri artmış görülürken, demir eksikliğinde bağlı gelişen anemilerde hepsidin düzeyleri azalmış görülür (63). Bu durum hepsidin düzeylerinin; romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı veya böbrek yetmezliğinin son dönemi gibi durumlarda demir eksikliğini tanımda değerli olabileceğini düşündürmektedir (60). Hepsidin, hereditör hemokromatozis hastalığının taranması, seyri ve takibinde faydalı olabilir (64). Talasemi hastalarında hepsidin/ferritin oranı ile demir yükünün tespit edilmesi kullanılabilecek non-invaziv yöntem olarak düşünülebilir. Kronik hastalığa bağlı anemi olanlara yapılan eritropoetin ve demir desteğinin etkili olup olmadığının tespiti amacıyla da hepsidin kullanılabilir (60).

2.1.20. Diyanette hepsidin

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda demirin artışı pankreas beta hücrelerindeki stresi artırmakta ve insülinin sekresyonunu azaltmaktadır (65). Aşırı demir yükü ile periferik insülin direnci arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalarda da gösterilmiştir (66). Akut faz reaktanı olan ferritinin tüm enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda yükseldiği bilinmektedir. Karaciğer hücre kültüründe proinflamatuvar sitokinlerden olan

TNF- α , IL-1 ve IL-6 ile ferritin ekspresyonunun artışına neden olduğu görülmüştür (67). Proinflamatuvar sitokinler JAK-STAT yolağı üzerinden HAMP geninin ekspresyonunu uyarır ve hepsidin sentezi artar. T1DM kronik düşük dereceli inflamasyonla karakterize bir hastalık olduğu bilindiğinden dolayı bu hastalıkta hepsidin düzeyleri yükselmesi beklenen bir durumdur.

Bu çalışmada; demir metabolizmasının direk göstergesi olan serum hepsidin düzeyleri T1DM'li hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde incelenerek bu sorulara yanıt bulunmaya çalışıldı.



3. MATERYAL VE METOD

a. Etik Kurul Onayı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 29.12.2021 tarih ve 03 karar numaralı etik kurulu onayı alındı.

b. Çalışmaya Dahil Edilme, Dışlama Kriterleri

Çalışmaya, KSÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra başlandı. Çalışmamız prospektif olarak tasarlandı. Tüm ailelere çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı.

Çalışmaya, KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji bölümünde 1 Şubat 2022 ile 1 Şubat 2024 tarihleri arasında takip edilen toplam 60 T1DM hastası dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu olarak yine aynı tarihler arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran herhangi bir kronik hastalığı olmayan vaka grubuyla benzer yaş ve cinsiyette olan 30 hasta alındı.

Son 4 haftada enfeksiyon geçirmiş olanlar, hemoglobinopatisi olanlar, konjenital malformasyonu olanlar, onkolojik hastalığa sahip olanlar, son 6 haftada demir tedavisi almış olanlar, son 6 ayda eritrosit süspansiyonu replasmanı almış olanlar, araştırmaya katılmayı kabul etmeyenler ve yazılı onam vermeyenler çalışma dışında tutuldu.

Hasta grubu ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes)'a göre T1DM'li hastalarda glisemik kontrol için en değerli gösterge olan HbA1c değerinin $\leq 7,5$ olan iyi metabolik grup 30 hasta ve HbA1c değeri $> 7,5$ olanlar kötü metabolik grup 30 hasta olacak şekilde ayrıldı (34). Kontrol grubu sağlıklı 30 hasta olarak planlandı.

Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi demografik verileri ile hemoglobin, hematokrit, kırmızı kan hücresi sayısı, ortalama eritrosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği, retikülosit, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin, ferritin, vitamin B12 düzeyi, folik asit, 25 hidroksi vitamin D, hemoglobin A1c, açlık kan şekeri, hepsidin konsantrasyonu, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı düzeyleri tetkik edildi. Transferrin saturasyonu hesaplandı ve bütün veriler kayıt altına alındı.

c. Ölçümler

Çalışmaya katılanların boy ve kilo ölçümleri, klinik muayene sırasında aynı doktor tarafından hassas bir tartı ve metre kullanılarak yapıldı. Ardından kiloları boylarının metre cinsinden karesine bölünerek vücut kütle indeksleri hesaplandı ve kaydedildi.

ç. Örneklerin alınması

Hastaların ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri için en az 8 saatlik açlık sonrasında 3 tane biyokimya tüpüne 2'şer cc kan ve 2 tane EDTA'lı tüpe 2'şer cc kan alındı. Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve ayrılan serum ependorflara konarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında -80°C'de saklandı.

d. Reaktif Kitler, Kullanıldığı Metotlar ve Cihazlar

Demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, açlık kan şekeri düzeyi; Roche Hitachi cobas c702 marka tam otomatik biyokimya oto analizatör ile ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri; elektrokemilüminesans yöntemi ile cobas 602 marka cihaz ile transferrin düzeyi; nefolometrik yöntemi ile BN-II marka cihaz ile CRP nefolometrik yöntemi ile BN-II marka cihaz ile hemogram ve retikülosit değeri; Sysmex XN-3000 marka tam otomatik kan sayım cihazı ile 25 hidroksi-vitamin D düzeyi; HPLC yöntemi ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); fotometrik yöntem ile Vision-c marka cihaz ile çalışıldı.

Hepsidin düzeyi ölçümleri; elisa mikropate okuyucu Biotek 800 marka cihaz ile tespit aralığı 62.5 ila 4000 pg/mL olan elisa yöntemi kullanılarak yapıldı. Hepsidinin değerlendirilmesi için Uscn Hepsidin hormon ELISA (E91979Hu) (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Hepsidin) kiti kullanıldı.

e. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler

Verilerin değerlendirilmesinde “SPSS 17.0 for Windows” istatistik paket programı kullanıldı. Varyans homojenliği ve değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu sırasıyla Levene testi ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılması ve varyanslarının homojen olması halinde, sonuçların istatistik analizi için, bağımsız gruplar (hasta-kontrol grupları) karşılaştırılırken “Student T Testi”, aksi halde “Mann-Whitney U Testi” kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (n (%)) olarak gösterildi. Verilerin normal dağılması ve varyanslarının homojen olması halinde, sonuçların istatistik analizi

için, bağımsız gruplar karşılaştırılırken “One Way Anova Testi” ve ikişerli karşılaştırmalar için Tukey Testi kullanıldı. Test sonuçları $P<0,05$ ise anlamlı kabul edildi. Verilerin normal dağılmaması ve varyanslarının homojen olmaması halinde, sonuçların istatistik analizi için “Kruskal Wallis Testi” kullanıldı ve ikişerli karşılaştırmalar için Mann-Whitney U Testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık değerlendirildi. İkişerli karşılaştırmalarda test sonuçları $P<0,017$ ise anlamlı kabul edildi. Kategorik verilerin analizinde “Ki-Kare Testi” kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki parametrik test varsayımlarını karşılayan veriler için Pearson Korelasyon Katsayısı ile, sağlamayan veriler için Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirildi. Hasta grubunun kontrol grubundan ayırıcı tanısı için HbA1c ve Hepsidin ölçüm değerlerinin ROC (Receiver-operator curves) eğrisi yapılarak cut-off (kesme) değeri tahmin edilecek, duyarlılık ve özgüllük değerleri bulundu.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 90 çocuk; 60 T1DM hasta ve 30 sağlıklı çocuk olarak iki grupta incelendiğinde; hasta grupta 28 kız (%46,7) ve 32 erkek (%53,3), sağlıklı grupta ise 21 kız (%70) ve 9 erkek (%30) bulunmaktadır. Cinsiyet bakımından gruplar arasında kız cinsiyet açısından anlamlı fark görülmüştür (**p=0,036**) (Tablo 8). Çalışmaya katılan tüm çocukların yaşları 8-15 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş $11,61\pm3,56$ olarak hesaplanmıştır. Hasta grubun yaş ortalaması $11,37\pm3,89$ olarak, sağlıklı grubun yaş ortalaması ise $12,10\pm3,07$ olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,481$) (Tablo 8).

Hasta grubun boyları ölçülüp ortalaması alındığında $143,75\pm21,98$ cm, sağlıklı grubun ise $148,53\pm16,52$ cm olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasında boy açısından istatistiksel açıdan anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0,296$) (Tablo 8). Her iki grup kilo açısından incelendiğinde hasta grubun vücut ağırlığı ortalaması $41,56\pm18,01$ kg, sağlıklı grubun ise $43,95\pm14,79$ kg olarak ölçülmüş ve hesaplanmıştır. Her iki grup arasında vücut ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,532$) (Tablo 8). Her iki grubun VKİ'leri hesaplandığında ise hasta grup ortalaması $18,86\pm3,88$ kg/m², sağlık grup ise $19,37\pm3,17$ kg/m² görülmüştür. Her iki grup arasında VKİ'leri açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,538$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=60)	Kontrol (n=30)	p
Cinsiyet n (%)			0,036
Kız	28 (46,7)	21 (70,0)	
Erkek	32 (53,3)	9 (30,0)	
Yaş (yıl)	$11,37\pm3,89$	$12,10\pm3,07$	0,481
Boy (cm)	$143,75\pm21,98$	$148,53\pm16,52$	0,296
Kilo (kg)	$41,56\pm18,01$	$43,95\pm14,79$	0,532
VKİ (kg/m ²)	$18,86\pm3,88$	$19,37\pm3,17$	0,538

VKİ: Vücut kitle indeksi (kg/m²)

Çalışmaya dahil edilen 90 çocuk; T1DM hastalığı özelinde HbA1c değeri $>7,5$ olan kötü metabolik durumda 30 hasta, HbA1c düzeyi $\leq 7,5$ olan iyi metabolik durumda 30 hasta ve sağlıklı kontrol grubu 30 hasta olacak şekilde 3 grupta incelendiğinde;

Kötü metabolik durumdaki 30 hastanın 12'si kız (%40) 18'i erkek (%60) hasta, iyi metabolik durumdaki 30 hastanın 16'sı kız (%53,30) 14'ü erkek (%46,70) hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki 30 hastanın ise 21 kız (%70) ve 9 erkek (%30) çocukta oluşmaktadır. Gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0,065$) (Tablo 9). Çalışmaya katılan tüm çocukların yaşları 8-15 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş 11,61 yıl olarak hesaplanmıştır. Kötü metabolik durumdaki hastaların yaş ortalaması $11,63 \pm 3,89$ yıl, iyi metabolik gruptaki hastaların yaş ortalaması $11,10 \pm 3,93$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $12,10 \pm 3,07$ yıl olarak görülmüş olup hasta gruplar ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel açıdan anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0,571$) (Tablo 9). Kötü metabolik kontrol grubundaki hastaların boylarının ortalaması $145,30 \pm 22,40$ cm, iyi metabolik kontrol grubundaki hastaların boy ortalaması $142,20 \pm 21,82$ cm, kontrol grubunun boy ortalaması ise $148,53 \pm 16,52$ cm ölçülmüş olup gruplar arasında boylar bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,489$) (Tablo 9). Vücut ağırlıkları açısından kötü metabolik gruptaki hastaların ortalaması $42,78 \pm 19,65$ kg, iyi metabolik kontrol grubundaki hastaların ortalaması $40,34 \pm 16,45$ kg, kontrol grubundakilerin ortalaması ise $43,95 \pm 14,79$ kg olarak ölçülmüş ve hesaplanmıştır. Gruplar arasında vücut ağırlıkları bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,707$) (Tablo 9). Vücut kitle indeksleri hesaplandığında ise kötü metabolik gruptaki hastaların ortalaması $18,89 \pm 4,26$ kg/m², iyi metabolik gruptaki hastaların ortalaması $18,83 \pm 3,55$ kg/m², kontrol grubundakileri ortalaması ise $19,37 \pm 3,17$ kg/m² olarak bulunmuştur. Gruplar arasında VKİ'leri açısından istatistiksel açıdan anlamlı farka da rastlanmamıştır ($p=0,827$) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kötü metabolik (n=30)	İyi metabolik (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Cinsiyet n (%)				0,065*
Kız	12 (40,00)	16 (53,30)	21 (70,00)	
Erkek	18 (60,00)	14 (46,70)	9 (30,00)	
Yaş (yıl)	11,63±3,89	11,10±3,93	12,10±3,07	0,571
Boy (cm)	145,30±22,40	142,20±21,82	148,53±16,52	0,489
Kilo (kg)	42,78±19,65	40,34±16,45	43,95±14,79	0,707
VKİ (kg/m ²)	18,89±4,26	18,83±3,55	19,37±3,17	0,827

*Ki kare analizi

4.2. Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri hasta ve kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde;

Hasta grubu ile sağlıklı grup arasında HGB, HCT, RBC, MCV, RDW-CV, retikülosit, demir, ferritin, vitamin B12, CRP, sedimentasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p değerleri sırasıyla p=0,689, p=0,575, p=0,291, p=0,894, p=0,292, p=0,100, p=0,107, p=0,109, p=0,383, p=0,051, p=0,407) (Tablo 10).

Bunun yanında her iki grup arasında serum demir bağlama kapasitesi, transferrin, transferrin saturasyonu, folik asit, D vitamini, HbA1c, glukoz ve hepsidin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmıştır (p değerleri sırasıyla **p<0,001, p=0,002, p=0,021, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,043**) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=60)	Kontrol (n=30)	p
HGB (gr/dl)	14,02±1,57	13,89±1,08	0,689*
HCT (%)	41,78±4,30	41,01±2,73	0,575**
RBC (x10 ⁶ /uL)	5,16±0,47	5,06±0,33	0,291*
MCV (fL)	81,33±5,72	81,17±4,07	0,894*
RDW-CV (%)	13,33±1,14	13,46±0,88	0,292**
Retikülosit (%)	1,18±0,40	1,04±0,32	0,100*
Demir (mg/dl)	83,32±38,00	69,52±28,84	0,107**
SDBK (mg/dl)	257,31±65,47	311,93±70,37	P<0,001*
Transferrin (gr/L)	2,82±0,50	2,48±0,31	0,002**
T. Satürasyonu (%)	40,11±31,30	25,04±15,73	0,021**
Ferritin (ng/ml)	43,62±37,05	28,63±18,08	0,109**
Vit. B12 (ng/ml)	522,05±231,47	459,63±138,36	0,383**
Folik Asit (ng/ml)	10,45±3,94	7,40±2,50	P<0,001**
D Vit. (ng/ml)	17,53±9,94	6,27±3,60	P<0,001**
HbA1c (%)	8,54±2,42	5,26±0,38	P<0,001**
Glukoz (mg/dl)	193,50±110,20	90,47±8,80	P<0,001**
CRP (mg/L)	3,54±1,55	3,00±0,00	0,051**
Sedim. (mm/saat)	7,00±6,79	7,50±5,22	0,407**
Hepsidin (pg/ml)	490,43±106,51	431,94±124,05	0,043**

* Student T Testi ** Mann Whitney U testi HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit, RBC: kırmızı kan hücre sayısı, RDW-CV: kırmızı kan hücre dağılım yüzdesi, T. satürasyonu: transferrin satürasyonu, MCV: ortalama eritrosit hacmi, SDBK: serum demir bağlama kapasitesi Sedim.: sedimentasyon hızı

Çalışmaya dahil edilen 90 çocuk; T1DM hastalığı özelinde HbA1c değeri >%7,5 olan kötü metabolik durumda 30 hasta, HbA1c düzeyi ≤%7,5 olan iyi metabolik durumda 30 hasta ve sağlıklı kontrol grubu 30 hasta olacak şekilde 3 grupta incelendiğinde;

Kötü metabolik, iyi metabolik ve kontrol grubu laboratuvar analizlerinde HGB, HCT, RBC, MCV, RDW-CV, retikülosit, demir, transferrin satürasyonu, vitamin B12, CRP, sedimentasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır (p değerleri sırasıyla p=0,923, p=0,854, p=0,159, p=0,410, p=0,497, p=0,245, p=0,214, p=0,067, p=0,674, p=0,163, p=0,795) (Tablo 11).

Bunun yanında her üç grup arasında serum demir bağlama kapasitesi, transferrin, ferritin, folik asit, D vitamini, HbA1c, glukoz ve hepsidin düzeyleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p değerleri sırasıyla **p=0,002**, **p<0,001**, **p=0,010**, **p<0,001**, **p<0,001**, **p<0,001**, **p<0,001**, **p=0,028**) (Tablo 11).

Tablo 11. Laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Kötü metabolik (n=30)	İyi metabolik (n=30)	Kontrol (n=30)	p
HGB (gr/dl)	14,03±1,71	14,02±1,45	13,89±1,08	0,923**
HCT (%)	41,82±4,90	41,73±3,68	41,01±2,73	0,854*
RBC (x10 ⁶ /uL)	5,07±0,55	5,25±0,36	5,06±0,33	0,159**
MCV (fL)	82,49±5,30	80,16±6,10	81,17±4,07	0,410*
RDW-CV (%)	13,23±1,10	13,44±1,26	13,46±0,88	0,497*
Retikülosit (%)	1,16±0,46	1,19±0,35	1,04±0,32	0,245**
Demir (mg/dl)	87,14±41,71	79,50±34,17	69,52±28,84	0,214*
SDBK (mg/dl)	250,90±67,95 ^a	263,73±63,39 ^a	311,93±70,37	0,002**
Transferrin (gr/L)	2,95±0,51 ^a	2,69±0,46	2,48±0,31	P<0,001**
T. Satürasyonu (%)	40,99±31,29	39,21±31,81	25,04±15,73	0,067*
Ferritin (ng/ml)	52,10±36,53 ^{a,b}	35,13±36,18	28,63±18,08	0,010*
Vit. B12 (ng/ml)	515,80±190,76	528,30±269,31	459,63±138,36	0,674*
Folik Asit (ng/ml)	11,38±4,31 ^a	9,48±3,33 ^a	7,40±2,50	P<0,001*
D Vit. (ng/ml)	18,90±11,07 ^a	16,10±8,57 ^a	6,27±3,60	P<0,001*
HbA1c (%)	10,21±2,44 ^{a,b}	6,88±0,45 ^a	5,26±0,38	P<0,001*
Glukoz (mg/dl)	242,53±130,08 ^{a,b}	144,47±53,03 ^a	90,47±8,80	P<0,001**
CRP (mg/L)	3,50±1,53	3,59±1,60	3,00±0,00	0,163**
Sedim. (mm/saat)	7,47±6,92	6,50±6,74	7,50±5,22	0,795**
Hepsidin (pg/ml)	519,52±114,58 ^a	461,33±90,55	431,94±124,05	0,028*

*Kruskal Wallis analizi, ** One Way Anova Testi uygulanmıştır. ^a: kontrol grubu ile arasında anlamlı fark var. ^b: iyi metabolik grup ile arasında anlamlı fark var. HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit, RBC: kırmızı kan hücre sayısı, RDW-CV: kırmızı kan hücre dağılım yüzdesi, T. satürasyonu: transferrin satürasyonu, MCV: ortalama eritrosit hacmi, SDBK: serum demir bağlama kapasitesi Sedim.: sedimentasyon hızı

Anlamlı fark görülen laboratuvar sonuçları gruplar özelinde karşılaştırıldığında;

İyi metabolik hasta grubu ve kötü metabolik hasta grubunun serum demir bağlama kapasitesi ortalamalarının kontrol grubu ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüştür (p değerleri sırasıyla **p=0,018** ve **p=0,002**). Transferrin değerleri ortalaması kötü metabolik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (**p<0,001**).

Glukoz düzeyleri ortalamaları; kötü metabolik hasta grubunda en yüksek, iyi metabolik hasta grubunda yüksek ve kontrol grubunda normal değerlerde görülmüş olup üç grubun da ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p değerleri sırasıyla iyi metabolik grup ile kötü metabolik grup arasında $p<0,001$, iyi metabolik grup ile kontrol grubu arasında $p=0,031$ ve kötü metabolik grup ile kontrol grubu arasında $p<0,001$).

Kötü metabolik hasta grubunun ferritin düzeyi, iyi metabolik hasta grubu ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş ve aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır (p değerleri sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,009$).

Kötü metabolik hasta grubu ve iyi metabolik hasta grubunun folik asit düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p değerleri sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,014$).

Kötü metabolik hasta grubu ve iyi metabolik hasta grubunun D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek görülmüş olup aralarındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p değerleri sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

Benzer şekilde HbA1c ortalamalarının kötü metabolik, iyi metabolik ve kontrol gruplarının her biri arasında anlamlı farklılık olduğu sonucuna ulaşılmıştır. İyi metabolik grup ile kötü metabolik grup kıyaslandığında kötü metabolik grup lehine $p<0,001$; iyi metabolik grup ile kontrol grubu kıyaslandığında iyi metabolik grup lehine $p<0,001$ ve kötü metabolik grup ile kontrol grubu kıyaslandığında kötü metabolik grup lehine $p<0,001$ olduğu görülmüştür.

Kötü metabolik hasta grubunun hepsidin düzeyi kontrol grubuna göre belirgin yüksek görülmüş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p=0,015$).

4.3. Korelasyon Analizi

Laboratuvar sonuçları arasındaki ilişki araştırıldığında;

Hepsidin düzeyi ile demir düzeyi, transferrin saturasyonu ve HbA1c arasında pozitif ilişki görülmüştür (p değerleri sırasıyla $p=0,012$, $p=0,019$, $p=0,013$) (Tablo 12).

Demir düzeyinin serum demir bağlama kapasitesi ile arasında anlamlı negatif bir ilişki görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 12). Demir düzeyi ile transferrin saturasyonu ve

ferritin ile arasında anlamlı bir pozitif ilişkiye rastlanmıştır (p değerleri sırasıyla **p<0,001, p<0,001**) (Tablo 12).

Serum demir bağlama kapasitesi ile transferrin saturasyonu, HbA1c ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki görülmüştür (p değerleri sırasıyla **p<0,001, p<0,001, p=0,027**) (Tablo 12). Serum demir bağlama kapasitesi ile transferrin düzeyi arasında ise anlamlı pozitif ilişki görülmüştür (**p=0,040**) (Tablo 12).

Bunun yanında transferrin düzeyi ile HbA1c ve glukoz arasında anlamlı pozitif ilişkiye rastlanmıştır (p değerleri sırasıyla **p=0,001, p=0,005**) (Tablo 12).

Ayrıca ferritin düzeyi ile transferrin saturasyonu ve HbA1c arasında anlamlı pozitif ilişki görülmüştür (p değerleri sırasıyla **p<0,001, p=0,007**) (Tablo 12).

Son olarak HbA1c ile glukoz arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir (**p<0,001**) (Tablo 12).

Tablo 12. Korelasyon analizi sonuçları

		Laboratuvar Bulgusu							
		Hepsidin	Demir	SDBK	Trf.	Trf. Sat	Ferritin	HbA1c	Glukoz
Hepsidin	r		0,264	-0,161	0,009	0,248	0,125	0,261	0,162
	p		0,012	0,129	0,931	0,019	0,241	0,013	0,126
Demir	r	0,264		-0,661	-0,041	0,899	0,380	0,095	0,078
	p	0,012		P<0,001	0,703	P<0,001	P<0,001	0,372	0,464
SDBK	r	-0,161	-0,661		0,217	-0,808	-0,525	-0,233	-0,167
	p	0,129	P<0,001		0,040	P<0,001	P<0,001	0,027	0,117
Transferrin	r	0,009	-0,041	0,217		-0,131	-0,039	0,348	0,293
	p	0,931	0,703	0,040		0,218	0,712	0,001	0,005
Transferrin Saturasyonu	r	0,248	0,899	-0,808	-0,131		0,485	0,161	0,111
	p	0,019	P<0,001	P<0,001	0,218		P<0,001	0,130	0,298
Ferritin	r	0,125	0,380	-0,525	-0,039	0,485		0,281	0,081
	p	0,241	P<0,001	P<0,001	0,712	P<0,001		0,007	0,449
HbA1c	r	0,261	0,095	-0,233	0,348	0,161	0,281		0,668
	p	0,013	0,372	0,027	0,001	0,130	0,007		P<0,001
Glukoz	r	0,162	0,078	-0,167	0,293	0,111	0,081	0,668	
	p	0,126	0,464	0,117	0,005	0,298	0,449	P<0,001	

HbA1c: hemoglobin A1c, SDBK: serum demir bağlama kapasitesi

4.4. ROC Analizi

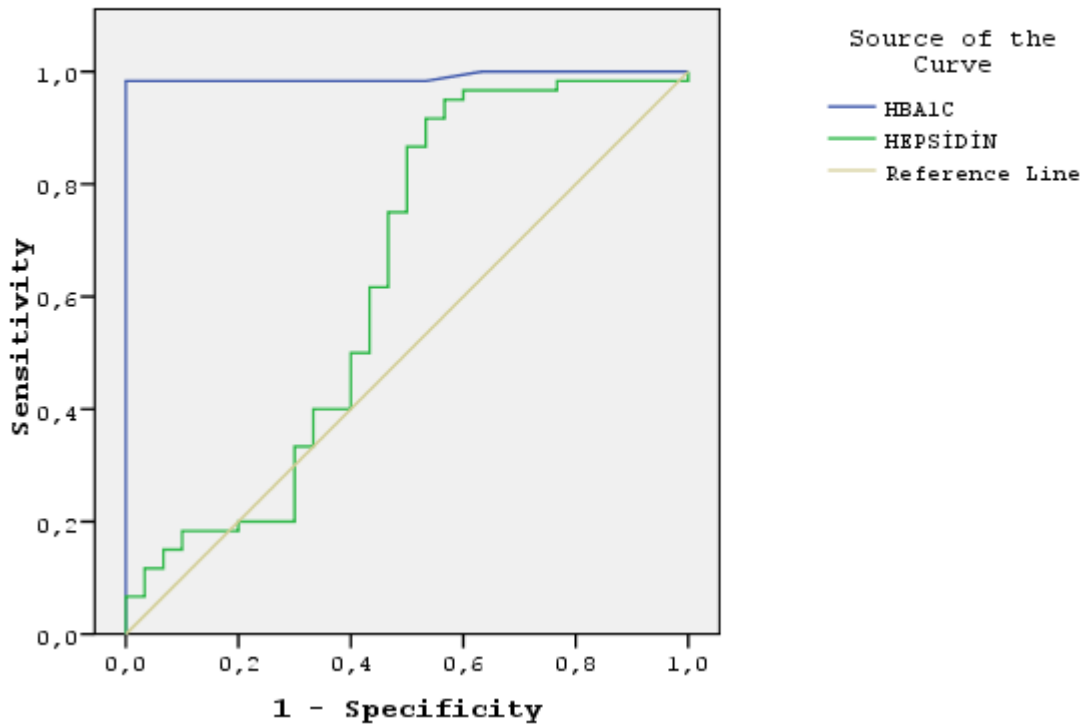
ROC analizlerinde T1DM tanısı koymada; HbA1c'nin % 6,55 eşik değerinde %91,7 duyarlılık, %100 özgüllük (EAA:0,990, $p<0,001$), Hepsidin ise 445,20 eşik değerinde %61,7 duyarlılık, %56 özgüllük (EAA:0,631, $p=0,043$) gösterdiği bulunmuştur (Tablo 13, Şekil 5).

Tablo 13. ROC analizi sonuçları

Parametre	EAA	SE	%95 GA	Eşik değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p
HbA1c	0,990	0,010	0,971-1,010	6,55	91,7	100	<0,001
Hepsidin	0,631	0,071	0,493-0,769	445,20	61,7	56,7	0,043

EAA: Eğri altında kalan alan, GA: güven aralığı, SE: standart hata

ROC Curve



Şekil 5. ROC Analizi

5. TARTIŞMA

Tip 1 Diyabetes mellitus; pankreas beta hücrelerinin T hücre aracılı otoimmün yıkımı sonucu mutlak insülin eksikliği ile oluşan ve sonrasında insülinin hedef dokular üzerindeki etkisini bozarak; açlık ve postprandiyal kan şekerinin yüksekliği ile seyreden, çocukluk çağı ve adölesan dönemde görülen diyabetin %85-90'ını oluşturan çocukluk çağının en sık görülen kronik metabolik ve endokrin hastalığıdır (3).

Hepsidin demir metabolizmasında önemli rol oynayan yakın zamanda keşfedilen düşük molekül ağırlıklı bir karaciğer peptitidir. Demirin normal hücrel fonksiyonun devamı için doğru dengede olması gerekir (68). Literatürde T1DM'li çocukların demir metabolizmasını ve hepsidin düzeylerini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır.

Tip 1 Diyabetes mellitus hastaları yaşamları boyunca birçok komplikasyon riski ile karşı karşıya kalabilmektedirler. Bu komplikasyonlardan birisi de demir metabolizması ile ilgilidir. T1DM hastalarındaki demir metabolizması ne kadar iyi aydınlatılabilirse hastalığın tedavi ve takibinde o kadar fayda sağlayacağını düşünülmektedir (2).

Eventsen ve ark. (74) Wisconsin eyaletinde 1995-2004 yılları arasında 1618 vaka ile yaptığı retrospektif bir çalışmada T1DM'li olguların %52'sinin erkek, %48'inin kız olduğu bildirilmiştir. Çetiner ve ark. (75) 184 T1DM hastası ile yaptıkları demografik veri çalışmasında vakaların %53,5'ini kız %46,7'sini erkek olarak, yaş ortalamasını ise $12,71 \pm 0,31$ yıl olarak hesaplamışlardır. Çalışmamızda T1DM'li grupta 28 kız (%46,7) ve 32 erkek (%53,3) vardır. Ayrıca kız/erkek oranı: 0,875 olarak hesaplanmıştır. Ortalama yaşı $11,37 \pm 3,89$ yıl olarak tespit edilmiştir. Bizim araştırmamızın sonuçları cinsiyet ve yaş dağılımı açısından literatürle benzer olduğunu görülmüştür.

Rusak ve ark. (2) 2018 yılında 94 T1DM'li 127 hasta ile yaptıkları "T1DM çocuklarda anemi belirteçleri" çalışmasında hastaların HbA1c ortalamalarını $7,3 \pm 1,5$ olarak görmüşlerdir. Çetiner ve ark. (75) ise çalışmalarında ortalama Hb1Ac değerini $8,45 \pm 1,78$ olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada ise HbA1c ortalamasının $8,54 \pm 2,41$ olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve ergenlerde D vitamini eksikliği görülme sıklığını %15-90 arasında değişken olarak bulan sınırlı sayıda çalışma vardır (76- 80). Imura ve ark. (81) 182 diyabetli hastanın osteopeni düzeylerini araştırmak için

yaptıkları çalışmada hasta grup ile kontrol grupta D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görmemişlerdir. Ayrıca Tesovnik ve ark. (82) 53 T1DM’li Sloven çocukla yaptığı çalışmada D vitamini düzeyleri ile HbA1c arasında bir ilişkiye rastlamamışlardır. Aksine Mutlu ve ark. (83) 120 T1DM’li hasta ile yaptıkları D vitamini düzeyi araştırmasında %38 hastada D vitamini eksikliği ya da yetmezliği görmüşlerdir. Yaptığımız çalışmada ise D vitamin düzeyi ortalamaları tüm gruplarda laboratuvar alt sınırının altında bulunmuştur. Gruplar arasında D vitamini düzeyleri kıyaslandığında ise hasta grubun lehine anlamlı yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bunun sebebi olarak T1DM hastalarının en geç 3-4 aylık periyotlarda kontrol amaçlı muayene edilmesine ve bu kontrollerde düşük görülen D vitamini düzeylerinin desteklenmiş olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Dinleyici ve ark. (84) 32 T1DM hastası ve 23 kontrol grubu ile 55 hastada yaptıkları T1DM hastalarının plazma homosistein ve folik asit düzeylerinin koroner risk faktörleri ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada folik asit düzeyleri; homosistein düzeyi yüksek olan hasta grupta homosistein düzeyi normal olan kontrol grubuna göre düşük görülmüş. Bunun T1DM hastalarında görülebilen homosistein yüksekliği nedeniyle olduğunu ifade etmişler. Bu durumu vasküler komplikasyon gelişimi açısından anlamlı bulmuşlardır.

Wiltshire ve ark. (85) 78 T1DM’li hasta ile 59 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada T1DM’li çocuk ve yetişkinlerde plazma homosistein düzeylerini düşük, serum folik asit düzeylerini ise yüksek bulmuşlardır. Folik asit yüksekliğini T1DM’li hastaların diyet farklılıklarına bağlamışlardır.

Feng ve ark. (86) ise 15 çalışmanın dahil edildiği homosistein ve T1DM ilişkisini araştırdıkları meta analizde homosistein düzeylerinin diyabetik nöropati veya diyabetik retinopati gelişmiş T1DM hastalarında yükseldiğini, komplikasyon gelişmeyen hastalarda homosistein yüksekliği ve folik asit düşüklüğü beklenmediğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da dahil ettiğimiz tüm hastaların folik asit düzeylerini normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür. Bunun yanında hasta grupta folik asit düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. Bu durumun T1DM hastalarının beslenme farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Serum demir bağlama kapasitesinin negatif akut faz reaktanı olduğu, inflamasyonla plazma seviyelerinin azaldığı yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2, 87, 88). Rusak ve ark. (2) 2018 yılında 94 T1DM’li 127 hasta ile yaptıkları “T1DM çocuklarda anemi belirteçleri” çalışmasında hasta grubun serum demir bağlama

kapasitesini kontrol gruba göre anlamlı düşük olarak bulmuşlardır. Gaweda (87) tarafından yapılan ve kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda anemi parametrelerini araştırdığı çalışmada enflamasyona sekonder oluşan serum demir bağlama kapasitesindeki azalma gösterilmiştir. Buna benzer şekilde yaptığımız çalışmada da benzer şekilde hasta grubunda serum demir bağlama kapasitesi düzeylerini anlamlı düşük olduğu bulunmuştur. Serum demir bağlama kapasitesi ile HbA1c arasında negatif bir ilişki varken hepsidin ile arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bu durumun çalışmamızda kullandığımız inflamasyon parametrelerinin sınırlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi daha hassas inflamasyon göstergeleri ile yapılacak çalışmalarda bu ilişkinin ortaya çıkacağı değerlendirilmektedir.

Gaweda (87) tarafından yapılan kronik böbrek yetmezliği olan çocuklardaki anemi parametreleri üzerindeki çalışmada ve Heyes (89) tarafından yapılan kronik böbrek yetmezlikli çocukların demir metabolizması çalışmasında; kronik inflamasyonda negatif akut faz reaktanı olan serum demir bağlama kapasitesinin azalmasının serum demir durumundan bağımsız olarak transferrin saturasyonlarını yükselttiğini görmüşlerdir. Buna benzer şekilde yaptığımız bu çalışmada da literatüre paralel olarak transferrin saturasyonu düzeylerinin hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Buna ek olarak serum demir bağlama kapasitesi ile transferrin saturasyonu arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Gruplar birbiri arasında değerlendirildiğinde ise kötü metabolik hasta grubu ve iyi metabolik hasta grubunun transferrin saturasyonu ortalama değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bunun sebebinin de inflamasyonda negatif akut faz reaktanı olan serum demir bağlama kapasitesinin azalması olduğu düşünülmektedir.

Kronik inflamatuvar süreçleri inceleyen birçok çalışmada hepsidin seviyelerinde artış gösterilmiştir (90,91). Nemeth ve ark. (68) 2003 yılında yaptıkları çalışmada; transfüzyonla ilişkili aşırı demir yükü, enfeksiyon veya inflamatuvar hastalığa sahip kişilerin idrarlarında hepsidinin atılımının önemli ölçüde arttığını, in vitro IL-6'nın hepsidinin mRNA'sını önemli ölçüde indüklediğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada hepsidin sentezini en çok inflamatuvar sitokinlerin artırdığı ferritin hepsidin sentezini indüklemeye inflamatuvar sitokinler kadar etkili olmadığını göstermişlerdir. Kaya ve ark. (92) 2011 yılında yayınladıkları çalışmada 16 solid tümörlü hasta, 15 inflamatuvar barsak hastası, 14 demir eksikliği anemi hastası ve 18 sağlıklı kontrol grubunu incelediler.

Solid tümörlü ve inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda serum prohepsidin düzeyleri; demir eksikliği anemisi ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca serum prohepsidin düzeyleri ile serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon görmüşler. Ancak bu ilişkinin demir durumunda bağımsız olarak sadece enflamasyon anemisi olanlarda anlamlı fark olarak ortaya çıktığını ifade etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da hasta grup ile kontrol grubu arasındaki hepsidin seviyeleri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuçlar üç grup olarak incelendiğinde kötü metabolik hasta grubu ile kontrol grubu arasında hepsidin düzeyleri açısından anlamlı fark görülmesine rağmen ferritin ile hepsidin arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Hepsidinle ferritin korelasyonunun olmamasını inflamasyon parametrelerimizin kısıtlılığının bir sonucu olduğu değerlendirilmektedir.

Transferrin T1DM hastalığı gibi inflamatuvar süreçlerde yapımı azalan bir negatif akut faz reaktanıdır. T1DM hastalarında transferrin düzeyleri normal bireylerden daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (69). Biz çalışmamızda transferrin düzeylerini hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek gördük. Bu sonuç literatürle çelişki olarak karşımıza çıktı. Hücresel düzeyde demir eksikliğini tayin edebilmek için solubl transferrin reseptör düzeyinin görülmesinin daha doğru sonuçlar vereceğini düşünülmektedir.

Akkermans ve ark. (94) 227 T1DM'li hastayla demir eksikliği prevalansını ve demir durumu ile HbA1c ilişkisini araştırdıkları çalışmada; HbA1c ile ferritin arasında bir ilişkiye rastlamamışlardır. Çalışmalarında demir eksikliğinin ve anemi prevalansının düşük olmasından dolayı demir eksikliği olan ve olmayan hastalar arasında HbA1c seviyelerini tespit etmek için gerekli güce ulaşamamış olmalarına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda HbA1c ile ferritin arasında pozitif bir ilişki tespit edildi. Biz çalışmamızda kronik inflamatuvar bir hastalık olan T1DM hastalarında demir durumunu araştırdığımız için demir eksikliğine sahip hastamız yoktu. Ayrıca demir tedavisi alanları çalışma dışında tutmuştuk. Bu nedenle HbA1c ile ferritin arasında pozitif bir korelasyon çıktığı düşünülmektedir.

Dallalio ve ark. (95) 92 katılımcı ile anemili hastalarda yaptığı çalışmada hepsidin ve ferritin arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Ancak kronik hastalık anemisinde hepsidinin rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu ifade etmişlerdir. Bu durum bize inflamasyonun şiddeti ile hepsidin ekspresyonu arasında korelasyon olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda

bu literatürden farklı olarak hepsidin ile ferritin arasında bir ilişkiye rastlamadık. Bu konuda IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler ve hs-CRP (yüksek hassasiyetli C reaktif protein) gibi daha yüksek hassasiyetli inflamasyon belirteçler ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki laboratuvar verileri serum örneklerinden çalışıldığı için hücresel düzeyde hepsidin seviyesinin çalışılması T1DM gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda inflamasyonun derecesi ve demir dağılımı ile olan ilişkisini daha net ortaya koyacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; T1DM hastalarında kronik inflamatuvar sürece bağlı olarak hepsidin ve ferritin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Hepsidin T1DM hastalığının tanı ve takibine katkıda bulunan umut verici bir belirteç olarak kabul edilebilir.



6. SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda T1DM'li hastalarda ferritin ve hepsidin değerleri yüksek tespit edilmiştir. Serum demir bağlama kapasitesi hasta grupta kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Demir ve transferrin saturasyonu düzeylerinde hasta grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca çalışmamızın sonucunda hepsidinin T1DM hastalığının tanı ve takibine katkıda bulunan umut verici bir belirteç olarak kabul edilebileceği tespit edilmiştir. T1DM hastalığının multifaktöriyel yapısı göz önüne alınırsa bu süreçte hepsidin düzeylerini etkileyen farklı etkenler olabileceği ve daha fazla hastanın katılımıyla IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler ve hs-CRP (yüksek hassasiyetli C reaktif protein) gibi yüksek hassasiyetli inflamasyon belirteçleri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sam AH, Busbridge M, Amin A, Webber L, White D, Franks S, et al. Hepcidin levels in diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med.* 2013; (12):1495-9.
2. Rusak E, Rotarska-Mizera A, Adamczyk P, Mazur B, Polanska J, Chobot A. Markers of Anemia in Children with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2018.
3. Vreugdenhil M, Akkermans MD, van Swelm RPL, Laarakkers CM, Houdijk ECAM, Bakker B et al. Serum hepcidin concentrations in relation to iron status in children with type 1 diabetes. *Pediatr Hematol Oncol.* 2021; 38(2):108-123.
4. Mojiminiyi OA, Marouf R, Abdella NA. Body iron stores in relation to the metabolic syndrome, glycemic control and complications in female patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18(8):559-66.
5. Bařol G, Barutçuoęlu B, Bozdemir AE Demir homeostazının yeni dzenleyicisi hepsidin. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi.* 2007; 5(3), 117-125.
6. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes.* 2018; 19(Suppl 27), 7.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021; 44(Suppl 1):S15-S33.
8. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017; 376(15):1419-1429.
9. Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Lawrence JM. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017;377(3):301.
10. Kandemir N, Aikgz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *Turk J Pediatr.* 1994; 36(3):191-5.

11. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia*. 2001; 44(1):3-15.
12. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000; 23(10):1516-26.
13. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med*. 2017; 34(3):405-410.
14. Kalliora MI, Vazeou A, Delis D, Bozas E, Thymelli I, Bartsocas CS. Seasonal variation of type 1 diabetes mellitus diagnosis in Greek children. *Hormones (Athens)*. 2011; 10(1):67-71.
15. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1553-1578.
16. Rewers M, Norris J, Dabelea D. Epidemiology of type 1 Diabetes Mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2004; 552:219-246.
17. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri*, 2007; 5(1),1-10.
18. Li M, Song LJ, Qin XY. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes. *J Cell Mol Med*. 2014; 18(5):749-58.
19. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(1):25-33.
20. Akerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1998; 14(1):31-67.
21. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016; 387(10035):2340-2348.
22. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care*. 1994; 17(1):13-9.
23. Verbeeten KC, Elks CE, Daneman D, Ong KK. Association between childhood obesity and subsequent Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2011; 28(1):10-8.

24. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2019; 11(9):2185.
25. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. 2013; 310(4):427-8.
26. Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B, Rabi DM. Environmental Risk Factors and Type 1 Diabetes: Past, Present, and Future. *Can J Diabetes*. 2016; 40(6):586-593.
27. Lindell N, Carlsson A, Josefsson A, Samuelsson U. Maternal obesity as a risk factor for early childhood type 1 diabetes: a nationwide, prospective, population-based case-control study. *Diabetologia*, 2018; 130-137.
28. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001; 358(9277):221-9.
29. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19 Suppl 27:155-177.
30. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(7):1761-73.
31. Yalçın S, Yalçın S, Cakin K, Eltan O, Dağışan L. Effects of dietary yeast autolysate (*Saccharomyces cerevisiae*) on performance, egg traits, egg cholesterol content, egg yolk fatty acid composition and humoral immune response of laying hens. *J Sci Food Agric*. 2010; 90(10):1695-1701.
32. Bundak R. Ergenlik çağında diyabet yönetimi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2011; 46:79–81.
33. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19 Suppl 27:115-135.
34. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatr Rev*. 2008; 29(11):374-84.

35. Yılmaz Ö. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisini Önleme Yaklaşımları. Sağlık Ve Spor Bilimleri Dergisi, 2021; 4(2), 42-49.
36. Bulsara MK, Holman CD, Davis EA, Jones TW. The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(10):2293-8.
37. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). Compr Physiol. 2013; 3(3):1309-36.
38. Heath AL, Fairweather-Tait SJ. Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. Best Pract Res Clin Haematol. 2002; 15(2):225-241.
39. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. Int J Mol Sci. 2021; 22(12):6493.
40. Ganz T, Nemeth E. Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2(5)
41. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. Adv Exp Med Biol. 2014; 844:201-225.
42. Rybinska I, Cairo G. Mutual Cross Talk Between Iron Homeostasis and Erythropoiesis. Vitam Horm. 2017; 105:143-160.
43. Korolnek T, Hamza I. Macrophages and iron trafficking at the birth and death of red cells. Blood. 2015; 125(19):2893-7.
44. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell. 2010; 142(1):24-38.
45. Cook JD, Monsen ER. Food iron absorption in human subjects. III. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. Am J Clin Nutr. 1976; 29(8):859-67.
46. Breuer W, Ronson A, Slotki IN, Abramov A, Herskho C, Cabantchik ZI. The assessment of serum nontransferrin-bound iron in chelation therapy and iron supplementation. Blood. 2000; 95(9):2975-82.
47. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. Biochem J. 2011; 434(3):365-81.

48. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol.* 2011; 64(4):287-96.
49. Anderson SA, Nizzi CP, Chang YI, Deck KM, Schmidt PJ, Galy B, et al. The IRP1-HIF-2 α axis coordinates iron and oxygen sensing with erythropoiesis and iron absorption. *Cell Metab.* 2013; 17(2):282-90.
50. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004; 306(5704):2090-3.
51. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood.* 2006; 108(12):3730-5.
52. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest.* 2007; 117(7):1926-1932.
53. Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(15):8160-2.
54. De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(10):3800-5.
55. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004; 113(9):1271-6.
56. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006; 29-507.
57. Collins HL. The role of iron in infections with intracellular bacteria. *Immunol Lett.* 2003; 85(2):193-5.
58. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis.* 1997; 25(4):888-95.

59. Nieken J, Mulder NH, Buter J, Vellenga E, Limburg PC, Piers DA et al. Recombinant human interleukin-6 induces a rapid and reversible anemia in cancer patients. *Blood*. 1995; 86(3):900-5.
60. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood*. 1994; 84(6):1697-702.
61. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol*. 2006; 28(2):75-83.
62. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009; 122(2-3):78-86.
63. Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut*. 2012; 61(6):933-52.
64. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica*. 2006; 91(6):727-732.
65. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008; 93(1):90-7.
66. Rossi E. Hepcidin--the iron regulatory hormone. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26(3):47-9.
67. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002; 48(7):1066-76.
68. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003; 101(7):2461-3.
69. Détiavaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P, et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood*. 2005; 106(2):746-8.
70. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazel MW, Jones DL, Kushner JP, et al. Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology*. 2004; 145(11):5305-12.
71. Dandona P, Hussain MA, Varghese Z, Politis D, Flynn DM, Hoffbrand AV. Insulin resistance and iron overload. *Ann Clin Biochem*. 1983; 20 Pt 2:77-79.
72. You SA, Wang Q. Ferritin in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2005; 357(1):1-16.

73. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001; 33(10):940-959.
74. Evertsen J, Alemzadeh R, Wang X. Increasing incidence of pediatric type 1 diabetes mellitus in Southeastern Wisconsin: relationship with body weight at diagnosis. *PLoS One.* 2009; 4(9):e6873. Published 2009 Sep 3.
75. Çetiner İ, Barsal Çetiner E, Bircan İ. Tip 1 Diyabet Hastalarının Glisemik Kontrolleri, Etkileyen Faktörler ve Tip 1 Diyabet ile Enfeksiyon Sıklığı İlişkisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2022; 16(5):353-61.
76. Greer RM, Rogers MA, Bowling FG, et al. Australian children and adolescents with type 1 diabetes have low vitamin D levels. *Med J Aust.* 2007; 187(1):59-60.
77. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with T1D mellitus. *J Pediatr* 2009; 154:132-134.
78. Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in T1D mellitus and healthy children. *Acta Diabetol* 2009; 46:183-189.
79. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2019; 11(4):794.
80. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Flück CE. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly.* 2010; 140:w13091.
81. Imura H, Seino Y, Ishida H. Osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1985; 31 Suppl:S27-S32.
82. Tesovnik T, Kovac J, Hovnik T, Kotnik P, Battelino T, Trebusak Podkrajsek K. Association of Average Telomere Length with Body-Mass Index and Vitamin D Status in Juvenile Population with Type 1 Diabetes. *Zdr Varst.* 2015; 54(2):74-78.
83. Mutlu A, Mutlu GY, Özsu E, Çizmecioğlu FM, Hatun Ş. Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011; 3(4):179-183.

84. Dinleyici EC, Kirel B, Alatas O, Muslumanoglu H, Kilic Z, Dogruel N. Plasma total homocysteine levels in children with type 1 diabetes: relationship with vitamin status, methylene tetrahydrofolate reductase genotype, disease parameters and coronary risk factors. *J Trop Pediatr*. 2006; 52(4):260-6.
85. Wiltshire E, Thomas DW, Baghurst P, Couper J. Reduced total plasma homocyst(e)ine in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2001; 138(6):888-893.
86. Feng Y, Shan MQ, Bo L, Zhang XY, Hu J. Association of homocysteine with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(8):12529-12538.
87. Gaweda AE. Markers of iron status in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2017; 21 Suppl 1(Suppl 1):S21-S27.
88. Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2018; 10(9):1173.
89. Hayes W. Measurement of iron status in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(4):605-613.
90. Fujita N, Sugimoto R, Takeo M, et al. Hepcidin expression in the liver: relatively low level in patients with chronic hepatitis C. *Mol Med*. 2007; 13(1-2):97-104.
91. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Hepcidin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis. *Am J Hematol*. 2006; 81(11):832-837.
92. Kaya Z, Yildiz E, Gursel T, Albayrak M, Kocak U, Karadeniz C, et al. Serum prohepcidin levels in children with solid tumors, inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr*. 2011; 57(2):120-5.
93. Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discov Today*. 2005; 10(4):267-273.
94. Akkermans MD, Mieke Houdijk ECA, Bakker B, et al. Iron status and its association with HbA1c levels in Dutch children with diabetes mellitus type 1. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(4):603-610.

95. Dallalio G, Fleury T, Means RT. Serum hepcidin in clinical specimens. Br J Haematol. 2003; 122(6):996-1000.



8.TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması	2
Tablo 2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	8
Tablo 3. Açlık Kan Şekeri Seviyelerinin Sınıflandırılması	9
Tablo 4. OGTT Sonrası BGT Sınıflandırması	9
Tablo 5. Bazal ve Bolus İnsülin Türleri	11
Tablo 6. T1DM'nin Komplikasyonları	12
Tablo 7. Demir Metabolizması Bozuklukları ve Hepsidin İlişkisi (56).....	20
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	25
Tablo 9. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 11. Laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 12. Korelasyon analizi sonuçları.....	31
Tablo 13. ROC analizi sonuçları	32

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Hastalığının Seyrinde Eisenbarth Modeli.....	7
Şekil 2. Demirin Emilimi ve Dolaşıma Katılması	15
Şekil 3. Demir Döngüsü	16
Şekil 4. Demir Döngüsünde Hepsidinin Rolü	19
Şekil 5. ROC Analizi	32

