



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP I DİYABETLİ ÇOCUKLARDA İLK BAŞVURU
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Burhan ARAZ
UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2017



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP I DİYABETLİ ÇOCUKLARDA İLK BAŞVURU
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Burhan ARAZ
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Alper AKIN**

DİYARBAKIR – 2017

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Alper AKIN'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı hocam Prof. Dr. Celal Devecioğlu, Pediatrik Endokrinoloji bölümünden hocam Prof. Dr. Kenan Haspolat, Uzm. Dr. Edip Ünal, Uzm. Dr. Ruken Yıldırım ve Anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri ile çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca bölümümüzün hemşire ve personellerine, çalışmalarım boyunca bana destek olan eşim ve çocuklarıma teşekkür ederim.

Dr. Burhan ARAZ
Diyarbakır-2017

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamızın amacı, Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) tanısı alan çocuklarda ilk başvuru bulgularının neler olduğunu belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2013-2016 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrin Polikliniği ve Acil Polikliniği'ne başvuran yeni tip 1 DM tanısı alan 0-18 yaş arasında 142 olgu incelenerek gerçekleştirildi. Retrospektif olarak dosyalardan hastaların sosyodemografik özellikleri, semptom ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışmada toplanan verilerin analizi, SPSS 23 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmada yeralan çocukların 62'si (%43,66) kız ve 80'i (%56,33) erkekti ve tüm çocukların yaş ortalaması $10,10 \pm 1,39$ yıl olarak tespit edildi. Tanı anındaki kan şekeri $425,85 \pm 12,51$ mg/dl, HbA1c $\%13,57 \pm 3,77$ olarak saptandı. Tüm çocukların %18,3'ünün ailelerinde Tip 1 DM öyküsü vardı. Hastaların en çok %12,68'lik oran ile Ocak ayında, daha sonra %11,97'sinin Kasım ayında tanı aldığı saptandı. %83,8 çocukta hem poliüri hem de polidipsi bulunurken, %41,5 çocukta bilinç düzey değişikliği, %6,3'ünde koma, %10,5'inde kilo kaybı olduğu saptanmıştır. Asidozdan çıkma süresi ile yaş, üre, kreatinin ve potasyum değerleri aralarında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi. Çocuklara ait Anti GAD değerlerinin %48'i pozitif iken, İdrar ketonu değerlerinin %82 hastada 3 veya 4 (+) olduğu tespit edildi. Hastaların %76'sında pH değerleri 7,2-7,3 aralığında saptandı.

Sonuç: Tip 1 DM daha çok adolesan dönemde izlenmektedir. Hastalığın en sık başvuru semptomları poliüri ve polidipsi olduğundan toplumun poliüri ve polidipsinin tip 1 DM bulguları olabileceği yönünde eğitilmesi gerekmektedir. HbA1c değerleri yüksek olup, bu durum hastalarımızın çalışma bölgesinin özelliklerinden kaynaklanan nedenler ile geç tanı almaları ile ilişkili olabilir. Asidozdan çıkma süresi ile üre ve kreatinin değerleri arasındaki anlamlı pozitif korelasyon nedeni ile böbrek fonksiyonlarının monitorizasyonu önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Tip 1 Diabetes Mellitus, Semptom

ABSTRACT

Introduction and Purpose: The purpose of this study is to determine the first appeal findings of children who diagnosed with type 1 Diabetes Mellitus (DM).

Materials and Method: This study had been performed according to examination of 142 case, aged 0-18, that were first time diagnosed with DM type 1, who applied to emergency room and child endocrine polyclinic of child health and diseases department of Dicle university medical faculty between 2013-2016. Sociodemographic features, symptoms and laboratory findings of the patients were recorded from their files retrospectively. All of the acquired data were statistically analyzed. SPSS 23 software was used for data analysis.

Findings: 62 of the children used for this research were females (%43.66), whereas 80 of them were males (%56.33) and average age of children were detected as $10,10 \pm 1,39$. The blood sugar level was measured as $425,85 \pm 12,51$ mg/dl, as HbA1c percentage was $\%13,57 \pm 3,77$ at the moment of diagnosis. There was family history of DM type 1 at %18.3 of all children. Patients were diagnosed mostly at January with percentage of %12.68 followed by November with percentage of %11.97. %83.8 percent of the children had both polyuria and polydipsia, while, consciousness level change with %41.5, coma with %6.3 and weight loss with %10.5 were detected from children. A positive relation was detected between acidosis and age, urea, creatinine and potassium level of patients. Urine ketone values were detected 3 or 4+ at the %82 percent of children as %48 of Anti GAD values were positive that belong to the children. The pH values at % 76 percent of the patients were detected between 7,2-7,3.

Results: The type 1 DM were mostly monitored at adolescent period. Since the most appeal symptoms of the disease were polyuria and polydipsia, the society must be educated that the polyuria and polydipsia might be the symptom for type 1 DM. The HbA1c values were elevated and this situation might be associated with the features of the working zones of the patients that will be resulted with late diagnosis. Because of the significant correlation between the time to end acidosis and the values of urea and creatinine, It is crucial to monitor the kidney functions.

Keywords: Children, Type 1 Diabetes Mellitus, Symptom

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	III
TABLolar DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2 Sınıflandırma	4
2.3 Epidemiyoloji.....	8
2.4 Etyopatogenez	10
2.5 Patofizyoloji.....	15
2.5.1 Tip I Diabetes Mellitusun Gelişim Evreleri.....	16
2.6 Tip 1 Diabetes Mellitus'ta Klinik Belirti ve Bulgular	17
2.7 Tanı.....	17
2.8 Tip I Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	18
2.8.1 Tip I diabetes mellitus'un akut komplikasyonları	19
2.8.2 Tip I Diabetes Mellitus'un Subakut Komplikasyonları	22
2.8.3 Tip I Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları	23
2.8.3.1 Diyabetik Nefropati	23
2.8.3.2 Diyabetik Nöropati	25
2.8.3.3 Diyabetik Retinopati	26
2.8.4 Tedavi.....	27
2.8.4.1 İnsülin Tedavisi	29
3 GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1 Araştırmanın Türü	38
3.2 Veri Toplama Araçları.....	38
3.3 Verilerin Analizi	39
4 BULGULAR.....	40
5 TARTIŞMA.....	48
6 SONUÇ.....	53
7 KAYNAKLAR.....	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Otoimmün Olayın Başlamasında Rol Oynayan Mekanizmalar	11
Tablo 2: Tip I DM Komplikasyonları	19
Tablo 3: İnsülinin etki kinetiği	28
Tablo 4: İnsülin tipleri	32
Tablo 5: Hastaların Cinsiyetine Göre Dağılımı	40
Tablo 6: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	40
Tablo 7: Hastaların Ailelerinde Tip 1 Diyabet Öyküsü Bulunma Sıklığı	41
Tablo 8: Hastaların Tanı Aldıkları Aylar ve Mevsimlere Göre Dağılımı	41
Tablo 9: Yaş Gruplarına Göre Çocukların Tanı Aldıkları Aylar ve p değerleri	43
Tablo 10: Semptomlar ve çölyak hastalığı ile bunların görülme sıklığı	45
Tablo 11: Yeni Tanılı Tip 1 Diyabetli Çocuklara Ait Yaş ve Laboratuvar Verileri ve Bu Verilerin Asidozdan Çıkma Süresi İle İlişkisi.....	46
Tablo 12: Yeni Tanılı Tip 1 Diyabetli Çocuklara Ait Anti GAD, İdrar Ketonu ve pH Değerleri	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Çocukların Tanı Aldıkları Aylar	42
Şekil 2: Yaş Gruplarına Göre Çocukların Tanı Aldıkları Aylar	42



KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diabet Birliği
dk.	: Dakika
DKA	: Diabetik ketoasidoz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EEG	: Elektroensefalografi
GADA	: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru
GFH	: Glomerül filtrasyon hızı
H. T.	: Hashimoto Tiroiditi
H.S.P	: Henöçh Schonlein Purpurası
HbA1c	: Glukozillenmiş hemoglobin düzeyi
HLA	: Human lokosit antijen
HM	: Human molekül
IA-2	: İnsülin antikoru – 2
IAA	: İnsülin otoantikoru
IDDM	: İnsüline bağımlı diabetes mellitus
IVGTT	: İntra venöz glukoz tolerans testi
LADA	: Latent autoimmune diabetes in adult
MC	: Mono component
MMA	: Metil malonik asidüri
NMR	: Nöromotor retardasyon
NPH	: Nötral protamin Hagedorn
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PG	: Plazma glukozu
PZİ	: Protamin Zinc İnsülin
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
VEP	: Visual evoked potantial
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1 GİRİŞ

Diabetes mellitus; pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği veya insülin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucu gelişen; hiperglisemi ve glukagon yüksekliği ile karakterize; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olan bir sendromdur. Günümüzde diyabet, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus prevalansı hızla yükselmektedir. 2013 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir [1]. Birçok toplumda tip 1 diyabet sıklığının da arttığı ve bu artışın okul öncesi çağlarda daha belirgin olduğu bildirilmektedir [2]. Beslenme ve yaşam tarzındaki yanlışlıklara bağlı olarak son yıllarda çocuklarda ve gençlerde de tip 1 diyabet prevalansı hızla artmaktadır.

Diyabet tüm dünyada ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı, inme, alt solunum yolu infeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyare ile ilişkili hastalıklar, insan immun eksiklik virüsü/akiz immun eksiklik sendromu (human immune deficiency virüs/acquired immune deficiency syndrome, HIV/AIDS) ve solunum yolu kanserlerinden sonra 8. sırada yer almaktadır [3, 4, 5]. 2013 yılında tüm dünyada 5.1 milyon insanın diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir [1, 6].

Çocuklarda daha çok Tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 DM) görülmektedir. Tip 1 DM, insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insüloopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır [7, 8, 9]. Çocukluk ve adolesan döneminin sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan DM tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur ve insulinin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozuklukla karakterizedir [7,

8]. Hastalığın tanısı, tedavisi ve en az bunlar kadar önemli olan komplikasyonlarının tanımlanması ve önlemlerinin alınması gerekmektedir. Diyabetik ketoasidoz, beyin ödemi ve hipoglisemi Tip 1 DM'nin akut; hiperlipidemi, büyüme geriliği subakut; retinopati, nefropati ve nöropati ise kronik komplikasyonları arasındadır. Tip 1 DM'nin az bilinen ve belirtilen komplikasyonlarından biri de nörokognitif bozukluktur [10]. Kötü glisemik kontrol ve hipoglisemi ise gelişmekte olan beyin üzerine olumsuz etki yapmaktadır [11].

Tip1 DM'li okul çocukları ile yapılan çalışmalar, hastalığın erken yaşta başlaması, daha sonraki çocukluk ve ergenlik döneminde zeka, okul başarısı, görsel-uzaysal yetenek, bellek, motor hız, göz-el koordinasyonu ile dikkatte ve yönetici fonksiyonlarda kötüleşmeye neden olduğunu göstermiştir [11, 12].

Bu çalışma, Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) tanısı alan çocukların demografik özellikleri ve da ilk başvuru bulgularının neler olduğunu belirlemek amacıyla yapılmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi

Diabetes Mellitus kronik hiperglisemi ile karakterize, insülin sekresyon bozukluğu veya insülinin kullanılamamasından kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar dolayısıyla gelişen bir hastalıktır. İnsülinin mutlak eksikliği veya sentez ve sekresyon bozukluğu veya reseptör düzeyinde etkisizliği sonucu oluşur. Uzun dönemde çeşitli makro ve mikro komplikasyonlara yol açar [13]. Diabetes Mellitus'tan klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, pruritus, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir veya tanınabilir [7].

Diyabet çeşitli patolojik süreçlerle ilerler. Bu süreçler; pankreas β hücrelerinde gelişen tahribat sonucu insülin yetmezliği veya birçok karmaşık mekanizmanın tetiklediği insülin direncini içermektedir.

DM'un Tip 1 ve Tip 2 diye iki ana grubu olmasına karşın bunların patogenezinde birçok aydınlatılmamış ve iç içe geçmiş durum olduğundan dolayı, tam olarak tiplendirilemeyen gruplarında vardır. 1997'de "World Health Organization" Dünya Sağlık Örgütü'nden (WHO) adapte edilerek, "American Diabetes Association" Amerikan Diabet Birliği (ADA) tarafından bir sınıflama geliştirilmiştir [14].

Diyabet eski çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. 1862 yılında Alman bilgini Ebers'in Luksor'da bulduğu, eski Mısır uygarlığında ve M.Ö. 1500 yıllarına ait papirüste diyabetten söz edilmektedir. Aynı yıllarda Çin'de Thang Tehong King'in "susuzluk hastalığı" olarak diyabeti tarif ettiği bildirilmektedir. Yunan-Roma dünyasında diyabetten ilk bahseden hekim, Orta Anadolu'da Kapadokya bölgesinde yaşayan Areteus'tur [15]. Areteus hastalığa Diabetes ismini vermiştir. 1860'da Langerhans'ın pankreas adacıklarını, 1875'de Claud-Bernard'ın diyabetin nörohormonal mekanizmasını, 1889'da V.Mering ve Minkowski'nin pankreotektomiyi diyabet oluşumunu ortaya koyarak şeker hastalığının merkez organının tanımlamalarından sonra 1922'de Best ve Banting pankreas ekstresi,

insülin ve hastalığının tedavisine yeni boyutlar getirmişlerdir [16]. Hagedorn, 1936 yılında kristalize insüline bir balık proteini olan “protamin” ilave etmiş ve böylece ilk depo etkili insülinlerden birini bulmuştur. İnsülin preparatlarının uzun süreli kullanımı sonucu gelişen insülin antikorları, 1970’li yıllara kadar diyabet tedavisinde önemli bir sorun oluşturmakta idi. 1973 yılında Novo ve Leo firmaları tarafından Danimarka’da ileri derecede saflaştırılmış ve antikor oluşturmayan “monocomponent rare immunogenium” insülin tipleri geliştirilmiş ve 1980’li yılların ortalarında “recombinant DNA” teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insülinleri (human insülin) üretilmeye başlanmıştır [15].

Diabetes Mellitus kontrol altına alınmadığında hipergliseminin zamanla dokulara, özellikle de sinirlere ve kardiyovasküler sisteme zararlar verdiği bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2013 yılında tüm dünyada en az 382 milyon diyabet hastası bulunduğunu bildirmiştir. Tüm dünyada diyabetin görülme sıklığı hızla artmaktadır ve 2035 yılında yaklaşık 592 milyon kişinin diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir. Diyabet tüm dünyada görülen bir hastalıktır ancak, gelişmiş ülkelerde daha sık (özellikle Tip 2 diyabet) görülmektedir [5].

2.2 Sınıflandırma

Temmuz 1997’de Amerikan Diyabet Cemiyeti 1979’da basılan Ulusal Diyabet Veri Grubunun kriterinin yerini alacak tanı ve sınıflama kriterini yayınlamıştır. Bu kriterler hastalığı anlamamızdaki iyileşme ve bir önceki önerilerdeki genel yanlış anlaşılmanın düzeltilmesi amacıyla 2003 yılında tekrar revize edilmiştir [4].

Tip 1 diyabet 16 yaş altında en sık görülen tip olmasına rağmen, tüm diyabetlilerin yaklaşık %5-10’unu içermektedir. Ancak tip 2 diyabetli erişkin vakaların bir kısmının gerçekte geç ortaya çıkan otoimmün diyabet (late-onset veya latent autoimmune diabetes in adults=LADA) olduğu göz önüne alınırsa tip1 diyabet vakaları tüm diyabet tiplerinin %15-20 sini kapsamaktadır [17]. Tip 1 diyabet otoimmün diyabet immünolojik bozuklukların ortaya çıkışından sonra aylar yıllar süren bir prodromal dönemi takiben klinik olarak ortaya çıkar. İnsülitis halinin başlıca göstergesi adacık hücre antikorları (islet cell autoantibodies, ICA) insülin

otoantikörleri (AIA), protein tirozin fosfataza karşı antikörler IA-2 antikörleri (IA-2A) ve glutamik asit dekarboksilaz antikörleri (GADA)'dır. [17]. Bu grup LADA olarak tanımlanır. Yaş ve çalışılan popülasyona göre değişmekle birlikte tip 2 diyabetli vakaların %10-25'inin bu gruba girdiği belirtilir.

Amerikan Diyabet Birliğinin Diyabet Sınıflandırılması [18]

1. Tip 1 Diabetes Mellitus:

- a. immün nedenli
- b. idiyopatik

2. Tip 2 Diabetes Mellitus: Rölatif insülin eksikliği ile birlikte insülin direncinin baskın olduğu tipten insülin direnci olsun ya da olmasın insülin salınım kusurunun baskın olduğu tipe uzanan bir spektrum gösterir.

3. Gestasyonel Diabetes Mellitus: Bu hastalarda glukoz intoleransının başlangıcı veya ilk tanınması gebeliktedir. Primer tedavi fetal makrosomiye önlemek için glisemik kontrolü sağlamaktır

4. Diğer Spesifik Tipler:

A. Beta Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler.

- a. Kromozom 20, Hepatik Nükleer Faktör (HNF)-4 Alfa (MODY 1)
- b. Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)
- c. Kromozom 12, HNF-1 alfa 13 (MODY 3)
- d. insülin Promotor Faktör - 1 (MODY 4)
- e. Neuro Di (MODY 6)
- f. Karboksil ester lipaz (MODY 7)
- g. Mitokondrial DNA
- h. Mutant insülinler
- i. Hiperproinsülinemi
- j. Diğerleri

B. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler

- a. Tip A insülin Direnci
- b. Leprehaunism

- c. Rabson-Mendenhall Sendromu
- d. Lipoatrofik diyabet
- e. Diğerleri

C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

- a. Pankraetit
- b. Travma / Pankreatektomi
- c. Neoplazi
- d. Kistik Fibrozis
- e. Hemokromatozis
- f. Fibrokalkülöz Pankreatopati
- g. Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- a. Akromegali
- b. Cushing Sendromu
- c. Glucagonoma
- d. Feokromastoma
- e. Hipertiroidizm
- f. Somatostatinoma
- g. Aldosteronoma
- h. Diğerleri

E. İlaç ve Diğer Kimyasallara Bağlı

- a. Vakar
- b. Pentamidin
- c. Nikotinik Asit
- d. Glukokortikoidler
- e. Tiroid hormonu
- f. Diazoksid
- g. Beta adrenerjik agonistler
- h. Tiazidler
- i. Dilantin
- j. Alfa interferon

- k. Protease inhibitörleri (indinavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir)
- l. Atipik antipsikotikler (Klozapine, Alanzapine, Quetiopine, Risperidon)
- m. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

- a. Konjenital Rubella
- b. Sitomegalovirüs
- c. Diğerleri

G. İmmün Aracılıklı Diyabetin Nadir Formları

- a. Stiff-Man Sendromu
- b. Anti insülin antikörleri
- c. Diğerleri

H. Bazen Diyabetle ilişkili Olan Diğer Genetik Bozukluklar

- a. Down Sendromu
- b. Klinefelter Sendromu
- c. Wolfram Sendromu
- d. Friedrich Ataksisi
- e. Huntington Ataksisi
- f. Laurence-Moon-Biedl sendromu
- g. Myotonik Distrofi
- h. Porfiri
- i. Prader Willi Sendromu

5. Diğerleri Prediyabet: Bu bireylerde ya açlık glukoz seviyesi veya glukoz tolerans testi sonuçları normalin üzerindedir. Ancak diyabet için tanısal değildir. (Açlık kan şekeri 100-125, OGTT: 2. saat 140-199) Bu hastalar ileride diyabet geliştirme riski fazla olduğu için sınıflamaya alınmıştır [18].

2.3 Epidemiyoloji

Tip I DM, tüm yaş gruplarında görülebilirken, esas olarak çocukluk çağıının (1-18 yaş) hastalığıdır. Yaşamın ilk 6 ayında nadirdir. Başlangıç yaşı değişken olmakla birlikte, 5-7 yaşında (okul çocukluğu döneminin başlaması ve infeksiyöz ajanlarla temasın daha fazla olmasıyla) ve pubertal dönemde (10-14 yaş) (gonadal steroidlerin, büyüme hormonu ve emosyonel streslerin artmasıyla ilişkili) görülme sıklığı artar [19, 20, 21]. Tip 1 DM'nin ortaya çıkışındaki mevsimsel değişkenlik de uzun yıllardan beri bilinmektedir. Kış aylarında insidansında artış olmaktadır ve bu dönemde sık geçirilen viral infeksiyonların tetik çekici mekanizmada, direkt ve indirekt olarak rol oynayarak buna zemin hazırladığı düşünülmektedir [20, 22, 23, 24].

Görülme sıklığındaki artışın yanı sıra görülme yaşının da giderek 5 yaş altına indiği bildirilmektedir [25, 26]. Beş yaş civarındaki genel prevalansın 1/1430 olduğu saptanırken 16 yaşındaki prevalansın 1/360 olduğu saptanmıştır [7, 27]. Amerika'da, tip 1 DM prevelansının 1.7-2.5/1000 iken insidansının 15-17/100000 arasında olduğu rapor edilmiştir [25, 28]. Avrupa Diyabet Çalışma Grubu'nun (EURODIAB) 1989-94 yılında yaptığı 44 Avrupa ve İsrail ülkesinin katıldığı çok merkezli insidans çalışmasında 15 yaş ve altında görülme insidansı 3.2/100000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada tip 1 DM insidansının yıllık artış hızı %3,4 olarak saptanmıştır. Çin'de ve Venazuela'da insidansı 0.1/100000 iken Sardinia'da 36.8/100000, Finlandiya'da ise 40/100000 olarak saptanmıştır. İsviçre, Norveç, Portekiz, İngiltere, Kanada ve Yeni Zelanda'daki insidansının >20/100000 olduğu bildirilmektedir [25, 29, 30]. Görülme insidansının 10-14 yaş arası daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de 1996'da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2.52/100000 olarak bulunmuştur [27]. Thailand'da, 1984-1985 yılında tip 1 DM insidansı 0.2/100000 iken 10 yıl sonraki insidansının 1.65/100000'e yükseldiği saptanmıştır [31]. İnsidansının bölgeler arasında bu kadar farklılık göstermesinin en önemli nedeni koruyucu HLA-DQ allelerinin toplum içindeki prevalansının farklılık göstermesine ve çevresel faktörlerin etkisine bağlı olduğunu düşündürmüştür [7, 29]. Dünyada, tip 1 DM'nin çocukluk yaş grubundaki artış insidansı %2.4 olarak bildirilmektedir [32]. Tip 1 DM'nin 5 yaş altında görülme insidansının artışı ve bu

artışın 0–4 yaş arasında %4.8-6.3 iken, 10–14 yaş arası %2.1-2.4 olduğu saptanmıştır [26, 33]. Finlandiya’da yıllık insidans artışının %2.4 olduğu bildirilirken, İsviçre ve Norveç’de bu artışın %3.3 olduğu bildirilmektedir [28, 34]. Tip 1 DM insidansı gerek topluluklar arasında, gerekse aynı topluluk içinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi nedeniyle bölgesel farklılıklar göstermektedir [25, 28, 32]. Göçmen popülasyonlar, tip 1 DM gelişiminde çevresel faktörlerin ne kadar önemli olduğunu gösteren iyi bir örnektir. Hawaii’de yaşayan Japon ırkında tip 1 DM görülme sıklığı Japonya’da yaşayanlara göre 5 kat daha yüksek saptanmıştır. Etnik kökenleri Fransa ve İtalya olan Montreal halkında Tip 1 DM görülme sıklığının 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kanada’da yaşayan İsrail kökenli çocuklarda tip 1 DM insidansının İsrail’de yaşayan çocuklara göre 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tip 1 DM insidansının 20. yüzyılda, genetik şifte bağlı olarak kuzey Amerika ve batı Avrupa ülkelerinde artma eğiliminde olduğu saptanırken, birçok doğu Avrupa ülkelerinde artmış olan insidanda yavaşlama gözlemlenmiştir [29]. Tip 1 DM en sık olarak 5–7 yaş ve pubertenin başladığı adolesan dönemde görülür. İlk zirve, okula başlanması ile enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına bağlanırken, pubertedeki artış pubertenin etkisi ile artan cins steroidlerine, büyüme hormonunun artışına ve ruhsal streslere bağlanmaktadır [7, 27]. Artan tip 1 DM insidansının ülkeler arasında ve ülke içinde bölgesel farklılıklar göstermesinin sadece sosyoekonomik faktörlerle açıklanamayacağı, genetik ve çevresel faktörlerin de tip 1 DM gelişiminde önemli rolü olduğu bildirilmektedir [9, 25].

2.4 Etyopatogenez

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile gelişen otoimmün bir hastalık olan Tip I DM, pankreasta gelişen inflamasyon sonucu ilerleyici beta hücre harabiyeti ve total insülin yetersizliği ile karakterizedir. Hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan bu faktörler; genetik, otoimmünite ve çevresel nedenler olmak üzere üç grupta toplanır [20].

Genetik Faktörler: Tip 1 DM insidansı gerek topluluklar arasında, gerekse aynı topluluk içinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi nedeniyle bölgesel farklılıklar göstermektedir. Çocukluk çağı diyabetinin açık bir genetik geçişi olmadığı bildirilmesine karşın, tip 1 DM’de görülen bazı genetik belirleyicilerin bazı aile bireylerinde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu bildirilmesine karşın, herhangi bir Mendelian kalıtsal faktörün tek başına rol oynamadığı ve gelişiminin kompleks ve multifaktöriyel olduğu öne sürülmektedir. Şu ana kadar tip 1 DM gelişimi için resesif veya dominant geçiş tanımlanmamıştır. HLA genlerinin tip 1 DM gelişiminde önemli rollerinin olduğu bilinmesine karşın %20’sinde HLA dışındaki genlerin de diyabete yatkınlık sağladığı saptanmıştır [35]. Tip 1 diyabetin riskini arttıran 20’den fazla gen saptanmıştır. En güçlüleri IDDM-1, IDDM-2, IDDM-12’dir [36]. Tip 1 diyabet konkindansı dizigot ikizlerde %5-10 iken monozigot ikizlerde %35-50 oranında bildirilmektedir [37]. Tip 1 DM’lu bir bireyin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riski 15–20 kat daha yüksektir [38]. Anne tip 1 diyabetik ise çocuklarında diyabet görülme riskinin %2 olduğu bildirilirken, baba tip 1 diyabet ise çocukta diyabet görülme riskinin %7 olduğu bildirilmektedir. Bir başka çalışmada babanın tip 1 DM olmasının anneye göre çocuklarda tip 1 diyabet geliştirme riskini 1.8 kat arttırdığı saptanmıştır [35].

Otoimmünite: 1970’li yıllardan beri tip 1 diyabetin otoimmün etyopatogenezi olduğu bilinmektedir. Beta hücrelerine karşı otoantikorların varlığı, tanı anında çoğu hastada pankreasta lenfoplazmositer infiltrasyonun görülmesi, hastalığın diskordan monozigotik ikizlerden yapılan pankreas transplantasyonundan sonra tekrar görülmesi ve immünosupresif tedaviye duyarlılığı patogenezi

destekleyen bulgulardır [39]. İnsülitisin başlıca göstergeleri adacık hücre antikorları (ICA), insülin antikorları (AIA), 1A-2 antikorları (IA-2A) ve glutamik asit dekarboksilaz antikorlarıdır (GADA). Yeni tanı konan diyabetlilerde ayrıca %80 oranında GAD antikorları, %30-40 oranında spontan insülin antikorları saptanır. Otoimmün etyolojinin diğer bir göstergesi tip 1 diyabetin Hipotiroidi, Graves Hastalığı, Otoimmün Poliglandüler Sendrom I ve II, Pernisyo Anemi, Addison ve Çöliyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesidir [40] (Tablo 1).

Tablo 1: Otoimmün Olayın Başlamasında Rol Oynayan Mekanizmalar [40]

Antijen ➤ Daha önce uzaklaştırılmış kendi antijenlerine maruz kalma ➤ Kendi antijenlerinde gelişen değişiklikler ➤ Moleküler benzerlik
Antijen Sunumu ➤ Klas-I veya Klas-II antijen ekspresyonunda artış ➤ Antijenin MHC'ye bağlanmasında değişiklikler ➤ Antijen sunucu hücrelere ait anormallikler
Regülasyon ➤ Süpresör/Helper T hücre oranındaki değişiklikler ➤ Süpresör antijenlere bağlı genel aktivasyon

Oluşan hücre hasarına bağlı, adacık hücreleri insülin salgılayamaz, mutlak insülin eksikliği gelişir, C-peptid oranları çok düşer. Sağlam β hücre oranının %20'ye düşmesi ile klinik dönem başlar. Ekzojen insülin gereksinimi ortaya çıkar [41].

Antijen Sunumundaki Değişiklikler: Otoimmün olayı başlatan nedenlerden biri antijenin farklı şekilde sunulmasıdır. T hücreleri, antijeni tanıması için antijen sunucu hücrelerin yüzeyindeki MHC moleküllerine ihtiyaç duyduğundan MHC salınımındaki anormallikler, MHC antijeninin bağlanması ve sitokin oluşumu otoimmün olayı başlatır.

İmmün Sistemin Regülasyonundaki Bozukluklar: Çalışmalarda; Tip I DM’li bireylerde T hücre sayısı veya regülasyonundaki değişiklikler ile hastalığın ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Hastalığın belirgin olmadığı riskli bireylerde, CD4, CD8, T hücre oranının azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular sekonder değişiklikler olabilir, ayrıca süpresyonun ortadan kalkmasının da olayı başlatabileceği düşünülmektedir [22, 23].

Otoimmün Etki Mekanizmaları: Otoimmün olayın başlamasıyla hümmoral ve hüccresel immün sistemin komponentleri rol alır. DM’li hastalar ve DM gelişme riski taşıyan yakınlarında saptanan pankreas dokusuna karşı otoantikokrlar, adacık antijenlerine bağlanarak doku yıkımını başlatır. Adacık hücre antikokrları (Islet Cell Antibodies - ICA), normal kişilerin %0.2-4’inde pozitifken, DM’li hastaların DM olmayan yakınlarında %3-5, yeni tanı alan hastalarda %80-90 oranında pozitif bulunmuştur [42, 43]. Tanı sırasında β hüccresinin kaybına bağlı ICA, serumda azalmaya başlar. Hastanın yaşı küccüldükçe ve antikokr titresi yükseldikçe risk artmaktadır. Bu antikokrlar, preklinik dönemde tanıda yardımcı olabilir. Az bir kısım hastada, hüccre yıkımı tamamlandıktan sonra da antikokr titresinin yüksekliğı devam etmektedir [44, 45, 46, 47]. Klinik seyir ile ilişkili diğerk antikokrlar; İnsülin Otoantikokrları (Insulin Autoantibodies - IAA), Adacık Antijen – 2 Otoantikokrları (Islet Antigen – 2 Autoantibodies - IA-2) ve Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD) antikokrları olup, β hüccresindeki otoimmün yıkımın göstergesidirler [48].

İnsüline karşı antikokr gelişimini tayin etmek ve klinik dönem öncesinde tip I DM tanısı koymak için kullanılan IAA, yeni tanı alan hastalarda %30-40 oranında pozitifdir. DM için duyarlılık ve özgülük açısından en önemli gösterge; ICA ve IAA’nın ikisinin birden pozitif olmasıdır ve hızlı klinik gidiş ile ilişkilidir [49]. Glutamik asit dekarboksilaz, beyinde inhibitör transmitter ve pankreas adacıklarında parakrin sinyal ileticisi olan gamma aminobütirik asidi (GABA) sentez eden nöronal bir enzimdir. Pankreas adacıkları, embriyogenez sırasında nöronal krest’ten kaynaklanır. Klinikte GAD, özellikle tip I DM’nin takibinde, hastanın aile bireylerinde preklinik dönemin belirlenebilmesi için yapılan araştırmalarda, tip I diyabete uygulanan immünoterapinin izlenmesinde ve etkinliğinin belirlenmesinde

kullanılmaktadır [50, 51]. Adacık Antijen – 2 otoantikorları, protein tirozin fosfataz benzeri moleküllere karşı özellikle nöroendokrin kökenli (pankreas adacık, beyin) hücrelerde yapılır. Adacık Antijen – 2 antikor, yeni tanı almış tip I DM hastalarının yaklaşık %60-80’inde ve normal bireylerin %2’inde pozitif bulunur. Adacık Antijen – 2 otoantikorlarının pozitifliği, hastalıktan yıllar sonra da saptanabilir [50]. Bu önemli antikorların dışında, DM hastalarının serumlarında başka antikorlar da saptanmıştır. Bunlar karboksipeptidaz, adacık hücresi, insülin sekreter granül, beta hücresi glukoz taşıyıcı (Glucose Transporter – GLUT) protein ve adacık hücrelerindeki sulfatidlere karşı bulunan antikorlardır [52, 53].

Çevresel Faktörler: Kimyasal maddeler, virüsler, gıdalar gibi çeşitli çevresel faktörler genetik yatkınlığın da birlikteliğiyle diyabet gelişimini etkilemektedir. Tip 1 diyabetin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar enfeksiyonların dolaylı etkisi olarak düşünülmektedir. Virüsler doğrudan sitolitik etkiyle veya otoimmün olayı tetikleyerek beta hücre hasarına yol açarlar [54]. Konjenital Rubella, kabakulak, Sitomegalovirüs, Cocksackie ve Retrovirüs gibi enterovirüslerin pankreasın beta hücrelerinde enfeksiyon oluşturdukları bilinsede bu viral enfeksiyonların tip 1 DM gelişimindeki etyolojik rolü halen bilinmemektedir [27]. Konjenital Rubella enfeksiyonu geçiren hastaların %12-20’sinde tip 1 diyabet geliştiği %40’ında takiplerinde oral glukoz tolerans testlerinin bozulduğu gösterilmiştir [27]. Süt çocuklarında 2 aydan sonra immünizasyon ile tip 1 diyabet riskinde artış belirtilmişse, [55] diğer çalışmalarda aşılama ile tip 1 diyabet arasında ilişki gösterilememiştir. Süt çocuklarında, inek sütüne erken başlanması ile diyabet ilişkisi üzerinde durulmakta ve genetik yatkınlığı olan çocuklarda pankreas beta hücre harabiyetine yol açan çevresel etkilere karşı anne sütünün koruyucu olduğuna değinilmektedir. İnek sütünün beta hücrelerine karşı antijen olarak etki edebileceği belirtilmektedir. Kısa süreli (<3 ay) anne sütü alan ve erken inek sütüne başlayanlarda; tip 1 diyabet sıklığının yaklaşık 1.5 kat arttığına işaret eden araştırmalara karşılık, Finlandiya’da 1980’den sonra anne sütü verme süresi ve sıklığının artmasına rağmen tip 1 diyabet insidansında yükselişin devam ettiği bebek beslenmesi tip 1 diyabet ilişkisini desteklememektedir. Diğer faktörler arasında nitrozaminden zengin (tütsülenmiş et gibi) besinlerin sık tüketilmesinin ve içme

sularında bulunan nitrat içeriğinin tip 1 diyabet ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [46, 56]. Toprakta düşük çinko düzeyi ile tip 1 diyabette artışın ilişkisi gösterilmiş ve çinkonun immün fonksiyon için gerekli olduğu belirtilmiştir [57]. Tip 1 diyabetli hastaların %5-10'unda glutene duyarlı enteropati (Çölyak hastalığı) saptanması ve birçoğunda transglutaminaz antikorlarının gösterilmesi buğdayın tip 1 diyabet patogeneğinde etkili olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır [58]. Avrupa'da çok uluslu bir çalışmada süt çocuğunda yapılan D vitamini desteğinin daha sonraki çocukluk döneminde tip 1 diyabet gelişimini önleyeceği yine gebelikte alınan D vitamininden zengin morina karaciğer yağının, çocukta tip 1 diyabet riskini azaltacağı belirtilmiştir [59]. Psikolojik stresin tip 1 diyabet ortaya çıkışında kolaylaştırıcı bir faktör olduğu ve özellikle erken yaşlarda oluşan stres durumunun diyabet gelişimini etkileyebileceği bildirilmiştir [60].

İnfeksiyöz Ajanlar: Tip I DM etyolojisinde infeksiyöz ajanların iki mekanizma ile rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan birincisi, virüslerin, direkt olarak sitotoksik etkileri ile hücre harabiyetine neden olup, mutlak insülin eksikliğini ortaya çıkarması; diğeri ise ajanların, uzun yıllar içerisinde otoimmüniteyi tetikleyip, otoimmün saldırıyı başlatmak suretiyle yaptığı hasardır. İnfeksiyöz ajanlar içinde rubella, suçiçeği, koksaki, kabakulak, Epstein Barr virüs (EBV) ve sitomegalovirüs (Cytomegalovirus – CMV) gibi virüsler önemli oranda rol oynar [61, 62]. Kabakulak virüsü, aşı sonrası ya da infeksiyon sırasında pankreasta β hücre hasarına neden olabilecek antikorlar geliştirebilmektedir. Koksaki B3 ve B4 virüsleri insanlar için diyabetojeniktir, direkt sitotoksik etkiyle pankreas β hücrelerini hedef alıp hasar verebilir. Koksaki B4 viral antijeni olan P2-C, duyarlı bireylerde, β hücre antijeni glutamik asit dekarboksilaz ile çapraz reaksiyon vererek otoimmüniteyi de uyarmaktadır. Ayrıca koksaki virüsleri, β 10 hücrelerinde interferon- α yapımını uyarak aktivasyonu başlatabilirler. CMV infeksiyonu sonrası ölen kişilerde yapılan otopsilerde insülitis saptanmıştır [52, 53, 63].

Beslenme Özellikleri: Anne sütünün, pankreas β hücre harabiyetine yol açan çevresel faktörlere karşı koruyucu olduğu; ayrıca antioksidan maddelerin eksikliğinde de DM gelişimine zemin hazırlandığı düşünülmektedir.

Emosyonel ve Fiziksel Stresler: Yaşanan stres, immünolojik sistemde değişikliğe ve steroid salgılanmasına yol açarak insülin ihtiyacını artırmakta ve DM'nin belirgin hale gelmesine neden olmaktadır [64].

2.5 Patofizyoloji

İnsülinin en önemli görevi hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak ve enerji kaynaklarını hücrede depolamaktır. Sekresyonu, besinsel gıdaların alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşmektedir. Normal metabolik kontrolün sağlanması için açlık ve tokluk durumlarında insülinin normal bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir [65]. Tip 1 diyabette hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki süregelen kayba bağlı olarak gelişen insülinopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glukozu enerji ihtiyacı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. İnsülinopeni gelişen olgularda karaciğerden glikojenolizis ve glikoneojenezis artarak açlık kan şekerlerin yükselmesine neden olmaktadır [64]. Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı durumda glukozüri neden olarak, osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır [25]. Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olmaktadır. Artan insülin karşıtı hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, trigliserid, ve serbest yağ asitlerin de artmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı arasındaki etkileşim sonucu artan serbest yağ asitleri periferik glukozun kullanılmamasına ve keton üretiminin artmasına neden olmaktadır. Artan keton ürünleri periferik kullanım kapasitesinin ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması durumunda ketoasidoza neden olmaktadır [27].

2.5.1 Tip I Diabetes Mellitusun Gelişim Evreleri

Tip I diyabet gelişimi 3 evrede özetlenebilir.

1. **Prediyabet evresi:** Bu evrede hiçbir metabolik bozukluk mevcut olmayıp genetik yatkınlık, HLA-DR, HLA-DQ antijenleri ve potansiyel diyabet genlerinin pozitifliği ile gösterilebilir. Bu evre tetiği çeken çevresel faktörlerin (viral enfeksiyonlar, kimyasal ajanlar, bazı gıda maddeleri ve ilaçlar) araya girmesi ile başlar [66].
2. **Aktif otoimmünite ve erken diyabet evresi:** Bu evrede de bariz metabolik bir bozukluk yoktur. Bu evre ikiye ayrılır.
 - a. İlki yeterli insülin sekresyonunun olduğu evre olup otoimmüniteye ait immünolojik belirleyicilerin (İCA, İAA, GAD) pozitifliği ile gösterilebilir.
 - b. İkinci evre ise insülin sekresyonunun azaldığı evredir. Bu evrede glukoz toleransı hala bozulmamıştır.
3. **Glukoz intoleransı ve aşikâr diyabet evresi:** İnsülin sekresyonu progresif olarak bu evrede azalmaya başlar. Bu evrede 3'e ayrılır.
 - a. **Glukoz tolerans bozukluğu:** Adacık hücre kitlesinin kaybı yaklaşık %50-80, pankreas insülin içeriği %20-50 mgr/dl arasındadır. Açlık kan şekeri normal olduğu halde glukoz yüklemesinde tolerans bozulmuştur. Klinik bulgu yoktur.
 - b. **Klinik diyabet:** Adacık hücre kitlesinde kaybın %80 ve üzerinde olduğu dönemdir. Poliüri, polidipsi, polifaji veya araya giren bir stresle (travma, enfeksiyon, operasyon, psikolojik depresyon) ketoasidoz görülebilir. Bu evrede C-peptit pozitif bulunur ve remisyon beklenir.
 - c. **İleri klinik diyabet:** Adacık hücre kitlesindeki kaybın %100 olduğu dönemdir. Pankreas insülin içeriği yoktur ve C-peptit bulunmaz. İnsülin ihtiyacı artar, klinik seyir ağırlaşır, remisyon beklenmez [23, 44, 67].

2.6 Tip 1 Diabetes Mellitus'ta Klinik Belirti ve Bulgular

Çocuklarda klasik diyabet öyküsü; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık ve ağırlık kaybı şeklindedir. Söz konusu semptomların süresi değişken olmakla beraber genelde bir aydan azdır. Daha önce tuvalet terbiyesi kazanmış çocuğun gece işemesi ilk bulgu olabilir. Sık rastlanan erken bulgular yorgunluk, halsizlik, huzursuzluk, küskünlük, letarji, ekstremitte krampları, karın ağrısı, kilo kaybı ve spontan hipoglisemilerdir. Bazen genç kızlarda monilyal vajinit ve piyojenik cilt enfeksiyonu ilk bulgu olabilir. Başlangıç belirtileri bazen hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir. Hastaların %25 kadarı ketoasidoz tablosunda başvurur [66, 67].

Ketoasidoz belirtileri bulantı, kusma, karın ağrısı, genel halsizlik, baş ağrısı, irritabilite, uyuklama, poliüri, poidipsi ve noktürinin fazlaşması yanında dehidratasyon, asidoz, uyku hali, şuur bulanıklığı ve komadır. Daha ileri dönemde nefeste aseton kokusu, Kussmaul solunumu oluşur. Abdominal ağrı ve rijidite, apandisit ve pankreatiti taklit edebilir. Hiperosmolaritenin derecesine bağlı olarak beyin ödemi ve koma görülebilir. Laboratuvar bulgusu olarak glukozüri, ketonüri, hiperglisemi, ketonemi ve metabolik asidoz görülür. Lökositöz yaygındır. Nonspesifik serum amilazı yükselebilir. Serum lipazı genelde değişmez [66, 67, 68].

2.7 Tanı

Klinik bulguların varlığında hiperglisemi (rastgele alınan kan örneğinde kan şekeri ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)) olması ve klasik diyabet bulguları yokken açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) olması diyabeti düşündürür ama tanı OGTT (Oral glukoz tolerans testi) ile desteklenmelidir (OGTT' de 2.saatte kan şekeri ≥ 200 mg/dl). Hiperglisemiye ketonemi (keton >0.5) de eşlik edebilir. Kan şekeri >250 mg/dl (13.9 mmol/L) olduğunda ketonemi ortaya çıkmaktadır [27, 69, 70]. Klinik tablo daha derinleştğinde vakaların %25-50'si diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvurmaktadır. Uluslararası Pediatrik ve Adolesan Diyabet Birliği (ISPAD)'ın 2006-2007 yılında yayınlanan bildirisi doğrultusunda tanımlanan kriterlerle klinik bulguların yanı sıra hiperglisemi (>200 mg/dl), ketonemi, metabolik asidoz (pH <7.3 veya $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/L) varlığı diyabetik ketoasidoz tanısını koydurmaktadır. Diyabetik ketoasidozda glukozüri ve ketonüri de mevcuttur [71]. ISPAD'ın 2006-

2007 yılındaki bildirisi doğrultusunda diyabetik ketoasidozla başvuran hastalar kan gazındaki pH veya HCO_3 değerlerine göre; pH <7.3 veya HCO_3 <15 mmol/L olanlar hafif, pH <7.2 veya HCO_3 <10 mmol/L olduğunda orta, pH <7.1 veya HCO_3 <5 mmol/L olduğunda ağır diyabetik ketoasidoz olarak sınıflandırılmaktadır [71]. Diyabetik ketoasidoz tip 1 diyabetli çocuklardaki en sık ölüm nedenidir ve morbidite açısından önemli bir risk faktörüdür. DKA'da mortalite %0.15-0.30 olarak saptanmıştır. Serebral ödem DKA' dan kaybedilenlerin %60-90'ından sorumlu tutulmuştur. Serebral ödem tablosuna giren ve hayatta kalanlar arasında %10-25 oranında morbidite saptanmıştır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi, riskleri azaltmak için temel unsurlardır [71].

2.8 Tip I Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Çocukluk çağında görülen komplikasyonlar, iyi bir izlem ile önlenebilen metabolik bozukluklardan oluşur. Mikrovasküler komplikasyonlar, tanıdan yaklaşık 10-20 yıl sonra ortaya çıkar [72].

Kronik komplikasyonlar; anjiopati esasına dayanır. Hastaların gelişme geriliği, gecikmiş seksüel maturasyon, eklem mobilitesinde kısıtlılık, psikolojik bozukluklar gibi komplikasyonlar yönünden de aralıklı izlenmesi gereklidir. Diabetes Mellitus seyrinde gelişen komplikasyonlar, ortaya çıkış zamanları esas alınarak akut, subakut, ve kronik komplikasyonlar olarak üç gruba ayrılabilir [72]. (Tablo 2)

Tablo 2: Tip I DM Komplikasyonları [72].

Akut Komplikasyonlar	Subakut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar
Diyabetik ketoasidoz Hipoglisemi Beyin ödemi İnsülin alerjisi İnfeksiyonlara eğilim Serebral tromboz	Lipodistrofi Büyüme geriliği Hiperlipidemi Pubertal ve menstrüel bozukluk Osteopeni, kısıtlı eklem hareketi Emosyonel bozukluk	Mikrovasküler Komplikasyonlar Retinopati Nefropati Nöropati Makrovasküler Komplikasyonlar Kardiyomiyopati, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Nöropatisi

2.8.1 Tip I diabetes mellitus'un akut komplikasyonları

Diyabeti olan hastalar yaşam boyu bir veya birden çok acil önlem alınması veya tedavi uygulanması gereken durumla karşılaşabilir. Takip ve tedavideki tüm gelişmelere karşın diyabetik aciller yine de mortalite nedeni olabilmektedir [73]. Diyabetin akut komplikasyonları 6 ana başlık altında incelenebilir:

Diyabetik ketoasidoz (DKA): Diyabetik ketoasidoz, diyabetik çocukların hastaneye yatışının en sık nedeni olup, çocukluk çağında DM'ye bağlı ölümlerin de başlıca nedenidir. Yapılan çalışmalarda bir yılda DKA nedeniyle hastaneye yatış sıklığı %8.6 bulunurken ölüm oranı %1-2 düzeyinde bulunmuştur [74].

DKA tanısı, klasik semptom ve bulguların yanında bir takım biyokimyasal kriterlere dayanarak konulur.

- Venöz tam kan glukozu 200 mg/dl'yi aşar.
- Ketonemi ve ketonüri görülür.
- Kan pH'sı 7.30'un altında, bikarbonat 15 mEq/L'nin altında, baz açığı -7'nin üstünde ve PCO₂ 30 mm/Hg'nin altındadır [75].

Diyabetik ketoasidozun, hipoglisemi, üremi, metabolik asidozla giden gasroenterit, laktik asidoz, salisilat intoksikasyonu, ensefalit ve diğer intrakraniyal olaylar gibi asidoz ve koma yapan diğer nedenlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. DKA çoğunlukla travma, infeksiyon, kusma ve psikolojik bozukluklar gibi akut bir stres sonrasında, insülin yetmezliğinin yanında karşıt düzenleyici hormonların aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağır dekompanse katabolik bir süreçtir [76].

İnsülin eksikliği sonucu kas ve yağ hücrelerine glukoz girişinin bozulmasına bağlı glukozun periferik kullanımı azalır. Hiperglisemi gelişir. Bu durumda hücrelere yakıt temini için stres hormonlarının etkisiyle glukojenoliz ve glikoneogenez uyarılır. Sonuçta karaciğerden kana glukoz mobilize edilir. Ancak bu da hücrelere giremeyeceğinden sadece hipergliseminin artması sağlanmış olur [77].

Lipolizin uyarılması sonucu yağ asidi ve gliserol üretimi kadar artar. Normalde lipoliz sonucu açığa çıkan yağ asitleri gliserol-3-fosfat ile reesterifiye edilerek yeniden triaçil gliserole dönüşür. Gliserol-3-fosfat glukozdan sentezlenen bir substrattır. Diabetes Mellitus'ta glukozun hücre içine girememesi sonucu gliserol-3-fosfat sentezi yetersiz olduğundan serbest yağ asitleri artmış olup; fazlası karaciğere taşınarak oksidasyona uğratılır ve asetil Co-A'ya dönüştürülür. Oluşan asetil CoA'larda mitokondrilerde kullanılmak üzere birleşerek, asetoasetat, beta hidroksibütirat ve aseton gibi keton cisimlerini oluştururlar. Sonuçta keton cisimcikleriyle birlikte oluşan asidoza laktik asidozun da katkısıyla hastada dekompanse derin metabolik asidoz oluşabilir. Klinikte aseton kokusu ve hiperventilasyon; ayrıca osmotik diürez, poliüri, dehidratasyona, kusma ve sonuçta elektrolit kaybı gelişebilir. Bilinç bozuklukları ve komaya kadar giden ağır klinik tablolar oluşturabilir [75].

Beyin Ödemi: Semptomatik beyin ödemi DKA tedavisinin komplikasyonu olarak kabul edilir. Sıklığı %0.7-1 civarında olup, etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Beyinde idiojenik ozmollerin artışı ile kan beyin arasındaki ozmotik dengenin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle hiperozmolar, hiponatremik bir dehidratasyon olduğu gerçeğine dayanarak osmolaritenin ani

düşürülmemesi, sıvı-elektrolit tedavisinde hipotonik sıvı verilmemesi ve sıvının uzun sürede verilmesi, kan şekerinin yavaş düşürülmesi önerilir [77, 78].

Serebral tromboz: Ağır dehidratasyon ve asidoza bağlı perfüzyon bozukluğu, hemokonsantrasyon ve koagülasyon bozuklukları beyinde tromboz ve hemorajik infarktlara neden olabilir [73].

Hipoglisemi: Diabetes Mellitus'un en sık görülen akut komplikasyonu olan hipoglisemi, nörolojik fonksiyon bozukluklarının (nöroglikopeni) ortaya çıktığı kan şekeri düzeyidir. Hafif hipoglisemilerde çarpıntı, terleme, açlık ve halsizlik hissi gibi adrenerjik semptomlar, ağır hipoglisemilerde ise bunlara ek olarak baş dönmesi, konfüzyon, konvülsiyon, koma gibi nörolojik bulgular görülür. Ağır egzersiz, yetersiz kalori alımı ya da fazla insülin alımı hipoglisemi sebeplerindendir. Nöroglikopeni otonomik aktivasyondan önce gelişebildiğinden hipoglisemi fark edilmeyebilir. Kötü kontrol, yüksek kan şekeri düzeyi, geçirilmiş hipoglisemi öyküsü ve uyku ile otonomik aktivasyon eşiği düşebilir [78].

Diabetes Mellitus'lu hastalarda, plazma glukozu sağlıklı kişiler için belirtilen hipoglisemi sınırlarına inmeden (<60 mg/dl) belirti verebilir. Metabolik kontrolün iyi olması, beyin glukoz alımında artışa, stres hormonları yanıtının azalmasına ve belirtsiz hipoglisemilere neden olabilir. Bu yüzden iyi kontrollü hastalarda da özellikle gece asemptomatik hipoglisemilere dikkat edilmelidir [76, 78, 79].

Hastalarda hafif hipoglisemi geçici baş dönmesi ya da bilinç bulanıklığından periferik sinirlerde uyarı belirtilerine hatta geçici hemiplejiye kadar değişen tipik geri dönüşümlü nörolojik disfonksiyona neden olabilirken, konvülziyona neden olan ciddi uzamış hipoglisemi özellikle küçük çocuklarda kalıcı santral sinir sistemi bozukluğuna yol açabilir. Erken başlangıçlı Tip 1 DM tanısı almış olan çocuklarda ağır hipogliseminin kognitif fonksiyonlarına etkilerini değerlendiren Strudwick ve arkadaşları, entelektüel, spesifik hafıza güçlükleri açısından kontrol grubu ile aralarında belirgin bir fark bulamamışlardır [76, 80, 81].

Dahlquist ve arkadaşları ise İsviçre'de 1977-2000 yılları arasında Tip 1 DM tanısı alan çocuklar ve Diyabetik olmayan çocukların notlarını karşılaştıran

alışmalarında 2 yaşından önce tanı alan diyabetik çocukların not ortalamasının diğerklerine göre belirgin olarak düşük olduğunu saptamışlardır [82].

Düzensiz diyet alışkanlığı, fiziksel aktivitede değişiklik, insülin dozunda hatalar ve emiliminde değişiklikler gibi rutinin düzensizleşmesi, 6 yaşından küçük olması, HbA1c düşüklüğü, endojen insülinin tam eksikliği, önceden geçirilmiş hipoglisemi atakları, hipogliseminin farkında olmama, glukagon ve katekolamin ile ilgili bozukluklar, adölesanın alkol alması hipoglisemiye neden olabilir [81, 83].

İnfeksiyona Eğilim: Kronik hiperglisemi sonucunda hastaların immün sistemi baskılanmakta ve infeksiyonlara eğilimleri artmaktadır. İnfeksiyon sırasında insülin ihtiyaı artmaktadır [83].

İnsülin Alerjisi: İnslinlerin içinde bulunan yabancı maddelere, amino asit yapılarının farklı olmasına ve insülin içeriğindeki protamin, çinko gibi maddelere bağlı gelişen immunolojik bir reaksiyondur [83].

2.8.2 Tip I Diabetes Mellitus'un Subakut Komplikasyonları

Lipodistrofi: İnsülin enjeksiyon sahalarında önce lipohipertrofi, daha sonra lipoatrofi şeklinde kendini gösteren, lokal immünolojik bir reaksiyondur. nlemenin yolu alerjen özellikli insülin kullanımından kaçınmanın yanında insülini bölgelere dönüşümlü olarak yapmaktır [83].

Büyüme Geriliği: İnsülinle büyüme hormonunun büyümede sinerjistik etkisi ve büyüme hormonunun birçok basamakta etkisinin insüline bağımlı olması nedeniyle tip I DM'nin büyüme ve puberteyi hafif derecede olumsuz etkilediği düşünülmektedir [75].

Pubertal Gelişim ve Menstruasyon Bozukluğu: Puberteden önce tip I DM gelişen çocuklarda metabolik kontrol çok kötü olmadığı sürece, puberteye giriş ve pubertal gelişim olumsuz etkilenmemektedir. Puberteden sonra DM gelişen ve metabolik kontrolü iyi olmayan kızlarda ise sekonder amenore görülebilmektedir [84, 85].

Hiperlipidemi: İnsülin eksikliği sonucu lipoliz ve plazmada serbest yağ asitleri artar. Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalması sonucu çok düşük dansiteli lipoprotein (Very Low Density Lipoprotein- VLDL) ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi zorlaşır. Kötü metabolik kontrollü hastalarda plazma düşük dansiteli lipoprotein (Low Density Lipoprotein- LDL) düzeyi artmakta, yüksek dansiteli lipoprotein (High Density Lipoprotein- HDL) düzeyi azalmaktadır. Lipid metabolizması bozukluklarının mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda rol alabileceği düşünülmektedir [86]. Diyabetik kişilerde iyi metabolik kontrol, kan basıncı kontrolü, düzenli egzersiz ve dislipidemi tedavisi ile makrovasküler hastalık gelişimi önlenebilir [76].

2.8.3 Tip I Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

Tip I Diabetin kronik komplikasyonları, anjiopati temeline dayanır. Bu komplikasyonlar, adölesan dönemde artmaktadır. Tip I diyabetin kronik komplikasyonları, anjiopati temeline dayanır. Mikrovasküler komplikasyonları, diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonları ise aterosklerotik damar hastalıkları ve bunun yol açtığı inme, miyokard infarktüsü ve ekstremiteler gangrenleri gibi problemlerdir [86].

Diyabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikasyonların başlangıcı çocukluk ve adölesan çağına kadar uzanmaktadır. Ölüm nedenini aterosklerotik damar hastalığı ve onun komplikasyonlarının yanında son dönem böbrek yetmezliği oluşturmaktadır. Diyabetin komplikasyonlarının önlenmesi etkili bir metabolik kontrolle mümkün olabilmektedir. Bunların dışında gelişme geriliği, gecikmiş seksüel maturasyon, eklem mobilitesinde kısıtlılık, psikolojik bozukluklar gibi sekonder komplikasyonlar yönünden de hastaların yakın izlenmesi gerekmektedir [75].

2.8.3.1 Diyabetik Nefropati

Çocukluk döneminde diabetes mellitus tanısı alan hastaların %50'sinde diyabetik nefropati gelişmektedir. Diyabetik nefropati gelişiminde HLA-DR4 bölgesi için tanımlanan majör gen etkisinin predispozan rol oynadığı düşünülmektedir [86]. Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişmiş

lkelerde renal replasman ünitelerinde tedavi gören son dönem böbrek yetersizliği hastalarının 1/3' ini diyabetikler oluşturur. Bu gelişmiş ülkelerdeki son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedeninin diyabetik nefropati olduğu anlamına gelir. Avrupa ve Amerika'da Tip 1 diyabetli hastaların %30-50'sinde, Tip 2 diyabetiklerin %5-15'inde diyabetik nefropati gelişir [87]. Diyabetik böbrekte ilk etapta diffüz, daha sonra da eksüdatif lezyon gelişir. Arteriollerde hyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hyalinizasyon diabete özgü histopatolojik lezyondur. Diyabetik süreçte diffüz ve nodüler interkapiller glomerüloskleroz (Kimmelstiel- Wilson sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da renal tutulum görülebilir. Diyabetik nefropati gelişim süreci Mogensen'in tanımladığı beş evreden geçer [87].

Evre 1: Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi: Hiperfiltrasyon (glomerüler filtrasyon hızı: $GFR > 135 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$) ile GFR %20-40 artabilir ve egzersiz sırasında belirgin, üriner albümin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir. Böbreklerin (böbrekler %20 oranında büyür) hipertrofik olduğu ultrasonografi ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda (BM) hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur. Normogliseminin sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler [87].

Evre 2: Sessiz dönem: Klinik bulgu yoktur. Ama morfolojik değişiklikler yıllar boyu sessiz bir şekilde gelişir. Glomerüler filtrasyon hızı yavaşa azalarak normal sınırlara iner. Egzersiz sırasında belirgin üriner albümin (UAE) ekskresyonu devam eder. Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezangiumda sınırlı ekspansiyondan ibaret morfolojik değişiklikler renal biyopsi ile gösterilebilir. Birçok hasta bu evreden 3. evreye geçmez. İyi glisemi kontrolü ile düzelme gözlenebilir [88].

Evre 3: Başlangıç halinde (incipient) diyabetik nefropati dönemi (Mikroalbminrik evre): Bu dönemde GFR normaldir. UAE mikroalbmrik düzeyde, yani 30-300mg/24saat veya 20-200 mg/dk. arasındadır. Aşıkr nefropatinin

habercisidir. Hastanın mikroalbüminürik olduğunu kanıtlamak için 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri tayin edip, en az ikisini pozitif bulmalıyız. Hematüri, konjestif kalp yetmezliği, egzersiz, aşırı protein alımı, ateş, kontrolsüz diyabet ve üriner sistem infeksiyonu mikroalbüminüri pozitifliğini artırır. Bu dönemde birçok hastada hipertansiyon sınırına varmayan progressif kan basıncı artışı gözlenir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması ($<0,8\text{gr/kg/gün}$) ve antihipertansif tedavi (özellikle ACE inhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri) ile UAE artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir [88].

Evre 4: Klinik (Aşikâr) diyabetik nefropati dönemi: Klasik olarak persistan proteinüri ($>0,5\text{ gr/gün}$) ile karakterizedir ve hipertansiyon sıklıkla eşlik eder. Hipertansiyon tedavi edilmezse renal fonksiyon kaybı hızlanır. GFR'nin düşme hızı, ayda 1 ml/dk'dır. Antihipertansif tedavi ile GFR'deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercih edilen antihipertansif ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleridir. Böbrekte morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır [88, 89].

Evre 5: Son dönem böbrek yetersizliği: Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı; retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ile birlikte otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hemen hepsinde büyük damar kalsifikasyonları (Mönckeberg sklerozu) gelişir. Koronovasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk' nin altına indiğinde renal replasman programına alınmalıdır [90].

2.8.3.2 Diyabetik Nöropati

Erişkin DM hastalarının yaklaşık %50'sinde görülen diyabetik nöropati çocukluk ve adölesan döneminde nadir görülen bir komplikasyondur. Uzun hastalık süresi, kötü metabolik kontrol diyabetik nöropati gelişimi için risk faktörleridir. Diyabetik nöropatinin patogenezinde otoimmüitenin rolü olduğu düşünülmekle birlikte henüz veriler yeterli düzeyde değildir [90].

Diyabetin periferik ve otonom sinirlerde yol açtığı bozukluklardır. Diyabetik nöropati farklı bireylerde farklı sinir liflerinin değişik derecelerde etkilenmesi sonucu gelişir. Bu nedenle oldukça heterojen bir klinik tablo oluşturur. [89]. Diyabetin en sık görülen uzun dönemli komplikasyonlarından biri olan nöropati, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. En sık görülen belirtiler ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma, ağrı ve güçsüzlüktür. Bu belirtiler, nöropatinin en sık görülen şekli olan distal simetrik polinöropatiye bağlı olarak gelişmektedir. Distal simetrik polinöropati basit klinik testlerle saptanabilir ancak atipik vakalarda elektrofizyolojik testlere gerek duyulur. Nöropati, aynı zamanda diyabetik ayak gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür. Nöropati taramasına tip 1 diyabetli hastalarda tanıyı izleyen beşinci yıldan itibaren, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında başlanmalı ve daha sonra yılda bir tekrarlanmalıdır [91].

Diyabetik nöropati periferik duyu ve motor sinirleri yanında otonom sinir sistemini de etkiler. Vücuttaki tüm sistemlerin otonom nöropatiden etkilenme riski olmakla birlikte kliniğe en fazla yansıyan sorunlar kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tutulumları ile ilgilidir. Kardiyovasküler otonom nöropati kliniğe egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi olarak yansır. Ayrıca bu hastalarda sessiz miyokard infarktüsü ve aritmiye bağlı mortalite de artmıştır [92, 93]. Diğer sistemlerde en sık karşılaşılan sorunlar ise mide boşalmasında gecikme, konstipasyon, diyare, gastroparezi, kolesistit, hipoglisemik otonom yetersizlik ve erektil fonksiyon bozukluğudur [93].

2.8.3.3 Diyabetik Retinopati

Diabetes Mellitus'un spesifik vasküler komplikasyonlarından biri olan retinopati prevalansı hastalık süresine bağlıdır. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) 30 yaşın altında tanı almış tip I DM hastalarının %3.6'sında körlük geliştiğini, diyabetik retinopatiye bağlı gelişen körlüklerin %86'sının genç dönemde ortaya çıkan DM dolayısıyla oluştuğunu saptanmıştır [88, 94]. Retinopati insidansı hastalık süresiyle artar, 5-10 yıl sonra her yıl %0.3-0.4 oranında artış gösterir. Göz muayenesi prepubertal çocuklarda tip I DM tanısından 5

yıl sonra veya pubertenin hemen başlangıcında, adölesanlarda tanı sırasında yapılmalıdır ve her yıl tekrarlanmalıdır [95].

Diyabetik retinopati; retinanın prekapiller arteriyol, kapiller ve venüllerini mikrovasküler tıkanma ve mikrovasküler sızıntı yoluyla etkilemektedir. Diyabetik retinopati nonproliferatif ve proliferatif olarak sınıflandırılır. Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR); hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır. Hafif dereceli NPDR’de en az bir adet retinal mikroanevrizma bulunur. Orta dereceli NPDR’de mikroanevrizma ve kanama sayısında artış görülür. Yumuşak eksüda, venöz değişiklikler ve intraretinal mikrovasküler anormallikler saptanabilir. Şiddetli derecedeki NPDR’de yaygın arteriolar tıkanma, yumuşak eksüda kanama ve venöz değişiklik bulunur [96].

Proliferatif retinopatide; papilla ve retinada yeni damar oluşumu, vitreus içi kanamalar, fibrovasküler proliferasyon, retina dekolmanı, irisde yeni damar oluşumu saptanabilir. Diyabetik retinopatinin prognoz yönünden en önemli lezyonu makülopatidir. Diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde gelişebilir. Tip 1 DM ‘lu hastalarda %20, insülin kullanan Tip 2 DM ‘lu hastalarda %25, insülin kullanmayan hastalarda %14 oranında gözlenmektedir [88].

2.8.4 Tedavi

Çocuklarda görülen diyabetin çoğu Tip 1 DM’dir. Tedavinin beş ana ilkesi: insülin tipi ve dozu, diyet, egzersiz, stres yönetimi, kan şekeri ve keton izlemidir. Etkili metabolik kontrol için bu ilkelerin tümü birlikte uygulanmalıdır. İnsülinin üç önemli işlevi vardır: glukozun hücre içine geçmesini sağlar, özellikle karaciğerde glukozun fizyolojik üretimini azaltır ve keton üretimini durdurur. Yeni tanı diyabette, daha fazla asidemi ve keton üretimi, daha fazla insülin gerektirir. Ağır ketonemi var, venöz pH düşük (<7.30) ve hasta dehidrate ise intravenöz insülin ve sıvı tedavisi verilmelidir. Çocuk yeterince hidrate ve kan pH’si normal ise direk subkütan insülin tedavisine başlanabilir [97, 98, 99]. Tip 1 diyabetin uzun süreli kontrolünde, yemek dışında karaciğerin ürettiği glukoz için bazal insülin, yemeklerle birlikte bolus insülin tedavisi gereklidir. Hasta ve aile karbohidrat sayımını öğrendiğinde, bazal insülin yanında, her yemekle birlikte kan şekeri ve yemek içeriğine göre bolus

insülin yapılmalıdır. Bazal insülin olarak lantus, levemir, NPH (Nötral Protamin Hagedorn insülin) kullanılabilir. Bolus insülin olarak insülin lispro (Humalog – H), insülin aspart (NovoLog – NL) veya insülin glulisine (Apidra – AP) kullanılabilir [99].

Birçok aile, zamanla evde kan şekeri ölçümlerine dayalı olarak insülin dozlarındaki ayarlamaları kendileri yapabilirler. Bu ayarlamalarda insülinin başlangıç, pik ve toplam aktivitesini anlamak esastır. Kan şekeri hedefleri küçük çocuklarda sıklıkla 70-180 mg/dL (3.9-10 mmol/L) ve gençlerde 70-150 mg/dL'dir (3.9-8.3 mmol/L). İnsülinlerden H,NL ya da AP doz ayarlaması, ailelerin daha bilgili hale gelmesini takiben karbonhidrat sayımına dayalı yapılabilir [88].

Tablo 3: İnsülinin etki kinetiği [88]

İnsülin Tipi	Başlangıç Etki	Ana Etki	Toplam
Hızlı Etkili			
Regüler	30 dk	95 dk	6-9 saat
Humalog, NovoLog veya Apidra	10-15 dk	55 dk	4 saat
Orta Etkili			
NPH	2-4 saat	6-8 saat	12-15 saat
Uzun Etkili			
Lantus veya Levemir	1-2 saat	2-23 saat	24-26 saat
NPH/Regüler	30 dk	Değişken ^a	12-18 saat
NPH/75/25 ^b	15 dk	1-8 saat	12-15 saat

a . Bireysel ihtiyaçlara uygun çeşitli kombinasyonları mevcut.

b. Karışımın %75'i NPH, %25'i Humalog

NPH-Nötral Protamin Hagedorn insülin

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde uygulanan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT), bir yemek planına bağlılık, atıştırma gıdalardan kaçınma, hipoglisemiye sebep olacak yoğun tedaviden kaçınma ve yüksek kan şekeri düzeylerinin hızlı tedavisinin daha iyi bir glukoz kontrolü ve daha düşük HbA1c düzeyine katkıda bulunduğunu bildirmiştir. DCCT programı, alınan karbonhidrat miktarına ve öngörülen egzersiz miktarına göre; her enjeksiyonda verilecek H, NL, AP ya da regüler insülin dozunun

ayarlanmasını ve karbonhidrat sayımına dayalı diyet planını uygun bulmaktadır [72, 73]. İnsülin pompası ile uygulanan sürekli subkütan insülin tedavisi, özellikle sıkı kan şekeri takibi yapabilecek ve karbonhidrat sayımı yapmaya uyum gösterebilecek olgunluktaki gençlerde daha sık kullanılmaktadır. Yiyeceklerin karbonhidrat içeriğine bağlı olan insülinin bolus dozları, yenilen yemek öncesi hasta ya da yardımcı bir yetişkin tarafından, bazal insülin dozları da (genellikle H, NL ya da AP) hekim tarafından düzenlenir. Bu tedavinin, kan şekeri kontrolünün düzenlenmesine ve diyabet sonucu oluşabilen böbrek, kalp-damar ile retina komplikasyonları ve nörolojik komplikasyon riskinin azaltılmasına katkısı olduğu gösterilmiştir [73].

2.8.4.1 İnsülin Tedavisi

Sağlıklı kişilerde 30-50 U kadar insülin sentez edilir. Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü ise 3-5 dakikadır. Yine normal kişilerde gıda alımlarına, fizik aktivitelere ve diğer fizyolojik, psikolojik dalgalanmalara rağmen plazma glukozu (PG) normal sınırlar içerisinde tutulur (60-140 mg/dl) [100].

Yemek sonrası PG pik yapar ve 30-40 dakika sonra normale gelir, hatta bazen 2-3 saat sonra normalin altına inebilir. Plazma insülin konsantrasyonlarında benzer bir dinamik gösterir. Yemek öncesi portal vende insülin konsantrasyonu 20-30 mikrou/ml düzeyinde iken, öğün sonrası 50-100 mikrou/ml düzeyine ulaşır. Bu esnada periferik dolaşımda insülin konsantrasyonu 10mikrou/ml düzeyindedir. Diabeti olmayanlarda bazal şartlarda 10-20 dakikada bir pulsatil insülin sekrete edilmektedir. Tip1 DM`de bu fizyolojik insülin dinamiğini taklit etmeye çalışmanın en iyi yöntemi dört kez insülin enjeksiyonunun kullanıldığı intensif insülin tedavisidir [100].

Bu protokolda öğünlerden önce kısa etkili insülin (en uygunu hızlı etkili analog) ve gece yatarken NPH veya uzun etkili insülin kullanılmaktadır. Akut endikasyon durumlarında mutlaka regüler (kısa etkili) insülin kısa aralıklarla kas içine 4-6 ünite veya IV infüzyon şeklinde tercih edilmelidir. İnsülin infüzyonu bu gibi durumlardaki hastalarda yararlı ve tedavi süresini kısaltıcı etki yapar [100].

Şu anda kullanmakta olduğumuz insülinlerden regüler insülin damar içine, kas içine, cilt altı ve periton içine uygulanabilmekte, diğerleri ise yalnızca cilt altı olarak kullanılabilmektedir [100].

İnsülin Hormonu

İnsülin pankreasın langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından pre-proinsülin şeklinde salgılanır [101].

İnsülin Biyosentezi: İnsülin kısa (A) ve uzun (B) olmak üzere iki peptid zincirden oluşur. Bu zincirler birbirlerine disülfit bağı ile (-S-S) bağlanmıştır. Beta-hücrelerinin ribozomlarında önce pre-proinsülin şeklinde sentezlenir; pre-proinsülin ER'nin membranını geçip redikulum lümenine gelince sinyal peptidini kaybeder, meydana gelen proinsülin golgi aparatında proteazların etkisi ile C peptid segmentini kaybeder. C peptidini kaybeden insülin, çinko iyonu ile veziküllerde depolanır [101].

İnsülin'in salınımı: İnsülinin salınımında en önemli faktör; ATP- bağımlı K⁺ kanallarıdır. İnsülin salınması için ATP' nin varlığı önemlidir. GLUT-II (glukoz transporter II aracılığıyla kolaylaştırılmış difüzyon) aracılığıyla beta-hücreleri içine giren glukoz glukokinaz enzimi ile yıkılır Glukozun metabolize olmasıyla sentezlenen ATP hücre içindeki ATP / ADP oranı artırır ve hücre içinde ATP düzeyi yükselir. Bu durum ATP- bağımlı K⁺ kanallarını kapanmasına neden olur. Hücre dışına çıkamayan K⁺ hücre içindeki potansiyelin yükselmesine ve hücre membranının depolarize olmasına yol açar Depolarizasyon membrandaki voltaj bağımlı Ca kanallarını açarak, hücre içine giren Ca²⁺ insülinin depo edildiği granüllerden egzozitoz yoluyla hücre dışına çıkmasına neden olur [101].

İnsülin bifazik bir salınımı gösterir. Önce hızlı ve kısa süren bir salınım (depo insülin) ve sonra ise salınım hızı azalır. Daha sonra bu azalmayı takiben uzun süreli bir yeniden salınım gerçekleşir (yeni sentezlenen insülin) [101].

Bazal durumda, normal bir kişide (16 saat açlıkta) plazma insulin konsantrasyonu:5- 15 µU/ml'dir [101].

İnsülin parsiyel eksositoz ile salınırken beraberinde; çinko, proinsülin ve C-peptid de salınır. C-peptidin varlığı endojen insülini eksojenden ayırt etmek için önemlidir [101].

Tip 1 diyabetiklerin tedavisinde yoğun insülin tedavisi (bazal-bolus) esastır. Çocukluk dönemindeki tip 1 diabetes mellitus tedavisinde amaç;

1. Çocuk / adolesan ve ailenin gereksinimleri belirlenerek, aileye yönelik bireysel diyabet bakım planının hazırlanması
2. Diyabete özgü belirtilerin giderilmesi,
3. Kan glikoz seviyesinin normoglisemik düzeyde tutulması,
4. Çocuğun yaşına uygun normal büyüme ve gelişmenin sağlanması,
5. Çocuğun evde, okulda, sosyal çevresinde normal yaşamını sürdürebilmesi,
6. Psikososyal ve metabolik komplikasyonların önlenmesi veya en aza indirilmesi
7. Optimal psikososyal desteğin sağlayarak sorunları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini korumaktır [14, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108].

İnsülin Tipleri: İnsülinler etki sürelerine göre, hızlı, kısa, orta ve uzun etkili insülinler olarak tanımlanırlar. Bir de günümüzde en çok tercih edilen insülinler, elde edildiği yönteme göre, insan insülini ya da analog insülinler olarak sınıflandırılırlar (Tablo 4). İnsülin tipleri ve etki sürelerini göstermektedir.

Tablo 4: İnsülin tipleri [109].

Tipi	Görünüm	Etki	Pik Etkisi	Etki
Hızlı etkili				
Lispro insülin	Berrak	10-15	30-60 dakika	4
Aspart insülin	Berrak	10-15	30-60 dakika	4
Kısa etkili insülinler				
Regüler	Berrak	0,5-1 saat	2-4 saat	4-8
Orta etkili insülinler				
NPH	Bulanık	2-4 saat	6-8 saat	12-15
LENTE	Bulanık	1-2 saat	6-12 saat	18-24
Uzun etkili insülinler				
ULTRALENTE	Bulanık	4-6 saat	8-15 saat	18-24
Glargine insülin	Berrak	4-6 saat	Yok	24+
Detemir insülin	Berrak	1-2 saat	4-10 saat	12-20
Karışım insülinler				
20/80, 30/70, 40/60, 50/50 gibi değişen oranlarda				

İnsan insülinleri: Laboratuvar ortamında biyosentetik DNA teknolojisi ve genetik mühendislik yardımı ile bakterilerden ya da mayadan üretilir [109].

İnsülin benzerleri (Analogları): İnsülin molekülünün yapısında çeşitli değişiklikler yapılarak yapısı insan insülinine benzeyen ancak tıpa tıp aynı olmayan etki süresi değiştirilmiş insülinlerdir [109].

Tedavide yaşanan zorlukların üstesinden gelmek için geliştirilmiş olan insülin analogları sayesinde fizyolojik insülin salgısı insan insülinlerine kıyasla daha iyi taklit edilir. Bu sayede hastalar diyabet tedavisinin en çok korkulan ve tedaviye uyumun düşük olmasından en çok sorumlu tutulan yan etkisi semptomatik ve nokturnal hipoglisemi riskini daha az yaşarlar. Bu etki sayesinde gerçek yaşamda hastalar daha etkin glisemik kontrole ulaşırlar. Yaşam kaliteleri insan insülinleri ile tedaviye nazaran daha yüksektir. İdeal insülin tedavisi endojen insülin sekresyonunu taklit ederek iyi glisemik kontrol sağlarken hastanın yaşam kalitesinde olumsuz etkilere yol açmamalıdır. Aynı zamanda hepatik glukoz çıkışını engelleyerek bazal glukoz seviyesini kontrol etmeli ve gerekli olduğunda öğün sonrası regülasyonu sağlayarak normal glukoz homeostazisini sağlamalıdır [109].

Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda, ideal insülin tedavisinin gerçekleştirilebilmesi için, insan insülinlerine göre olumlu yönde farklılıklar gösteren insülin analogları geliştirilmiştir. Daha düşük hipoglisemi riski, fizyolojik insülin salgısına benzer farmakokinetik özellikler, glisemik kontroldeki avantajlar ve kullanım kolaylığı ile insülin analogları diyabet tedavisinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır [109].

İki tip insülin tedavisi vardır:

1. Geleneksel (konvansiyonel) insülin tedavisi: Daha çok orta etkili ve karışım insülinin günde 1–2 doz uygulandığı tedavi seçeneğidir [110].
2. Çoklu doz insülin tedavisi: Günde 3 ve daha fazla doz insülin yapılan tedavi seçeneğidir [110].

Tip 1 diyabetiklerin tedavisinde günde 3 ya da daha fazla subkutan (cilt altı) insülin tedavisi ya da sürekli subkutan insülin infüzyon (insülin pompa) tedavisi şeklinde uygulama yapılır. Kısa ve orta etkili human (insan) insülinlerle, hızlı etkili ve uzun etkili analog insülinler bu amaçla kullanılır. Kısa etkili human insülinler 3 ana öğünde her yemekten 30 dakika önce, orta etkili insülinler ise genellikle günde 1 kez akşam yemeğinde uygulanır. Hızlı etkili insülinler 3 ana öğünde yemekten 10 dakika önce uzun etkili analog insülinler ise 24 saat etki süresi olduğu için günün herhangi bir zamanında yemekten bağımsız olarak ama tercihen akşam subkutan uygulanır [110].

Kısa etkili insan ya da hızlı etkili analog insülinler (bolus) yemek sonu (postprandiyal) glisemiyi, orta etkili insan ya da uzun etkili analog insülinler (bazal) açlık kan şekerini kontrol eder. Tip 1 diyabet tedavisinde "bazal-bolus" insülin tedavisi esastır ancak çoklu doz insülin tedavisini uygulayamayacak diyabetlilerde kısa etkili ve orta etkili insan insülini ya da hızlı etkili ve uzun etkili analog insülinler içeren hazır karışım insülinler sabah ve akşam yemeklerinden önce uygulanabilir [110].

Çocuklarda genellikle hızlı etkili insülin analogları, kısa etkili ve orta etkili (NPH ve lente) ve uzun etkili insülin analogları kombinasyon halinde ya da ayrı kullanılmaktadır [109].

İnsülin tipi, insülinlerin aynı enjektör içerisinde karıştırılması, enjeksiyon yeri, kişisel hasta cevap farklılıklarının olması insülin aktivite süresini, başlangıcını ve pik değerini etkilemektedir [109].

Çocuklarda insülin tedavisini belirlemede kesin bir formül bulunmamasına karşın, insülin tedavisi yaş, diyabetin süresi, yağ kütlesi, adolesan dönem, doz, enjeksiyon yeri, yaşam tarzı (okul, egzersiz, iş vb.), metabolik kontrol hedefleri, çocuk ve aile tercihlerine göre belirlenmektedir. Yeni tip 1 tedavisi uygulanan çocuklar toplamda 0,5–1 ünite/kg günlük doza ihtiyaç duyarlar. Genelde preadolesanlar daha düşük dozlara ihtiyaç duyarken, adolesan dönemde ketoasidoz varlığı, steroidlerin kullanımı ve hormonal değişimler nedeniyle daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur [109].

İnsülin tedavisine başladıktan birkaç hafta sonra çocuklarda sıklıkla insülin üretiminin arttığı bir balayı dönemi yaşanır. Bu dönemde kan glukoz seviyesini düzenleyebilmek için insülin dozu başlangıç dozunun 0,5–1 ünite/kg /gün kadar azaltılması gerekebilir. Çocuklar orta ve uzun etkili insülinlerden küçük miktarlarda ihtiyaç duyarlar. β hücre yıkımı balayı döneminde devam eder ve ilerleyici β hücre fonksiyon kaybı ortaya çıkar. Bu dönemde artmış kan glukoz seviyelerini düzenleyebilmek için eksojen alınan insülini artırmak gerekir [109].

İnsülin dozları büyüme ile özellikle puberte döneminde artış gösterir. Puberte döneminde büyüme hormonunun ve cinsiyet hormonunun artması nedeniyle insülin dozları 1,5 ünite/kg /gün'e kadar artırılması gerekebilir [109].

Yapılan çalışmalarda çok düşük doz insülin tedavisinin düşük doz insülin uygulaması kadar etkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte tedaviye bağlı gelişebilecek hipoglisemi, hipopotasemi ve serebral ödem gibi komplikasyonları önlemek açısından daha emniyetli olduğu görülmüştür [111].

Tip 1 diyabetiklerin tedavisinde yoğun insülin tedavisi (bazal-bolus) esastır. Yoğun insülin tedavisi iki farklı şekilde uygulanabilir: multipl insülin enjeksiyonları ve sürekli ciltaltı insülin infüzyonu [111].

Multipl insülin enjeksiyon tedavisi

Multipl insülin enjeksiyonu uygulamasında amaç bazal ve preprandiyal gereksinimlerin ayrı ayrı yapılan ciltaltı uygulamalarla karşılanmasıdır. Günlük total insülin dozu başlangıç olarak 0,5 Ü/kg şeklinde hesaplanabilir. Bu miktar örnek olarak 60 kg'lık bir erişkinde 30 Ü/gün kadardır. Günlük total dozun %40'ı bazal, %60'ı preprandiyal insülin olarak verilmelidir [112].

Öğün öncesi dozlar alınan karbonhidrat miktarına göre hesaplanmakla birlikte, kahvaltıdan önce yaklaşık %35, öğle %30 ve akşam %35 kadardır. Öğünde alınan her 12 gr karbonhidrat için yaklaşık 1 Ü/kg kısa etkili insülin gerekmektedir. Bazal insülin olarak NPH veya uzun etkili analoglar, yani glargin ve detemir insülin kullanılabilir. Preprandiyal insülin seçenekleri ise, regüler insülin veya hızlı etkili analoglar olan lisopro ve aspart insülinidir. Glulisin ülkemizde henüz bulunmamaktadır [111].

Sürekli cilt altı insülin infüzyon tedavisi

Sürekli ciltaltı insülin infüzyonu insülin pompaları ile uygulanmaktadır. Pompa ile kullanılabilen insülinler regüler insülin ile hızlı etkili insülin analoglarıdır. Günümüzde pompa tedavisinde analog insülinler tercih edilmektedir [112].

Bazal insülin gereksinimi yaklaşık 1Ü/saat hızda yapılan infüzyon ile karşılanır. Pompa tedavisine geçilirken hastanın kullanmakta olduğu total insülin dozunun %50'si bazal insülin olarak verilir. Bazal insülin infüzyonu günün değişik saatlerinde değişik hızlarda yapılabilir. Bunun yanı sıra, postprandiyal glukoz regülasyonunu sağlamaya yönelik olarak öğünlerden önce bolus insülin uygulaması yapılır. Bolus dozları alınan karbonhidrat miktarına göre ayarlanır. Pompa tedavisi özellikle gebelik döneminde, sık hipoglisemi ataklarının yaşandığı ve kontrol altına alınamayan diyabetlilerde endikedir [111].

İnsülin Tedavisinin Yan Etkileri

Hipoglisemi: En sık yan etkidir. Bazen asemptomatik koma, gece uykusu sırasında görülür. İnsüline bağımlı diyabetlilerdeki tüm ölümlerin %3-5'i hipoglisemi komasına bağlıdır. Besin, egzersiz dengesizliği, yemeğin atlanması, olağan dışı egzersiz ve alkol alınması hipogliseminin en sık nedenleridir [113]. Belirtiler kan glukoz düzeyinin düşme hızına göre değişir. 50-60 mg/dl'in altına inmesi belirti verir. 35 mg/dl'nin altında konvülsiyon görülür. Semptomlar sempatik hiperaktivite sonucu oluşur. Açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı, baş ağrısı, mental konfüzyon, abuk subuk konuşma, görme bulanıklığı, diplopi gibi santral sinir sistemi belirtileri, en sonunda koma ve konvülsiyonlar gelişir. Tedavide hipoglisemi semptomları hissedildiğinde ağızdan şekerli gıdalar verilir. Kan şekerinde artış olmazsa damar içi glukoz verilir. Bilinç kaybı, konvülsiyon varsa glukagon enjeksiyonu da uygulanabilir [111].

Allerjik reaksiyon: Eksojen verilen insüline karşı alerjik reaksiyon, IgE türü antikorların oluşmasıyla, daha az olarakda IgG türü antikorlarla meydana gelir. İnsan insülini en az allerjik olandır. Lipodistrofi, lipoatrofi ve lipohipertrofi şeklinde olur. Lokal immün reaksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Belirli bir yere tekrarlanarak insülin enjeksiyonu yapıldığında ciltaltı yağ dokusunun atrofiye uğraması sonucu orada bir çukurluk meydana gelir. Önlenmesi için aynı yere sık olarak enjeksiyon yapılmaması ve enjeksiyon yerinin sürekli olarak değiştirilmesi tavsiye edilir. Yüksek derecede saflaştırılmış, tek doruklu ve insan insülini preparatlarında bu yan etki insidensi düşük olmaktadır. Kilo alma anabolik etkiye bağlıdır. Görme bozukluğu (presbiyopi); uzun süre yüksek glisemi ile yaşamış kişilerin insüline ilk başlandığında göz içi osmotik denge bozulmasına bağlı gelişir, birkaç haftada kendiliğinden geçer [112].

İnsüline Rezistans: Tip II diyabette veya bazı nadir DM tiplerinde doğal olarak veya hastaların insülinle tedavisi sırasında zamanla ortaya çıkan, kanda IgG tipi anti-insülin antikor oluşmasıyla karakterize bir durumdur. Günlük insülin ihtiyacı 200 Ü'nin üstüne çıkmasıyla insülin rezistansından söz edilir. Nadiren 5.000 Ü/kg insülin verilmesini gerektirecek kadar bir rezistans gelişebilmektedir. Yüksek

derecede saflaştırılmış domuz insülinine ve insan insülini preparatlarına karşı rezistans gelişimi az olur. Tedavide glikokortikoid bir ilaç kullanılır. Örnek olarak prednizon 40-60 mg/gün gibi yüksek dozda kullanılır [112].

Şafak Fenomeni: İnsülin tedavisi altındaki tip I ve tip II diyabetlilerde sabah erken saatlerde ortaya çıkan geçici hiperglisemi durumudur. İnsülin klirensinde artış veya büyüme hormonu salgılamasının geceleri artması sonucu ortaya çıkar. Tedavi için akşam insülin dozu %10-15 artırılır [111].

Somogyi Fenomeni: Gece ve sabah erken saatlerde terleme, gece korkuları, başağrıları şeklinde ortaya çıkan hipoglisemi ve bunu izleyen hiperglisemi, glukozüri ve ketonüri epizodlarıdır. Bazen asemptomatik olabilir ve kan glukoz izlemiyle ortaya çıkabilir. Kuşkulu vakalarda saat 02.00-06.00 arası kan şekeri kontrolü yararlıdır. Eğer saat 03.00-04.00 civarı alınan kanda glukoz <60 mg/dL'nin altında ise akşamki orta etkili insülin dozunu %10-15 oranında azaltmak gerekir. Saat 22.00'deki kan glukoz düzeyinin 100-120 mg/dl (okul öncesi dönemde 140 mg/dl) altına düşmemesine dikkat edilmelidir [111].

3 GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Türü

Bu çalışma 2013-2016 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrin Polikliniği ve Acil Polikliniği'ne başvuran yeni tip 1 DM tanısı ile alan 0 -18 yaş arasında 142 olgu incelenerek gerçekleştirildi. Tip I DM ile ilişkili olmayan başka bir kronik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2 Veri Toplama Araçları

Retrospektif olarak hasta dosya kayıtları incelenerek dosyalardan hastaların sosyodemografik özellikleri; poliüri, polidipsi, bilinç düzey değişikliği, koma, kilo kaybı gibi semptom ve bulgular; Glikozile Hemoglobin A1c (HbA1c), C-peptit, kan şekeri, çölyak hastalığının tespiti için bakılan İmmunglobulin A (IGA) ve İmmunglobulin G (IGG) değerleri, üre, kreatin, bikarbonat (HCO_3), parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2), serum sodyum, potasyum, insülin ve Anti Glutamik asit dekarboksilaz antikor (Anti GAD) düzeyleri, idrar ketonu; asidozdan çıkma süresi, diğer laboratuvar bulguları ve tıbbi tedavi bilgileri kaydedildi.

Başvuru anında kan şekeri 300 mg/dl'nin üzerinde, kan pH'sı 7.30'un ve HCO_3 15 mEq/L'nin altında olan, ketonüri ve glukozüri saptanan, kan ketonu 1/2 dilüsyonda pozitif veya 3.5 mmol/L üzerinde saptanan hastalar DKA olarak tanımlandı.

Bilincin tam kaybı durumunda “koma”, bilinçteki değişikliklerin diğer tüm şekilleri için (letarji, somnolans, konfüzyon ve dezorientasyon) “bilinç düzeyi değişikliği” tanımlaması kullanıldı.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmaları Etik Kurulundan yazılı onay alınmıştır.(19.12.2016 / No:)

3.3 Verilerin Analizi

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Kesikli değişkenlerin çarpaz tablo analizleri için Khi-Kare testi uygulandı. Yaş ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasında Student-t testi, kesikli değişkenler için ise non-parametrik analizlerden Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda ANOVA testi uygulandı. Korelasyonlar için Pearson Korelasyon katsayısı yöntemi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

Bu çalışma Tip I DM tanılı ve yaş aralığı 0-18 yaş arasında olan 142 hasta ile yapıldı. Çalışma kapsamında yer alan olguların 62'si (%43,66) kız ve 80'i (%56,33) erkek olup hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.441$) (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların Cinsiyetine Göre Dağılımı

	n	%	P değeri
Kız	62	43,66	0,441
Erkek	80	56,33	
Toplam	142	100.0	

Çalışmada yer alan toplam 142 çocuğu ortalama yaşı $10,10 \pm 1,39$ yıl olarak saptanmıştır. Çalışmada yer alan çocukların %19,2'si 5 yaş ve altında yer alırken, %33,10'u 6-10 yaş aralığında ve %47,18'inin de 10 yaş üstünde yer aldığı saptanmıştır. Beş yaş ve altında yer alanların ortalama yaşı $3,57 \pm 1,23$ yıl olurken, 6-10 yaş aralığında bulunanların $8,17 \pm 1,38$ yıl ve 10 yaş üzerinde yer alanların ise $14,19 \pm 2,41$ yıl olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş (Yıl)	n	%	Ort± SS (yıl)
≤5 yaş	28	19,72	$3,57 \pm 1,23$
6-10 yaş arası	47	33,10	$8,17 \pm 1,38$
≥10 yaş	67	47,18	$14,19 \pm 2,41$
Toplam	142	100	$10,10 \pm 1,39$

Çalışmada yer alan çocukların %18,3'ünün ailelerinde Tip 1 diyabet öyküsü bulunurken, %81,7'sinin ailesinde benzer öykü olmadığı tespit edildi (Tablo 7).

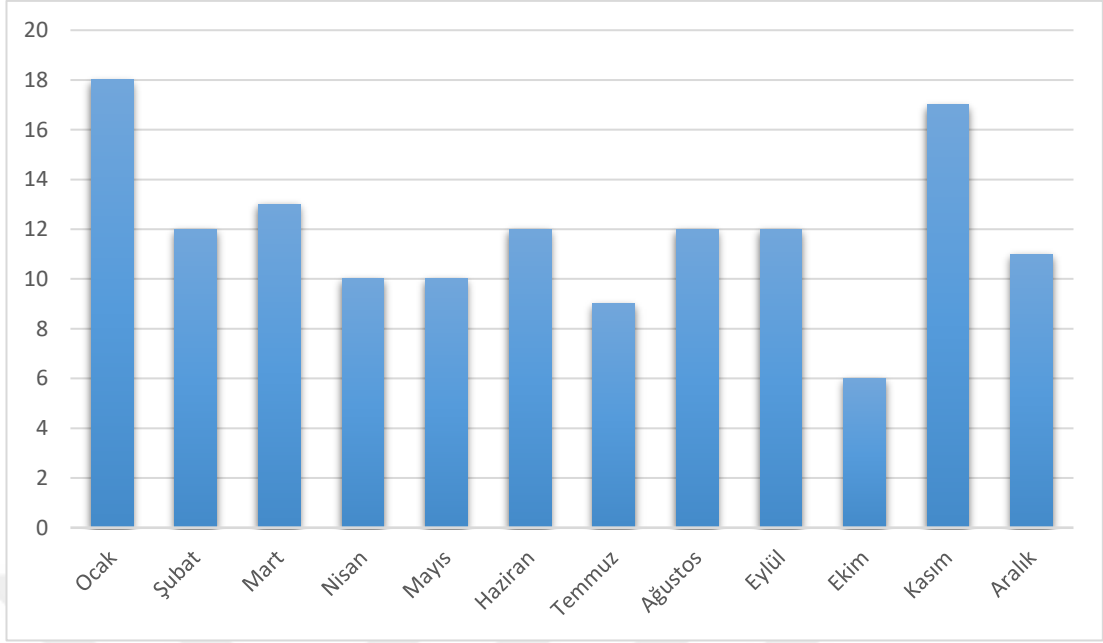
Tablo 7: Hastaların Ailelerinde Tip 1 Diyabet Öyküsü Bulunma Sıklığı

Aile Öyküsü	n	%
Evet	26	18,3
Hayır	116	81,7
Toplam	142	100.0

Çalışma kapsamında bulunan çocukların tanı aldığı aylar incelendiğinde; en çok %12,68’lik oran ile Ocak ayında; daha sonra %11,97’lik oran ile Kasım, %8,45’lik oran ile Şubat, Haziran, Ağustos ve Eylül aylarında tanı aldıkları tespit edildi (Tablo 8, Şekil 1).

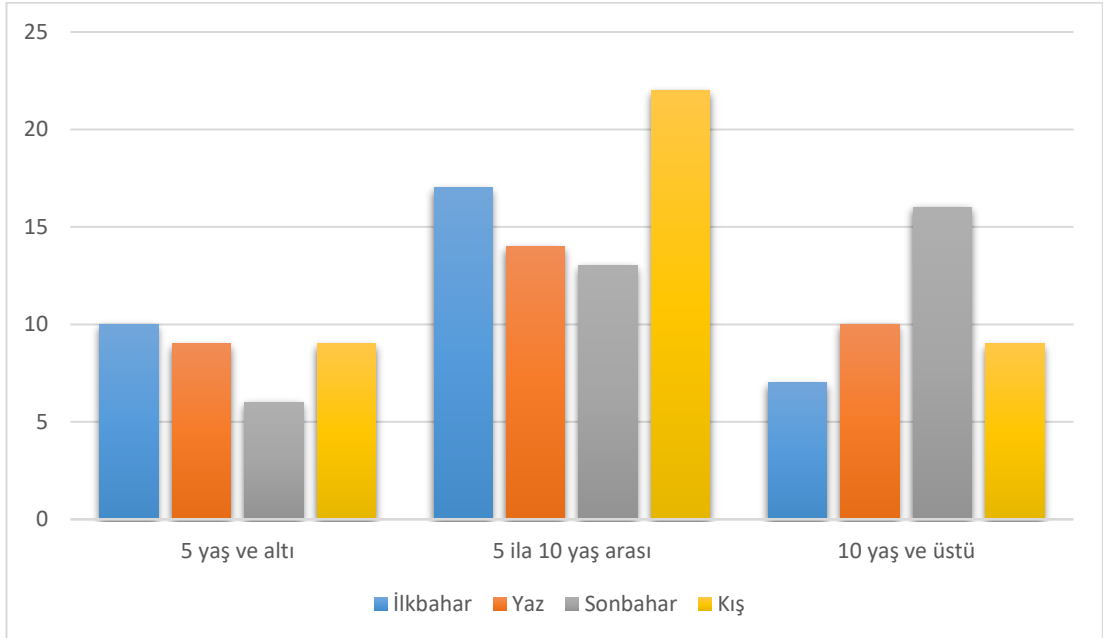
Tablo 8: Hastaların Tanı Aldıkları Aylar ve Mevsimlere Göre Dağılımı

Tanı Aldığı Mevsim	Tanı Aldığı Aylar	n	%
Kış (n=40 %28,2)	Ocak	18	12,68
	Şubat	12	8,45
İlkbahar (n=34 %23,8)	Mart	13	9,15
	Nisan	10	7,04
	Mayıs	10	7,04
	Haziran	12	8,45
Yaz (n:33 %23,3)	Temmuz	9	6,34
	Ağustos	12	8,45
	Eylül	12	8,45
Sonbahar (n:35 %24,7)	Ekim	6	4,23
	Kasım	17	11,97
Kış	Aralık	11	7,75



Şekil 1: Çocukların Tanı Aldıkları Aylar

Şekil 2’de yaş gruplarına göre çocukların tanı aldıkları aylar gösterilmektedir. Özellikle 10 yaş ve üstü çocuklar sonbahar ve kış döneminde tanı alırken, 6-10 yaş aralığında bulunan çocukların kış döneminde ve 5 yaş ve altında bulunan çocukların ise ilkbahar döneminde daha çok tanı aldığı saptandı.



Şekil 2: Yaş Gruplarına Göre Çocukların Tanı Aldıkları Aylar

Tablo 9’da çocukların yaş gruplarına göre tanı aldıkları aylar ile aralarındaki istatistiksel ilişki gösterilmektedir. 10 yaş ve üstü hastaların yaşları ile tanı aldıkları aylar arasındaki ilişki incelendiğinde; $p<0,001$ Ocak, $p<0,034$ Şubat, $p<0,044$ Haziran, $p<0,023$ Ağustos ve $p<0,007$ Eylül aylarında daha sık tanı aldıkları tespit edilmiştir. 6-10 yaş arası üstü hastaların yaşları ile tanı aldıkları aylar arasındaki ilişki incelendiğinde; $p<0,003$ Ocak, $p<0,034$ Mart, $p<0,022$ Haziran, $p<0,013$ Kasım ve $p<0,004$ Aralık aylarında daha sık tanı aldıkları tespit edilmiştir. Beş yaş ve altı hastaların yaşları ile tanı aldıkları aylar arasındaki ilişki incelendiğinde; $p<0,006$ Ocak, $p<0,023$ Mart ve $p<0,045$ Nisan aylarında daha sık tanı aldıkları tespit edilmiştir. Her üç yaş grubunda da diğer aylara göre tanı sıklığının Ocak ayında anlamlı şekilde yükseldiği saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Yaş Gruplarına Göre Çocukların Tanı Aldıkları Aylar ve p değerleri

	≤ 5 yaş p	6-10 yaş p	≥ 10 yaş p
Ocak	0,006*	0,003*	0,001*
Şubat	0,354	0,785	0,034*
Mart	0,023*	0,034*	0,741
Nisan	0,045*	0,366	0,384
Mayıs	0,129	0,954	0,276
Haziran	0,741	0,022*	0,044*
Temmuz	0,857	0,741	0,479
Ağustos	0,965	0,852	0,23*
Eylül	0,533	0,436	0,028
Ekim	0,247	0,558	0,524
Kasım	0,446	0,013*	0,007*
Aralık	0,502	0,004*	0,663

Çalışmada %83,8 çocukta hem poliüri hem polidipsi bulunurken, %41,5 çocukta bilinç düzey değişikliği, %10,5 çocukta kilo kaybı, %6,3’ünde koma, %10,5’inde çölyak hastalığı olduğu saptandı (Tablo 10). Çalışmada yeralan çocuklarda poliüri şilayetleri bulunmasının yaş ile ilişkisi incelendiğinde; yaş arttıkça poliüri görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Poliüri ile $5 \leq$ yaş grubu çocuklar

arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0.575$). 6-10 yaş grubu ($p<0.043$) ve $10\geq$ yaş çocuklar ile poliüri bulunma durumu arasında istatistiksel yönden pozitif yönlü anlamlı ve kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0.021$). Çalışmada yeralan çocuklarda polidipsi şilayetleri bulunmasının yaş ile ilişkisi incelendiğinde; yaş arttıkça polidipsi görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Polidipsi ile $5\leq$ yaş grubu ($p>0.129$) ve 6-10 yaş grubu ($p>0.056$) çocuklar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. $10\geq$ yaş çocuklar ile polidipsi bulunma durumu arasında istatistiksel yönden pozitif yönlü anlamlı ve kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0.013$). Hastalarda bilinç düzey değişikliği bulunma sıklığı ve bilinç düzey değişikliği bulunmasının yaş ile ilişkisi incelendiğinde; yaş arttıkça bilinç düzey değişikliği görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Bilinç düzey değişikliği ile $5\leq$ yaş grubu ($p>0.072$), 6-10 yaş grubu ($p>0.175$) ve $10\geq$ yaş çocuklar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0.241$). Çalışmadaki çocuklarda koma sıklığı ve koma bulunmasının yaş ile ilişkisi incelendiğinde; yaş arttıkça koma görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Ancak koma sıklığı ile $5\leq$ yaş grubu ($p>0.314$), 6-10 yaş grubu ($p>0.231$) ve $10\geq$ yaş çocuklar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0.148$). Çalışmadaki çocukların kilo kaybı sıklığı ve yaş ile ilişkisi incelendiğinde kilo kaybı ile $5\leq$ yaş grubu ($p<0.014$), 6-10 yaş grubu ($p<0.038$) ve $10\geq$ yaş çocuklar arasında istatistiksel yönden pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0.007$).

Tablo 10: Semptomlar ve çölyak hastalığı ile bunların görülme sıklığı

		n	%
Poliüri	Var	119	83,8
	Yok	23	16,2
Polidipsi	Var	119	83,8
	Yok	23	16,2
Bilinç Düzey Değişikliği	Var	59	41,5
	Yok	83	58,5
Koma	Var	9	6,3
	Yok	133	93,7
Kilo Kaybı	Var	15	10,5
	Yok	127	89,5
Çölyak Hastalığı	Var	15	10,5
	Yok	127	89,5

Tablo 11’de yeni tanıli tip 1 diyabetli çocuklara ait laboratuvar verilerinin ortalama değerleri ve bu verilerin asidozdan çıkma süresi ile ilişkisi incelendiğinde; asidozdan çıkma süresi ile yaş arasındaki kolerasyon değeri %75,3 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Yaş artıkça asidozdan çıkma süresi uzamaktadır ($p<0,011$). Asidozdan çıkma süresi ile üre ve kreatin değerleri arasındaki kolerasyon değeri %94,3 ve %71,5 olarak tespit edilmiş ve aralarında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. $p<0,002$ Üre ve $p<0,019$ kreatin değerleri artıkça hastanın asidozdan çıkma süresi uzamaktadır. Asidozdan çıkma süresi ile bikarbonat (HCO_3 (mEq/L)) değeri arasındaki kolerasyon değeri negatif yönlü % 95,5 olarak tespit edilmiş ve aralarında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bikarbonat değeri azaldıkça asidozdan çıkma süresi uzamaktadır ($p<0,018$). Asidozdan çıkma süresi ile pCO_2 değeri arasındaki kolerasyon değeri negatif yönlü % 90,2 olarak tespit edilmiş ve aralarında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,015$). Asidozdan çıkma süresi ile pH değeri arasındaki kolerasyon değeri negatif yönlü % 91,8 olarak tespit edilmiş ve aralarında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Asidozdan çıkma süresi uzadıkça pH değeri azalmaktadır.

Tablo 11: Yeni Tanılı Tip 1 Diyabetli Çocuklara Ait Yaş ve Laboratuvar Verileri ve Bu Verilerin Asidozdan Çıkma Süresi İle İlişkisi

	Ort± SS	r	p
Yaş (Yıl)	10,10±1,39	0,753	0,011*
Cinsiyet	Kız	0,378	0,441
	Erkek	0,486	0,213
Kan Şekeri (Mg/Dl)	425,85±12,51	0,463	0,392
C-Peptit	0,82±0,18	0,278	1,184
Üre	25,21±9,06	0,943	0,002*
Kreatin	0,84±0,24	0,715	0,019*
HCO₃(Meq/L)	16,17±6,40	-0,955	0,018*
PCO₂	29,88±11,39	-0,902	0,015*
Sodyum (Meq/L)	132,39±4,49	0,614	0,434
Potasyum (Meq/L)	4,16±0,61	0,898	0,016*
İnsülin	6,80±8,75	0,317	0,248
Hba1c(%)	13,57±3,77	0,306	0,364
pH	7,26±0,15	-0,918	0,001*
Asidozdan Çıkma Süresi (Saat)	5,32±0,69	-	-

P<0,05 anlamlılık, R: Kolerasyon değerleri, PCO₂:parsiyel karbondioksit basıncı, HCO₃:bikarbonat, HbA1C:glikozile hemoglobin, Ph: power of hydrogen

Çalışmamızda yeralan yeni tanılı tip 1 diyabetli çocuklara ait Anti GAD, idrar ketonu ve pH değerleri 4.8’de gösterilmektedir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde; hastaların %48’inde anti-GAD pozitif saptanırken; hastaların büyük çoğunluğunda (%82) idrar ketonu 3 (+) veya 4 (+); hastaların büyük çoğunluğunda (%76) kan pH değeri 7.2-7.3 arasında saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Yeni Tanılı Tip 1 Diyabetli Çocuklara Ait Anti GAD, İdrar Ketonu ve pH Değerleri

		n	%
Anti-GAD	Negatif	74	52
	Pozitif	68	48
	ESER	6	4
İdrar Ketonu	1 (+)	6	4
	2(+)	12	8
	3(+)	67	47
	4(+)	50	35
	7,1< (Ağır)	21	15
pH	7,1-7,2 (Orta)	13	9
	7,2-7,3 (Hafif)	108	76

5 TARTIŞMA

Bu çalışmada, Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) tanısı alan 0-18 yaş aralığındaki çocuklarda ilk başvuru bulguları ve hastaların demografik özellikleri araştırılmıştır.

Tip 1 DM’ deki cinsiyet dağılımı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Hastalığın yüksek olduğu Finlandiya ve Norveç gibi ülkelerde erkeklerde daha sık olarak tespit edilmişken, insidansın düşük olduğu İsrail ve Polonya gibi ülkelerde kızlarda daha sıktır [11]. Kandemir ve arkadaşları [114] yaptıkları çalışmada cinsler arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Yine Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesinde Hatun ve arkadaşlarının [98] yaptığı bir çalışmada kız ve erkek hastaların oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gül’ün [115] 2006 yılında yaptığı retrospektif çalışmada; hastaların 228’inin (%51,8) kız, 213’ünün (%48,2) ise erkeklerden oluştuğu bildirilmiş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda benzer bir şekilde olgularımız arasında cinsiyetler açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,456$). Çalışmamızda yeralan çocukların %56,33’ü erkek çocuklardan oluşurken % 43,66’sı kızlardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda yeralan çocukların ortalama yaşları $10,10\pm1,39$ yıl olarak saptanmıştır ve bu çocukların %47’sinin 10 yaş ve üzerinde ($14,19\pm2,41$ yıl) yer aldığı tespit edilmiştir. Literatürde de benzer şekilde hastalığın adolesan dönemde arttığı görülmektedir. Kandemir ve arkadaşlarının [114] İç Anadolu Bölgesi ağırlıklı, Türkiye’nin farklı bölgelerinden gelen ve 1969’dan 1991’e kadar izlenen 477 olgudaki epidemiyolojik çalışmasında, diabet tanı yaşı pikinin 12-14 yaş olduğu bildirilmiştir. Ankara’da Vidinlisan ve arkadaşlarının [116] yaptığı çalışmada 252 Tip 1 DM hastası değerlendirilmiştir. Olguların tanı yaşlarının ortalaması $8,6\pm4,1$ yıl ($16,3\pm1,05$) bulunmuştur. Yaklaşık yarısının (%48.8), 9 yaş ve üzerinde tanı aldığı görülmekle birlikte; 6 yaşın altında %31.7 oranında saptanması da tanı yaşının küçüldüğünü düşündürmektedir [116].

Gül’ün [115] 2006 yılında yaptığı retrospektif çalışmada; 15 (%3,4) olgunun birinci derece akrabasında diabet hastalığı’na (Tip1 veya Tip 2) rastlandığını tespit etmişlerdir. Ailede tip I diyabet sıklığı ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada ise

%37 olarak saptanmıştır [117]. Çalışmamızda yeralan çocukların %18,3'ünün ailelerinde Tip 1 diyabet öyküsü bulunurken, %81,7'sinde benzer öykünün bulunmadığı tespit edildi. Çalışmamızdaki Gül'ün [115] bulduğu orandan daha yüksek olmakla beraber Taşkın ve arkadaşlarının [117] saptadığı orandan daha düşüktür.

Tip 1 DM'un ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar olmaktadır ve hastalık en fazla sonbahar ve kış aylarında görülmektedir [1, 2]. Yapılan çalışmalarda diyabetlilerde ilk başvuruda kış mevsiminin ağırlığını koruduğu, bunun da kış aylarında artan viral enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir [118, 119, 120, 121, 122, 123, 124]. Güven ve ark.'nın [125] yaptığı bir çalışmada, Samsun'da tip 1 DM'lu çocukların en fazla sonbahar-kış aylarında başvuru yaptığı bildirilmiştir. Elazığ'da yapılan çalışmada tip 1 DM tanısının en fazla kış ayında olduğu, en az ise sonbahar ve ilkbahar aylarında olduğu görülmüştür [117]. Sağlam ve ark. [126] 2008 yılında yaptıkları araştırmada Tip 1 Diyabetli hastalarda DKA tanısının ocak, şubat ve mart aylarında zirve yaptıktan sonra eylül, ekim, kasım da ikinci zirvesini yaptığı tespit edilmiştir. Yaş grupları ile mevsimler arasında ilişki saptanmamıştır. Şimşek ve ark. [127] ise olguların %58'nin kış, %20'inin ilkbahar, %14'ünün yaz, %8'inin sonbahar mevsiminde tanı aldığını bildirmiştir. Çalışmamızda yer alan 10 yaş ve üstü çocuklar sonbahar ve kış döneminde tanı alırken, 6-10 yaş aralığında bulunan çocuklar kış döneminde ve 5 yaş ve altında bulunan çocuklar ise ilkbahar döneminde daha çok tanı aldığı saptandı. Hastalar hastaneye başvuru mevsimi yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber kış mevsiminde başvuruların yoğunlaştığı ve bunun literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çocukluk yaş grubunda diyabet tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Bazen başlangıç bulguları hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir. Bazı ülkelerde ve belirli durumlarda diyabetin klinik bulguları daha yavaş bir başlangıç gösterebilir ve bu durum tanıda güçlüklerle neden olabilmektedir [19]. Serum glukoz düzeyi renal eşiğin üzerine çıkması ile birlikte diyabetin klinik bulguları olan poliüri semptomu ortaya çıkmaktadır [7, 128]. Çocuk ve adolesan

yaşlarında diyabetin en sık klasik başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur [7, 27]. Çalışmamızda beklendiği gibi da en sık semptomlar olarak poliüri ve polidipsi olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kilo kaybı da önemli bir semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabet gelişmiş hastalarda, kalori kaynağı olan glukozun büyük bir çoğunluğunun idrar yolu ile kaybı ve artan lipolize bağlı olarak subkutan yağ dokusunun azalması kilo kaybına neden olmaktadır [1, 7].

Yeni tanı tip 1 DM’li hastalarımızda en sık rastlanan yakınmalar sırasıyla poliüri, polidipsi, bilinç düzeyi değişikliği, DKA ve kilo kaybıdır. Çocukluk çağında diyabetten ölüm nedenleri arasında DKA ve buna bağlı serebral ödem halen birinci sırada yer almaktadır [129, 130, 131, 132]. Lévy-Marchal ve arkadaşlarının Avrupa’daki 24 değişik merkezi içeren çalışmalarında ilk başvuruda DKA sıklığının %26-40 arasında değiştiği, yaşam ve sağlık hizmetinde yüksek standarda sahip ülkelerde DKA ile başvurunun daha düşük olduğu belirtilmektedir [120]. Hindistan’da yapılan bir çalışmada yeni tanıli diyabetiklerin üçte ikisinin DKA ile başvurduğu; Almanya’da yapılan bir çalışmada ise DKA sıklığının %26.3 olduğu bulunmuştur [121, 133]. Sosyoekonomik koşullar kötüleştiği ve çocuğun yaşı küçüldüğü oranda ketoasidozla başvuru sıklığının arttığı, hastanede kalış süresinin uzadığı bildirilmektedir [134, 135]. Yeni Zelanda’dan Jackson ve arkadaşları [136] sekiz yıllık bir zaman diliminde izledikleri diyabetlilerde DKA sıklığının %63’ten %42’ye gerilediğini, yeni grupta başvurudaki kan şekeri ve HbA1c değerinin eski başvurulara göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir. Şimşek ve ark. [137] Tip 1 DM’li 46 olgunun %33’ünün DKA ile başvurduklarını ve sadece 4 hastada koma olduğunu bildirmişlerdir. DKA ile başvuru, olgularımızın %48’inde mevcut olup, bu hastaların tanı sırasında bakılan HbA1c değerleri anlamlı olarak yüksekti. Bu değerler Avrupa’dan bildirilen değerlerden biraz daha yüksektir. Ayrıca Şimşek ve arkadaşlarının [127] değerlerinden de biraz daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin çalışmamızın sosyoekonomik düzeyin ülkemiz ortalamasının altında olduğu bir bölgede yapılmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Ayrıca merkezimiz çevre illere de hizmet vermekte, gerek başlıca okur-yazarlığın düşük olmasından kaynaklanan iletişim sorunu gerekse ulaşım sorunu gibi çeşitli nedenlerle

hastaların rutin takiplere gelmeleri aksayabilmektedir. Bu durumun da DKA sıklığını artıran faktörler olduğunu düşünüyoruz.

Glikozile hemoglobin (HbA1c), insülin tedavisinin yeterliliğini izlemek için altın standarttır. HbA1c son 2-3 aylık dönemdeki ortalama kan glikozuyla orantılı olarak artacağından kronik hipergliseminin bir göstergesidir. Üç aylık aralarla bakılan HbA1c düzeyinin %7,5'in altında tutulması tedavinin genel hedefidir. Birçok çalışma HbA1c'nin diyabet kontrolündeki önemine değinmektedir [128, 138, 139, 140, 141, 142, 143]. Bundan dolayı ADA, yaşa göre HbA1c hedefleri önermektedir. Bu HbA1c hedefleri; 6 yaş altındaki çocuklar için $<8,5$, 6-12 yaş arasında <8 , 12 yaş üstünde ise $<7,5$ olarak önerilmektedir [140]. Gül'ün [115] retrospektif çalışmasında, hastaların HbA1c düzeyleri (son bir yıllık ortalamaları) erkeklerde 9.01 ± 2.25 , kızlarda 9.04 ± 2.27 olarak saptanmış istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Çalışmamızda yeralan çocukların ortalama HbA1c değeri $13,57 \pm 3,77$ bulunmuştur. Çalışmamızda HbA1c sonuçlarımız literatürdeki çalışma sonuçlarından daha yüksek değerde olduğu saptandı. Bunun nedeninin çalışmamızın sosyoekonomik düzeyi ülkemiz ortalamasının altında olan bir bölgede yapılması ve hastaların düzenli takip oranının çeşitli nedenlerle (ulaşım zorluğu, vb) düşük olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Benzer sorunların hastalarımızda DKA sıklığının daha fazla olmasına da neden olduğu tartışılmıştır.

Böbrek yetmezliğinde Hidrojen iyonlarının atılamaması sonucu metabolik asidoz gelişebilmekte; var olan böbrek yetmezliği aynı zamanda üre ve kreatinin değerlerinde de artışa da neden olmaktadır. Bu nedenle üre ve kreatinin değerlerindeki yüksekliğin metabolik asidoz ile yakından ilişkili olması beklenir. Böbrek fonksiyonlarındaki artan bozukluğun daha zor kontrol edilebilir asidoz ile ilişkili olması, bu nedenle de asidozun düzelme süresinin uzaması beklenmektedir. Nitekim çalışmamızda da asidozdan çıkma süresi ile üre ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu değerler arttıkça asidozdan çıkma süresinin uzaması nedeniyle asidozun takibinde üre ve kreatinin değerlerinin yakından monitorizasyonu gerekmektedir [144, 145].

Tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda otoimmünite varlığının olması mikrovasküler komplikasyon gelişme süresine etkisi bulunmaktadır. Bu durum özellikle prognozu öngörmekte yararlı olmaktadır. Roll ve arkadaşlarının [142] farklı hastalık süresi olan (2 ile 52 sene, ortalama 13,2 sene) 146 mikrovasküler komplikasyonlu çocuk hasta üzerinde yaptığı çalışmada %37 anti GAD (+) (54/146) ve %22 ICA (+) (32/146) tesbit edilmiştir. Szepletowska ve arkadaşlarının [143] 41 hastada yaptıkları çalışmada anti GAD, Anti -IA2, IAA ve c peptid düzeyleri ölçülmüş, 25 hastada antikor pozitifliği tesbit etmişlerdir. Karjaleinen ve arkadaşlarının çalışmasında %34,7 oranında otoantikor pozitifliği saptandığı bildirilmiştir [146]. Çalışmamızda yeralan çocukların Anti GAD değerleri ölçüldü ve çocukların %47,88'inde Anti GAD değeri pozitif bulundu. Bu bulgu literatürdeki verilerden biraz yüksektir ve yüksekliğin nedeninin çalışmamızda literatür ile uyumlu olmakla beraber çoğu çalışmadan daha yüksek olan ailede Tip I DM bulunma sıklığı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; Tip 1 DM sık görülen ve önemli metabolik sorunlara yol açan bir hastalıktır. Hastalık adolesan dönemde daha sık görülmekle beraber küçük yaşlarda da görülebilir. DKA en önemli komplikasyonlarından biridir, bu komplikasyonu en aza indirmek için toplum poliüri ve polidipsi gibi sık görülen semptomların Tip 1 DM'un semptomları olabileceği konusunda bilinçlendirilmelidir. Aile öyküsü nedeniyle DM tanılı hastaların aile bireyleri öncü semptomlar konusunda bilgilendirilmelidir. DKA ve yüksek HbA1c değerleri geç tanı ve kötü diyabetik kontrolün göstergeleri olduğundan hastalar olası semptomlar konusunda bilgilendirilmeli ve düzenli kontrolü engelleyen iletişim sorunlarının çözümüne yönelik politikalar geliştirilmelidir. Ülkemizde de yaygın olarak görülen bu kronik hastalığın gerçek insidansı ve hastalığa yakalanma yaşı hakkında doğru verilere ulaşabilmek için daha yaygın epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6 SONUÇ

Bu çalışmada, Tip 1 DM tanısı alan 0-18 yaş aralığındaki çocukların demografik verileri ve ilk başvuru bulgularının neler olduğu araştırılmıştır. Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Çocukların 62'si (%43,66) kız ve 80'i (%56,33) erkekti. Cinsiyetler açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,441$.)
2. Tip 1 DM tanılı çocukların en sık yer aldığı yaş grubu %47,18 ile 10 yaş ve üstündeki yaş grubu ($14,19 \pm 2,41$ yıl) olarak saptanmıştır. Bu da adolesan dönemde hastalık sıklığının arttığını gösteren literatürdeki diğer veriler ile uyumludur.
3. Çalışmada yeralan çocukların %18,3'ünün ailelerinde Tip 1 diyabet öyküsü bulunmaktaydı. Bu oran literatürde bildirilen diğer oranlara benzerdir.
4. Çocuklar en çok %12,68'lik oran ile Ocak ayında tanı alırlarken, %11,97'lik oran ile Kasım, %8,45'lik oran ile Şubat, Haziran, Ağustos ve Eylül aylarında tanı aldıkları tespit edildi. En çok tanı konulan ayların Ocak ve Kasım ayları olması, hastalığın viral enfeksiyonlarla ilişkisinden dolayı hastaların sonbahar-kış aylarında daha sık tanı aldığını bildiren diğer çalışmalar ile uyumludur.
5. Çalışmada %83,8 çocukta hem poliüri hem polidipsi bulunurken, %41,5 çocukta bilinç düzey değişikliği, %10,5 çocukta kilo kaybı, %6,3'ünde koma, %10,5'inde çölyak hastalığı olduğu saptandı. Bu sonuç, özellikle poliüri ve polidipsi gibi semptomların DM açısından uyarıcı olduğu konusunda toplumun bilinçlendirilmesinin önemine dikkat çekmektedir.
6. Çocuklara ait Anti GAD değerlerinin %48'ii pozitif saptanmıştır. Bu sonuç, hastalığın otoimmün bağlantısının yüksek olduğunu göstermektedir.
7. Hastaların %76'sının pH değeri 7,2-7,3 aralığında saptanmıştır. Ağır metabolik asidoz sıklığı düşük olmakla beraber önemli komplikasyonlara neden olabilmesi açısından tedavide bu değerlerin yakından monitörize edilmesi gerekmektedir.
8. Çalışmamız sonucunda asidozdan çıkma süresi ile yaş, üre, kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı bir ilişki tespit

edilmiştir. Bu değerler arttıkça asidozdan çıkma süresinin uzaması nedeniyle asidozun takibinde üre ve kreatinin değerlerinin yakından monitorizasyonu gerekmektedir.



7 KAYNAKLAR

- [1] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013.
<http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- [2] Green A, Sjolie A.K, Eshoj O. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970-2020 in Fyn County, Denmark. Diabetes Care. 1996;19:801-806.
- [3] World Health Organization. The top ten causes of death
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#>.
- [4] Anonymous. 2011a. Web sitesi. <http://www.who.int/diabetes-actiononline/diabetes/en/>. Erişim Tarihi: 25.10.2016.
- [5] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, Vol. 27, 2004 pp. 1047-1053.
- [6] Satman I, Yilmaz T, Sengöl A, ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-1556.
- [7] Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. p.1947-1972.
- [8] Morales AE, She JX, Schatz DA. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004 p.403-410.
- [9] Fiallo-Scharer R, Eisenbarth GS. Pathophysiology of insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004 p.411-426.
- [10] McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. Lancet 2012; (98-33):2291-2299.

- [11] Ryan C, Vega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985;75(5):921-927.
- [12] Hagan JW, Barclay CR, Anderson BJ. Intellectual functioning and strategy use in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Child Dev* 1990;61(6):1714-1727.
- [13] Bennett HP, Knowler CW. Definition Diagnosis and Classificationn of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. Ed. Kahn C. Ronald, et al; Joslin's Diabetes Mellitus, fourteenth edition. Boston, USA: Lippincott Williams and Wilkins 2005;(19) pp:331-339.
- [14] American Diabetes Association: Standarts of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28: 4-36.
- [15] Pınar R. Diyabet yönetimi, İstanbul: Merve Matbaacılık, 1998:36-41.
- [16] Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus: Tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. *Diabetes Mellitus Sempozyumu*. 1997:9-18.
- [17] Slama G. Type 1 Diabetes: An Overview. İn: Textbook of Diabetes 1. Pickup JC, Williams G, eds. Blackwell Publishing 2003. p.3-1-3-17.
- [18] American Diabetes Assosiation. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2013;36(suppl.1)s67-74.
- [19] Becker DJ. *Pediatric Endocrinology*. 3th Ed., New York: Marcel Decker inc 1996:583-598.
- [20] Becker DJ. *Pediatric Endocrinology*. 4th Ed., New York: Marcel Decker inc, 2005:276-285.
- [21] Arslanian S, Drash AL. Insulin dependent diabetes mellitus in the child and adolescent. *Cur Ther Endocrinology Metabolism* 1994;5(1):380-384.

- [22] Warram JH, Rich SS, Krolevski AS. Epidemiology and Genetics of Diabetes Mellitus. 13th Ed., Baltimore, 1994:201-215.
- [23] Bilginturan N. Tip I Diabet etyopatogenezi. 3. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana-Türkiye, 1998:24-32.
- [24] Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. Diabetologia 1995;38(7):523-530.
- [25] Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin North Am 2005;52:1553-78.
- [26] EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. Lancet 2000;11:873-6.
- [27] Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S (eds). Pediatrik Endokrinoloji. 1. Baskı. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p.415-55.
- [28] Karvonen M, Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes world wide. Diabetes Care 2000;23(10):1516-26.
- [29] Norris A, Wolfsdorf J. Diabetes Mellitus. In: Brook C.G.D, eds. Clinical Pediatric Endocrinology. USA: Blackwell Publishing 2005. p. 436-73.
- [30] LaPorte RE, Matsushima M, Chang YF. Prevalence and incidence of insülin – dependent diabetes.Bethesda (MD): National Institutes of Health 1995. p.37-46.
- [31] Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M ve Altuntaş Y, Editör. Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflandırması. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2001, p. 51-62.
- [32] Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, et al. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes-the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia 1999;42:1395-403.

- [33] Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001;44:3-8.
- [34] Rosenbloom A.I, Silverstein J.H. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4 edition. New York (USA): Marcel Decker; 2003. p.611-51.
- [35] Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri* 2007;5:1-10.
- [36] Andrew JF, Robert B, Solakoğlu Z (çeviri editörleri). *The Merck Manual tanı/tedavi el kitabı*. 18. baskı. İstanbul: Yüce yayımları; 2008;169-85.
- [37] Yılmaz MT, İmamoğlu İ. (editörler). *Tip 1 Diabetes Mellitus* 3. baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009;38-51.
- [38] Morales AE, She JX, Schatz DA. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1st edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004;403-10.
- [39] Kukreja A, McLaren NK. Autoimmunity and Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4371-78.
- [40] Petrovsky N, Schatz DA. The Immunology of Human Type 1 Diabetes In: *Textbook of Diabetes* 1. Pickup JC, Williams G, eds. Blackwell Publishing 2003;18:1. p.18.1-14.
- [41] Eisenbarth GS. *Type 1 Diabetes Mellitus*. 14th Ed., USA: Joslin Diabetes Center, 2005:399-424.
- [42] World Health Organization: Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *Technical Report Series* 727, Geneva, 1985.
- [43] McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012;(98-33):2291-2299.

- [44] Teziç T. Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve adölesan çağı diyabet grubu. Çocukluk ve adolesan çağı tip I diyabet mellit 1997;1-89.
- [45] Tun RY, Peakman M, Alviggi L, et al. Importance of persistent cellular and humoral immune changes before diabetes develops: prospective study of identical twins. BMJ 1994;308(69-36):1063-1068.
- [46] Dahlquist G. Etiological aspects of insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemiological perspective. Autoimmunity 1993;15(1):61-65.
- [47] Karjalainen JK. Islet cell antibody as predictive markers for IDDM in children with high background incidence of disease. Diabetes 1990;39(9):1144-1150.
- [48] Palmer JP, Mc Cullah DK. Prediction and prevention of IDDM-1991. Diabetes 1991;40(8):943-947.
- [49] Castano L, Ziegler A, Ziegler R, et al. Characterization of insulin autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes. Diabetes 1993;42(8):1202-1209.
- [50] Borg H, Marcus C, Sjoblad S, et al. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. Acta Pediatr 2000;89(1):46-51.
- [51] Daw K, Powers AC. Two distinct glutamic acid decarboxylase autoantibody specificities in IDDM target different episode. Diabetes 1995;44(2):216-220.
- [52] Ujihara N, Daw K, Gianani R, et al. Identifications of glutamic acid decarboxylase autoantibody heterogeneity and epitope regions in type 1 diabetes. Diabetes 1994;43(8):968-975.
- [53] Limbert C, Schwingshandl J, Haas J, et al. Severe hypoglycemia in young with IDDM: Frequency and associative factors. J Diabetes Complications 1993;7(4):216-220.

- [54] Yoon JW, Jun H-S. Viruses in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. Pickup JC, Williams G (eds). Textbook of Diabetes 1. Blackwell Publishing 2003. p. 16:1-16.
- [55] Dahlquist G, Blow LG, Persson LA. Dietary Factors and The Risk of Developing Insulin. Dependent Diabetes in Childhood BMJ 1990;300:1302-06.
- [56] Kostraba JN, Cay EC, Rewers M. Nitrate Levels in Community Drinking Wathers and Risk of IDDM. Diabetes Care 1992;15:1505-08.
- [57] Hoglund B, Ryckenberg K, Selinus O, et al. Evidence of Releationship Between Childhood-Onset Type 1 Diabetes and Low Grandwather Consantration of Zinc. Diabetes Care 1996;19:873-875.
- [58] Mac Farlane AJ, Scott FW. Environmental Agents and Type 1 Diabetes. Testbook of Diabetes 1. Pickup JC, Williams G, eds. Blacwell Publishing 2003;17:1-16.
- [59] Anon. The EURODIAB Substady 2 Study Group. Vitamin D Supplement in Early Childhood and Risk For Type 1 Diabetes Mellitus. Diabetologia 1999;42:51-54.
- [60] Thernlund GM, Dahlquist G, Hasson K. Psychological Stress and The Onset of IDDM in Children. Diabetes Care 1995;18:1323-1329.
- [61] Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1994;331(21):1428-36.
- [62] Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: New perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001;358(92-77):221-229.
- [63] Pak CY, Eun HM, Mc Arthur RG, et al. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. Lancet 1988;2(86-01):1-4.
- [64] Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Sperling Pediatric Endocrinology. 3rd Ed. Philadelphia: Saunders Company, 2008:374-421.

- [65] Rosenbloom A, Silverstein JH. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). Pediatric Endocrinology. 4 edition. New York (USA): Marcel Decker; 2003. p.611-51.
- [66] Becker DJ. Complications of insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. Pediatric Endocrinology. 3th Ed, New York and Basel: Lifshitz F (ed) Marcel Decker inc, 1996:583-598.
- [67] Özalp İ, Tuncer M. Diabetes Mellitus. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1997;18:1-48.
- [68] Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N. Eng. J. Med*, 1993;309:159-164.
- [69] Alemzadeh R, Wyatt TD. Diabetes Mellitus in Children. In: Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH, Stanton FB, Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition. Saunder Elsevier, USA 2007;590:2404-2425.
- [70] Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatr Rev*. 2008 Nov;29(11):374-84;384-385.
- [71] Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006- 2007 Diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes*. 2007;8:28- 42.
- [72] Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA (eds). Pediatric Endocrinology. 2nd edition. Pennsylvania (USA): Saunders Elseiver Science; 2002 p.323-66.
- [73] Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, Burdick P, et al. Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007;9(5):421-428.
- [74] Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994;37(1):95-103.

- [75] Bereket A. İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus'ta Büyüme ve Puberte. III. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana-Türkiye, 21-24 Ekim 1998.
- [76] Strudwick SK, Carne C, Gardiner J, et al. Cognitive Functioning in Children with Early Onset Type 1 Diabetes and Severe Hypoglycemia. *J Pediatr* 2005;147(5):680-685.
- [77] Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990;336(87-06):64.
- [78] Rogers B, Sills I, Cohen M, et al. Diabetic ketoacidosis. Neurologic collapse during treatment followed by severe developmental morbidity. *Clin Pediatr (Phila.)* 1990;29(8):451-456.
- [79] Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediyatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1993:623-650.
- [80] Karavanaki K, Davies AC, Morgan MH, et al. Autonomic function in a cohort of children with diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10(6):599-607.
- [81] Dahlquist G. Environmental factors and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(1):180-182.
- [82] Dahlquist G, Mustonen L. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes time trends and birth cohort effects. Childhood Diabetes Study Group. *Acta Paediatr* 2000;89(10):1231-1237.
- [83] Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediyatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010:623-650.
- [84] Kjaere K, Hagen C, Sando SH, et al. Epidemiology of menarche and menstrual disturbance in an unselected group of women with IDDM compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(2):524-529.
- [85] Saterno M, Argenziano A, Di Maio S, et al. Pubertal growth, sexual maturation and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes Care* 1997;20(5):721-724.

- [86] Zanone MM, Favaro E, Quadri R, et al. Association of cytomegalovirus infections with recurrence of humoral and cellular autoimmunity to islet autoantigens and of type 1 diabetes in a pancreas transplanted patient. *Transpl Int* 2010;23(3):333-337.
- [87] Amin R, Turner C, van Aken S, et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetes subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int* 2005;68(4):1740-1749.
- [88] Lakhani E, Wright T, Abdoell M, et al. Insufficient long-term glycemic control is associated with multifocal ERG defects in adolescents with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(10):5297-5303.
- [89] Vinik AI, Erbas T, Pfeifer MA, et al. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D, Sherwin RS, Baron A eds. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York: Mc Graw Hill;2002. p. 789-804.
- [90] Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med*. 2013;30(4):387-398.
- [91] Eldor R, Raz I, Ben Yehuda A, et al. New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers: a comprehensive review of emerging treatment strategies. *Diabet Med*. 2004;21(11):1161-1173.
- [92] American Diabetes Association. Statistics about diabetes. Data from the 2011 National Diabetes Facts Sheet. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/>.
- [93] Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1422-1427.

- [94] Veldhuis JD. Williams Textbook of Endocrinology. 9 th Ed., Philadelphia: W.B. Saunders 1998:973-1059.
- [95] Falck A, Laatikainen L. Diabetic cataract in children. Acta Ophthalmol Scand 1998;76(5):238-240.
- [96] Alello LM, Cavallerano JD. Ocular complications of diabetes mellitus. In: Joslin's Diabetes Mellitus. Eds; CR Kahn, GC Weir, Lea Febiger, 13 th ed, Philedelphia, Baltimore, 1994;771-773.
- [97] Becer DJ, Weber B. Pathopsiology of Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (Ed). Clinical Pediatric Endocrinology. 3 th ed.London: Blackwell science Ltd, 1995;654-677.
- [98] Hatun Ş, Teziç T. Ankara'daki Okul Çocuklarında Tip 1 Diabet Prevalansı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1996;39:465-472.
- [99] Wong DL, Hockenberry MJ. Wong's Nursing Care of Infants and Children. 8.Ed. Missouri. Mosby. St. Louis, 2007 s. 240-290.
- [100] Koloğlu-Endokrinoloji Temel ve Klinik 2. Baskı. Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan 2005 MN Medikal ve Nobel Yayınevi 2005.
- [101] <http://www.ctf.edu.tr/farma/pankreas.pdf> (Endokrin Pankreas Hormonları ve Oral Antidiyabetikler) Son Erişim Tarihi: 16.10.2016.
- [102] Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 3. Baskı. Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002.
- [103] Çavuşlu E. Tip 1 Diyabetli Çocukların Aile Etkileşimi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2003.
- [104] Çövener Ç. Tip 1 Diyabetli Adolesanlarda Sorun Çözme Becerisi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2005.

- [105] Kavaklı A, Pek H, Bahçecik N. Diyabetes Mellitus. Çocuk Hastalıkları Hemşireliği El Kitabı Yüce Yayım, 2. Baskı. İstanbul 1998. s.102–118.
- [106] Özcan Ş. Kronik Komplikasyonlar. Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler. Erdoğan S, Editör. İstanbul: Yüce Reklam Yayım Dağıtım A. Ş 2002. s.141-156.
- [107] Poyrazoğlu Ş, Saka N, Bundak R, ve ark. Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Büyüme Ve Puberte. Çocuk Dergisi 2004;4(2):83–87.
- [108] Samann A, Muhlhauser I, Bender R, et al. Flexible Intensive Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes and High Risk for Severe Hypoglycemia and Diabetic Ketoacidosis. Diabetes Care 2006 Oct;29(10).
- [109] İncedayı A. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Tip 1 Diyabetli Adolesanlarda Sorun Çözme Becerisi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2007.
- [110] Tip 1 Diyabette İlaç Tedavisi:
www.diyabet.gov.tr/index.php?lang=tr&page=34.
- [111] Weetman, AP. Endocrinology. In: Handbook of HLA and Disease, 2nd Edn. Lechler RI. Warrens A (eds). London: Academic Press 2000.
- [112] Özkan Y, Dönder E. Diyabetik Ketoasidozda Çok Düşük Doz İnsulin Tedavisi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri 2003;23:398–402.
- [113] Demir K, Büyüksinan M, Dizdarer C, et al. Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Tanıda Diyabetik Ketoasidoz Sıklığı ve İlişkili Faktörler. Güncel Pediatri Dergisi 2010;8:52-5.
- [114] Kandemir N, Açıkgöz E, Yordan N. The Epidemiology of Diabet Onset Insulin Dependent Diabetes Mellitus in Turkish Children: A Retrospektive Analysis of 477 Cases. Turk J Pediatr 1994;36:191-195.

- [115] Gül A. Tip1 Diabetes Mellitus'lu Çocuk Ve Adolesan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları E. A. Hastanesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2006.
- [116] Vidinlisan S. Aycan Z, Yücel H, ve ark. Tip 1 diyabetli çocukların tanısı sıklığındaki artışın, mevsimsel dağılımının ve doğum aylarını değerlendirilmesi. Endokrinolojide Yönelişler 2005;14(1):17-20.
- [117] Taşkın E, Yılmaz E, Kılıç M, ve ark. İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojik Özellikleri. FÜ Sağ Bil Derg 2007;21:75-9.
- [118] Güngör N, Libman IM, Arslanian SA. Type 2 diabetes in children and adolescent. In: Pescovitz OH, Eugster EA. (eds). Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins, 2004: 450-466.
- [119] Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, et al. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. Diabetologia 1999;42:1055-1059.
- [120] Lévy-Marchal C, Patterson CC, Gren A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: The EURODIAB Study. Diabetologia 2001;44(Supp 3):75-80.
- [121] Neu A, Willasch A, Ehehalt S, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children-frequency and clinical presentation. Pediatr Diabetes 2003;4:77-81.
- [122] Ko GT, Cockram CS, Critchley JA, et al. Relationship between antibodies to GAD and microangiopathic complications in young Chinese diabetic patients: Diabetes Care. 2000 Jul;23(7):1045-6.
- [123] Waldhoer T, Schober E, Tuomilehto J. Long-term patterns in seasonality of insulin-dependent diabetes mellitus diagnosis in Austrian children. J Clin Epidemiol 1997;50:159-165.

- [124] Charkaluk ML, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Incidence data of childhood-onset type I diabetes in France during 1988-1997: The case for a shift toward younger age at onset. *Pediatr Res* 2002;52:859-862.
- [125] Güven A, Aydın M. Beş yaşından önce tip 1 diyabetes mellitus tanısı alan çocuklarda etiyopatogeneizde rol alan faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:295-300.
- [126] Sağlam H, Eren E, Çakır ED, et al. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran çocukların klinik ve labaratuvar özellikleri. *Journual of current pediatrics* 2008;6:94-8.
- [127] Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Batı karadeniz bölgesinde yaşayan çocuklarda insüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:216-22.
- [128] ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007;8:408-18.
- [129] Sperling MA. Diabetes mellitus. In: Sperling MA. (ed). *Pediatric Endocrinology* (2nd ed). Philadelphia: WB Saunders, 2002:323-363.
- [130] Rosenbloom AL, Silverstein JH. Diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F. (ed). *Pediatric Endocrinology* (4th ed). New york: Marcel-Dekker, 2004:611-651.
- [131] Edge JA, Ford-Adams MA, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999;81:318-323.
- [132] Rosenbloom AL, Winter WE, Escobar O, Diabetes Mellitus. In: Lifshitz F, (ed.), *Pediatric Endocrinology*, 5th edition. New York: Informa Health Care 2007;57-202.

- [133] Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:427-433.
- [134] Mallare JT, Cordice CC, Ryan BA, et al. Identifying risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in new onset type 1 diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:591-597.
- [135] Keenan HT, Foster CM, Bratton SL. Social factors associated with prolonged hospitalization among diabetic children. *Pediatrics* 2002;109:40-44.
- [136] Jackson W, Hofman PL, Robinson EM, et al. The changing presentation of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2001;2:154-159.
- [137] Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocukluklarda insüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:216-22.
- [138] The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Medicine* 2006;23:857-66.
- [139] Davis Ea, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Impact of improved glycemic control on rates of hypoglycemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998;78:111-5.
- [140] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009;32:13-61.
- [141] Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:43.

- [142] Roll U, Nuber A, Schroder A, et al. No Association of Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase and Diabetic Complications in Patients With IDDM 20 December 1993 and accepted in revised form 21 July 1994.
- [143] Szepietowska B, Szelachowska M, Górska M, et al. Chronic complications in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus in relation to the presence of humoral autoimmune markers against pancreatic islet cells. *Med Wewn.* 2004 may;111(5):563-9.
- [144] Güven GA. Asid-Baz Bozuklukları, Asidozun Değerlendirilmesi: Mekanizmalar, Klinik Yaklaşım, Tedavi. *J Curr Pediatr* 2007; 5:144-147.
- [145] Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:12-17.
- [146] Karjalainen J, Knip M, Mustonen A, et al. Insulin Autoantibodies at the Clinical Manifestation of Type 1 (Insulin Dependent) Diabetes a Poor Predictor of Clinical Course and Antibody Response to Exogenous Insulin. *Diabetologia* 1988 Mar;31(3):129-33.