

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

ÇOCUK VE ADOLESAN DİYABETLİ OLGULARIN
ETİYOLOJİK DAĞILIMI, KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SAİD SAİDOV

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. OLCAY EVLİYAOĞLU

İSTANBUL - 2015

TEŞEKKÜR

Tezin hazırlık sürecinde yol göstericiliği, umut verip güven aşılayan destekleri dolayısıyla ve çocuk endokrin birimindeki disiplinli kişiliği yanında, gündelik yaşamındaki güzel jest ve sürprizleriyle bizi şaşırtan tez hocam Prof. Dr. Olcay Evliyaoğlu'na

Çocuk endokrin polikliniği arşivindeki çalışmalarım boyunca gülümlerini eksik etmeyen hemşire Songül ve sekreter Dilek hanıma,

Biz asistanlara yönetici gibi değil de arkadaş, meslektaş gibi yaklaşan değerli hocalarım ve Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Haluk Çokuğraşa, Prof. Dr. Salim Çalışkana ve Prof. Dr. Ahmet Arvas'a,

Cerrahpaşa'nın özgün çocuk endokrinoloji farklı klinik yaklaşımlarıyla bu temel bilgi ve birikimimizi renklendiren Çocuk Endokrinoloji hocamız Prof. Dr. Oya Ercana'a,

Cerrahpaşa Çocuk Kliniği'nde eşsiz bilgi-tecrübelerini bize aktardıkları için değerli hocalarıma,

Çocuk Endokrin rotasyonumuz boyunca hem teorik hem de pratik bilgi ve tecrübeyi, sabrını test eden yanırlarımıza rağmen gülmeyen bir ortamda bize kazandıran Uzm. Dr. Feride Tahmiscioğlu'na ve Uzm. Dr. Bahar Özcabi'ya,

Çocuk kliniğindeki 4,5 yıllık uzmanlık eğitimimi ve hekimlik süresince hem medikal hem paramedikal anlamda katlanılabilir kılan değerli arkadaşlarım Dr. Tarkan Ağasoy, Dr. Sezgin Şahin, Dr. İhsan Gül, Dr. Umut Durağ, Dr. Murat Kılınç, Dr. Aida Koğa, Dr. Metin Sezen, Dr. Gülnaz Sarıyeva, Dr. Ayşe Pınar Öztürk, Dr. Yeşim Önen'e, uzmanlarım, diğer meslektaşlarım ve çalışma arkadaşlarımla beraber hemşireler ve personelimize,

Beni bugünlere getiren, bana güvenen ve her şartta bana destek veren annem, babam abim ve ikiz kardeşime,

En az ailem kadar bu noktalara gelmemde büyük pay sahibi olan ilköğül, ortaokul ve lise öğretmenlerime,

İçtenlikle teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Said Saidov

İstanbul - 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER	İİİ
KISALTMALAR.....	V
TABLolar DİZİNİ	Vİİ
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
ÖZET	Xİ
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.TARİHÇE	3
2.2.DM TANIM VE SINIFLAMASI.....	4
2.2.1. DM TANISI İÇİN KRİTERLER	6
2.2.2. DİYABETES MELLİTUSUN ETİYOLOJİK SINIFLANDIRILMASI	6
2.3.EPİDEMİYOLOJİ.....	8
2.4. ETİYOPATOGENEZ	12
2.4.1. Genetik Yatkınlıklar	12
2.4.2. Çevresel Faktörler	13
2.4.3. Enfeksiyöz ajanlar	14
2.4.4. Kimyasal ajanlar	14
2.4.5.Beslenme özellikleri	15
2.4.6. Vitamin ve eser element eksiklikleri	15
2.4.7. Emosyonel ve fiziksel stresler	16
2.4.8. Kan grubu uyumsuzluğu.....	16
2.4.9. Otoimmünite.....	16
2.4.9.1. Antijen ile ilgili değişiklikler	19
2.4.9.2. Antijen sunumundaki değişiklikler	20
2.4.9.3. İmmün sistemin regulasyonundaki bozukluklar	20
2.5. PATOFİZYOLOJİ	21
2.6. KOMPLİKASYONLAR.....	24
2.6.1. AKUT KOMPLİKASYONLAR	24
2.6.1.1. HİPOGLİSEMİ.....	24

2.6.1.2. DİYABETİK KETOASİDOZ	25
2.6.1.3. NONKETOTİK HİPEROSMOLYAR KOMA	28
2.6.1.4. LAKTİK ASİDOZ	28
2.6.2. SUBAKUT KOMPLİKASYONLAR	29
2.6.2.1. Eklem hareketlerinin kısıtlılığı	30
2.6.3. KRONİK KOMPLİKASYONLAR	30
2.6.3.1. DİYABETİK NEFROPATİ.....	31
2.6.3.1.1. Epidemiyoloji.....	31
2.6.3.1.2. Diyabetik nefropatide tarama	32
2.6.3.1.3. Klinik.....	33
2.6.3.1.4. Klinik Evrelendirme	33
2.6.3.2. DİYABETİK RETİNOPATİ	35
2.6.3.3. DİYABETİK NÖROPATİ	38
2.6.3.3.1. Periferik nöropati	38
2.6.3.3.2. Otonom nöropati	39
2.7. Diyabetli hastaların izlenmesi	40
2.7.1. Enfeksiyonlarda İzlem.....	42
2.8. TEDAVİ.....	42
2.8.1. İnsulin tedavisi.....	43
2.8.2. Beslenme planı	47
2.8.3. Egzersiz	47
2.8.4. Eğitim	48
3.OLGULAR VE YÖNTEM.....	49
3.1. Biokimyasal Analiz Metodları	50
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	51
4.BULGULAR.....	52
5.TARTIŞMA	90
6. SONUÇLAR.....	105
7. KAYNAKLAR	111

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AİA	: Antiinsulin Antikoru
AKG	: Açlık Kan Şekeri
ANTİ-GAD	: Glutamik Asid Dekarboksilaz Antikoru
ANTİ-TG	: Antitiroglobulin Antikorları
ANTİ-TPO	: Tiroid Antiperoksidaz Antikor (antimikrozomal antikor)
BAEP	: Beyinsapı İşitsel Uyandırılmış Potansiyel (Brainstem auditory evoked potential)
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired fasting glucose)
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired glucose tolerance)
CMV	: Sitomegalovirus
DİDMOAD	: Diabetes İnsipitus, Diyabetes Mellitus, Optik Atrofi, Sağırılık
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksi Ribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
EBV	: Epstein Barr Virusu
FT3	: Triyodtironin (serbest)
FT4	: Tiroksin (serbest)
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFH	: Glomerulyar Filtrasyon Hızı
GLUT	: Beta-hücre si Glukoz Transporter (taşıyıcı) Protein
ICA	: Antiadacık Antikor
IAA	: Insulin Otoantikorları
İA-2	: Protein Tirozin Fosfataz Benzeri Antikor
İDDM	: İnsulin-Bağımlı Diyabetes Mellitus
HBA1C	: Hemoglobin A1C (Glikolize Hemoglobin)
HDL	: High Dansity Cholestrol (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
LDL	: Low Dansity Cholestrol (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MODY	: Maturity-Onset Diabetes Of The Youth
NK	: Natural Killer
OAD	: Oral Antidiyabetik
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetersizliği
SD	: Standart Sapma (Standart deviation)
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TT4	: Tiroksin (Total)
TT3	: Triyodtironin (Total)
VA	: Vücut Ağırlığı
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyel (Visual Evoked Potential)
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetes mellitusta tanı kriterleri.....	6
Tablo 2. Diyabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırılması.....	6
Tablo 3. Diyabetik hasta ile yakınlık derecesine göre tip I Diyabet gelişme riski.....	13
Tablo 4. Yabancı antijen ile pankreatik antijenlerin benzerliğine örnekler.	19
Tablo 5. Diyabetin kronik komplikasyonlarının patofizyolojisi.	23
Tablo 6. İdrarla protein atılımını geçici olarak etkileyen faktörler	32
Tablo 7. Diyabetes Mellitus'ta albüminüri	33
Tablo 8. Değişik insülinlerde başlangıç, doruk etki zamanı ve etki süreleri.....	44
Tablo 9. Türkiyede Bulunan İnsan İnsulinleri	44
Tablo 10. Çalışmadaki Tip 1 DM'lu olguların cinsiyete göre dağılımları	53
Tablo 11. Tip 1 DM'lu olguların başvuru yaşları	54
Tablo 12. Tip 1 DM'lu olguların başvurudaki antropometrik değerlendirimi	54
Tablo 13. Tip 1 DM'lu olguların başvuru pubertal evresi	55
Tablo 14. Tip 1 DM'lu olgularda anne sütü öyküsü	55
Tablo 15. Tip 1 DM'lu olguların ailesinde tip 1 DM öyküsü	56
Tablo 16. Tip 1 DM'lu olguların ailesinde tip 2 DM öyküsü	56
Tablo 17. Tip 1 DM'lu olgularında başvurudan önce geçirilmiş enfeksiyon öyküsü.....	57
Tablo 18. Tip 1 DM'lu olguların tanı mevsimi	57
Tablo 19. Tip 1 DM'lu olguların yaşa göre dağılımı	58
Tablo 20. Tip 1 DM'lu olguların başvuru şikayetleri	59
Tablo 21. Tip 1 DM'lu olguların başvuru şekilleri	60
Tablo 22. 5 yaş altı ve 5 yaş üstü DKA'la başvuran tip 1 DM'lu olgular.....	60
Tablo 23. Tip 1 DM'lu DKA ile başvuran olguların cinsiyete göre dağılımı	61
Tablo 24. Tip 1 DM'lu DKA ile başvuran olguların cinsiyete göre başvuru yaşları	61
Tablo 25. DKA olan ve olmayan tip 1 DM'lu olguların başvuru klinik bulguları.....	62
Tablo 26. Asidoz sınıflaması.....	63

Tablo 27. DKA olan ve olmayan tip 1 DM’lu olguların başvurdaki kan şekeri ve elektrolit düzeylerinin karşılaştırması	64
Tablo 28. DKA olan ve olmayan olguların başvurdaki serum osmolalitesi ve karşılaştırması	65
Tablo 29. Ketoasidozu bulunmayan olguların başvurdaki serum lipid profili.....	65
Tablo 30. Ketoasidozu bulunan olguların başvurdaki serum lipid profili.....	66
Tablo 31. DKA olan ve olmayan tip 1 DM’lu olguların başvurdaki lipid profilinin karşılaştırması	67
Tablo 32. Tip 1 DM’lu olguların başvurdaki serum açlık ve tokluk C-peptid düzeyleri.....	67
Tablo 33. DKA olan ve olmayan tip 1 DM’lu olguların başvurdaki serum açlık C-peptid düzeyleri ve karşılaştırması.....	68
Tablo 34. DKA olan ve olmayan tip 1 DM’lu olguların başvurdaki tokluk C-peptid düzeyleri ve karşılaştırması.....	68
Tablo 35. Tip 1 DM’lu olguların başvurdaki tiroid işlevlerinin değerlendirilmesi.....	69
Tablo 36. Ketoasidozla başvuran ve başvurmeyan tip 1 DM’lu olguların başvurdaki tiroid işlevlerinin değerlendirilmesi.....	69
Tablo 37. Tip 1 DM’lu olguların başvurdaki tiroid otoantikörlerinin değerlendirilmesi.....	70
Tablo 38. Tip 1 DM’lu olguların başvurdaki pankreas otoantikörlerinin değerlendirilmesi	70
Tablo 39. Tip 1 DM’lu olguların başvurdaki HbA1c düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırması	71
Tablo 40. DKA olan ve olmayan tip 1 DM’lu olguların başvurdaki HbA1c düzeyleri	71
Tablo 41. Tip 1 DM’lu olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda HbA1c düzeylerinin izlemleri	72
Tablo 42. Tip 1 DM’lu olguların başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda her iki cinste HbA1c düzeyleri.....	73
Tablo 43. Tip 1 DM’lu olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda antropometrik ölçümlerin karşılaştırması	74
Tablo 44. Tip 1 DM’lu DKA ile başvuran ve başvurmeyan olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda antropometrik ölçümlerin karşılaştırması.	75
Tablo 45. Tip 1 DM’lu olguların 6.ay ve 1.yılın sonunda kan şekeri izlemleri.....	76
Tablo 46. Tip 1 DM’lu DKA ile başvuran ve başvurmeyan olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda kan şekeri izlemleri.....	76

Tablo 47. Tip 1 DM'lu DKA ile başvuran ve başvurmeyan olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda HbA1c düzeylerinin izlemleri.....	77
Tablo 48. Tip 2 DM'lu olguların başvurudaki antropometrik değerlendirmisi	78
Tablo 49. Tip 2 DM'lu olguların başvurudaki kan şekeri ve elektrolit düzeyleri.....	79
Tablo 50. Tip 2 DM'lu olguların başvurudaki kan gazı özellikleri	79
Tablo 51. Tip 2 DM'lu olguların başvurudaki serum lipid profili	80
Tablo 52. Tip 2 DM'lu olguların başvurudaki serum açlık ve tokluk C-peptid düzeyleri.....	80
Tablo 53. Tip 2 DM'lu olguların 6.ay ve 1.yılın sonunda kan şekeri izlemleri	81
Tablo 54. Tip 2 DM'lu olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda antropometrik ölçümleri	82
Tablo 55. Tip 2 DM'lu olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda HbA1c düzeylerinin izlemleri	83
Tablo 56. MODY tip olguların başvurudaki antropometrik değerlendirmisi	84
Tablo 57. MODY tip olguların başvuru şikayetleri	84
Tablo 58. MODY tip olguların başvurudaki kan şekeri ve elektrolit değerleri	85
Tablo 59. MODY tip olguların başvurudaki kan gazı özellikleri.....	85
Tablo 60. MODY tip olguların başvurudaki serum açlık ve tokluk C-peptid düzeyleri.....	86
Tablo 61. MODY tip olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda antropometrik ölçümleri	87
Tablo 62. MODY tip olguların 6.ay ve 1.yılın sonunda kan şekeri izlemleri	88
Tablo 63. MODY tip olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda HbA1c düzeyleri	88

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dünya Bankası tarafından farklı ülkelerde yapılmış Tip 1 DM'lu vakaları karşılatırmak için yıllık insidans oranları (EURODIAB ACE çalışması Lancet 2000;355:873-876) (13).....	9
Şekil 2. Dünya ülkeleri 1980-2000 (son 20 yılda) Tip 1 DM insidansında artış oranları (New York Akademisi araştırma merkezi 2008 Aralık;1150:1-13)	10
Şekil 3. 0-14 yaş grubunda görülen Tip 1 DM' lu vakaların yıllık insidansı (IDF, Uluslararası Diyabet Federasyonu 2003 atlasında)	10
Şekil 4. 2011 yılında dünyada görülen 0-14 yaş arasındaki yeni Tip 1 DM vakalarının insidansı (IDF, Uluslararası Diyabet Federasyonu atlasında)	11
Şekil 5. Tip 1 DM'da beta hücre hasarı mekanizması.	20
Şekil 6. Diyabetik retinopatide fundusun görünümü (Amerikan akademisi oftalmoloji dergisinden).....	37
Şekil 7. Proliferatif ve non proliferatif retinopati.....	37
Şekil 8. Diyabet tiplerinin dağılımı.....	52
Şekil 9. Tip 1 DM'lu olguların tanı yaşlarına göre dağılımı	59

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim dalında tanı alan çocuk ve adölesan Diyabetes Mellitus (DM) tanılı olguların etiyolojik dağılımını, klinik, laboratuvar özelliklerini ve 1 yıllık izlemelerini değerlendirilmesi amacıyla yapıldı. Bu çalışma ile bölgemizdeki DM'lu olguların tanı tipleri, yaş ve cinsiyet dağılımları, fiziksel ve ergenlik gelişimleri ortaya konacak, pankreas ve tiroid otoimmünite belirteçleri değerlendirilecektir.

YÖNTEM-GEREÇLER: Bu çalışmada 1 ocak 2010 – 1 ocak 2014 tarihleri arasında Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında tanı alan veya takipe giren 197 Diyabetes Mellituslu olgunun tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada tanı yaşı, takvim yaşı, kemik yaşı, cinsiyet, tanı mevsimi, anne sütü alım öyküsü, antropometrik ölçümler, kan biyokimyası, kan yağları, HbA1c düzeyleri, tiroid işlevleri, tiroid ve pankreas otoantikörleri, açlık ve tokluk C-peptid düzeyleri, kan gazları hasta dosyalarından alınarak kayıt edildi. Olguların 6.ay ve 1.yıldaki antropometrik ölçümleri, haftalık ve aylık kan şekeri ortalamaları ve HbA1c düzeyleri belirlendi. İzlemdeki değişimler kayıt edildi. İstatistiksel analiz için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version 20.0” yazılımı kullanıldı. Sırasıyla çalışmaya dahil edilen olguların başvuru yaşı, boyu, tartısı, boy SDS'i, VA SDS'i, VKİ, VKİ SDS'i gibi nicel-bağımsız değişkenler açısından ayrı ayrı ortalamaları alındı, standart sapmalarıyla birlikte hesaplandı, birlikte rapor edildi. Yine bu değişkenlerin en küçük, en büyük ve ortanca değerleri sunuldu, nitelik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. Bu değişkenlerin ortalamaları student t-test kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arası değerlendirmede, kategorik verilerin analizi için ki-kare ve pearsing ki-kare kullanıldı. Nitelik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı ki-kare testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Pearson testi ile incelendi. Değerlendirmede $p<0.05$ ise gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Toplam 197 olgunun verileri incelendi. Olguların %54'ü (n=106) kız, %46'sı (n=91) erkek olarak belirlendi. Olguların 184'ü (%93,5) tip 1a DM, 2'si (%1) tip 1b DM (1'i Akut lenfoblastik lösemi kemoterapi sonrası, 1'i böbrek nakli

sonrası), 4'ü (%2) tip 2 DM, 5'i (%2,5) MODY tip 2, 2'si (%1) neonatal DM idi. Olguların ortalama tanı takvim yaşı 8.28 ± 4.28 yıl (median:7.88, aralık: 0.08- 17.5 yıl) idi. Tip 1 DM'un tanı alma yaşı erkeklerde 8.22 ± 4.25 yıl, kızlarda 8.35 ± 4.35 yıl olarak hesaplandı. Cinsiyet dağılımı eşit idi.

Tip 1 DM'lu olguların ortalama boy SDS'i 0.21 ± 1.21 (median: 0.29, aralık: - 2.68- 3.65) VA SDS'i 0.03 ± 1.24 (median:0.08, aralık:-3.71- 2.53),VKİ SDS'si -0.09 ± 1.23 (median:0.04, aralık: -3.99- 2.23) idi. Olguların 6'sında (%3.2) boy kısalığı (boy SDS<-2), 3'ünde (%1.6) fazla ağırlık (VKİ %87-97) belirlendi, obez (VKİ> %97) ve kaşektik (VKİ< %3) olgu yoktu. Olguların %58.1'i (n=107) ergenlik öncesi ve %41.9'u (n=77) ergenlik döneminde idi. Yaş dağılımını incelediğimizde erkek olgular 12-14 yaşlarında, kız olgular ise 4-6 yaşlarında hafif yoğunlaşırken, ana doruk her iki cinste 8-12 yaş arasında belirlendi. Tip 1 DM tanısı en sık kış ve sonbahar mevsimlerinde konuldu. Tip 1 DM'lu olguların %81'nin (n=150) ilk 6 ay anne sütü aldığı, %19'nun (n=34) ise hiç anne sütü almadığı belirlendi. Tip 1 DM'lu olguların %20.4'de (n=38) başvurudan 3 ay öncesine kadar geçirilen enfeksiyon öyküsü belirlendi. Tip 1 DM'lu olguların tiroid işlevlerine bakıldığında %9.5 olguda subklinik hipotiroidi belirlendi, %90.5 olgu ise ötiroid idi. Tip 1 DM'lu olguların tiroid otoantikorları değerlendirildiğinde %7.3 olguda anti-TPO (+), %8.7 olguda anti-TG (+) ve %5.2 olguda ise her iki otoantikor anti-TPO (+), anti-TG (+) olarak saptandı. Olguların %10.3'ne otoimmün tiroid hastalığı da eşlik etmekte idi. Pankreas otoantikorları değerlendirildiğinde olguların %56'da Anti-GAD (+), %40.4 İCA (+), %27.1'de AİA, %16.9'da İAA (+) ve İCA (+), %9.1'de İAA (+) ve İCA (-),%23.4'de İAA (-) ve İCA (+), %50.6'da İAA (-) ve İCA (-), %12.6'da Anti-GAD (+), İAA (+) ve İCA (+) olarak saptandı. Olguların %71.1'de bakılan 3 pankreas otoantikorlarından en az birinin olumlu olduğu belirlendi. Olguların % 37.5'i (n=69) diyabetik ketoasidozla (DKA) ile başvurdu. Diyabetik ketoasidozla başvuran olguların ortalama yaşı 7.58 ± 3.99 yıl idi, olguların %50.7'si kız, %49.3'ü erkekti. Diyabetik ketoasidozla başvuran olguların % 55'de hafif, %23.1'de orta, %21.9'da ağır asidoz vardı. Tedavi sırasında ve sonrasında hiçbir olguda beyin ödemi görülmedi. Başvuruda diyabetik ketoasidozu bulunmayan ve bulunan olguların ortalama HbA1c değerleri 10.24 ± 2.81 ve 11.63 ± 2.36 idi. Başvuruda DKA'lu olguların HbA1c düzeyi daha yüksek iken, takipte her iki grubun

HbA1c düzeyleri farksız idi. Takipi bulunan olguların HbA1c düzeylerinde belirgin düşme oldu.

SONUÇLAR: Diyabetes Mellitus'lu olguların büyük çoğunluğunu (%94.5) Tip 1 DM oluşturmakta idi. Tip 1 DM'lu olguların tanı alma yaşı ve cinsiyet oranları eşit idi. Ergenlik öncesinde bulunan olgu sayısı ergenlik döneminde bulunan olgu sayısından fazla idi, kızlarda 4-6 yaşlarında, erkeklerde 12-14 yaşlarında hafif yükseklik saptanırken, her iki cinsde ana doruk 8-12 yaşlarında görüldü. Olguların %37.5'de başvuruda DKA görüldü, hafif asidoz ile gelen olgu sayısı belirgin yüksek idi. Diyabetik ketoasidozla gelen olguların tedavisi sırasında hiçbir olguda beyin ödemi görülmedi, bu durum uygun parenteral sıvı tedavisi ve yakın takiple açıklanabilir. Tip 1 DM'lu olguların %10.3'de Haşimato tiroiditi belirlendi. Tip 1 DM'lu olguların izlemlerinde tedaviyle her iki cinsde 1.yılın sonunda başvuru zamanına göre boy SDS, VKİ ve VKİ SDS'de istatistiksel olarak anlamlı derecede artış belirlendi. Tip 1 DM'lu olguların izlemlerinde 1.yılın sonunda HbA1c düzeyinde belirgin düşüş görüldü. Diyabetes Mellituslu olgularımızın 1.yıllık izlemleri sonunda klinik ve metabolik olarak iyi yönde gidiş belirlendi. Tip 2 DM, MODY ve neonatal DM olgularının sayıları az olduğu için onlar hakkında yorum yapmayı uygun görmedik.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Tip 1 diyabetes mellitus, risk faktörleri, ketoasidoz, otoimmün tiroidit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) değişik oluşum yolları ile ortaya çıkan kan şekerinin açlıkta 126 mg/dl, toklukta 200 mg/dl ve üzerlerine çıkması ile kendini gösteren hastalıktır (1). Tip 1 DM çocuk ve adölesanlarda en sık görülen tipdir, bu hastalarda insülin salgılanması yetersizdir ve yaşam için insülin şarttır (1). DM'un erken tanı ve tedavisini sağlamak, hastalara daha uzun ve kaliteli bir yaşam sağlamaya çalışmak çocuk endokrinoloji biliminin çalışma konularından biridir. Bu amaçla henüz hastalık ortaya çıkmadan diyabet gelişimine yol açan faktörlerin belirlenmesi ve riskli grupları belirlemek ve yakın takibe almak, hatta bu faktörlerin ortadan kaldırılması yolu ile DM'dan korunulması yönünde çalışmalar hız kazanmıştır. Pankreas beta hücrelerinin otoimmün veya başka nedenli hasarı sonucunda tip 1 DM gelişir. Belli HLA tiplerini taşıyan bireylerde, kimyasal, viral ve toksik maddeler beta hücrelerinde otoimmün harabiyet başlatabilirler. Tip 1 DM'un akut komplikasyonları hiperglisemi, hipoglisemi ve diyabetik ketoasidozdur. Yüksek kan şekerinin neden olduğu anjiopatik değişiklikler nefropati, nöropati, retinopati ve artropati gibi kronik komplikasyonların gelişimine neden olur. Bu nedenle olguların eğitimi ve takibi gerekmektedir (1,2). Son yıllarda tüm dünyada DM'lu çocuk ve adölesan sayısındaki artışa paralel olarak hastalığa karşı tanı ve tedavi çabaları artmış, hastalığın etiyolojisini aydınlatmak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmış ve yayınlanmıştır.

Türkiye diyabet epidemiyolojisi çalışması (TURDEP)'in sonuçlarına göre ülkemizde tip 1 DM insidansı ile ilgili ulusal düzeyde yayınlanmış çalışma olmamasına rağmen, 1994 yılında Büyükdevrim S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türkiye'de çocukluk çağı tip 1 DM insidansı 2.8/100000/yıl olarak saptanmıştır (102).

Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) insülin direnci ve göreceli insülin yetmezliği sonucunda ortaya çıkar. Obez erişkinlerde daha fazla görülmekle beraber, her yaşta ortaya çıkabilmektedir (1).

Pankreas beta hücresinin insülin salma yolağının çeşitli noktalarındaki bozukluklar insülin salınım azlığına ve genç erişkin diyabetine (maturity onset diabetes of the youth-MODY) neden olur. Otozomal dominant kalıtım ile geçen bu tür diyabetin bozukluğu yerine göre farklı türleri vardır. Bazı türlerinin tanısı rastlantısal olabildiği

gibi insülin tedavisi gerektirenleri de bulunur. Hayatın ilk 6 ayında ortaya çıkan yenidoğan diyabeti de bu grup içine girmektedir (1).

Biz bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında izlenen DM'lu olguların etiyolojik dağılımlarını, klinik ve laboratuvar özelliklerini araştırmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Diyabetes Mellitus (DM)'dan ismen olmasa da ilk kez Eber papirüslerinde M.Ö. 1500 yılında bahsedilmiştir. “Diabetes” tanımı ise ilk kez Kapadokyalı hekim Aretaeos tarafından (M.S. 130-200) kullanılmıştır. Diyabet, gövde ve uzuvların idrarda erimesiyle ortaya çıkan bir durumdur. Hastalar su üretmeyi durduramazlar. Yaşamları kısa ve acı vericidir. Onlar, halsizlik, huzursuzluk, yaşam kalitesinde azalma ve yakıcı bir susuzluktan etkilenirler ve uzak olmayan bir dönemde ölürlür.

M.Ö. 600 yılında eski Hint Uygarlığında “Charak Samhira” adlı tıp kitabında diyabet üriner sistem hastalıkları arasında gösterilmiştir.

M.Ö. eski Hint hekimleri bu hastaların idrarlarına karınca ve sineklerin üşüştüğünü görerek tatlı idrar anlamına gelen “Lemadhumeha” adını vermişlerdir.

M.Ö. 400 yılında İslam hekimi olan Razi ve 10-11 yüzyıl Türk hekimi olan İbn-i Sina bu hastaların idrarlarının tatlı olduğunu ve susuzluk hisslerinin olduğunu kendi kitaplarında söz etmişlerdir.

16.yüzyılda Thomas Willis idrarda şeker tayinini yapmıştır.

“Diyabetes” Yunan sözü olup bol idrar yapma anlamı taşıyor.

18.yüzyılın meşhur hekimlerinden olan William Cullen diyabetes kelimesinin yanına Yunanacada tatlı veya ballı anlamı taşıyan “Mellitus”u eklemiştir.

1800’lü yıllarda Fehling idrarda glukozu kantitatif olarak tayin metodunu geliştirmiş ve aseton tayini yapılmaya başlanmıştır.

1815’de Chevreul idrardaki bu şekerin “glukoz” olduğunu açıklamıştır. 1860’da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini, Claud-Bernarda kan şekeri ölçümünü ve diyabetin nörohumoral mekanizmasını açıklamıştır.

19.yüzyılinda Kussmaul komanın klinik belirtilerini saptamış ve ilk defa olarak “asidoz” kelimesini kullanmıştır.

1921 yılında Kanada Toronto Üniversitesinde cerrah Frederick G.Banting öğrenci asistanı Charles H. Best biokimyacı James B. Collip ve fizyolog JJR. Macleodun ortak çalışması ile ilk defa olarak diyabetin tedavisinde kullanılan insülin keşfedildi. Böylece diyabetin tedavisinde önemli adım atılmış oldu. 1926 yılında Frank bugünkü oral antidiyabetiklerin esası olan Synthalini buldu.

1942 yılında Laubatie tarafından sulfonilüreler tıp dünyasına girdi, 1955 yılında oral antidiyabetik ilaçlar, 1973 yılında Danimarkanın Novo şirketi tarafından hazırlanmış saflaştırılmış insülin kullanıma girdi. Günümüzde “recombinant DNA” teknolojisi ile insan insülini üretilmektedir.

Diyabetes Mellitus insülin sekresyonunda veya insülin etkisindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkan, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, kronik seyirli bir hastalıktır (3). Tip 1 DM çocuk ve adölesanlarda en sık görülen tiptir (3). Bu grup diyabetiklerde çeşitli nedenlere bağlı beta hücre harabiyeti vardır. Tip 1 DM otoimmün diyabet immünolojik bozuklukların ortaya çıkmasından aylar ve yıllar sonra prodormal dönemin ardından klinik bulgularla karşımıza çıkar. İnsulitis halının başlıca göstergeleri olan pankreas otoantikorlarıdır (İCA, AİA, İA-2A, GAD) (1). Otoimmün diyabet tip 1 DM olgularının en sık görülen şeklidir, %90 yakın bir kısmını kapsar (1). Diğer yandan tip 2 DM genellikle obezlerde ve erişkin yaşta ortaya çıkmakla birlikte her yaşta görülebilir, insülin dirençi nedeni ile gelişir. Tek gen mutasyonu ile gelişen diyabetler (monogenik) beta hücre insülin salınım metabolizmasındaki bozukluk sonucunda ortaya çıkar. Hemen tüm ülkelerde DM insidansı giderek artmakta olup, yaklaşık yıllık artışın ortalama %3 olduğu bildirilmektedir (19). Kimyasal maddeler, virüsler, gıdalar gibi çeşitli çevresel faktörler genetik yatkınlığın da birlikteliğiyle diyabet gelişimini etkilemektedir. Tip 1 DM’un ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar enfeksiyonların dolaylı etkisi olarak düşünülmektedir.

2.2.DM TANIM VE SINIFLAMASI

Diyabetes Mellitus pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile giden insülin sekresyonunda, insülin etkisinde ya da her ikisinde yetersizlik nedeniyle oluşan, kroniki olarak kan şekerinin yüksek seyretmesiyle karakterize olunan endokrinoloji ve metabolik bir hastalıktır (1). Tüm dünyada en sık görülen endokrinoloji hastalığıdır (1).

Diyabet hastalığında vücutta karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar oluşur. Bu bozukluklar insulinin hedef doku üzerinde olan etkisinin yetersizliğine bağlı olarak gelişir. Eğer ketonlar kanda ve idrarda görülürse tedavisi acildir, çünkü hızlı olarak ketoasidoza girme riski vardır. Diyabetes mellitus tanısı ile ilgili kriterler son 20.yılda çok değişime uğramıştır. 1979'da ABD'de "National Diabetes Data Group" ve 1980'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabet için tanı ve sınıflandırmaya standartizasyon getirebilmek için Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve DM tanı kriterilerini tanımlamıştır. 1997'de Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeniden düzenlendi (4,5). 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yayınlanan tanı kriterlerini küçük revizyonlarla kabul etdi, 2003 yılında ADA, bozulmuş açlık glisemisi (IGF) tanımını ekleyerek diyabet tanımında revizyona gitti. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılındaki son konsensus raporunda 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savundular. Bu düzenlemeye göre belirtilen IGF ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT), önceki yıllarda "latent diyabet", "şimik diyabet", "sınırdaki diyabet" olarak adlandırılmıştı. Bugün "prediyabet" olarak kabul edilen bu tanımlamalar, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli risk faktörleridir. Günümüzde "izole IFG", "izole IGT" ve "kombine IFG + IGT" kavramları kabul görmektedir. Tanımlamalar tablo 1'den de anlaşıldığı gibi "izole IFG" açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl ve ikinci saat plazma glukozunun < 140 mg/dl; "izole IGT" ise açlık plazma glukozu < 100 mg/dl ve ikinci saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl olması durumudur. Kombine IFG + IGT durumu glukoz metabolizmasının daha ileri düzeyde bozukluğunu ifade eder. Bu durumda hem açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl, hem de ikinci saat plazma glukozu 140-199 mg/dl düzeyindedir. Plazma glukoz değerinin açlıkta >200 mg/dl olması ise "**diyabet**" olarak kabul edildi. Bunlardan başka poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi diyabet belirtilerinin yanında rastgele plazma glukoz değerinin 200mg/dl üzerinde olması diyabet tanısı koydurur. HbA_{1C} (A1C)'nin standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle uzun yıllardır tanı amaçlı kullanılması önerilmemektedir. Ancak ADA (Amerikan Diyabet Birliği), Uluslararası diyabet federasyonu (IDF) ve Uluslararası Kimyacılar Federasyonu (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu bir komitenin 2008 yılından beri yaptıkları bir dizi çalışma sonrasında, uluslararası standardizasyon kurallarını sağlamak koşuluyla diyabet tanısı

için kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemişler ve A1c değerinin > %6.5, açlık plazma glukozu değerinin > 126 mg/dl olduğu durumların diyabet olarak kabul edilmesini ve A1c değerinin standart OGT'ye alternatif bir tanı yöntemi olarak benimsenmesini önermişlerdir. Bu öneri A1c ölçümünün henüz her merkezde standardizasyona uygunluğunun sağlanamadığı düşünülürse, ülkemiz koşullarında şimdilik geçerli değildir. 2000 yılda ADA (Amerikan Diyabet Birliği) tarafından yayınlanan etiyolojik sınıflandırma tablo 2'de gösterilmiştir (6).

2.2.1. DM TANISI İÇİN KRİTERLER

Tablo 1. Diyabetes mellitusta tanı kriterleri

	Aşkar DM	İzole IFG**	İzole IGT	IFG + IGT	DM riski yüksek
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2. st. PG (75 g glukoz ile)	≥ 200 mg/dL	< 140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C***	≥ %6.5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle mg/dL olarak ölçülür.
 ** 2006 yılı DSÖ/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dL ve IFG: 110-125 mg/dL olarak korunması benimsenmiştir.
 *** Standardize yöntemlerle ölçülmelidir.
 DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2. st PG: İkinci saat tokluk plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glukozillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (Impaired Fasting Glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance), DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.2.2. DİYABETES MELLİTUSUN ETİYOLOJİK SINIFLANDIRILMASI

Tablo 2. Diyabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırılması

I) TİP 1 DM (Beta hücre hasarı sonucu insülin eksikliği)
A-Otoimmün
B-Nonotoimmün
II) Tip 2 DM (Kombine insülin eksikliği ve insülin direnci)
A-Tipik
B-Atipik
III) Beta Hücre İşlevinde genetik kusurlar
A-MODY sendromları
a) Kromozom 20, Hepatik Nükleer Faktör HNF-4 Alfa (MODY 1)
b) Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)
c) Kromozom 12, HNF-1 13 (MODY 3)

d) insülin Promotor Faktör -1 (MODY 4)

e) Neuro Di/Beta 2 (MODY 6)

f) Mutant insülinler

g) Hiperproinsulinemi

B-Mitokondriyal DNA Mutasyonu

C-Wolfram Sendromu (DİDMOAD)

D-Tiamine Cevaplı Diabetes Mellitus

IV) İlaçlar ve Kimyasal Ajanlara Bağlı Diyabet

Siklosporin, Glukokortikoidler, L-asparaginaz, Vakor, Beta Adrenerjik Blokerler, Diazoksit, Alfa-interferon, Nikotinik asit, Pentamidin, Tiroid hormonu, Tiazidler, Dilantin, Proteaz inhibitör (İndinavir, Saquinavir, Ritanavir), Atipik antipsikotikler (Klozapin, Alanzapin, Risperidon) v.s.

V) Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

Kistik Fibroz

Travma-Pankreatektomi

Pankreatit-iyonize radyasyon

Pankreatit

Neoplazi

Hemokromatozis

VI) Enfeksiyonlar

Konjenital Rubella, CMV, EBV, Cocksackie, Hemolitik-Üremik Sendrom

VII) Tip 2 DM Varyantları

A)İnsülin etkisinde genetik kusurlar

Rabson-Mendelhall Sendromu, Leprechaunism, Lipoatrofik Diyabet Sendromları, Tip A İnsülin Direnci-Akantozis.

B)İnsülin etkisinde edinsel kusurlar

Endokrin tümörler (Cushing, Feokromasitoma, Glükagonoma, Somatostatinoma)

VIII) İnsülin direnci/insülin eksikliği ile giden genetik sendromlar: Down sendromu, Turner sendromu, Prader-Willi sendromu, Klinefelter, Laurence-Moon-Biedll sendromu, Alstrom Werner Sendromu, Friedreich ataksisi, Huntingtoen köresi, Porfiria, Myotonik distofiler vs.

IX) Gestasyonel DM

X) Yenidoğan DM

Geçici

Kalıcı

2.3.EPIDEMİYOLOJİ

Son 20 yıl içinde çocuklarda ve adölesanlarda görülen diyabetin temel özellikleri ile ilgili önemli gelişmeler olmuştur. Diyabetin epidemiyolojisi de bu gelişimlerin içinde yer almıştır. Tip 1 DM yaş, ırk, mevsim ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterir.

Tip 1 DM çocukluk ve adölesan döneminin en sık görülen endokrin hastalığıdır, 16 yaş altında en sık görülen diyabet tipidir (7). Ancak diğer yandan tip 2 DM'lu erişkin olguların bir kısmının gerçekte geç ortaya çıkan otoimmün diyabet (late-onset veya latent autoimmune diabetes in adults = LADA) olduğu göz önüne alınırsa tip 1 DM olguları tüm diyabet tiplerinin %15-20 kapsamaktadır (7). Doğumdan sonraki ilk 6 ayda görülen diabet neonatal diyabet olarak adlandırılır ve otoimmün nedenlerle değil, tek gen mutasyonu ile gelişir (7). Tip 1 DM doğumdan sonraki ilk 6 aylık sürede nadir görülür, genellikle 9 aydan itibaren insidansı giderek artma eğilimindedir (7). Araştırmalara göre tip 1 DM başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir. 5-7 ve 10-14 arası yaş gruplarında doruk yapmaktadır. Birinci doruk daha çok çocukluk dönemi enfeksiyonlarının virüslerle karşılaşmanın sık olduğu dönemi kapsarken, ikinci dorukun ise insülin etkisini antogonize eden gonadal steroid hormonları ile büyüme hormonu salınımının arttığı ve stresin olduğu dönemi kapsamaktadır (8).

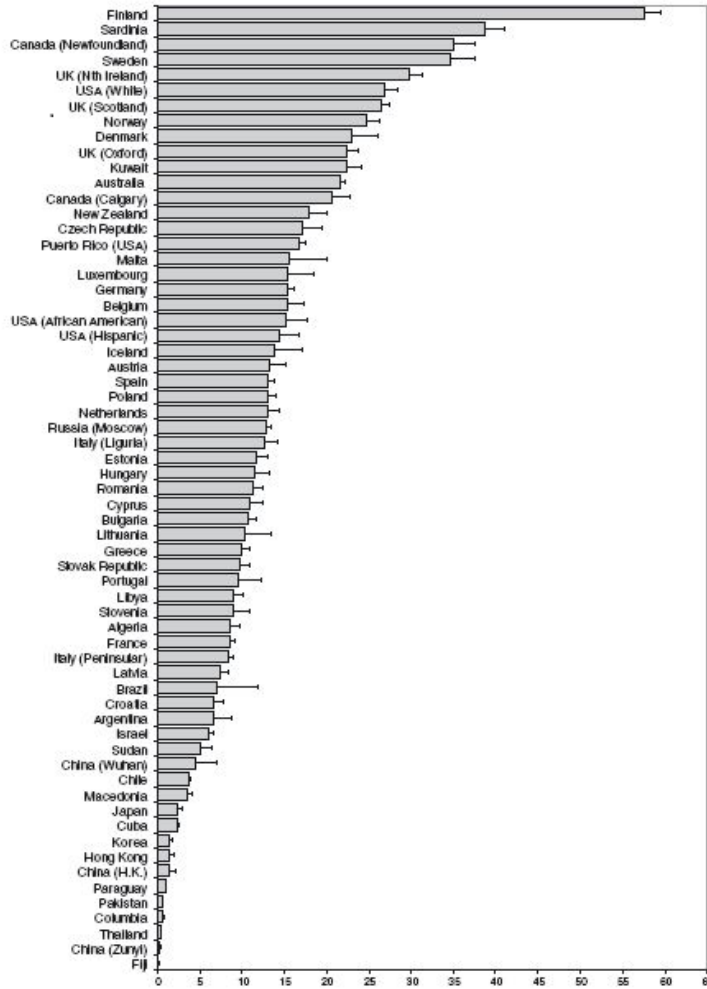
ABD'de okul çağındaki çocuklarda diyabet prevalansı 1.9/1000'dir. Ancak sıklık yaş arttıkça artmaktadır. Örn: 5 yaşında 1/1430 iken, 16 yaşında 1/360'dır (9).

Tip 1 DM insidansı topluluklar arasında hatta aynı topluluk içinde bölgelere göre farklılıklar göstermektedir.

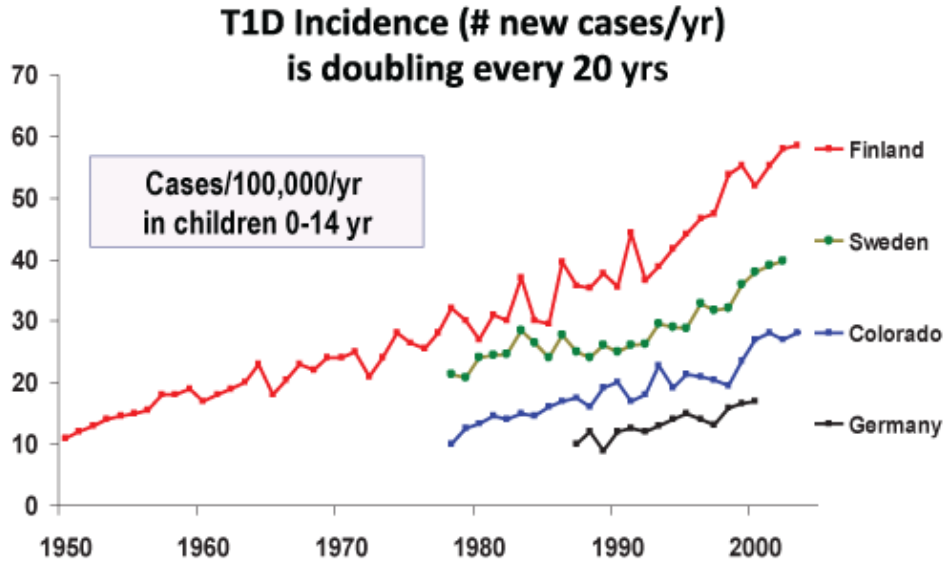
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1990 yılında Diabetes Mondiale (DiaMond) (10,11) kurumunun desteklendiği EURODIAB ACE çalışmasında (12,13) 14 yaş altındaki çocukluk dönemindeki tip 1 DM insidansı kaydedilmiştir. 1990-1999 yılları arasında 57 ülkeden 114 toplumda 84 milyon çocuktan 43013'ünde diyabet saptanmıştır. Venezuela, Çin ve Yaponiyada yıllık insidans 0.1/100.000 iken, Finlandiyada bu oran 36.5/100.000 olarak bildirilmiştir (12,13). Tüm ülkelere bakıldığında diyabet insidansını yüksek olduğu yerler Finlandiya, Sardiniya, Norveç, İsveç, Portekiz, İngiltere, Kanada ve Yeni Zelandada >20/100.000/ yıl, Çin, Yaponya, Güney Kore ve Güney Amerikada

<1/100.000/yıl olarak görülmüştür. 1983-1998 yılları arasında Finlandiyada 14 yaş altı tip 1 DM insidansı 48.5/100.000/yıl olarak saptanmıştır (14). Kıyaslamada bu oranlar Doğu Avrupa ülkelerinde daha düşük bulunmuştur. Örneğin Ukraynada yılda 1/100.000/yıl, Macaristanda 11/100.000 olarak görülmüştür. Diğer Avrupa ülkelerinde yıllık oranlar 7-24/100.000 olarak değişmektedir (14).

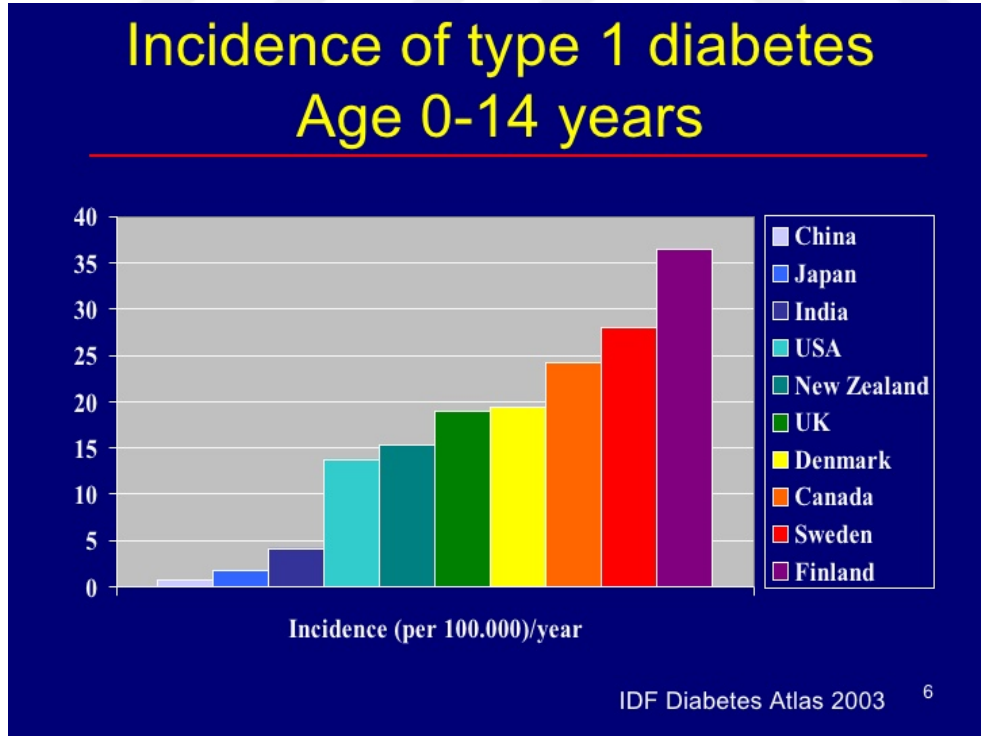
Kuzey Afrikada bu oranlar yılda 10-20/100.000 iken, Asiyada bu oranlar 1-5/100.000 daha düşüktür (İsrail ve Küveyt hariç yıllık 6-8/100.000) (15). Türkiyede ise 1996'da yapılmış 19 merkezi kapsayan çalışmada 0-15 yaş grubundaki çocuklarda diyabet insidansı 2.52 /100.000 olarak bulunmuştur (16).



Şekil 1. Dünya Bankası tarafından farklı ülkelerde yapılmış Tip 1 DM'lu vakaları karşılatırmak için yıllık insidans oranları (EURODIAB ACE çalışması Lancet 2000;355:873-876) (13)

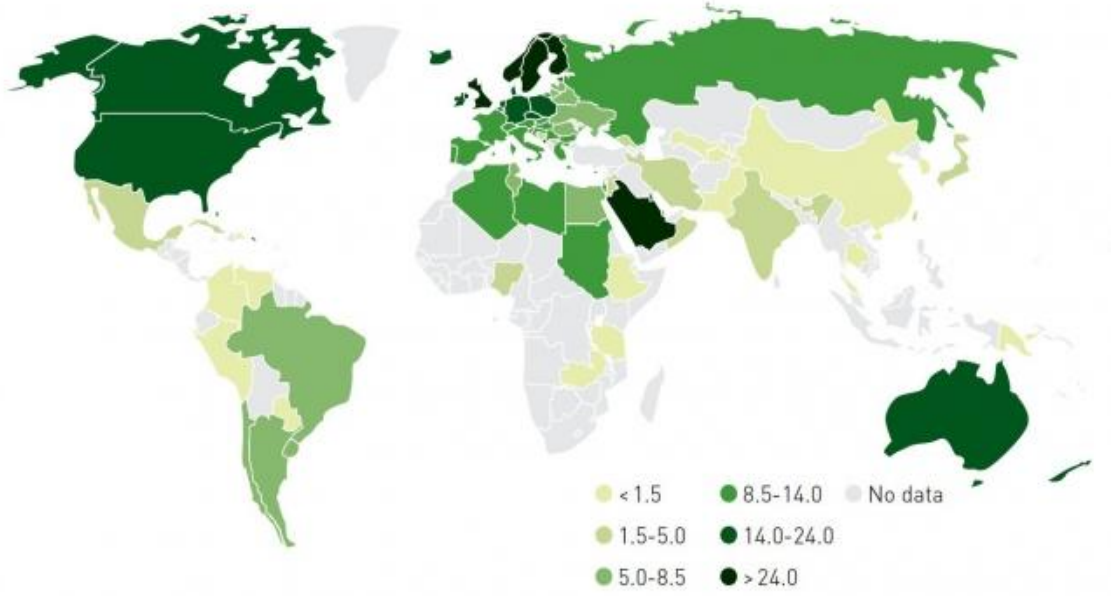


Şekil 2. Dünya ülkeleri 1980-2000 (son 20 yılda) Tip 1 DM insidansında artış oranları (New York Akademisi araştırma merkezi 2008 Aralık;1150:1-13)



Şekil 3. 0-14 yaş grubunda görülen Tip 1 DM' lu vakaların yıllık insidansı (İDF, Uluslararası Diyabet Federasyonu 2003 atlasında)

Map 2.5. New cases of type 1 diabetes (0-14 years per 100,000 children per year), 2011



Şekil 4. 2011 yılında dünyada görülen 0-14 yaş arasındaki yeni Tip 1 DM vakalarının insidansı (İDF, Uluslararası Diyabet Federasyonu atlasında)

Ülkeler arasında farklılık olmakla beraber bölgesel farklılıklar da vardır. Genetik olarak homojen yapıya sahip olan İskandinav ülkelerinde bu bölgesel farklılıklar daha bariz görülmektedir (17,18). Tüm dünya ülkelerinde diyabetin insidansı yıllık ortalama artış olarak %3 olarak bildirilmiştir (19).

Tip 1 DM mevsimsel farklılıklar da göstermektedir, son bahar ve kış aylarında diyabet daha çok görülmektedir (20). Irk olarak beyaz ırkda daha fazla görülmektedir (İskandinav ülkeleri). Cinsiyet olarak erkek ve kızlar eşit oranda etkilenmektedir, şehirde yaşayan nüfusta kırsal kesime göre daha sık görülmüştür, sosyoekonomik durumla ilgili belirgin bir ilişki saptanmamıştır (20).

2.4. ETİYOLOGENEZ

Tip 1 DM etiolojisinde genetik, çevresel ve otoimmün faktörler rol oynamaktadır.

2.4.1. Genetik Yatkınlıklar

Beyaz ırkta diyabet gelişme riski yaklaşık olarak %0.4 gibi düşük oranlarda olmasına rağmen, ailede var olan diyabet diğer bireylerde diyabet riskinin artışı kalıtsal geçişin etkisini göstermektedir. Bu risk tip 1 DM'lu hastanın kardeşinde %6 iken, biri diyabetli tek yumurta ikizlerinden diğerinde %30-50'dir (21). Ebeveynlerden babanın diyabet hastası olması durumunda çocukta risk annenin diyabet hastası olmasının çocuğa geçit oranına göre daha yüksektir. Örneğin tanı sırasında tip 1 DM'lu çocukların babalarında tip 1 DM oranının (%5-6) annelerinden (%2-3) daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır (22-23). Diyabetin oluşmasında tek bir genin etkili olmadığı, birkaç gene (poligenik) bağlı olduğu düşünülür (24).

Tip 1 DM hastalığının kalıtımla geçmesinin kanıtlarından biri 6 kromozom üzerinde yer alan histokompatibilite (HLA) antijenleri ile ilişkili olmasıdır. Bazı HLA antijenlerinin bulunuşu diyabet olma riskini artırıyor, bazıları ise azaltıyor. HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenlerinden her hangi birinin varlığı tip 1 DM gelişme riskini 2-3 kat artırırken, her ikisinin bulunuşu 7-10 kat artırmaktadır (25,26).

DQ antijeninde olan değişiklikler de diyabet gelişimini artırmaktadır. HLA-DQ beta zincirinde 57 pozisyonda aspartik asitin homozigot yokluğu (non-Asp/non-Asp) tip 1 DM gelişimi için relatif riski 100 kat artırıyor. Aspartik asit heterozigot yokluğunda homozigotlara göre risk daha azdır. Çalışmalar bir toplumda tip 1 DM insidansının o toplumda non ASP allellerinin gen frekansı ile orantılı olduğunu göstermiştir. DQ alfa zincirinde 52 pozisyonunda arginin bulunuşuda tip 1 DM için yatkınlık sağlar. Dolayısıyla DQ beta zincirinin 57 pozisyonunda, DQ alfa zincirinin 52 pozisyonu HLA molekülünün kritik bölgeleridir ve T hücre reseptörlerine antijen prezentasyonunu engeller veya kolaylaştırır. Beyazlarda DR4-DQ8 ve DR3-DQ2 haplotipleri maksimum yatkınlık sağlarken, DR2-DQ6 ve DR5 koruyucudur (25,26).

Kardeşlerde tip 1 DM çıkma olasılığı hasta kardeşle aynı haplotiplerini taşımasıyla ilişkilidir. Eğer kardeş indeks olgu ile her iki HLA haplotipini paylaşıyorsa tip 1 DM riski %12-20, bir haplotipi paylaşıyorsa %5-7, hiçbir haplotip benzerliği yoksa risk %1-2 dir (27). Ancak tip 1 DM gelişiminde kalıtım dışı etkiler de söz konusudur.

Tablo 3. Diyabetik hasta ile yakınlık derecesine göre tip 1 diyabet gelişme riski.

Diyabetik hasta ile yakınlık derecesi	Risk(%)
Normal bireyde diyabet risk	0,4
Diyabetli hastanın diyabetli olmayan yakını	
Anne ve baba ise	3
Çocuğu ise	6
Baba diyabetli	8
Anne diyabetli	3
Kardeş ise	
Aynı yumurta ikizi	33
HLA- benzer kardeş	15

HLA klass-2 genlerine ek olarak, tip 1 diyabete yatkınlık oluşturan yeni bir gen 11 kromozomun kısa kolunda, insülin ve IGF-II (insulin like growth factor –II) genlerine yakın bölgede tanımlanmıştır (25,26). Günümüzde insan genom analizleri, birbirinden farklı 20 kromozomal bölgenin tip 1 diyabete yatkınlık ile ilişkisi olduğunu göstermektedir (24). Hastaların %10-20'sinde ise, tip 1 DM için duyarlılık yaratan bir gen veya gen kombinasyonu bulunmamaktadır (103).

2.4.2. Çevresel Faktörler

Tip 1 DM gelişiminde genetik etmenlerin dışında virüsler, kimyasal maddeler, gıdalar da etkili olmaktadır. Tip 1 DM'un oluşumunda mevsimsel farklılıklar önemli ölçüde yer alır, bu olayların enfeksiyonların kış ve son bahar aylarında aktive olması ve

geçirilen enfeksiyonun bu olayı başlatması bu hastalığın tetikleyicisi olarak düşünülmektedir (28).

2.4.3. Enfeksiyöz ajanlar

Virüsler doğrudan pankreas beta hücrelerine sitolitik etki göstererek otoimmün aktiviteyi tetikliyor ve bu olaylar sırasında hücrede hasar oluşur ve hasar hastalığın oluşmasına eğilimi artırıyor (29). Rubella, Kabakulak, Cocksackie, Sitomegalovirus, Epstein Barr (EBV), Suçiçeği, Retrovirüslerin tip 1 DM yol açabileceği gösterilmiştir. Kongenital Rubella sendromlu hastaların %20 yakın bir oranda enfeksiyondan 5-25 yıl sonra otoimmün diyabet geliştiği görülmüştür (29). Kabakulak virüsü, aşı sonrası yada enfeksiyon sırasında pankreasta beta hücre hasarına neden olacak antikorlar üretir.

Koksaki B3 ve B4 virüsleri insanlar için diyabetojeniktir. Koksaki virüsleri, direk sitotoksik etkiyle pankreas beta hücrelerini hedef alıp hasar verebilir. Koksaki B4 viral antijeni olan P2-C, özellikle duyarlı bireylerde, beta hücre antijeni glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ile çapraz reaksiyon verebildiği için, aynı zamanda otoimmüniteyi de uyarmaktadır. Ayrıca koksaki virüsleri, beta hücrelerinde interferon alfa yapımını uyarak aktivasyonu başlatabilirler (29).

Sitomegalovirus enfeksiyonu sonrası ölen kişilerde yapılan otopsilerde insulitis saptanmıştır. Suçiçeği enfeksiyonları sonrasında ABD’de epidemiler bildirilmiştir. HLA-DR3 ve HLA-DR4 pozitif olan bireylerde, kongenital kızamıkçktan sonra 5-20 yıl içinde diyabet gelişme riski %12-20’dir (29).

2.4.4. Kimyasal ajanlar

Çeşitli kimyasal ajanların, beta hücrelerinde hasara yol açarak diyabet gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında pentamidin, siproheptadin, aloksan, fare zehiri (vacor), sterptozotocin, klorozotosin, siklosporin gibi ajanlar sayılabilir. Bu ajanlar DNA parçalanmasına sebep olarak nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) azalmasına ve oksidatif hasara yol açmaktadır (103-108).

2.4.5.Beslenme özellikleri

Süt çocukluk döneminde anne sütünün diyabet hastalığından koruyucu olduğuna inanılmaktadır (30,31). İnek sütüne erken başlanması ve genetik faktörlerin yatkınlığı pankreas beta hücrelerinde harabiyete yol açarak hastalığın oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir. İnek sütünün pankreas beta hücrelerine karşı antijenik olduğu belirtilmiştir. Kısa süreli anne sütü alan (< 3ay) ve erken dönemde inek sütüne başlayan çocuklarda diyabet gelişme riskinin 1,5 kat arttığına işaret eden araştırmalar mevcuttur (32,33).

Tip 1 DM gelişimini etkileyen çevresel faktörler arasında besinlerin de rol aldığı söylenilmektedir. Örneğin nitrozaminden zengin (tüstülenmiş et gibi) besinlerin sık tüketilmesi ve içme sularında bulunan nitrat içeriğinin de hastalık oluşturma riskinin artırdığını çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (34-36).

Tip 1 diyabete neden olan otoimmün olayın başlanmasında; tetiği çeken faktör olarak, 17 aminoasitten oluşan ABBOS isimli peptidin tanımlaması, konuya yeni bir boyut getirmişti. ABBOS sığır albüminin bir peptid sekansıdır. Sığır albümini neonatal bariyeri geçebilir ve antikor gelişimine neden olabilir. Albuminin bu bölgesi insan, sığır ve farede farklılık göstermektedir. Bu konudaki temel hipotez ABBOS proteinine karşı oluşan immün cevabın, beta hücre yüzeyindeki 64 Kd protein ile çarpaz reaksiyon verebilme özelliğine dayanmaktadır. İnek sütü ile erken beslenen bebeklerde, adezyon molekülleri daha yüksek saptanmış olup, buna bağlı olarak tip 1 diyabet gelişme riskinin artabileceği ireli sürülmektedir (104,109,110).

2.4.6. Vitamin ve eser element eksiklikleri

Avrupada yapılan çalışmalarda süt çocukluk döneminde yapılan D vitamin desteğinin daha sonraki çocukluk döneminde tip 1 diyabet gelişimini önlemede rol aldığı belirtilmiştir (39). Gebelikte alınan D vitamin desteğinin ileride çocukta tip 1 DM riskini azaltacağı çalışmalarda gösterilmiştir (40).

Vitamin ve eser element eksikliklerinde de diyabet gelişme riskinin artacağına ait çalışmalar mevcuttur. Özellikle C ve E vitamini gibi antioksidanların eksikliğide diyabet gelişme riski artmıştır. Diyetle antioksidan maddelerin eksikliği sonucu oluşan

serbest radikaller, adacık hücrelerini tahrip etmektedir. Bundan başka eser elementlerden çinko düzeyinin düşük olması hem glukoz toleransında bozulmaya, hem de ileride tip 1 DM sıklığında artışa neden olmaktadır, çinkonun immun fonksiyon için gerekli olduğu belirtilmiştir (37).

Tip 1 DM'lu hastaların %5-10 oranında glutene duyarlı enteropati (Çölyak hastalığı) saptanmıştır, bu hastaların çoğunda trasglütaminaz antikorları pozitif gösterilmiştir, buğdayın da tip 1 DM patogeneğinde etkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (38).

2.4.7. Emosyonel ve fiziksel stresler

Psikolojik stresin de tip 1 DM oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir, erken yaşlarda oluşan stresin diyabet gelişimini etkileyeceği bildirilmiştir (41). Yaşanan stres steroid salınımını ve insülin ihtiyacını artırıyor, böylece gizli diyabet aşkar hale gelmektedir (104-105). Aynı zamanda stres immünolojik sistemde de değişiklikler oluşturur ve diyabet oluşumuna eğilim riskini artırıyor (113-115).

2.4.8. Kan grubu uyumsuzluğu

Son yıllarda anne-çocuk kan grubu uyumsuzluğunun, özellikle 5 yaşın altındaki küçük çocuklarda, tip 1 diyabet gelişme riskini artırdığına dikkat çekilmektedir. Sezaryanla doğum, erken doğum, respiratuvar distres sendromu, makrozomik bebek gibi faktörlerin zayıf da olsa tip 1 DM riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (111-113).

2.4.9. Otoimmünite

1970 yıllardan tip 1 DM'un otoimmün etiyopatogenezi olduğu bilinmektedir. Otoimmün olayın başlamasını takiben humoral ve hücreli immün sistemin komponentleri harekete geçer. Beta hücrelerine karşı otoantikorların varlığı, tanı anında birçok hastada pankreasta lenfoplazmositer infiltrasyonun görülmesi, hastalığın diskordan monozygotik ikizlerde yapılan pankreas transplantasyonundan sonra tekrar görülmesi, immunsupresif tedaviye olumlu yanıtı otoimmün patogenezi destekleyen bulgulardır (42). Diyabetli hastalar ve diyabet gelişme riski taşıyan yakınlarında saptanan pankreas dokusuna karşı otoantikorlar, adacık antijenlerine bağlanarak doku

yıkımını başlatabilir. Adacık hücre antikorları (Islet Cell Antibodies; ICA), ilk defa 1974 yılında Bottazzo ve arkadaşları tarafından, poliendokrin sendromlu hastaların serumlarında saptanmıştır. Bu antikorlar, normal kişilerin %0.2-4'ünde pozitif iken, diyabetli hastaların diyabetli olmayan yakınlarında %3-5, yeni tanı alan diyabetlilerde %80-90'da pozitif bulunmuştur. Tanıdan hemen sonra ICA, serumda azalmaya başlar. Bu durum β hücresinin kaybına bağlıdır. Yaş küçüldükçe ve antikor titresi arttıkça risk artmaktadır. Bu antikorlar, özelliklerinden dolayı preklinik tanıda kullanılabilirler. Hastaların az bir kısmında ise, hücre yıkımı tamamlandıktan sonra bile antikor titresinin yüksekliği devam etmektedir (116-119).

Hastalığın seyri ile ilişkili olan bir diğer antikor grubu da; insülin otoantikoru (Anti Insulin Antibodies; AIA), glutamik asit dekarboksilaz antikor (GADA) ve protein tirozin fosfataz benzeri antikor (IA-2) olup, β hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesidir (120).

İnsülin otoantikoru (AIA), insülin tedavisi sırasında insüline karşı antikor gelişimini tayin etmek ve preklinik dönemde, tip I diyabet tanısını koymak için kullanılır. Yeni tanı alan hastalarda %30-40 oranında pozitifdir. Diyabet için duyarlılık ve spesifite açısından en önemli gösterge; ICA ve AIA'nın ikisinin birden pozitif olmasıdır. Her iki antikorun bir arada pozitif olması hızlı klinik geçişi göstermektedir (121).

Protein tirozin fosfataz benzeri antikor (IA-2), protein tirozin fosfataz benzeri moleküllere karşı özellikle nöroendokrin kökenli (pankreas adacık, beyin) hücrelerde yapılır. IA-2 antikoru, yeni tanı almış tip I diyabetli hastaların yaklaşık %60-80'inde ve normal bireylerin %2'inde pozitif bulunur. IA-2 pozitifliği, hastalıktan yıllar sonra da saptanabilir (106,116).

İnsula hücrelerinin iltihabı ile oluşan insulitisin başlıca göstergelerinden biri glutamik dekarboksilaz antikorları (GAD)'dır. Yeni tanı alan diyabet hastalarının %80 oranında GAD antikorları, %30-40 oranında insülin antikorları pozitif saptanır. GADA; beyinde inhibitör transmitter olan ve pankreas adacıklarında parakrin sinyal ileticisi olan gamma aminobütirik asidi sentez eden nöronal bir enzimdir. Pankreas adacıkları, embriyogenez sırasında nöronal krestten kaynaklanır. Bu antikorlar, ilk defa 1982

yılında Baekkeskov ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Klinikte GADA, özellikle tip I diyabetin takibinde, hastanın aile bireylerinde preklinik dönemin belirlenebilmesi için yapılan araştırmalarda, tip I diyabete uygulanan immünoterapinin izlenmesinde ve etkinliğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (116,121-123). Bu önemli antikörlerin dışında, diyabetli hastaların serumlarında başka antikörler de saptanmıştır. Bunlar karboksipeptidaz, adacık hücresi, insülin sekretuar granül, beta-hücresi glukoz transporter (taşıyıcı) protein (GLUT) ve adacık hücrelerindeki sulfatidlere karşı tesbit edilen antikörlerdir (112,124-125).

Tip 1 DM diğer otoimmün hastalıklarla beraber gitmesi otoimmünitinin hastalığın etiyolojisinde rol oynadığının göstergesidir. Tip 1 DM Hashimoto, Graves, Addison, Otoimmün Poliglandüler Sendromlar, Çölyak hastalığı ve Pernisiöz Anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla beraber görülebilir (43). Diyabetli hastalara yönelik yıllar önce araştırılan çalışmalarda olayların beta hücrelerine yönelik otoimmün saldırının başlanması, beta hücrelerinin kendi antijenleri, antijen tanıma süresi veya T ve B hücreleri arasında etkileşim ile gösterilmiştir. Araştırmacılar tip 1 diyabetin otoimmün hastalık olması konusunda fikir birliğine varmışlar. Bununla beraber idiyopatik olgular da tanımlanmıştır.

Antikörlerle oluşan beta hücre hasarında, 3 farklı mekanizma mevcuttur. Birinci mekanizmada; antikörler beta hücre yüzeyindeki antijenlerle birleşip antikora bağlı sitotoksite meydana getirir. İkinci mekanizmada ise; doğal öldürücü hücreler (natural killerler) NK, antikörün Fc reseptörüne tutunarak beta hücre hasarını başlatmaktadır. Son mekanizmada ise; komplemanın klasik yoldan aktive olması, beta hücre yıkımını oluşturur ya da kompleman, dolaşımdaki solubl antikörlerle immunkompleksler oluşturarak otoimmün olayı başlatmaktadır.

Otoimmün olayın başlanılmasında rol alan mekanizmalar

Antijen

- Daha önce uzaklaştırılmış kendi antijenlerine maruz kalma
- Kendi antijenlerinde gelişen değişiklikler
- Moleküler benzerlik

Antijen

- Klas-1 veya Klas-2 antijen ekspresyonunda artış
- Antijenin MHC'ye bağlanmasında değişiklikler
- Antijen sunucu hücrelere bağlı anormallikler

Regulasyon

- Süpresör/ Helper T hücre oranındaki değişiklikler
- Süpresör antijenlere bağlı genel aktivasyon

Sonuçta oluşan hücre hasarı nedeniyle, adacık hücreleri insulin salgılayamaz hale gelir ve böylece mutlak insulin eksikliği ortaya çıkar. Sağlam beta hücre oranının %20'ye düşmesi, klinik dönemin başlanmasına neden olur. Bu dönemlerde, C-peptid oranları çok düşüktür. Ekzojen insülin gereksinimi ortaya çıkar. İlerleyen dönemlerde, C-peptid düzeyleri sıfıra kadar düşer (44,45). Böylece hasta bireyde ekzojen insulin gereksinimi artar.

2.4.9.1. Antijen ile ilgili değişiklikler

Otoimmün olaylarda diğer bir mekanizma; kişinin kendi antijenleri ile aynı antijenik bölümleri taşıyan yabancı bir antijenin, moleküler benzerlik nedeniyle olayı başlatmasıdır.

Tablo 4. Yabancı antijen ile pankreatik antijenlerin benzerliğine örnekler.

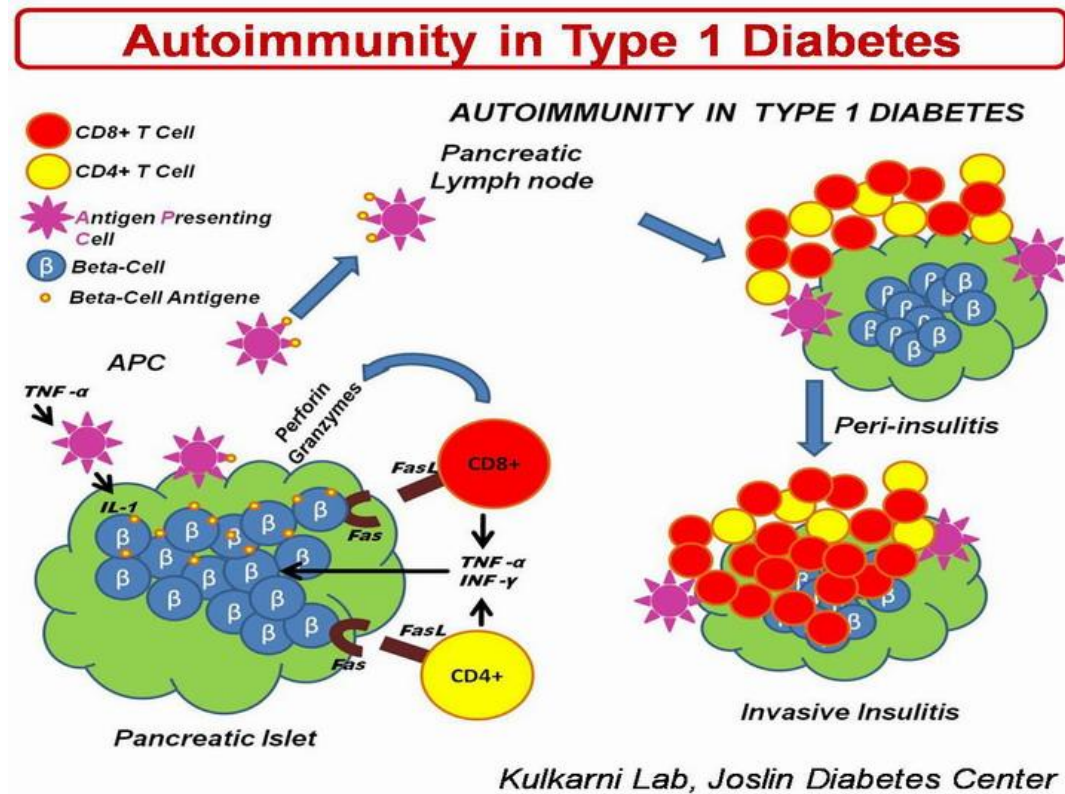
Pankreatik antijen	Yabancı antijen
GAD	Coxsackie virüs PC- 2 proteini
ICA 69	Şıyr serum albüminin ABBOS proteini
38 K	CMV

2.4.9.2. Antijen sunumundaki değişiklikler

İmmün sisteme antijenin normalden farklı şekilde sunulması, otoimmün olayı başlatabilmektedir. T hücrelerinin antijeni tanıması için, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bağlanabileceği MHC moleküllerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle MHC ekspresyonundaki anormallikler, MHC antijeninin bağlanması, sitokin oluşumu ve antijen sunan hücrelerdeki anormallikler otoimmün olayı başlatabilir.

2.4.9.3. İmmün sistemin regülasyonundaki bozukluklar

Tip I diyabetli bireylerde yapılan çalışmalar, T hücre sayısı veya regülasyonundaki değişiklikler ile hastalığın ilişkisine dikkat çekmişlerdir. Buna ek olarak, hastalığın aşkar hale gelmediği yüksek riskli bireylerde, CD4, CD8, T hücre oranının azaldığı gösterilmiştir. Bu bulguların, sekonder değişiklikler olabileceği düşünölmekle beraber; ortadan kalkmasının olayı başlatabileceği de tartışılmaktadır (105,125-128).



Şekil 5. Tip 1 DM’da beta hücre hasarı mekanizması.

2.5. PATOFİZYOLOJİ

Tip 1 diyabetli hastalarda değişik bulgular ve komplikasyonlar farklı patogenetik süreç sonunda ortaya çıkmaktadır (129). Genel anlamda dokularda değişikliklere yol açan bu mekanizmalar;

- a) Artmış glikolizasyon son ürünleri (AGEs)
- b) Poliöl yolun artmış aktivasyonu
- c) Hemodinamik bozukluklardır.

a) Artmış glikolizasyon son ürünleri (AGEs)

Vücutdaki proteinlerin çoğu, normal koşullarda yapı ve fonksiyonların korunması ve yenilenmesinde enzimatik yolu kullanır. Bazal membranlar, proteinler, alfa-2 makroglobülin, kollagen, bazı yüzey reseptörleri, HLA antijenleri, immünglobülinler ve glikoprotein yapılı hormonlar hariç, önemli proteinlerin çoğu, enzimatik yoldan glikolize olur. Hipergliseminin kronik etkisi sonucu, glukoz bu yolun dışında proteinlerin içine girmekte kontrolsüz glikolizasyon reaksiyonları sonunda temel yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bunun en güzel örneğini HbA1c oluşumunda görmekteyiz. Burada HbA'daki valin ve lizin aminoasitlerin glikolizasyonu sonunda önce geri dönüşümlü, pre HbA1c daha sonra geri dönüşümsüz bir reaksiyonla HbA1c oluşmaktadır. Bu bilgiler ışığında saptanan HbA1c metabolik kontrolün ve 100-120 günlük eritrosit ömrü süresince temel indeksini oluşturmaktadır. Eğer daha kısa süreli bir gösterge istenirse glikolize albümin düzeyi ölçülebilir. Bir haftalık iyi bir kan şekeri kontrolü sonrası, glikolize serum proteinleri %40 azalırken, HbA1c ancak %10 azalmaktadır (129,130).

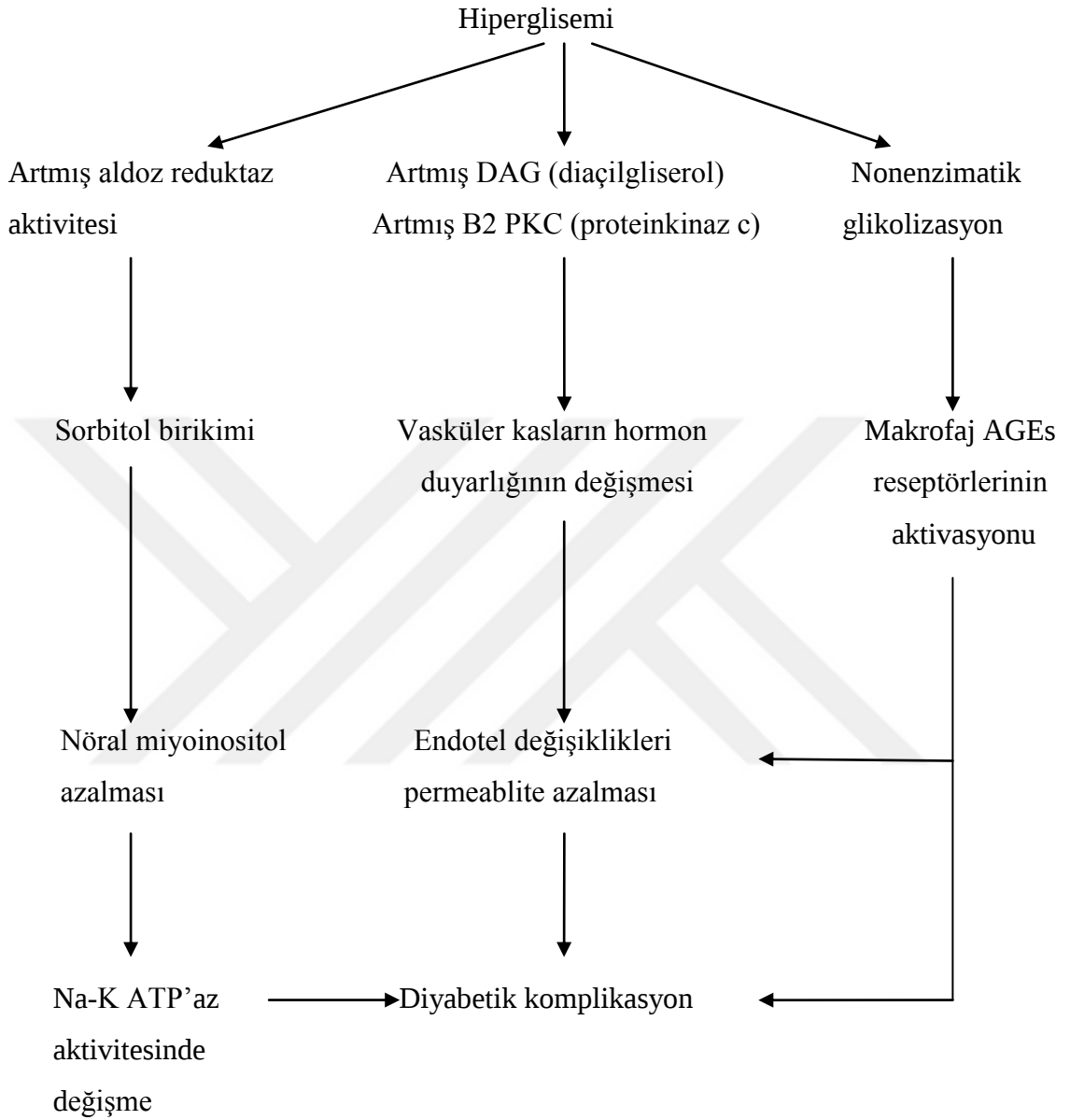
Proteinlerin çapraz bağlanışlarında floresan görüntüleriyle tesbit edilen AGEs uzun süreli hiperglisemi sonrası deri biyopsi örneklerinde gösterilebilir. Diyabetik nefropati ve retinopatili hastaların bağ dokusundaki glikolize çapraz bağ floresansı normal kimselere göre 2 kat fazla bulunmuştur. AGEs'lerden biri olan pentozidin, proteinlerin pentozla olan reaksiyonu sonucu oluşur ve damar dokularında artmış bir marker olarak bulunur. Diyabetik hastalarda ciddi komplikasyonların göstergesidir (129,131).

Artmış glikolizasyon son ürünleri (AGEs) dokuların hasarlanmasında rol oynar. Makrofajlarda, endotel hücrelerinde, fibroblastlarda, menengial hücrelerde AGEs proteinleri için reseptörler bulunur. Sözü edilen proteinlerle reseptörlerin etkileşimi sonrası, makrofaj-monosit hücre serisinden TNF-alfa, IL-1, IGF-I, platelet büyüme faktörünün salınımına yol açar. Bu salınımın fizyolojik sınırların dışına çıkması durumunda, doku hasarlanması ve trombotik olaylar meydana gelir. Benzer şekilde fibroblast reseptörlerinin AGEs'le etkileşimi sonunda fibrotik proliferasyon oluşmakta, aynı olay endotelde meydana geldiğinde permeabilite bozulmakta ve sklerotik olaylar artmaktadır. Yine endotel hücrelerinde oksidatif stres reaksiyonları sonucu oluşan serbest radikaller doku tahribine yol açmaktadır (132).

b) Poliol Yolun Aktive Oluşu

Diyabetik komplikasyonlarda ikinci potansiyel patogenezi poliol yolunun aktivasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu yolda glukoz aldol redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol, sorbitol dehidrogenazla fruktoza oksidize olur. Aldol redüktaz; retina, böbrek papillası, lens, schwann hücreleri ve aortta bulunur. Poliollerin, katarakt, retinopati, nefropati, nöropati ve aort hastalıklarında rolü olduğu düşünülmektedir. Lenste sorbitol, osmotik şişmeye yol açmaktadır. Başlangıçta reversibl olan bu durum, Na-K ATP'az enziminin çalışması bozulunca geri dönüşümsüz hale gelir. Na-K ATP'azın inhibisyonu, miyoinositol yetersizliğine yol açtığı, hayvanlarda gösterilmesine rağmen insanlarda gösterilememiştir. Bilindiği gibi, miyoinositol membranların yapı taşı olan fosfolipitlerin önemli bir parçasıdır. Diyetle alımının ve böbreklerde glukoz 6-fosfattan sentezlenmesinin yanı sıra, inositol fosfatın hidroliziyle de oluşur. Periferik sinir, retina, glomerul ve barsakta miyoinositol transportu hiperglisemi ile bozulmaktadır. Miyoinositolün azalması, fosfoinositol metabolizmasını baskılayarak, Na-K ATP'az aktivitesinin azalmasına yol açıp sinirde enerji kullanımını azaltarak yapısal değişikliklere ve fonksiyon kaybına yol açmaktadır. Na-K ATP'az pompasının çalışmadığı durumda hücre içinde sodyum birikir. Özellikle çabuk iletim yapan sinirlerde sodyumun birikimi total depolarizasyonu bloke eder ve sinir iletim hızı azalır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda poliol yolunun inhibisyonu ile katarakt, nefropati ve nöropatinin önlenemediği gösterilmiştir (133).

Tablo 5. Diyabetin kronik komplikasyonlarının patofizyolojisi.



c) Hemodinamik Hipotez

Doku hasarı ile ilgili ileri sürülen genel mekanizma, tip I diyabet tanısından kısa süre sonra saptanan hiperfiltrasyon ve bunun yol açtığı patolojik olaylardır. Artan kan akımı, kapiller vasküler yatakta değişikliklere yol açmakta ve bazal membran proteinlerinin sentezini artırdığı düşünülmektedir. Artmış glomeruler hiperfiltrasyon,

nefromegaliye yol açmakta, intraglomeruler basınç artışıyla da, glomeruloskleroz başlamaktadır.

2.6. KOMPLİKASYONLAR

Diyabetes Mellitusda çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların büyük bir kısmı iyi takip edildikte önlenabilen ağırlaşmalardır. Bu komplikasyonlardan hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz akut olarak gelişir. Yüksek kan şekerinin neden olduğu anjiopatik değişiklikler nefropati, nöropati, retinopati ve artropati gibi kronik komplikasyonların gelişimine neden olur, diyabetin gelişiminden yıllar sonra ortaya çıkıyor (46).

2.6.1. AKUT KOMPLİKASYONLAR

2.6.1.1. HIPOGLİSEMİ

Diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Genelde dakikalar içinde aniden gelişir. Hipoglisemi tanısında triad olarak bilinen hipoglisemi belirti ve bulgularının olması, plazma glukozunun 45 mg/dl altına inmesi ve glukoz alınca belirtilerin düzelmesidir.

Hipogliseminin başlıca belirti ve bulguları genelde nörolojik bulgulardır, bu dönemde hastalarda başlıca olarak başağrıları, halsizlik, davranış değişiklikleri ve ilerleyen saatlerde uykulama, konsantrasyonda düşme, konvulzyon ve koma şeklinde komplikasyonlarla karşımıza çıkar. Ayrıca bu hastalarda otonom sinir sisteminde bir aktivasyon görülür, açlık, terleme, tremor, titreme, görme bulanıklığı ve çarpıntı gibi bulgular oluşturur. Diyabetli kişilerde çoğu kez kan şekerinde olan düşmeler sağlıklı kişiler için belirlenen kan şekeri düzeyi (<kan şekeri 60 mg/dl) düşmeden de belirtiler ortaya çıkabilir. Diğer yandan iyi metabolik kontrolü olan hastalarda beyin glukoz alımında kompensatuvar olarak artış sonucu, stres hormonları yanıtının azalması belirtisiz hipoglisemilere yol açabilir. Bu çocuklarda özellikle gece asemptomatik hipoglisemiler açısından dikkatli olunmalıdır (45,46). Bazı araştırmacılar tekrarlayan hipoglisemi ataklarının algılama işlevinde azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Özellikle sabah saatlerinde bakılan açlık kan şekerinin düşük olması (< kan glukozu 80 mg/dl) nokturnal hipoglisemiye düşündürmeli ve gece yatmadan önce kan şekeri

ölçülmelidir. Akşam alınan orta etkili insulinin gece yatmadan önce verilmesi ve gece ara öğününe dikkat edilmesi (çiğ mısır nişastası da eklenebilir) nokturnal hipoglisemi riskini azaltacaktır (46-49).

2.6.1.2. DİYABETİK KETOASİDOZ

Diyabetik ketoasidoz (DKA) diyabetli çocuklarda hastaneye yatışların en sık nedenidir ve diyabetin ilk bulgusu olarak da karşımıza çıkar, ayrıca çocukluk çağında diyabete bağlı ölümlerin görüldüğü en sık rast gelinen ağırlaşmadır. Son yıllarda gerek yeni olgularda tanının erken konulması gerekse bilinen diyabetli olgularda insülin tedavisi ve eğitim konusundaki ilerlemeler diyabetik ketoasidoz riskini azaltmıştır (50). Avrupa Diyabet Birliğinin çalışmasında (EURODIAB) 3250 IDDM’li hastada bir yılda DKA nedeniyle hastaneye yatırılma sıklığı %8.6 olarak bulunmuştur. Buna karşın diyabetik ketoasidoza bağlı ölüm oranlarının %1-2 olarak rapor edilmiştir (51).

Diyabetik ketoasidoz tanısı klasik belirti ve bulguların yanısıra biokimyasal parametrelerle belirlenir.

- 1) Kan şekerinin > 250 mg/dl (14 mmol/L)
- 2) Arteriyel kanda pH< 7.35 ve venöz kanda pH< 7.30, serum bikarbonat düzeyi <15 meq/L
- 3) Ketonüri veya ketonemi

SINIFLANDIRMA

Hafif DKA: Arteriyel kan pH:7.35 - 7.25 arası, venöz pH: 7.30 - 7.20 arası

Orta DKA: Arteriyel kan pH:7.24 - 7.15 arası, venöz pH: 7.19 - 7.10 arası

Ağır DKA: Arteriyel kan pH: < 7.15 veya venöz pH: < 7.10

Nedenleri:

Diyabetik ketoasidoz yeni olgularda endogen insülin eksikliği ve stres hormonlarındaki artıştan (epinefrin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu), bilinen diyabetli hastalarda ise insülin tedavisindeki aksamalar, kısmen veya tam kullanımı terketmeler (özellikle adölesan çağındakılar) yada geçirilen travma, ateşli hastalık veya

ağır psikolojik stres nedeniyle artan stres hormonları ve bu sırada insulin ile stres hormonları arasında olan dengenin bozulması sonucunda gelişir (57).

Klinik gidişi:

Diyabetik ketoasidoz çok hızlı gelişen tablodur. Hastalar genelde fazla bir yakınma hissetmeden ani klinik bozulma ile acile başvurular. Diyabetik ketoasidozda klinik tablo metabolik bozukluğun derecesine, bu da insulin eksikliğinin şiddetine ve süresine bağlıdır. İnsulin eksikliği sonucu kas ve yağ hücrelerine glukoz girişinin bozulması nedeniyle glukozun periferik kullanımının azalması, glukozun kanda birikmesine neden olur (hiperglisemi). Bu durumda hücrelere yakıt temini için stres hormonlarının etkisiyle glikojenoliz ve glikoneogenez uyarılır. Bunun sonucunda karaciğerden kana glukoz mobilize edilir. Bu hastalarda kusma en sık gördüğümüz belirtidir, kusma hastalarda giderek sıklaşır ve hipovolemi gelişebilir. Hipovoleminin derecesine göre bulgular mukozalarda kuruluk, deri turgorunda azalma, nabız sayısında artış (genelde taşikardi), ortostatik hipotansiyon, kapilyar dolum zamanında uzama, ekstermitelerde soğukluk ve şok tablosuna kadar değişebilir. Asidoza bağlı iç çeker tarzda solunum (Kussmaul solunumu) genellikle kan gazında $pH < 7.2$ altında olmasına işaret eder, $pH < 7$ altında olması asidozun solunum merkezini baskılaması nedeniyle solunum yavaş ve düzensiz bir hal alabilir. Asetonun solunum yoluyla atılması nefeste spesifik bir kokuya neden oluyor (çürük elma kokusu), hastanın bu zaman bilinci açık ve ya değişik derecede bulanık olabilir. Bilinç düzeyi genelde serum osmolaritesindeki artış ile bağlantı gösterebilir. Ayrıca hastada asidozun şiddeti arttıkça poliüri, polidipsi ve polifajiye rağmen gittikçe artan halsizlik, kilo kaybı, kusma ve karın ağrısı vardır. Hipopotasemi nedeniyle hastalarda kaslarda güçsüzlük, mide distansiyonu ve paralitik ileus gelişebilir. Eşlik eden enfeksiyon varsa ona ait bulgular olabilir, bazen karşımıza şiddetli karın ağrısı şeklinde akut karın gibi belirtiler çıkabilir. DKA'lu olgularda genellikle hipotermi oluyor, ateş saptanması durumunda enfeksiyon lehine kuvvetli bir bulgu olabilir (53).

Laboratuvar göstergiler

Hiperglisemi, ketonemi, idrar tahlilinde glukoz ve keton cisimciklerinin pozitif olması, artmış anyon gap ile birlikte metabolik asidozun varlığı, hipovolemiye bağlı

olarak kan üre düzeyinde artış (BUN), hemokonsantrasyonda artış, hiperlipidemi, hemokonsantrasyona bağlı olarak hematokrit düzeyinde artış ve stres hormonlarının etkisiyle lökositoz beklenen laboratuvar bulgularıdır (57).

Diyabetik ketoasidozun tedavisi

Diyabetik ketoasidozun tedavisinde temel amaç sıvı ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi ve insülin eksikliğinin yerine konulmasıdır. DKA tablosunda gelen hastada kan glukozunun yanısıra serumda Na, K, üre, kreatinin, düzeyleri, kan gazı, kanda lökositler, kan formülü, hematokrit, hemokültür (sepsis şüphesi) idrarda glukoz, keton, sediment, dansite ve idrar kültürü değerlendirilmelidir. Hastada öncelikle solunum yolu açık tutulur, gerekirse oksijen tedavisi verilir, komadaysa nazogastik tüp takılır. Asendan enfeksiyon riski açısından eğer hasta komadaysa, rehidratasyona rağmen idrar yapamıyorsa o zaman idrar sondası uygulanır (53).

Tedavinin prensipleri

- 1) Hipovolenmin düzeltilmesi: kaybolan sıvının yerine konulması
- 2) Metabolik bozukluğun düzeltilmesi
- 3) Pesperte edici faktörlerin aradan kaldırılması

DKA'lu hastaların izlemi

Bu hastaların kan şekeri ölçümlerinin yapılması kan glukoz düzeyi < 300 mg/dl altına ininceye kadar her saat başı yapılmalıdır. Daha sonra kan şekeri 300 mg/dl altına indikte 2-4 saat ara ile kan şekeri takipleri düzenli tekrarlanmalıdır. Kan biokimyası, kan gazı, elektrolitler ilk 12 saatde 4 saat arayla, idrarda keton ve glukoz 6 saat arayla değerlendirilmelidir (54).

Diyabetik ketoasidozun en korkulacak komplikasyonu beyin ödemidir, hastaların kaybedilmesinin en önemli etmenidir. Çok hızlı ve hipotonik sıvının verilmesi osmotik dengenin hızlı değişikliği, fazla bikarbonat verilmesi, glukoz düzeyi düşerken serum sodyum düzeyinin yükselmemesi beyin ödeminin başlıca nedenleridir. DKA'da beyin ödemi kendisini daha çok nörolojik belirtilerle gösterir, bu hastalarda baş ağrısı, davranış değişikliği gibi bulgular ortaya çıkabilir. Hastalarda bundan başka idrar

inkontinansı, KİBAS bulguları (kafa içi basınçta artma, bradikardi, kan basıncında değişiklik) anizokori, pupil refleksinin kaybı gibi belirtiler ortaya çıkabilir ve zamanında müdahale yapılmazsa beyin herniasyonu gelişebilir. Genelde çekilen bilgisayarlı tomografi ile beyin ödemi saptanabilir, ancak klinik bulgular destekliyorsa bilgisayarlı tomografi şart değildir ve hemen antiödem tedavisine başlanmalıdır. DKA hastalarda beyin ödemi önlem için dikkatli olunmalıdır. Beyin ödemi bulguları ortaya çıkmışsa intravenöz sıvı azaltılmalıdır, gerekirse hasta entübe edilmelidir ve mannitol 1gr/kg (10-20 gr/m²) başlanmalıdır ve yoğun bakım ünitesinde izleme alınmalıdır (54).

DKA sonrası klinik izlem

Hasta klinik olarak stabil olup asidoz düzelinceye ve kusmaları düzelip oral beslenmeye geçinceye kadar intravenöz sıvı tedavisine devam edilmelidir. Kan şekeri 300 mg/dl altına indikte intravenöz insulin tedavisi kesilip subkutan insulin tedavisine geçilir, ancak ilk saatde subkutan insulin tedavisinin 1 saatine kadar intravenöz sıvı devam edilir. Subkutan insulin uygulamasına öğünlerden 30 dakika önce 0.25 Ü/kg dozda kristalize insulin ile başlanır ve 6 saat ara ile tekrarlanır. Sık aralıklarla kan şekeri kontrolü ile 1-2 gün süre kristalize insuline devam edilir. Daha sonra iki veya çoğul insulin uygulamasına geçilir (54).

2.6.1.3. NONKETOTİK HİPEROSMOLYAR KOMA

Tip 1 DM'un nadir görülen akut komplikasyonlarından biridir. Ciddi hiperosmolarite (>320 mOs/l yüksek) ve hiperglisemi (kan şekerinin > 600 mg/dl) en önemli iki özelliğidir. Bu hastalarda DKA aksine asidoz ve ketoz yoktur, portal sistemde insulin düzeyleri daha yüksek olduğundan ketoasid üretimi azdır, gastrointerstinal sistem belirtileri az görülür, değişik tarzda nörolojik bulgular görülebilir. Bilinç değişikliği aşkar koma olmadan da gelişebilir. Tedavi olarak sıvı elektrolit dengesini düzeltmek başlıca temel prensiptir (54).

2.6.1.4. LAKTİK ASİDOZ

Tip 1 DM'un nadir görülen akut komplikasyonlarından biridir. Artmış laktat seviyesi ile birlikte asidoz varlığında ortaya çıkar. Ağır diyabetik hastalarda düşük bikarbonat ve pH, artmış anyon gap (15 üstünde) ile birlikte ketoasitlerin düşük olması

laktik asidoz komasını düşündürmelidir. Normalde açlık laktat düzeyi 0,4-1,2 mmol/L civarındadır. Ağır laktik asidozda bu değer 5 üzerine çıkar. Klinik olarak genelde metabolik asidoza benzer, tedavide ilk basamak nedenin düzeltilmesidir. Hava yolunun açık tutulması temel şarttır, oksijenizasyon önemlidir. Hipotansiyon varsa sıvı replasmanı ve pressör ajanlarla doku perfüzyonun sağlanması gerekir, ağır vakalarda hemodiyaliz uygulanabilir (54).

2.6.2. SUBAKUT KOMPLİKASYONLAR

- Lipatrofi, lipohipertrofi
- Kısıtlı eklem hareketi
- Osteopeni
- Büyüme-gelişme geriliği
- Pubertal gecikme ve menstural bozukluklar
- Kognitif fonksiyonlarda bozulma
- Katarakt
- Hiperlipidemi
- Emosyonel bozukluklar

İnsulinin keşfiyle hastaların yaşam sürelerinde artış olması nedeniyle diyabetli çocuklarda büyüme ile ilgili sorunlar birçok araştırmacı tarafından kayıta alınmıştır. Orta ve uzun etkili insulinin tedaviye eklenmesi Mauriac sendromu gibi ağır büyüme geriliği, hepatomegali ve pubertde gecikme ile giden olgular artık gelişmiş ülkelerde nadiren görülmektedir. Fakat bazen iyi metabolik kontrolü olan çocuklarda büyüme geriliği ve pubertde gecikme olabilir (55). Diyabetli çocuklarda büyüme geriliğinin nedeni beslenme, stres ve genetik faktörlerin rolu olduğu söylenmektedir, bazı araştırmacılar büyümenin metabolik kontrolün derecesiyle ilişkili olduğuna değinmektedir (56).

Diğer araştırmacılar büyüme geriliğinin diyabetin kontrolünden çok süresine bağlı olduğunu kendi çalışmalarında göstermişler. Diyabetli çocuklarda büyüme geriliğinin özellikle puberteden önce hastalığın süresiyle ilgili olduğu ve pubertedeki zirve büyüme hızlanmasında gecikme ve azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (57).

Diyabetli çocuklarda büyüme geriliğinin patogenezi ile ilgili olarak çölyak hastalığı (58) ve hipotiroidi (59) üzerinde durulmuştur. Ayrıca birçok çalışmada diyabetde büyüme hormonu (growt faktör, GH) ve insuline-benzer büyüme (insülin-like growt faktör, IGF-1) faktörü eksenindeki bozukluğa deninilmiş ve spontan GH salgılanmasının arttığı ve serum IGF-1 düzeyinin baskılandığı gösterilmiştir (60,61).

Günümüzde iyi bir metabolik kontrolün sağlanması ile birçok diyabetli çocuk hedef boylarına uygun bir büyüme göstermektedirler, ayrıca puberte gecikmesi çok nadir görülmektedir (62,63).

2.6.2.1. Eklem hareketlerinin kısıtlılığı

Periartiküler dokuda kalınlaşma ve sertlik ile ortaya çıkar ve öncelikle ellerde ve küçük parmaklarda başlar ve diğer parmaklara yayılmaktadır. İnterfalangeal ve metakarpafalangeal eklemlerde ekstansiyon yetersizliği elleri dua eder tarzda karşı karşıya getirerek belirlenir (64). Hareket kısıtlılığı zamanla diğer eklemleri de etkileyebilir ve oluşumunda genelde genetik faktörler ve metabolik kontrol rol oynar. Tip 1 DM'lu hastalarda retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların erken gelişebileceğinin (<18 yaş) göstergesi olabilir (1). Günümüzde iyi bir metabolik kontrol prevalansını %31'lerden %7'ye kadar azaltmıştır (64).

2.6.3. KRONİK KOMPLİKASYONLAR

Tip 1 diyabetin kronik komplikasyonları anjiopati temeline dayanır. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatidir. Mikrovasküler komplikasyonların patogenezinde sorbitol ve myoinositol metabolizması rol almaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar ise aterosklerotik damar hastalıkları ve bunun yol açtığı serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsü ve extremité gangrenleri gibi problemlerdir. Bu olayların temelinde genelde lipid metabolizması ve pıhtılaşma mekanizmasındaki bozukluklar rol oynar (65).

Diyabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikasyonların başlangıcı çocukluk ve adolesan çağına kadar uzanmaktadır. Komplikasyonlar adolesan dönemde artmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde diyabet körlüğün önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Ölüm nedenini ise

aterosklerotik damar hastalığı ve onun komplikasyonlarının yanında son dönem böbrek yetmezliği oluşturmaktadır. Diyabetin komplikasyonlarının önlenmesi etkili bir metabolik kontrolle mümkün olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda yoğun insulin tedavi modaliteleriyle kronik komplikasyonların büyük ölçüde önlenebileceği gösterilmiştir. Oluşan komplikasyonların erken tanısı noninvaziv bir takım yöntemler kullanılarak mümkün olmaktadır (65).

Bunların dışında gelişme geriliği, gecikmiş seksüel maturasyon, eklem mobilitesinde kısıtlılık, psikolojik bozukluklar gibi sekonder komplikasyonlar yönünden de hastaların yakın izlenmesi gerekmektedir.

2.6.3.1. DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından. İlk defa 1936 yılında Kimmelsteil-Wilson tarafından tanımlanmıştır. Diyabetli hastaların böbreklerinde nodüler glomerüler interkapiller değişiklikler tarif etmiş ve bu bulguların idrarda protein görülmesi ve böbrek yetmezliği ile birlikte olduğunu göstermiştir (66).

2.6.3.1.1. Epidemiyoloji

Diyabetik nefropati prevalansı hastalığın süresi ile birlikte artmaktadır, ilk 10 yıl içinde görülme olasılığı %4 iken, 12-22 yaş arasında %44 ve 20-25 yıl sonrasında %21'e ulaşmaktadır. Daha sonraki yıllarda prevalans azalmaktadır, 40 yıl üzerinde diyabet hastalığı olanlarda oran %10'a kadar azalmaktadır. Diyabetik erkeklerde proteinüri görülme sıklığı diyabetik kadınlara oranla daha fazladır. Toplam insidans erkek hastalarda %46, kadınlarda %23'dür. Ergenlik öncesi tanı alanlarda ortalama 14 yılda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişirken, 12-20 yaş aralarında tanı alanlarda bu süre 8 yıldır (67). Gelişmiş ülkelerde SDBY en önemli sebebi diyabetik nefropatidir (1/3 kısmını oluşturur) (67).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi ile kalıcı nefropati görülme süresi arasında sık ilişki vardır. Altı yıldır proteinürisi olanların %25'inde, 15 yıldır proteinürisi olanların ise %75'inde SDBY görülmektedir. Proteinürisi olanların sadece %10 tanı konulduktan sonra 40 yıldan fazla yaşamaktadır (67).

2.6.3.1.2. Diyabetik nefropatide tarama

Tarama idrarda protein tayini ile yapılır. Bunun için standart dipstickler kullanılır. Ancak bu yöntemle 150-250 mg/l üzerindeki proteinlerin saptanabilmesi için daha hassas striplerin kullanılması gerekir. Stripler semikantitatif sonuç verir. İmmunassay gibi kantitatif yöntemler daha değerlidir. İdrarda protein tayini için zamana karşı kullanılan (24 saatlık; gece boyunca 8-12 saatlik) idrar ya da spot idrar örneklerinden yararlanılabilir. Özellikle sabah ilk idrarda bakılan albumin/kreatinin oranı 24 saatlik idrarla atılan albümin miktarı arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. Protein atılımını etkileyen faktörler tablo 5'te yer almaktadır (68).

Tablo 6. İdrarla protein atılımını geçici olarak etkileyen faktörler

Albuminüriyi artıran faktörler	Albuminüriyi azaltan faktörler
Hematüri	ACE inhibitörü kullanması
Konjestif kalp yetmezliği	Malnutrisyon
Egzersiz	Nonsteroid antinflamatuar
Fazla protein alımı	
Kontrolsüz diyabet	
Kontrolsüz hipertansiyon	
İdrar yolu enfeksiyonu	
Vajinal sıvıya kontamine idrar	

İdrarla atılan protein miktarının sınıflamasının prediktif önemi vardır. Mikroalbuminüri olanların %9'unda bir yıl içinde makroalbuminüri gelişmekte ve makroalbuminüri olanlar son dönem böbrek hastalıkları açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Beş yıldan daha kısa süreli diyabet hastalığı olanlarda makroalbuminüri daha nadir görüldüğü için en az beş yıl diyabet hastalığı olanlarda albuminüri taraması ve GFR tayini yapılması her yıl tekrarı önerilir. Kan şekeri regule olmayan diyabetiklerde ve hipertansiyonu olanlarda daha sık aralarla tarama yapılmalıdır (68).

Tablo 7. Diyabetes Mellitus'ta albüminüri

İdrar albumini	24 saatlik idrar (mg/24saat)	Zaman bağı idrar (mcg/dk)	Spot idrar (mcg/mg kreatinin)
Normal albuminüri	< 30	< 20	< 30
Mikroalbuminüri	0 - 300	20 - 200	30 - 300
Makroalbuminüri	> 300	> 200	> 300

2.6.3.1.3. Klinik

Diyabetik hastalarda görülen nefropati derecesini saptamak ve hastaların izleminde birlikteliği sağlamak amacıyla Mogensen ve arkadaşları tarafından geliştirilen evrelendirme tablosu kullanılmaktadır (68,69).

2.6.3.1.4. Klinik Evrelendireme

Evre 1. Glomeruler hiperfiltrasyon ve renomegali

Diyabetes Mellitus tanısı alanlarda, fonksiyonel ve yapısal anormalliklere bağlı olarak olguların %25'inde GFH normalin üst sınırında ya da normale göre %20–40 artmış; %9-14'ünde renal plazma akımı (RPA) artmış bulunur. Glomerüler ve tubuler hipertrofiye bağlı olarak böbrek boyutları da yaklaşık %20'ye kadar büyümüştür. Yoğun insülin tedavisi ve iyi bir kan şekeri kontrolünden bağımsız olarak GFH yüksek düzeyde seyredebilir. Bu grup hastada ileride nefropati gelişme riski 20 kez daha fazladır (70).

Evre 2. Erken glomeruler lezyon

Glomerüler bazal membranda kalınlaşma tanıdan sonraki 18-24. aylarda gelişmeye başlar ve 3-5 yılda belirgin olabilir. Glomerüler mezengial matriks kalınlaşması 2-3 yıldan sonra görülmeye başlar. Renal tutulumun bu devredeki tek klinik bulgusu egzersizle uyarılmış mikroalbuminüridir. GFH bu devrede normal ya da artmış olabilir (70).

Evre 3. İncipient (yerleşmekte olan) diyabetik nefropati (mikroalbuminürik evre)

İdrarla günlük albümin atışının 20-200 mcg/dk olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Renal fonksiyonlarda bozulmanın bir belirtisidir ve hipertansiyonla birlikte olması kötü prognozu gösterir. Tutulan glomerül sayısına bağlı GFH azalma eğilimindedir, ancak kalan nefronlardaki hiperfiltrasyon nedeniyle GFH yüksek bulunabilir (70).

Evre 4. Klinik diyabetik nefropati

İdrarla albümin atılımı > 200 mcg/dk (makroalbuminüri) aşmıştır. Albuminüri hızı giderek artar ve 2500 mcg/dk'ya ulaşır, nefrotik sendrom gelişebilir. Bu hastalarda GFH ayda 1ml/dk hızında azalır. GFH'daki azalma hızı hastadan hastaya değişebilmektedir. SDBY gelişimine neden olan bu sürecin ilerlemesinde yaş, cinsiyet, diyabetin süresi, proteinüri derecesi rol oynar (70).

Evre 5. Son dönem böbrek yetmezliği

İyirmi-otuz yıldır diyabetli olan hastaların %30-40'da görülür. Renal yetmezliğin erken dönemlerinde üremi, sıvı retansiyonu ve hipoalbuminemi olmaksızın ödem görülür. Olay ilerledikçe metabolik asidoz ve kronik böbrek yetmezliği gelişir. GFH<10 ml/dk altına düşmüştür. İdrarla protein atılımı azalmıştır, glomerüllerin çoğu tutulmuştur (70).

Tedavi: Protein veya mikroalbumin varlığı açısından idrar tetkiki istenmeli ve her klinik muayenede rutin tetkik haline getirilmelidir. Proteinüri varlığında diyabetik nefropati diğer böbrek hastalıklarından ayırtedilmelidir (70).

Albuminüri ilk defa tesbit ediliyorsa takip eden 3 ay içerisinde test tekrarlanmalı. Sıkı bir diyabet kontrolü nefropatinin ortaya çıkışını geciktirir. Hastalık ortaya çıktıktan sonra kan şekeri regulasyonunun nefropati ilerleyişi üzerine etkisi azdır (70).

Mikroalbuminüri varlığı, hipertansiyon olsun veya olmasın ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör blokerleri ve protein kısıtlaması ile tedavi edilmelidir. DM'da hipertansiyonda varsa kan basıncı 125/75 mm/Hg'nın altında tutulmalıdır. Total protein

miktarı 0,8gr/kg civarındadır. Dislipidemi varlığında kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle tedavi edilmelidir. Anemi varsa mutlaka tedavi edilmelidir. Sigara kullanımı varsa bırakılması yönünde hastaya öneriler verilmelidir (70).

ACE inhibitörleri ilk seçilecek ilaçlardır. Bu ilacın diyabetik nefropatiyi durdurduğu yavaşlattığı ve mikroalbuminüriyi azalttığı gösterilmiştir. Normotansif diyabetik nefropatilerde de ACE inhibitörleri kan basıncı takibi ile verilebilir (70).

Ancak tip 4 renal tübüler asidoz, bilateral renal arter stenozu, son dönem böbrek yetersizliği ve hiperpotasemi yaratan durumlarda kullanılması sakıncalıdır. ACE inhibitörleri tedavisine başlandıktan bir hafta sonra kreatinin ve potasyum değerlerinin görülmesi gerekmektedir (70).

Diyabetik hipertansiyonda kalsiyum kanal blokerleri, AT antagonistleri, alfa ve beta blokerler kullanılabilir. Verapamil ve diltiazemle yapılan çalışmalarda proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir. Selektif olmayan beta blokerler hipoglisemi belirtilerini maskeler ve şiddetini artırır. Trigliseridlerde artış ve HDL'de düşüş oluşturabilir. Hipertansif ve ödemli nefropatili hastalarda sodyum alımı 2gr/gün'ü geçmemelidir (70).

2.6.3.2. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetes mellitus en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur ve hemen hemen tüm vakaların %9'da görülür. Görülme sıklığı yaş ve diyabetin süresi ile artmaktadır. Lazer fotokoagülasyon ve vitrektomi gibi yeni yöntemlerin tedavide kullanılmaya başlanması ile bu hastaların görme kalitesini belirgin düzelmiştir (71).

Kapiller vazodilatasyon ve vasküler permeablite artışı diyabetik retinopatiyi başlatan ilk olaydır. Endotel hücre fonksiyon bozukluğu, kan akımında artma ve perisit kaybı meydana gelir. Daha sonra retinal iskemi oluşur. Retinal iskemi, kan viskozitesinin artması, trombosit agregasyonunda artma, endotel hücrelerinde prostasiklin yapımının azalması, HbA1c düzeyinin artmasına bağlı olarak gelişir. 2,3-difosfogliserat düzeyinin azalması sonucu oksijenin dokulara verilmesi azalır ve lokal hipoksi gelişir. Kanlanmanın bozulmasına bağlı olarak gelişen mikroinfarktlar, sinir lifleri tabakasında aksositoplazmik iletimi bozar. Akson dejenerasyonu sonucu oluşan

aksositoplazmik artıklar oftalmoskopa atılmış pamuk manzarasında görülür. Bunu takiben retinanın da iskemik bölgelerinde yeni damar oluşumu başlar (71).

Basit retinopati (nonproliferatif): Çeşitli morfolojik değişikliklerle karakterize edilir.

Venöz dilatasyon; Oftalmoskopa tanınabilen ilk değişikliktir. Erken evrede görülenler geri dönüşümlü olup kan akımı arttığı için retina hiperemisi olarak düşünülür.

Mikroanevirizmalar; Bunlar kapiller damarlarda meydana gelen genişlemelerdir. Anjiyografilerde mikroanevirizmalardan boya sızıntısı bulanık bir görünüm verir. Diabetik retinopatinin en erken fonksiyon bozukluklarından olup kan-retina bariyerinin bozulduğunun kanıtıdır.

Hemorajiler; Genellikle retinanın daha derin kısmında bulunan pleksiform tabakada oluşur.

Sert eksudalar; Diyabetin tipik eksudaları oftalmoskopa sert ve gri renkte görülür. Bunlar retinanın arka kısmında yer alan geçirgenliği artmış kapillerlerden olan lipid ve protein sızıntılarıdır. Hemorajiler gibi eksudalar da maküler bölgede yer almadığı sürece görmeyi bozmaz.

Atılmış pamuk şeklinde plaklar; Tıkanmış retinal arteriolun çevresindeki retinal sinir lifi tabakasındaki intraselüler ödem bölgeleridir.

Proliferatif Retinopati: Neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Yeni damarların oluşumu diskten veya retinal dolaşımın diğer kısımlarından başlayabilir. Optik disk yeni damarların en sık oluştuğu yerdir ve prognozu en kötü olanıdır. Buradaki damar oluşumu %25'ten fazla olduğunda tedavi edilmezse üç yıl içinde %30 körlük ile sonuçlanır. Retinal neovaskülarizasyon, retina dekolmanı, retina yırtıkları, glokom vb.çeşitli şekillere neden olur (71).

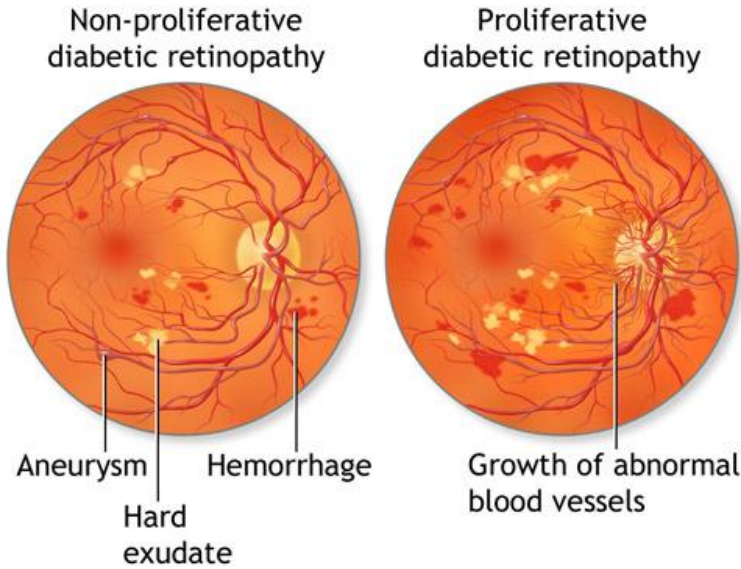
Tedavi

Diyabetik retinopatiye karşı en etkin tedavi yöntemi glisemik kontrolün iyi yapılmasıdır. Trombosit agregasyonunun artışı ve retinal damarların tıkanmasını

önlemek amacıyla verilen salisilat tedavisinin etkinliği saptanmamıştır. Aldoz redüktaz inhibitörleri, büyüme hormonu antagonistleri henüz denenemeyen tedaviler arasındadır. Cerrahi tedavi olarak fotokoagülasyon, vitrektomi ve hipofizektomi uygulanır (72).



Şekil 6. Diyabetik retinopatide fundusun görünümü (Amerikan akademisi oftalmoloji dergisinden)



ADAM.

Şekil 7. Proliferatif ve non proliferatif retinopati

2.6.3.3. DİYABETİK NÖROPATİ

Tip 1 DM'lu çocuk ve adölesanlarda periferik ve otonom nöropatinin klinik bulguları nadir görülür. Hiperglisemi ve buna bağlı olarak gelişen metabolik değişikliklerin sinir sisteminin farklı kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozukluğu, nöropatinin oluşumundaki temel mekanizmadır. Nöropati oluşumunda rol oynayan mekanizmalar şunlardır (75).

1) Hipergliseminin metabolik etkileri: sinir dokusunda sorbitol ve fruktoz düzeyinde artma, sinir dokusunda myoinositol düzeyinde artma, Na-K ATP'az aktivitesinde azalma, proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonu.

2) Sinir dokusunda iskemi: Monoröropatinin ani olarak başlaması ve kendiliğinden iyileşmesi iskemik olayları düşündürür. Yapılan otopsilerde sinirlerde infarkt ve iskemik değişiklikler gösterilmiştir.

Sigara ve hiperlipidemi de hem periferik hem de otonom nöropatiyi artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda klinik nöropati prevalansı hastanın yaşı ve diyabetin süresi ile ilgili bulunmuştur (75).

Diyabetik çocukların %20'sinde diyabetin ilk 5 yılında, 10 yıldan fazla diyabet öyküsü olanların ise %60'ında sinir iletim hızında azalma tespit edilmiştir (75). Çoğu puberte sonrası yaşta olmak üzere %20 vakada vibrasyon eşiğinde azalma bulunmuştur. Diyabetik çocuk ve adölesanlarda VEP (görsel uyarılmış potansiyel) ve BAEP'de (beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyel) bozulma gösterilmiştir (75). VEP'deki anormallikler çocuklarda %30 olarak bildirilmiş olup hastalığın süresi ve glisemik kontrol ile ilişkisi saptanmamıştır (75). Diyabetik nöropati; periferik ve otonom nöropati olarak ikiye ayrılmıştır, periferik nöropati ise mononöropati ve simmetrik periferik nöropati olarak iki grupta incelenir (76).

2.6.3.3.1. Periferik nöropati

1. Mononöropati

Bir sinire ait motor ve sensoriyel liflerin tutulumu ile karakterize edilir. Daha çok kas güçsüzlüğü olarak kendini gösteren motor fonksiyon bozukluğu belirgindir.

Kraniyal sinirlerden en sık 3, 4 ve 6 sinirler tutulur. Diplpopi, ptozis ve göz arkasında ağrı olur. Periferik sinirlerden ise üst ekstremitelerde median, radial ve ulnar sinir, alt ekstremitelerde femoral, popliteal ve peroneal sinir etkilenir. Bu hastalarda tutulan sinire ait kas güçsüzlüğü, ağrı ve hassasiyet, karpal tünel sendromu, düşük el ve düşük ayak olur. Sinir köklerinin tutulumuna bağlı olarak özellikle gövde de olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerinde ağrı olur (76).

2. Simmetrik periferik nöropati

En sık görülen nöropati şeklidir. Birden fazla sinir segmentinin motor ve duysal fonksiyon bozulduğu ile karakterizedir. İkitarafli olarak hem üst hem de alt ekstremitelerde sinirleri tutulabilir. Hastalarda tutulan sinire uyan bölgede karıncalama, uyuşma ve ağrı yakınmaları olur. Eldiven-corap tarzında duyu kaybı görülür. Sinir ve ileti hızı simmetrik ve diffuz olarak azalmıştır (76).

2.6.3.3.2. Otonom nöropati

Çocuklarda otonom nöropati periferik nöropatiye oranla azdır. Parasempatik ve sempatik sisteme ait sinir lifleri tutulur. Bulgular tutulan sisteme göre oldukça geniş bir yelpaze oluşturur.

Kardiyovasküler sistem; vagal kardiyak nöropati nedeniyle diyabetik hastalarda başlangıçta kalp hızında bir artış söz konusudur. Kardiyak sempatik sinir sisteminin tutulumu ile kalp hızı azalır ve bu hastalarda egzersize karşı kalp hızı cevabında artma olmaz. Sempatik vazomotor denervasyona bağlı olarak splanik yatak ve periferde vazokonstriksiyon azalır ve ortostatik hipotansiyon görülür (76).

Gastrointestinal sistem; Mide boşalmasında gecikme, yutma güçlüğü, bulantı-kusma, kabızlık ve fekal inkontinans görülebilir.

Genitoüriner sistem; erişkin dönemde mesane disfonksiyonu, buna bağlı olarak sık idrar yolu enfeksiyonu ve erkeklerde empotans görülebilir.

Aşırı terleme, ısıya karşı intolerans, terleme ve vazomotor bozukluğa bağlı olarak ciltte trofik değişiklikler meydana gelir. Pupil çapı otonomik lifler tarafından kontrol edilir. Diyabetik hastalarda karanlığa ve işığa karşı pupil cevabı da yavaşlamıştır.

Diyabetik hastalarda santral sinir sistemine ait kognitif fonksiyonlarda bozulma ve EEG’de değişiklikler de meydana gelebilir. Özellikle diyabet tanısını beş yaşıñ altında alan hastalarda EEG değişiklikleri olmaktadır (76).

Tedavi:

Primer tedavi kan şekerinin kontrol altına alınmasıdır. Yapılan çalışmalarda kötü diyabetik kontrole sahip hastalarda tüm diyabet komplikasyonlarının geliştiği gösterilmiştir. Kan şekeri kontrolünün iyi sağlanması ile klinik nöropati %50 oranda azalmaktadır (77).

Diyabetik nöropatiye beraber nöropatik artropati ve ülserler görülmektedir. Artropati yüzeysel ve derin duyunun kaybı nedeniyle eklemlerde tekrarlayan mekanik hasarlar nedeniyle oluşur. Ayakta tarsal ve metatarsal eklemlerde şişlik ve deformite meydana gelir. Ayağın longitudinal aksı ve yürüme bozulur (76).

Nöropatik ülser ayakta duyu kaybına yol açar. Ağrı ve ısı duyusunun kaybı yüzünden ayakları travmadan koruyan refleks azalmıştır. Koruyucu tedbir olarak vücut ağırlığının bir noktaya yüklenmesi önlenmeli, ayağa uygun ayakkabılar seçilmelidir. Ülserlere cerrahi ve antibiyotik tedavisi uygulanır (76).

2.7. Diyabetli hastaların izlenmesi

Yeni tanı almış tip 1 diyabet hastası taburcu edildikten sonra ilk ay haftada bir, sonraki üç ayda ayda bir daha sonra ise 3-6 ayda bir kontrol muayeneye çağrılmalıdır. Diyabetli çocuğun uzun süreli klinik izleminde 3 aylık aralıklarla büyüme ve gelişme, beslenme, spor aktivitelerine katılımı ve psikolojik durumu değerlendirilir (83).

1) Fizik Muayene

Üç-altı ay aralıklarla hastanın tartı, boy ölçümü ve puberte değerlendirilmesi yapılır. İyi bir metabolik kontrol sağlanan çocuk, normal bir büyüme ve normal bir ergenlik gelişimi gösterir. Her fizik muayenede kan basıncı ölçülmelidir. Tiroid bezi guatr açısından kontrol edilmelidir. Ayrıca eklem hareketinde kısıtlılık olup olmadığına bakılmalıdır (78).

2) Kan Şekeri:

Günümüzde iyi bir metabolik kontrolün sağlanması için hastanın evde kan şekerini izlemesi gerektiği tartışmasız kabul edilen gerçektir. Genelde açlık kan şekerinin 80-120 mg/dl arası, postprandiyal kan şekerinin ise 150-180 mg/dl arasında tutulması istenir. Ancak 6 yaş altı çocuklarda hipoglisemiden kaçınmak için açlık kan şekerinin 100-140 mg/dl gibi daha yüksek sınırlarda tutulması önerilir (79,80).

3) Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c):

Glukozun nonenzimatik yolla hemoglobine bağlanması ile oluşan glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ölçümü ile yaklaşık 2-3 aylık dönemdeki ortalama glukoz düzeyi değerlendirilebilir. Glukoz nonenzimatik yollarla diğer plazma proteinlerine de bağlanır. Daha kısa yarılanma süreli glikozillenmiş proteinlerin, örneğin fruktozamin düzeyi 2-3 haftalık glisemi düzeyini gösterir (82). HbA1c düzeyleri ölçüm yöntemlerine göre değişmekle birlikte genellikle normal kişilerde %6,0'ın altındadır. Yaklaşık %6,5-7,5 arası değerler iyi kontrolü, %7,5-9,0 arası değerler orta kontrolü, %9,0'un üstündeki değerler de kötü kontrolü gösterir (53).

4) Komplikasyonların İzlenmesi

a) İdrarda protein düzeyleri: Stik ile değerlendirilen idrarda albümin pozitif olması, 300 mg/gün düzeyinde bir albümin olduğunu gösterir. Ancak bu dönemden önce sessiz mikroalbuminüri dönemi (30-300 mg/dl) vardır ve duyarlı metotlarla saptanır. Beş yıldan fazla tip 1 DM'lu adölesanların %10-15'inde idrarda albümin atılımı bulunmaktadır. Bu nedenle 5 yıldır tip 1 DM nedeniyle takip edilen hastalarda her altı ayda bir mikroalbuminüri aranmalıdır (84).

b) Göz muayenesi: 6 ay veya yılda bir kez fundoskopik muayene yapılmalıdır. Erken tanı komplikasyonların önlenmesinde önemlidir (84).

c) Elektromiyografik inceleme: Yılda bir kez yapılmalıdır. Periferik nöropati için önemlidir (84).

Somogy Fenomeni

Gece ve sabah erken saatlerde terleme, gece korkuları, baş ağrıları şeklinde ortaya çıkan hipoglisemi ve bunu izleyen hiperglisemi, glukozüri ve ketonüri gelişimi ataklarıdır. Bazen asemptomatik olabilir ve kan glukoz izlemiyle ortaya çıkabilir. Kuşkulu olgularda gece yarısı kan glukoz kontrolü yararlıdır. Eğer gece 03⁰⁰-04⁰⁰ civarı kan glukozu < 60 mg/dl olursa akşam orta etkili insulin dozunu %10-15 oranında azaltmak gerekir. Saat 22⁰⁰'deki kan glukoz düzeyinin 100-120 mg/dl (okul öncesi dönemde 140 mg/dl) altına düşmemesine dikkat edilmelidir (45).

Dawn (Şafak) Fenomeni

Öncesinde hipoglisemi olmadan gelişen sabah hiperglisemileridir. İnsulin kliresinde artış veya büyüme hormonu salgılamasının geceleri artması sonucu ortaya çıkar. Eğer gece yarısı kan glukoz düzeyi > 80 mg/dl ve sabah hiperglisemisi varsa Dawn Fenomeni akla gelmelidir. Tedavi, akşamları verilen orta etkili insulin dozunun % 10-15 oranda artırılması veya saatinin geciktirilmesi şeklindedir (45).

2.7.1. Enfeksiyonlarda İzlem

Enfeksiyon sırasında hastada insulin ihtiyacı arttığından günlük doz, toplam günlük dozun %10-20'si kadar artırılıp kısa etkili insulin şeklinde öğünler öncesinde verilmeli ve yeterli sıvı ve kalori alımı sağlanmalıdır. Enfeksiyonlarda DKA'dan korkulduğundan sık aralıklarla kan glukozu ve idarada keton (özellikle kan glukozu > 250-300 mg/dl ise) bakılmalı ve aile çocuğunu yakından izlemelidir. Hastada kusmalar varsa ve yeterli beslenmiyorsa kan glukozu yakından izlenerek gerekiyorsa insulin dozu azaltılır, limonata meyve suyu gibi içecekler verilmeye çalışılır. Ancak ağızdan almayı tolere edemeyecek düzeyde ağır kusmalar varsa intaravenöz yoldan sıvı ve elektrolit verilmesi gerekir (45,46).

2.8. TEDAVİ

Tip 1 DM'lu hastaların tedavisinde amaç akut ve ileri yaşlarda oluşabilecek komplikasyonlardan korunmalarını sağlamak, böylece hastanın sağlıklı bir hayat sürerek yaşam kalitelerini artırmaktadır (83). İyi metabolik kontrol çok önemlidir. Tip 1 DM'lu çocukta uygun tedavi ile iyi bir metabolik kontrolün sağlanmasındaki amaçlar:

- 1) Poliüri, polidpsi ve polifajinin önlenmesi
- 2) Diyabetik ketoasidozun önlenmesi
- 3) Hipogliseminin önlenmesi
- 4) Normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıyla beraber obezitenin önlenmesi
- 5) Diyabetik komplikasyonların önlenmesi
- 6) Psikolojik sorunların önlenmesi

Tedavinin dört önemli basamağı vardır (83).

1) İnsulin tedavisi 2) Beslenme planı 3) Egzersiz 4) Eğitim

2.8.1. İnsulin tedavisi

Geçmiş dönemlerde hekim kontrolü altında olan kan şekeri takibi ve insulin dozu değiştirilmesi, artık hastaların kendilerini izleme imkanlarına kavuşmaları ile birlikte hastaların kontrolündedir. 1990'lı yıllarda insulin tedavisinin amacı, fizyolojik salınmayı mümkün olduğu kadar taklit edecek şeklinde idi (84). Ancak uygulanan şemaların hiç birisi fizyolojik insülin salınmasına eşdeğer değildir. Tedavi protokolünde amaç hedeflenen kan şekeri düzeylerine ulaşmaktır. Diabet Control and Compication Trial grubunun 1993 yılında Las Vegas toplantısında yoğun insulin tedavisiyle komplikasyonların azaldığının gösterilmesi, insulin tedavisinin önlemini bir kez daha göstermiştir (85). İnsulinler salgılandığı kaynaklara göre sığır veya domuzdan elde edilen konvansiyonel insulinler (proinsulin, glukagon, pankreatit polipeptid, somatostatitin gibi diğer pankreas hormonlarıyla kontamine olduğundan günümüzde tercih edilmemektedir), domuzdan elde edilen yüksek derecede saflaştırılmış monocomponent (MC) insulinler ve domuz insulininden yarisentetik yolla veya E.coli'den biyosentetik yolla elde edilen insan (HM) insulinleridir. İnsulin flakonları 100 Ü/ml insulin içermektedir (86). Küçük yaşlarda olduğu gibi düşük dozlarda insulin gerektiği durumlarda mevcut ticari sulandırıcılarla uygun dilusyonlar hazırlanabilir. Saf insulinlerle metabolik kontrol daha iyidir. Lokal ve sistemik alerjik reaksiyonlar, hipoatrofi ve lipohipertrofi daha azdır. İnsan insulinlerinin MC insulininden belirli bir üstünlüğü gösterilmemiş olmakla birlikte muhtamelen daha az alerjeniktir ve daha az antikor oluşumuna yol açar. Tablolarda etki sürelerine göre ve Türkiyede bulunan insan insulinleri verilmiştir (53).

Tablo 8. Değişik insülinlerde başlangıç, doruk etki zamanı ve etki süreleri.

İnsulin Tipi	Başlangıç (dakika)	Doruk (saat)	Etki süresi (saat)
Çok Kısa Etkili (Analog)	20-30	1-2	3-4
Kısa Etkili (Regüler)	30-60	2-3	6-8
Orta Etkili (NPH)	30-90	4-6	8-16
Uzun Etkili (Analog)	40-100	yok	16-24

Tablo 9. Türkiyede Bulunan İnsan İnsulinleri

Ürün	İnsulin Tipi
Hızlı Ekili Humalog Novorapid	Lispro İnsulin Aspart
Orta Etkili Humulin N İnsulatard HM	NPH NPH
Kısa Etkili Humulin R Actrapid HM	Kristalize Kristalize
Hazır Karışımlar Humulin M .70/30 .80/20 Humalog Mix 25 Mixtard 10 HM Mixtard 20 HM Mixtard 30 HM Mixtard 40 HM Mixtard 50 HM	%70 NPH / %30 Kristalize %80 NPH / %20 Kristalize %25 Lispro / %75 Lispro Protamin % 10 Kristalize / %90 NPH % 20 Kristalize / %80 NPH % 30 Kristalize / %70 NPH % 40 Kristalize / %60 NPH % 50 Kristalize / %50 NPH

Kısa etkili (reguler, kristalize) insulinler intravenöz uygulanabilen insulinlerdir. Deri altı enjeksiyondan sonra etkisi 30-60 dakikada başlar. 2-3 saatte doruk etkiye ulaşılır ve 6-8 saat etkileri vardır. Kullanılan doz etki zamanı ve etki profilini belirler; doz arttıkça zirve etki gecikir ve etki süresi uzar. Kısa etkili insulinler ketoasidoz ve pompa tedavisi dışında genellikle tek başına kullanılmazlar. Ancak çoğul doz uygulamasında ana öğünlerden önce tek başına verilebilir. Genellikle yemekten 30 dakika önce derialtı yoluyla uygulanır. Orta etkili insulinlerden en çok kullanılanı NPH (nötral protamin hagedorn) insulinleridir. Genellikle kısa etkili insulinlerle birlikte verilir. Uzun etkili insulinlerin (Protamin Zinc İnsulin, PZI) çocuklarda görülen diyabetde kullanımı azdır. Kısa, orta ve uzun etkili insulinler dışında değişik oranlarda kısa ve orta etkili insulinlerden hazırlanmış karışımlarda vardır, ancak karışım insulinlerde çocuklarda insulin değişimlerinde istenen esneklik sağlanamadığından pek tercih edilmezler (87,88).

Reguler insan insulinleri etkilerinin geç başlaması nedeniyle endojen insulin paternini tam olarak taklit edememektedirler. Etki süreleri nisbeten daha uzun olduğundan postprandiyal hipoglisemiye neden olmaktadır. Hızlı etkili insulin analogları derialtı enjeksiyonunu takiben hızla monomerlerine ayrılır ve reguler insulinlerden daha hızlı emilirler. Analoglar ile serum glukoz değerlerindeki postprandiyal yükselmeler ve geç postprandiyal hipoglisemi riski azalır. Bunun yanı sıra yemekten hemen önce veya hemen sonra yapılabildiğinden tedavide esneklik sağlar. Analoglar ile nokturnal hipoglisemiler azalır, ancak yemek öncesi ve yatma zamanı glukoz değerleri daha yüksektir (47,48).

Ticari olarak iki hızlı etkili analog, insulin lispro ve insulin aspart vardır. Son yıllarda geliştirilen bir diğer insulin analogu uzun etkili insulin glarjindir. Uzun etkili analoglar belirgin zirve göstermez. Etkisi 24 saatten fazla sürer ve belirli bazal insulin düzeyini sağlamak amacıyla kullanımları önerilir. NPH ve lente insulinler akşam yemek öncesi yapıldığı takdirde nokturnal hipoglisemiye neden olabilirler. Ayrıca aynı kişide dahi günden güne değişen farklı bir emilim gösterirler. Kullanılan orta ve uzun insulinlerle genellikle optimal bazal insulin gereksinimi sağlanamaz. Buna karşılık uzun etkili analog (glarjin) belirli bir zirve etki gösteremez ve 24 saat boyunca yatık bir etki profili gösterdiğinden bazal insulin düzeyini sağlamak amacıyla önerilir. Günde tek doz

gece yatmadan önce yapılırsa nokturnal hipoglisemiye neden olmadan gün boyu bazal insulin düzeyi sağlanabilir (59,64,66). Ancak insulin analogları yapısal olarak insulin benzeri büyüme faktörü 1 (insulin like growth factor 1- IGF 1) e benzerlik gösterdiğinden özellikle uzun süreli kullanımında potansiyel mitojenik etkisi ve diyabetin geç komplikasyonlarının ilerlemesi üzerine etkisi açısından klinik çalışmalara gereksinim vardır (51).

Koma dışında diyabetin başlangıcında veya ketoasidozdan iyileştikten sonra günlük toplam insulin dozu 0.5-1 Ü/kg'dır. İyi bir glukoz regulasyonu sağlamak için günde en az 2 doz (toplam dozun 2/3'ü sabah kahvaltı öncesi ve 1/3'ü akşam yemeği öncesi ve her uygulamada karışımın 1/3'ü kristalize, kalanı NPH olacak şekilde) verilir. Son yıllarda beslenmeye paralel fizyolojik insulin artışını daha iyi sağlamak için çoğul doz (yoğun) insulin tedavisi kullanılmaktadır. Bu uygulamanın değişik alternatifleri olmakla birlikte en çok kullanılan modeller sabah kristalize ve NPH insulin karışımı, akşam kristalize insulin ve yatmadan önce NPH şeklinde 3 doz veya sabah, öğle, akşam kristalize insulin (ufak dozlarda NPH insulin sabah veya öğlene eklenebilir), yatmadan önce NPH insulin şeklinde 4 doz uygulamadır. Diğer alternatifler sabah, öğle, akşam öğünlerde hızlı etkili insulin analogları (her öğünde veya sabah ya da öğlen ufak dozlarda NPH ile birlikte) ve yatmadan önce NPH verilmesi veya yine 3 öğünde hızlı etkili analog ile akşam verilen uzun etkili analog (glarjin) şeklinde olabilir (46,52,88).

Yapılan çalışmalar yoğun insulin tedavisinin balayı süresini uzattığını, mikrovasküler komplikasyonların başlanmasının geciktirdiğini veya ilerlemesini önlediğini göstermiştir. Yoğun insulin tedavisinin bir diğer uygulama şekli insulin pompalarıdır. Insulin pompaları ile 24 saat boyunca bazal insulin dozu sağlanır ve öğünlerde bolus insulin verilebilir. Çoğul doz insulin tedavisiyle karşılaştırıldığında pompa tedavisiyle daha esnek bir yaşam sağlandığı, HbA1c düzeylerinin düştüğü ve hipoglisemi sıklığında azalma olduğu bildirilmektedir (54,60).

İmplant edilen insulin pompaları, nazal insulinler, oral ve inhale insulinler çeşitli klinik çalışmalarda kullanılan diğer alternatif insulin tedavileridir. İnkhale insulinlerin hastalar tarafından iyi tolere edildiği (sigara içenler ve solunum yolu hastalığı olanlar dışında) ve solunum fonksiyonları üzerine etki etmediği belirtilmektedir (54).

İnsulin tedavisine bağı en sık görülen komplikasyonlar lipatrofi ve lipohipertrofidir. İnsan insulinleriyle lipatrofi görülmemektedir. Aynı bölgeye yapılan enjeksiyonlar lipohipertrofiye neden olabilir. Enjeksiyonların dönüşümlü yapılması önemlidir. İnsuline aşırı duyarlılık çocuklarda nadirdir. Bu reaksiyon lokal ve sistemik olabilir, insulin tiplerininin değiştirilmesi ile önlenabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonu antihistaminikler, ciddi jeneralize reaksiyonlar ise desensitizasyon ve 1-2 hafta kadar sistemik kortikosteroid tedavisi gerektirebilir. Nadiren enjekte edilen insulini yıkan lokal doku enzimleri sonucu insülin direnci oluşabilir. Bu hastaların bazıları insulin solüsyonuna eklenen proteaz enzim inhibitörlerinden yararlanabilirler. Nadiren bu hastalarda tedavinin intravenöz insulin perfüzyonu şeklinde yapılması gerekebilir. İnsulin gereksinimi sürekli 1.5 Ü/kg/gün üzerinde olan hastalarda insulin direnci düşünülmelidir. İnsulin tedavisinden aylar sonra ortaya çıkan insulin antikorları (İgA ve İgM) da insulin direnci oluşturabilir. Bazen insulin antkorlarla bağlanır ve bu insulin rezervuarı gibi hareket eder, postprandiyal saatlerde salgılanan insulin etkisiyle hipoglisemi gelişebilir. Günümüzde saf insulin kullanılmasıyla insulin antikorları gelişimi nadirdir (45,54).

2.8.2. Beslenme planı

Tip 1 DM'lu çocuklar büyüme çağında oldukları için bunlarda kalori kısıtlaması söz konusu değildir. Eğer kalori kısıtlanırsa çocuğun büyümesi duraklar. Tip 2 diyabetikler gibi kalori kısıtlaması olmadığı için diyet yerine beslenme planlaması denemesi daha doğrudur. Tip 1 DM'lu çocukların beslenmesi; aynı yaş ve cinsteki normal çocukların aldıkları kalori miktarına eşit olmalıdır. Ayrıca verilen kalori ile aşırı kilo almamalı veya vermemelidir. Tip 1 DM'lu hastalarda kan şekerinin dalgalanmasını ve oluşabilecek hipoglisemileri önlemek için üç defa alınan ana öğünlere ek olarak ara öğünler verilmelidir (82).

2.8.3. Egzersiz

Organizma, istirahatte primer enerji kaynağı olarak serbest yağ asitlerini kullanırken egzersizde primer enerji kaynağı olarak karbonhidratlar kullanılır. Tip 1 DM'lu hastalarda düzenli egzersizin faydaları şunlardır:

- 1) İnsulin hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanmasının artması ve kan glukoz kontrolünde iyileşme
- 2) Kas kapiller bazal membran kalınlaşmasında azalma
- 3) Arteriyel atım hacimlerinde azalma
- 4) Vücut yağsız kitlesinde azalma
- 5) Kardiyovasküler hastalık gelişiminde azalma
- 6) Total kolestrol, LDL, Trigliseritte azalma, HDL' de artma (82).

Egzersiz ile kan glukoz kullanımı artar, metabolik kontrol düzelir ve hasta kendisini daha iyi hisseder. Egzersizle insulinin enjeksiyon yerinden emiliminin artması başlıca etkilerinden biridir. Diyabetli kişi her türlü egzersizi yapabilir, ancak egzersiz sırasında ve sonrasında hipoglisemi atakları geliyorsa ek kalori almak veya insulini dozunu azaltmak gerekebilir. Hastanın egzersiz öncesi ve sonrası kan glukozunun bilinmesi yararlıdır. Egzersiz zamanı insulini etkisinin maksimal olduğu zamana rastlatılmamalı ve hasta yanında glukoz tableti, şeker ya da şekerli içecekler bulundurmalıdır.

Diğer yandan kötü metabolik kontrollü (kan glukozu > 300mg/dl) hastalarda egzersiz insulini karşıtı hormonları uyarır ve metabolik tabloyu daha da bozarak ketoasidoza yol açabilir. Nöropati ve proliferatif retinopati komplikasyonlarının olması durumunda da egzersizde çok dikkatli olunmalıdır (45).

2.8.4. Eğitim

Amaçlanan tedavi hedeflerine ulaşmak için gerekli bilgi, beceri ve alışkanlıkların hastaya verilmesinin yolu eğitimidir. Diyabet tedavisinde gün içindeki aktivitelerin, günlük yaşama uygulanması gereklidir. Bu nedenle eğitim sadece bilgi ve beceri kazanmak için değil, aynı zamanda yaşam düzenine uyum için yeni alışkanlıklar kazandırmaktadır (82).

3.OLGULAR VE YÖNTEM

OLGULAR:

Bu çalışmada 1 ocak 2010 - 1 ocak 2014 tarihleri arasında Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda tanı alan veya takipe giren 197 DM'lu olgunun tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Olgulara açılan ve muayene, laboratuvar, tedavi bilgilerinin yazıldığı dosyalar incelenmiştir.

Çalışma grubuna alınan olguların poliklinik kontrollerine düzenli gelmesi ve dosya bilgilerinin tam olması şartı arandı. Olguların dosyalarında ayrıntılı anamnezinin alındığı, antropometrik ölçümlerin ve incelemelerin yapıldığı, hastalıkla ilgili komplikasyon ve tedavi bilgilerinin eksiksiz olduğu saptandı.

Olguların başvuru TY, KY, antropometrik ölçümleri (boy, VA, boy SDS, VA SDS, VKİ, VKİ SDS), anne sütü alımı, tanı mevsimleri, ailede diyabet ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü kayıt edildi. Serum elektrolitleri kan şekeri, kan gazları, lipid düzeyleri, tiroid işlevleri, tiroid (anti-TPO, anti-TG) ve pankreas otoantikörlerini (GAD, İCA, AİA) içeren başvuru laboratuvar değerleri belirlendi.

Klinik, laboratuvar ve genetik çalışmalar sonucunda olguların etiyolojik dağılımı belirlendi. Mutlak insülin yetmezliği bulunan olgular tip 1 DM, insülin direnci ön planda olanlar tip 2 DM tanısını aldılar.

Mutlak insülin yetmezliği ve direnci olmayan ve klinik bulguları ile MODY tip diyabeti düşündüren olgular, genetik çalışmalarında glukokinaz gen mutasyonunun belirlenmesi ile MODY tip 2 tanısı aldılar. Hayatlarının ilk 6 ayında diyabet tanısı alan olgular neonatal diyabet olarak kabul edildiler ve genetik çalışmalar sonucunda kalıcı neonatal diyabet tanısı aldılar.

Tip 1 DM, tip 2 DM ve MODY diyabetleri gruplandırıldılar ve kendi içlerinde değerlendirildiler. Tip 1 DM'lu olgular başvuruda ketoasidozla olup olmamalarına göre gruplandırıldılar. Ketoasidozu olan ve olmayan olgular klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldılar. Ketoasidoz tanısı $pH < 7,35$ ve $HCO_3^- < 15$ mcg/l olması ile konuldu.

Vucut kitle indeksi (VKI) aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{VKI} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{boy m}^2}$$

Vucut kitle indeksi (VKI) %95 üzerinde bulunan olgular obez, %85-95 arasında bulunanlar fazla ağırlıklı, %3'ün altında kaşektik olarak değerlendirildi (195).

Boy SDS < -2 SD'nin altında olanlar kısa boylu, > +2SD olanlar uzun boylu olarak değerlendirildiler (196). Bütün olguların takiplerinin 6.ay ve 1. yılındaki antropometrik ölçümleri, HbA1c düzeyleri kayıt edildi ve başvuruya göre karşılaştırıldılar. HbA1c ortalamaları ölçülen son üç HbA1c'nin ortalaması alınarak belirlendi.

Tiroid işlevleri değerlendirildiğinde sT4 (0.8-1.9 ng/dl) ve TSH (0.4-4 IU/ml) normal olan olgular ötiroid, sT4 normal, TSH>4 (0.4-4 IU/ml) subklinik hipotiroidi, sT4<0.8 (0.8-1.9 ng/dl), TSH>4 (0.4-4 IU/ml) olanlar belirgin hipotiroidi, sT4 normal, TSH<0.4 (0.4-4 IU/ml) subklinik hipotiroidi, sT4>1.9 (0.8-1.9 ng/dl), TSH<0.4 (0.4-4 IU/ml) olanlar aşikar hipotiroidi olarak belirlendiler.

3.1. Biokimyasal Analiz Metodları

Glukoz, kan gazı ve elektolitler: Olgulara ait serumlar bekletilmeden ROCHE HİTACHI COBAS 6000 biokimyasal otoanalizör cihazı ile ölçüldü.

TSH, s-T3, s-T4, anti-TPO, anti-TG: Her biri için ayrı IMMULATE kiti (Immulate Diagnostik Products Corporation Los Angeles USA) kullanılarak ROCHE HİTACHI COBAS 8000 kimyasal immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Test kitinde normal referans aralıkları; s-T3 için 2-4.4 pg/ml, s-T4 için 0.8-1.9 ng/dl, TSH için ise 0.4-4.0 IU/ml kabul edildi.

AİA, İCA, anti-GAD ölçümü: ELİSA yöntemi ile manuel olarak çalışıldı.

HbA1c ölçümü: Hitachi 717 Automatic Analyzer'da Tina-quant HbA1c kitleri kullanılarak turbidimetrik inhibisyon immunoassay (TINIA) yöntemine dayanarak ölçüldü.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

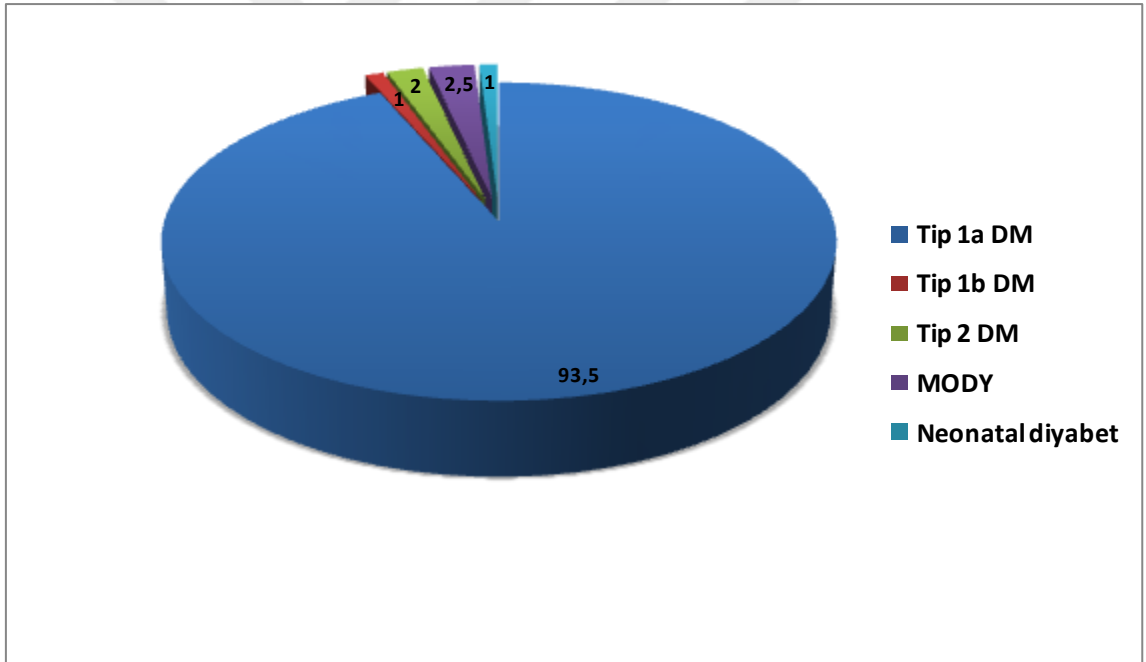
Çalışmada istatistik programı olarak SPSS 20.0 yazılımı kullanıldı. Sırasıyla çalışmaya dahil edilen olguların başvuru yaşı, boyu, tartısı, boy SDS'i, VA SDS'i, VKİ, VKİ SDS'i gibi nicel-bağımsız değişkenler açısından ayrı ayrı ortalamaları alındı, standart sapmalarıyla birlikte hesaplandı, birlikte rapor edildi. Yine bu değişkenlerin en küçük, en büyük ve ortanca değerleri sunuldu. Bu değişkenlerin ortalamaları student t-test kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arası değerlendirmede, kategorik verilerin analizi için ki-kare ve pearsing ki-kare kullanıldı. Ki-kare testinde anlamlı risk oluşturan faktörler alınarak lojistik regresyon analizi ile bağımsız olarak risk faktörü olup olmadıkları değerlendirildi. Pearsing ki-kare testi isimsel ölçekle ölçülebilen rassal değişken arasındaki bağımsızlık veya bağımlılık ilişkisinin incelenmesi için kullanıldı. Değerlendirmede $p < 0.05$ ise gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalının Çocuk Endokrinoloji BD’da diyabet ile takip edilen 197 olgu çalışmaya alındı.

Çalışmaya yaşları 1 ay ile 17.5 yaş arasında değişen ortalama takvim yaşı 8.28 ± 4.28 yıl (median:7.88, aralık:0.08-17.5 yıl) olan 197 olgu alındı. Olguların %54’ü (n:106) kız ve %46’sı (n: 91) erkek idi.

Olguların tanıları 184’ü (%93,5) Tip 1a DM, 2’si (%1) Tip 1b DM (ikincil) (1’i Akut lenfoblastik lösemi - kemoterapi sonrası, 1’i böbrek nakli sonrası), 4’ü (%2) Tip 2 DM, 5’i (%2,5) MODY tip 2, 2’si (%1) neonatal diyabet idi (Şekil 8).



Şekil 8. Diyabet tiplerinin dağılımı

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS'LU OLGULAR

Tip 1 DM'lu olguların başvuru bulguları

Tip 1 DM'lu olguların %46.1'ini (n=85) erkekler, %53.9'unu (n=99) kızlar oluşturmaktaydı ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (tablo 10). Ortalama başvuru takvim yaşı erkeklerde 8.22 ± 4.25 yıl, kızlarda ise 8.35 ± 4.35 yıl idi. Kız ve erkek olgular arasında başvuru yaşı bakımından anlamlı fark bulunmadı (tablo 11).

Tip 1 DM'lu olguların başvuruda ortalama takvim ve kemik yaşları sırası ile 8.28 ± 4.28 yıl ve 8.01 ± 4.40 yıl, ortalama boy SDS'i 0.21 ± 1.21 (median:0.29, aralık:-2.68-3.65) VA SDS'i 0.03 ± 1.24 (median:0.08, aralık: -3.71- 2.53),VKİ SDS'si -0.09 ± 1.23 (median:0.04, aralık: -3.99- 2.23) idi (tablo 12). Olguların 6'sında (%3.2) boy kısalığı (boy SDS< -2), 3'ünde (%1.6) fazla ağırlık (VKİ %85-95) belirlendi, obez (VKİ> %95) ve kaşektik (VKİ< %3) olgu yoktu.

Tablo 10. Çalışmadaki Tip 1 DM'lu olguların cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet	Olgu sayısı (n=184)	p değeri
Erkek	85 (%46.1)	0.256
Kız	99 (%53.9)	

Cinsiyet dağılımı farksızdı.

Tablo 11. Tip 1 DM’lu olguların başvuru yaşları

Cinsiyet	Olgu sayısı (n=184)	Başvuru yaşları (Ortalama yaş±SD)	p değeri
Erkek	85	8.22±4.25	0.792
Kız	99	8.35±4.35	

Kız ve erkek olgular arasında başvuru yaşı açısından fark yoktu.

Tablo 12. Tip 1 DM’lu olguların başvurudaki antropometrik değerlendirimi

	Ortalama Değer ± SD (n=184)
TY/KY (yıl)	8.28±4.28/8.01±4.40
Boy SDS	0.21±1.21
VA SDS	0.03±1.24
VKİ (kg/m ²)	17.27±2.96
VKİ SDS	-0.089±1.23

Tip 1 DM’lu olguların ergenlik durumları

Tip 1 DM’lu olgulardan 107’si (%58.1) ergenlik öncesi ve 77’si (%41.9) ise ergenlik dönemindeydi. Ergenlik öncesinde bulunan olgu sayısı, ergenlik döneminde bulunan olgulardan anlamlı derecede yüksek idi (p=0.019, tablo 13).

Tablo 13. Tip 1 DM’lu olguların başvuru pubertal evresi

Ergenlik	Olgu sayı (n)	%	p değeri
Ergenlik öncesi	107	58.1	0.019
Ergenlik sonrası	77	41.9	

Ergenlik öncesi dönemde olan olgu sayısı ergenlik döneminde olanlara göre yüksek idi.

Tip 1 DM’lu olguların süt çocukluğunda anne sütü kullanım öyküsü

Olguların %81’nin (n=150) ilk 6 ay anne sütü aldığı, %19’nun (n=34) ise hiç anne sütü almadığı belirlendi (tablo 14).

Tablo 14. Tip 1 DM’lu olgularda anne sütü öyküsü

Anne sütü öyküsü	tip 1 DM (n=184)	
	n	%
almış	150	81.0
almamış	34	19.0

Olguların %19’u hiç anne sütü almamıştı.

Tip 1 DM’lu olgularda ailede tip 1 DM öyküsü

Otuz (%16.3) olguda ailede tip 1 diyabet öyküsü vardı. Birinci derece akrabasında tip 1 diyabet bulunan olgu sayısı yirmi iki (%11,9) idi; üç (%1.6) olgunun annesinde, dokuz (%4.8) olgunun babasında ve on (%5.4) olgunun kardeşlerinden birinde, üç (%1.6) olgunun anne tarafında, üç olgunun (% 1.6) baba tarafında, iki (%1.1) olgunun anne ve baba tarafında tip 1 diyabet öyküsü bulunduğu belirlendi (tablo 15).

Tablo 15. Tip 1 DM'lu olguların ailesinde tip 1 DM öyküsü

Tip 1 DM öyküsü	Olgu sayısı (n=184)		
anne	3 (%1.6)	6	<i>p</i> değeri 0.157
anne tarafı	3 (%1.6)		
baba	9 (%4.8)	12	
baba tarafı	3 (%1.6)		
anne ve baba tarafları	2 (%1.1)		
kardeş	10 (%5.4)		

Anne ve anne tarafında vs baba ve baba tarafında tip 1 DM öyküsü bulunanlar arasında fark olmadı.

Doksan (%48,9) olguda ailede tip 2 diyabet öyküsü bulunmakta idi. Beş (%2,7) olguda annede, dokuz olguda babada (%4,9) tip 2 diyabet vardı. Otuz bir (%16,8) olguda anne tarafında, otuz yedi (%20,1) olguda baba tarafında, sekiz (%4,3) olguda her iki tarafta öykü bulunmakta idi. Kardeşinde tip 2 diyabet öyküsü bulunan kimse yok idi (tablo 16).

Tablo 16. Tip 1 DM'lu olguların ailesinde tip 2 DM öyküsü

Tip 2 DM öyküsü	Olgu sayısı (n=184)		
anne	5 (%2,7)	36	<i>p</i> değeri 0.269
anne tarafı	31 (%16.8)		
baba	9 (%4.9)	46	
baba tarafı	37 (%20.1)		
anne ve baba tarafları	8 (%4.3)		
kardeş	0 (%0.0)		

Anne ve anne tarafı vs baba ve baba tarafı arasında fark olmadı.

Tip 1 DM'lu olgularda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü

Başvurudan 3 ay öncesine kadar enfeksiyon geçirme öyküsü değerlendirildiğinde, 38 (%20.4) olguda enfeksiyon öyküsü olduğu belirlendi. Yirmi olguda üst solunum yolu, 1 olguda alt solunum yolu, 4 olguda idrar yolları, 1 olguda üst solunum yolu ve idrar yolları, 3 olguda gastrointestinal sistem, 1 olguda akut otitis media öyküleri bulundu (tablo 17).

Tablo 17. Tip 1 DM'lu olgularında başvurudan önce geçirilmiş enfeksiyon öyküsü

Enfeksiyon öyküsü	n	%
Var	8	4.3
ÜSYE	20	10.8
ASYE	1	0.5
İYE	4	2.2
İYE+ÜSYE	1	0.5
AGE	3	1.6
AOM	1	0.5

Tip 1 DM'lu olgularının tanı mevsimleri

Tip 1 DM'lu olguların tanı mevsimi en sık kış ve sonbahar olarak belirlendi (tablo 18).

Tablo 18. Tip 1 DM'lu olguların tanı mevsimi

Tanı mevsimi	Tip 1 DM	
	n=184	%
İlkbahar	37	20.2
Yaz	35	19.0
Sonbahar	56	30.4
Kış	56	30.4

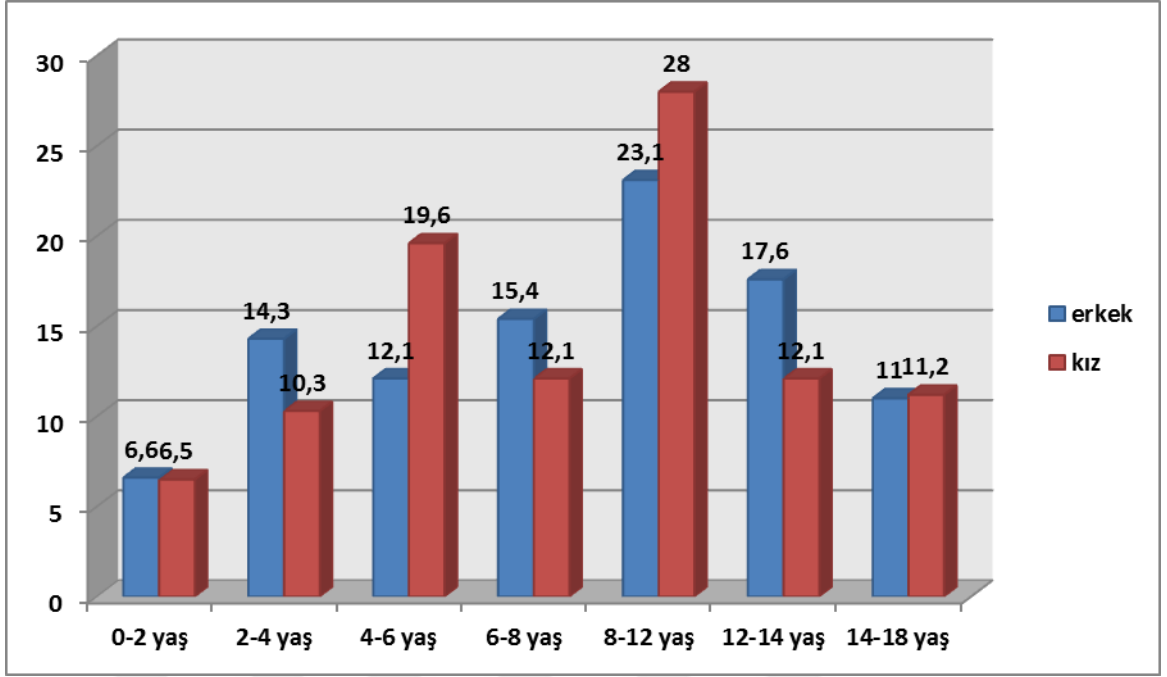
Tip 1 DM tanısı en sık kış ve son bahar aylarında konuldu.

Tip 1 DM'lu olguların yaş dağılımı

Tip 1 DM'lu olguların yaş dağılımlarını incelediğimizde, erkeklerde 12-14 yaşlarında, kızlarda 4-6 yaşlarında hafif yükseklikler gözlemlendi, ancak ana doruk her iki cinsde de 8-12 yaşlar arasında belirlendi. Erkek ve kız olgular arasında yaş dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.647$) (Tablo 19).

Tablo 19. Tip 1 DM'lu olguların yaşa göre dağılımı

	erkek		kız		Toplam		<i>p</i> değeri
	n	%	n	%	n	%	
0-2 yaş	6	6.6	7	6.5	13	6.6	0.647
2-4 yaş	13	14.3	11	10.3	24	12.1	
4-6 yaş	11	12.1	21	19.6	32	16.2	
6-8 yaş	14	15.4	13	12.1	27	13.6	
8-12 yaş	21	23.1	30	28.0	51	25.8	
12-14 yaş	16	17.6	13	12.1	29	14.6	
14-18 yaş	10	11.0	12	11.2	22	11.1	



Şekil 9. Tip 1 DM’lu olguların tanı yaşlarına göre dağılımı

Başvuru şikayetlerini incelediğimizde tip 1 DM’lu olguların %88.5’i (n=163) poliüri, %84.7’si (n=156) polidipsi, %25.5’i (n=47) polifaji, %20.6’sı (n=38) karın ağrısı, %15.2’si (n=28) kusma, %8.7’si (n=16) zayıflama yakınmalarıyla başvurdu (tablo 20).

Tablo 20. Tip 1 DM’lu olguların başvuru şikayetleri

Başvuru şikayetleri	Olgu sayı (n=184)	%
Poliüri	163	88.5
Polidipsi	156	84.7
Polifaji	47	25.5
Karın ağrısı	38	20.6
Kusma	28	15.2
Zayıflama	16	8.7

Olguların %42.9'u (n=79) ketozis ile birlikte, % 19.6'sı (n=36) ketozis olmadan tanı almışlardı (tablo 21).

Tablo 21. Tip 1 DM'lu olguların başvuru şekilleri

Başvuru şekilleri	Olgu sayısı (n=184)	%
Atipik hipoglisemik atak	-	-
Poliüri-polidpsi ketonüri (-)	36	19.6
Poliüri-polidpsi ketonüri (+)	79	42.9
DKA (Ph<7.3 HCO ₃ <15)	69	37.5

Tip 1 DM'lu olguların 69'u (%37.5) ketoasidoz ile başvurdu, ketoasidoz tedavi ve sonrasında hiçbir olguda beyin ödemi gelişmedi. Ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olgular gruplandırıldı:

Diyabetik ketoasidoz olmayanlarda 5 yaş ve altında 31 (%26.5), 5 yaş üstünde ise 86 (%73.5) olgu vardı. Diyabetik ketoasidoz grubunda 5 yaş ve altında olan olgu sayısı, 5 yaştan büyük olan olgu sayısından istatistiksel olarak farklı değildi (p>0.05) (tablo 22).

Tablo 22. 5 yaş altı ve 5 yaş üstü DKA'la başvuran tip 1 DM'lu olgular

Diyabetik ketoasidoz	5 yaş ve altında	5 yaş üstünde	p değeri
(+)	20 (%29)	49 (%71)	0.713

Diyabetik ketoasidoz ile başvuran olguların 35'i kız (%50.7) ve 34'ü erkek (%49.3) idi. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran olguların cinsiyet dağılımı farksızdı (p>0.05) (tablo 23).

Tablo 23. Tip 1 DM’lu DKA ile başvuran olguların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Olgu sayısı (n=69)	%	p değeri
Kız	35	50.7	0,523
Erkek	34	49.3	

Diyabetik ketoasidoz ile başvuran olguların cinsiyet dağılımı farksızdı.

Diyabetik ketoasidozlu olguların başvuru takvim yaşları kızlarda 7.11 ± 4.04 yıl, erkeklerde 8.07 ± 3.94 yıl olarak belirlendi, kız ve erkeklerin başvuru yaşları farksızdı ($p>0.05$) (tablo 24). İki olgunun (%3.4) pH-sı 6.9’un altındaydı.

Tablo 24. Tip 1 DM’lu DKA ile başvuran olguların cinsiyete göre başvuru yaşları

Cinsiyet	Olgu sayısı (n=69)	Takvim yaşı (yıl) (Ortalama Değer $\pm$ SD)	p değeri
Kız	35	7.11 ± 4.04	0,302
Erkek	34	8.07 ± 3.94	

Diyabetik ketoasidozlu kız ve erkek olguların başvuru yaşları farksızdı.

Ketoasidoz ile gelmeyen tip 1 DM’lu olguların başvuru klinik bulguları (n=115)

Diyabetik ketoasidozla başvurmayan tip 1 DM’lu olguların ortalama takvim ve kemik yaşları sırası ile 8.69 ± 4.41 yıl ve 8.42 ± 4.52 yıl idi. Bu olguların ortalama boy SDS’i 0.11 ± 1.19 (median:0.15, aralık: -2.68- 2.55), VA SDS’i -0.07 ± 1.32 (median:-0.12, aralık: -3.71- 2.53), VKİ SDS -0.14 ± 1.25 (median:-0.11, aralık:-3.74- 2.14) idi (tablo 13). Olguların 5’inde (%2.7) boy kısalığı (boy SDS<2) , 3’ünde ise (%1.6) fazla ağırlık (%85-95) belirlendi, obez (> %95) ve kaşektik (< %3) olgu yoktu.

Ketoasidoz ile gelen tip 1 DM'lu olguların başvuru klinik bulguları (n=69)

Diyabetik ketoasidozla başvuran tip 1 DM'lu olguların başvuruda ortalama takvim ve kemik yaşları sırası ile 7.58 ± 3.99 yıl ve 7.30 ± 4.13 yıl idi. Bu olguların ortalama boy SDS'si 0.38 ± 1.25 (median:0.60, aralık: -2.11- 3.65), VA SDS'i 0.21 ± 1.07 (median:0.35, aralık: -2.55- 2.37), VKİ SDS'si 0.00 ± 1.19 (median:0.14, aralık:- 3.99- 2.23) idi (tablo 25). Olguların 1'inde (%1.8) boy kısalığı (boy SDS<2) belirlendi, fazla ağırlıklı (%85-95), obez (> %95) ve kaşektik (< %3) olgu yoktu.

Tip 1 DM'lu olgular, DKA olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırdığında 2 grup arasında başvuru takvim yaşı, kemik yaşı, boy SDS, VA SDS, VKİ, VKİ SDS açılarından anlamlı fark bulunmadı (tablo 25).

Tablo 25. DKA olan ve olmayan tip 1 DM'lu olguların başvuru klinik bulguları

	Tip 1 DM		p değeri
	DKA (-) Ortalama Değer $\pm$ SD (n=115)	DKA (+) Ortalama Değer $\pm$ SD (n=69)	
TY/KY (yıl)	8.69 $\pm$ 4.41/8.42 $\pm$ 4.52	7,58 $\pm$ 3.99/7.30 $\pm$ 4.13	0.090/0.099
Boy (cm)	130.59 $\pm$ 26.96	125.61 $\pm$ 25.04	0.204
Boy SDS	0.11 $\pm$ 1.19	0.38 $\pm$ 1.25	0.14
VA (kg)	32.13 $\pm$ 15.67	28.73 $\pm$ 14.03	0.159
VA SDS	-0.07 $\pm$ 1.32	0.21 $\pm$ 1.07	0.193
VKİ (kg/m ²)	17.37 $\pm$ 3.1	17.11 $\pm$ 2.74	0.55
VKİ SDS	-0.14 $\pm$ 1.25	0.00 $\pm$ 1.19	0.306

Diyabetik ketoasidoz ile başvuran ve başvurmeyan olgular arasında takvim-kemik yaşları ve vücut ölçümleri açısından fark bulunmadı.

Ketoasidozu bulunmayan olguların başvuru laboratuvar bulguları

Diyabetik ketoasidozu bulunmayan olguların başvuru laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama AKŞ:314.06 ± 140.48 mg/dl, TKŞ:365.44 ± 119.22 mg/dl, Na:136.31 ± 4.41 mmol/L, düzeltilmiş Na:139.94 ± 3.89 mmol/L, K:4.67 ± 3.73 mmol/L, Cl:100.4 ± 5.20 mmol/L, Üre:28.11 ± 8.65 mg/dl olarak belirlendi (tablo 27).

Ketoasidozu bulunan olguların başvuru laboratuvar bulguları

Olguların %55'i (n=38) hafif asidoz (pH:7.21-7.30), %23.1'i (n=16) orta asidoz (pH:7.11-7.20), %21.9'u (pH≤7.10) (n=15) ağır asidoz tablosundaydı. Hafif asidoz ile gelen olgu sayısı orta ve ağır asidozla gelenlere göre fazla idi (p=0.004) (tablo 26).

Tablo 26. Asidoz sınıflaması

Asidoz derecesi	Olgu sayısı (n=69)	%	p değeri
Hafif asidoz (pH:7.21-7.30)	38	55.0 (18.3)	0.004**
Orta asidoz (pH:7.11-7.20)	16	23.1 (7.7)	
Ağır asidoz (pH≤7.10)	15	21.9 (7.3)	

**Hafif asidoz ile gelen olgu sayısı orta ve ağır asidoz ile gelenlerden daha fazla idi.

Diyabetik ketoasidozu bulunan olguların başvuru laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama AKŞ:421.20 ± 172.91 mg/dl, TKŞ:389.00 ± 189.94 mg/dl, Na:134.88 ± 4.52 mmol/L, düzeltilmiş Na:139.46 ± 4.24 mmol/L, K:4.04 ± 0.72 mmol/L, Cl:102.62 ± 6.87 mmol/L, üre:24.87 ± 9.61 mg/dl olarak belirlendi (tablo 27).

Diyabetik ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olguların laboratuvar incelemeleri karşılaştırıldığında; ketoasidozu bulunan olgularda, bulunmayanlara göre AKŞ ve üre yüksek, Na, K düzeyi düşük bulundu. Tokluk kan şekeri, düzeltilmiş Na ve Cl düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05) (tablo 27).

Tablo 27. DKA olan ve olmayan tip 1 DM’lu olguların başvurusundaki kan şekeri ve elektrolit düzeylerinin karşılaştırması

	Tip 1 DM (n=184)		<i>p</i> değeri
	DKA (-) (n=115) (Ortalama Değer ± SD)	DKA (+) (n=69) (Ortalama Değer ± SD)	
AKŞ (mg/dl)	314.06± 140.48	421.20± 172.91	0.0001***
TKŞ (mg/dl)	365.44±119.22	389.00±189.94	0.984
Na (mmol/L)	136.31±4.41	134.88±4.52	0.041*
Düzeltilmiş Na (mmol/L)	139.94±3.89	139.46±4.24	0.454
K (mmol/L)	4.67±3.73	4.04±0.72	0.004**
Cl (mmol/L)	100.4±5.20	102.62±6.87	0.103
Üre (mg/dl)	24.87±9.61	28.11±8.65	0.005**

Diyabetik ketoasidozu bulunan olguların ortalama serum osmolalite değeri:290.23 ± 11.99 mOsm/L, ketoasidozu bulunmayan olguların ortalama serum osmolalite değerleri 291.91 ± 15.98 mOsm/L olarak saptandı. Ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olguların serum osmolaliteleri farksızdı (p=0.461) (tablo 28).

Tablo 28. DKA olan ve olmayan olguların başvuruındaki serum osmolalitesi ve karşılaştırması

Tip 1 DM	Olgu sayısı (n)	Serum osmolalitesi (mOsm/L) (Ortalama Değer ± SD)	p değeri
DKA (-)	110	290.23±11.99	0.461
DKA (+)	66	291.91±15.98	

Ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olguların serum osmolaliteleri farksız idi.

Tip 1 DM’lu olguların kan yağlarının değerlendirimi

Diyabetik ketoasidozu bulunmayan olguların başvuruındaki kan yağ düzeyleri değerlendirildiğinde; olguların 33’ünde (%17.9) kolesterol ≥ 200 mg/dl, 54’ünde (%29.3) trigliserid ≥ 120 mg/dl, 23’ünde (%12.6) HDL < 35 mg/dl, 68’inde (%38) LDL ≥ 100 mg/dl idi (tablo 29).

Tablo 29. Ketoasidozu bulunmayan olguların başvuruındaki serum lipid profili

	tip 1 DM	
	n	%
Kolesterol ≥ 200 (n:184)	33	17.9
Trigliserid ≥ 120 (n:184)	54	29.3
HDL < 35 (n:182)	23	12.6
LDL ≥ 100 (n:179)	68	38.0

Diyabetik ketoasidozu bulunan olguların başvuruındaki kan yağ düzeyleri değeriendirildiğinde; olguların 13'ünde (%18.9) kolestrol ≥ 200 mg/dl, 24'ünde (%34.8) trigliserid ≥ 120 mg/dl, 10'unda (%14.5) HDL < 35 mg/dl, 22'sinde (%31.8) LDL ≥ 100 mg/dl idi (tablo 30).

Tablo 30. Ketoasidozu bulunan olguların başvuruındaki serum lipid profili

	tip 1 DM	
	n	%
Kolesterol ≥ 200 (n:69)	13	18.9
Trigliserid ≥ 120 (n:69)	24	34.8
HDL < 35 (n:69)	10	14.5
LDL ≥ 100 (n:69)	22	31.8

Diyabetik ketoasidozu bulunmayan olguların başvuruındaki kan yağ düzeyleri değeriendirildiğinde; ortalama serum kolestrol 168.39 ± 40.46 mg/dl, trigliserid 107.06 ± 141.43 mg/dl, HDL 57.79 ± 19.69 mg/dl, LDL 96.66 ± 32.77 mg/dl olarak saptandı (tablo 31).

Diyabetik ketoasidozu bulunan olguların başvuruındaki kan yağ düzeyleri değeriendirildiğinde ortalama serum kolestrol 176.00 ± 43.91 mg/dl, trigliserid 150.19 ± 127.57 mg/dl, HDL 67.84 ± 90.75 mg/dl, LDL 88.69 ± 30.77 mg/dl olarak saptandı (tablo 31).

Diyabetik ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olguların lipid profilleri incelendiğinde; ketoasidoz grubunda ortalama serum trigliserit düzeyinin daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,001$). Diğer yağ belirteçleri farksız idi (tablo 31).

Tablo 31. DKA olan ve olmayan tip 1 DM’lu olguların başvuruındaki lipid profilinin karşılaştırması

	Tip 1 DM		p değeri
	DKA (-) (n=115) Ort Değer ± SD	DKA (+) (n=69) Ort Değer ± SD	
Kolestrol (mg/dl)	168.39± 40.46	176.00± 43.91	0.245
Trigliserid(mg/dl)	107.06±141.43	150.19±127.57	0.001**
HDL (mg/dl)	57.79±19.69	67.84±90.75	0.739
LDL (mg/dl)	96.66±32.77	88.69±30.77	0.139

*Ketoasidozu bulunanlarda ortalama serum trigliserit düzeyi bulunmayanlara göre daha yüksek idi.

Tip 1 DM’lu olguların ortalama serum açlık C-peptid düzeyi:0.696 ± 1.070 pmol/ml, tokluk C-peptid değeri:1.192 ± 1,290 pmol/ml olarak saptandı (tablo 32). Açlık C-peptid (median:0.48, aralık:0.01-3.58) düzeyi olguların %80.1’inde düşük (0.9-4.4 pmol/ml), %19.9’unda normal tesbit edildi. Tokluk C-peptid (median:0.81, aralık:0.01-6.8) düzeyi olguların %73.5’de düşük, %26.5’de normal bulundu (tablo 32).

Tablo 32. Tip 1 DM’lu olguların başvuruındaki serum açlık ve tokluk C-peptid düzeyleri.

Tip 1 DM	Olgu sayısı (n=165)	Ortalama Değer ± SD
Açlık C-peptid (pmol/ml)	131	0.696±1.070
Tokluk C-peptid (pmol/ml)	34	1.192±1,290

Diyabetik ketoasidozu bulunmayan 82 olguda ortalama açlık C-peptid düzeyi:0.857 ± 1.313 pmol/ml iken, ketoasidozu bulunan 49 olguda açlık C-peptid

düzeyi: 0.425 ± 0.270 pmol/ml olarak saptandı. Ketoasidozu bulunan olgularda bulunmayanlara göre açlık C-peptid düzeyi düşük saptandı ($p=0.019$) (tablo 33).

Tablo 33. DKA olan ve olmayan tip 1 DM'lu olguların başvuruındaki serum açlık C-peptid düzeyleri ve karşılaştırması

Tip 1 DM	Olgu sayısı (n=131)	Açlık C-peptid (pmol/ml) (Ortalama Değer $\pm$ SD)	p değeri
DKA (-)	82	0.857 ± 1.313	0.019*
DKA (+)	49	0.425 ± 0.270	

Ketoasidozu bulunan olgularda açlık C-peptid düzeyi daha düşük idi.

Diyabetik ketoasidozu bulunmayan 19 olguda ortalama tokluk C-peptid düzeyi: 1.526 ± 1.697 pmol/ml iken, ketoasidozu bulunan 17 olguda ortalama tokluk C-peptid düzeyi: 0.819 ± 0.347 pmol/ml olarak belirlendi. Ketoasidozu bulunan ve bulunmayanlar arasında tokluk C-peptid düzeyleri açısından fark yoktu ($p=0.397$) (tablo 34).

Tablo 34. DKA olan ve olmayan tip 1 DM'lu olguların başvuruındaki tokluk C-peptid düzeyleri ve karşılaştırması

Tip 1 DM	Olgu sayısı (n=36)	Tokluk C-peptid (Ortalama Değer $\pm$ SD)	p değeri
DKA (-)	19	1.526 ± 1.697	0.397
DKA (+)	17	0.819 ± 0.347	

Ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olgular arasında tokluk C-peptid düzeyleri açısından fark yok idi.

Tip 1 DM’lu olguların tiroid işlevlerinin ve tiroid otoantikorlarının değerlendirimi:

Tip 1 DM’lu olguların başvuruda %90.5’i (n=161) ötiroid idi. Subklinik hipotiroidi %9.5’de (n=17) belirlendi. Belirgin hipotiroidi hiçbir olguda saptanmadı (tablo 35).

Tablo 35. Tip 1 DM’lu olguların başvurudaki tiroid işlevlerinin değerlendirilmesi

	Olgu sayısı (n=178)	%
Ötiroid	161	90.5
Subklinik hipotiroidi	17	9.5

Diyabetik ketoasidozla başvurmayan olguların başvuruda tiroid işlevleri değerlendirildiğinde, olguların %7.3’ü (n=13) subklinik hipotiroidi belirlendi, %55.1’i (n=98) ise ötiroid idi. Belirgin hipotiroidisi olan olgu yoktu (tablo 36).

Diyabetik ketoasidozla başvuran olguların başvuruda tiroid işlevleri değerlendirildiğinde, olguların % 2.2’sinde (n=4) subklinik hipotiroidi belirlendi, % 35.4’ü (n=63) ise ötiroid idi. Belirgin hipotiroidisi olan olgu yoktu (tablo 36).

Tablo 36. Ketoasidozla başvuran ve başvurmayan tip 1 DM’lu olguların başvurudaki tiroid işlevlerinin değerlendirilmesi

	DKA (+)		DKA(-)	
	Olgu sayısı (n)	%	Olgu sayısı (n)	%
Ötiroid	63	35.4	98	55.1
Subklinik hipotiroidi	4	2.2	13	7.3

Tip 1 DM'lu olguların başvuruındaki tiroid otoantikorları %7.3 olguda anti-TPO (+), %8.7 olguda anti-TG (+) ve %5.2 olguda ise her iki otoantikor anti-TPO (+), anti-TG (+) saptandı. Olguların %10.3'de (n=19) Haşimato tiroiditi belirlendi (tablo 37).

Tablo 37. Tip 1 DM'lu olguların başvuruındaki tiroid otoantikorlarının değeriendirilmesi

Tiroid otoantikorları	Olgu sayısı	%
anti-TPO (+) (n:177)	13	7.3
anti-TG (+) (n:173)	15	8.7
anti TPO (+) ve anti-TG (+) (n:173)	9	5.2

Tip 1 DM'lu olguların pankreas otoantikorlarının değeriendirimi

Olguların %71.1'inde (n=116) bakılan 3 pankreas otoantikorlarından en az birinin olumlu olduğı belirlendi. Olguların %56'sı anti-GAD (+), %40.4'ü İCA (+), %27.1'i AİA (+), %16.9'u AİA (+) ve İCA (+), %9.1'i AİA (+) ve İCA (-), %23.4'ü AİA (-) ve İCA (+), %50.6'sı AİA (-) ve İCA (-), %12.6'sı anti-GAD (+), AİA (+) ve İCA (+) olarak saptandı (tablo 38).

Tablo 38. Tip 1 DM'lu olguların başvuruındaki pankreas otoantikorlarının değeriendirilmesi

Pankres otoantikorları	Olgu sayısı (n)	%
anti-GAD (+) (n:168)	94	56.0
İCA (+) (n:156)	63	40.4
AİA (+) (n:177)	48	27.1
AİA (+) ve İCA (+) (n:154)	26	16.9
AİA (+) ve İCA (-)(n:154)	14	9.1
AİA (-) ve İCA (+)(n:154)	36	23.4
AİA (-) ve İCA (-)(n:154)	78	50.6
anti-GAD (+), AİA (+) ve İCA (+) (n:177)	22	12.6

Tip 1 DM'lu olguların HbA1c düzeylerinin değerlendirimi

Tip 1 DM'lu olguların başvuruda HbA1c ortalaması erkeklerde (n:85) 10.63 ± 2.62 ve kızlarda (n:99) 10.86 ± 2.83 olarak bulundu. Tip 1 DM'lu olguların başvuru HbA1c düzeylerinin cinsiyete göre değişmediği görüldü ($p>0.05$) (tablo 39).

Tablo 39. Tip 1 DM'lu olguların başvuru HbA1c düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırması

Cinsiyet	Olgu sayısı (n=184)	HbA1c (%) (Ortalama Değer $\pm$ SD)	p değeri
Kız	99	10.86 ± 2.83	0.562
Erkek	85	10.63 ± 2.62	

Ortalama başvuru HbA1c düzeyleri kız ve erkeklerde farksızdı.

Ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olgular karşılaştırdığında; ketoasidozu bulunan olgularda ortalama HbA1c düzeyi yüksek saptandı ($p=0.0001$) (tablo 40).

Tablo 40. DKA olan ve olmayan tip 1 DM'lu olguların başvuru HbA1c düzeyleri

Tip 1 DM	Olgu sayısı (n)	HbA1c (%) (Ortalama Değer $\pm$ SD)	p değeri
DKA (-)	116	10.24 ± 2.81	0.0001***
DKA (+)	68	11.63 ± 2.36	

Diyabetik ketoasidozu bulunan olgularda ortalama serum HbA1c düzeyi yüksek bulundu.

Tip 1 DM’lu olguların izlemi.

Olguların başvuruda HbA1c ortalaması: 10.76 ± 2.73 , 6.ayda HbA1c ortalaması: 7.19 ± 1.47 , 1.yılın sonunda: 7.72 ± 1.56 olarak saptandı. Başvuruya göre 1.yılın sonunda HbA1c ortalamasında belirgin düşme görüldü ($p=0.0001$) (tablo 41).

Tablo 41. Tip 1 DM’lu olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda HbA1c düzeylerinin izlemleri

	HbA1c (%)	p değeri
	Ort $\pm$ SD	
Başvuru (n:184)	10.76 $\pm$ 2.73	0.0001***
6.ay (n:138)	7.19 $\pm$ 1.47	
1.yıl (n:127)	7.72 $\pm$ 1.56	

Tip 1 DM’lu olguların izlemde HbA1c düzeylerinde belirgin düşme görüldü.

HbA1c ortalaması başvuruda erkeklerde (n:85) 10.63 ± 2.62 , kızlarda (n:99) 10.86 ± 2.83 , 6.ayda erkeklerde (n:59) 6.82 ± 1.24 ve kızlarda (n:79) 7.47 ± 1.57 , 1.yılda erkeklerde (n:50) 7.31 ± 1.25 ve kızlarda (n:77) 7.98 ± 1.68 olarak tespit edildi; kızlarda ve erkeklerde HbA1c düzeyinde belirgin düşme gözlemlendi ($p=0.0001$) (tablo 42).

Tablo 42. Tip 1 DM’lu olguların başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda her iki cinste HbA1c düzeyleri

	HbA1c (%) (Ortalama Değer ± SD)	p değeri
Kız		
Başvuru (n:99)	10.86±2.83	
6.ay (n:79)	7.47±1.57	
1.yıl (n:132)	7.98±1.68	0.0001***
Erkek		
Başvuru (n:85)	10.63±2.62	
6.ay (n:59)	6.82±1.24	
1.yıl (n:50)	7.31±1.25	

Kız ve erkek olguların HbA1c düzeyleri izlemde belirgin düştü.

Tip 1 DM’lu olguların, başvuruda VKİ ortalaması 17.27 ± 2.96 (median:16.97, aralık:10.07- 26.49) idi. Altıncı ay değerlendirmesinde olguların VKİ ortalaması: 17.88 ± 2.67 (median:17.41, aralık:11.30 - 26.54) idi. Tedavi öncesine göre VKİ’de anlamlı artış saptandı. Olguların 1.yılda başvuru zamanına göre boy SDS, VKİ ve VKİ SDS’de istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görüldü, VA SDS’inde anlamlı farklılık bulunmadı (tablo 43).

Tablo 43. Tip 1 DM’lu olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda antropometrik ölçümlerin karşılaştırması

	Tip 1 DM	<i>p</i> değeri
	Ort± SD	
Takvim yaşı (yıl)		
Başvuru	8.28±4.28	
6.ay (n:149)	8.57±4.18	
1.yıl (n:132)	8.76±3.89	
Boy SDS		
Başvuru	0.21±1.21	0.001**
6.ay (n:147)	0.20±1.14	
1.yıl (n:132)	0.24±1.16	
VA SDS		
Başvuru	0.03±1.24	0.116
6.ay (n:147)	0.23±1.12	
1.yıl (n:132)	0.40±1.04	
VKİ (kg/m²)		
Başvuru	17.27±2.96	0.0001***
6.ay (n:147)	17.88±2.67	
1.yıl (n:132)	18.21±3.06	
VKİ SDS		
Başvuru (n:185)	-0,09±1,23	0.005**
6.ay (n:146)	0.26±0.99	
1.yıl (n:131)	0.40±1.00	

Tip 1 DM’lu olguların boy SDS, VKİ ve VKİ SDS’lerinde 1.yıl izlemlerinde artış oldu.

Diyabetik ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olgular karşılaştırıldığında iki grup arasında takvim yaşı, kemik yaşı, boy SDS, VA, VA SDS, VKİ, VKİ SDS, 6.ay ve 1.yıl sonundaki ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (tablo 44).

Tablo 44. Tip 1 DM’lu DKA ile başvuran ve başvurmeyen olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda antropometrik ölçümlerin karşılaştırması.

	DKA var	DKA yok	<i>p değeri</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Takvim yaşı/KY (yıl)			
Başvuru	7.58±3.99/7.30±4.13	8.69±4.41/8.42±4.52	0.090
6.ay (n:59/90)	8.20±3.98	8.82±4.31	0.391
1.yıl (n:54/78)	8.37±3.64	9.04±4.05	0.388
Boy SDS			
Başvuru	0.38±1.25	0.11±1.19	0.147
6.ay (n:58/89)	0.23±1.21	0.18±1.10	0.869
1.yıl (n:54/78)	0.21±1.16	0.26±1.17	0.935
VA SDS			
Başvuru	0.21±1.07	-0,07±1.32	0.193
6.ay (n:58/89)	0.27±1.03	0.20±1.17	0.857
1.yıl (n:54/78)	0.32±0.99	0.46±1.08	0.667
VKİ (kg/m²)			
Başvuru	17.11±2.74	17.37±3.10	0.556
6.ay (n:58/89)	17.67±2.49	18.02±2.79	0.440
1.yıl (n:54/78)	17.74±2.81	18.54±3.20	0.129
VKİ SDS			
Başvuru (n:69/116)	0.00±1.19	-0,14±1.25	0.306
6.ay (n:58/88)	0.27±0.94	0.25±1.03	0.874
1.yıl (n:53/78)	0.36±0.99	0.43±1.01	0.796

Ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olgular başvuru ve izlemlerinde antropometrik ölçümleri açısından farksız idi.

Tip 1 DM'lu olguların ortalama haftalık kan şekeri düzeyleri 6.ayda:168.07 ± 49.42 mg/dl, 1.yılın sonunda:179.00 ± 47.45 mg/dl, ortalama aylık kan şekeri 6.ayda:180.33 ± 52.52 mg/dl, 1.yılın sonunda:189.89 ± 49.14 mg/dl olarak saptandı (tablo 45). Ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olgular arasında kan şekeri ortalamaları açısından fark bulunmadı (tablo 46).

Tablo 45. Tip 1 DM'lu olguların 6.ay ve 1.yılın sonunda kan şekeri izlemleri

	Kan şekeri (mg/dl) Ortalama değer±SD
KŞ ortalama hafta	
6.ay (n:140)	168.07±49.42
1.yıl (n:126)	179.00±47.45
KŞ ortalama ay	
6.ay (n:140)	180.33±52.52
1.yıl (n:126)	189.89±49.14

Tablo 46. Tip 1 DM'lu DKA ile başvuran ve başvurmeyan olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda kan şekeri izlemleri

	DKA var	DKA yok	p değeri
	Kan şekeri(mg/dl) Ort±SD	Kan şekeri(mg/dl) Ort±SD	
Haftalık KŞ ortalaması			
6.ay (n:55/85)	167.31±48.50	168.56±50.28	0.883
1.yıl (n:51/75)	186.98±40.68	173.57±51.11	0.105
Aylık KŞ ortalaması			
6.ay (n:55/85)	178.36±49.56	181.60±54.61	0.718
1.yıl (n:51/75)	198.86±42.09	183.79±52.82	0.078

Ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olguların 6.ay ve 1.yılın sonunda kan şekeri ortalamaları farksız idi.

Tip 1 DM’lu ketoasidozu bulunan ve bulunmayanlar olgular karşılaştırıldığında ketoasidozu olanlarda başvuru HbA1c düzeyi daha yüksek iken, 6.ay ve 1.yılın sonunda bakılan HbA1c düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (tablo 47).

Tablo 47. Tip 1 DM’lu DKA ile başvuran ve başvurmeyan olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda HbA1c düzeylerinin izlemleri

	DKA var	DKA yok	<i>p</i> değeri
	HbA1c (%) (Ort±SD)	HbA1c (%) (Ort±SD)	
Başvuru (n:69/115)	11.63±2.36	10.24±2.81	0.0001***
6.ay (n:54/84)	7.21±1.48	7.18±1.47	0.894
1.yıl (n:51/76)	7.93±1.25	7.58±1.73	0.186

HbA1c düzeyi ketoasidozlu olgularda başvuruda yüksek iken izlemde arada fark kalmadı.

Tedavi: Tüm tip 1 DM’lu olgular karbonhidrat sayımını da içeren diyabet eğitimi yanısıra uzun ve çok kısa etkili insulinlerden oluşan yoğun insulin tedavisi aldılar.

Tip 2 DM’lu olguların başvuru bulguları.

Çalışmada incelediğimiz 197 diyabetli olgudan 4 tanesinde tip 2 DM görüldü.

Olguların başvuruda ortalama takvim yaşları 12.17 ± 2.25 yıl, kemik yaşları 11.85 ± 2.47 yıl, boyları 154.00 ± 5.60 cm, boy SDS’i 0.68 ± 0.85 saptandı. Tip 2 DM’lu olguların başvuruda ortalama VA 56.25 ± 4.79 kg, VA SDS’i 1.34 ± 0.95 VKİ ortalaması 23.79 ± 2.69 kg/m², VKİ SDS’i 1.29 ± 0.88 olarak saptandı (tablo 48). Hiçbir olguda boy kısalığı (boy SDS< -2) yoktu. Dört olguda fazla ağırlık (VKİ %85-95) belirlendi, hiçbir olguda obez (VKİ> %95) yoktu.

Tablo 48. Tip 2 DM’lu olguların başvuru antropometrik değerlendirimi

	Ortalama Değer $\pm$ SD (n=4)
TY/KY (yıl)	12.17 $\pm$ 2.25/11.85 $\pm$ 2.47
Boy SDS	0.68 $\pm$ 0.85
VA SDS	1.34 $\pm$ 0.95
VKİ (kg/m ²)	23.79 $\pm$ 2.69
VKİ SDS	1.29 $\pm$ 0.88

Olguların tümü ergenlik dönemindeydiler (%100.0).

Üç olgunun anne sütü aldığı, 1 olgunun ise anne sütü almadığı belirlendi.

Hiçbir olguda yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yoktu.

Tanı mevsimi açısından olgular değerlendirildiğinde 2 olgunun kış, 1 olgunun ilkbahar ve 1 olgunun da sonbaharda tanı aldıkları belirlendi.

Hiçbir olgunun 1.derece akrabasında tip 1 DM öyküsü yoktu, sadece 1 olgunun anne tarafında tip 1 DM öyküsü vardı.

Olguların 2’sinde (%50) ailesinde tip 2 DM öyküsü olduğu öğrenildi. Bir olguda sadece anne tarafında, diğer olguda anne ve baba taraflarında tip 2 DM öyküsü bulunmakta idi.

Tip 2 DM’lu olguların başvuru laboratuvar bulguları.

Olguların başvuruda laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama AKŞ 121.25 $\pm$ 49.26 mg/dl, TKŞ 120 $\pm$ 56.39 mg/dl, Na 140.25 $\pm$ 0.96 mmol/L, düzeltilmiş Na 140.72 $\pm$ 0.56 mmol/L, K 4.62 $\pm$ 0.30 mmol/L, Cl 102.25 $\pm$ 1.26 mmol/L, Üre 27.50 $\pm$ 2.52 mg/dl olarak saptandı (tablo 49).

Tablo 49. Tip 2 DM’lu olguların başvuruındaki kan şekeri ve elektrolit düzeyleri

	Ortalama Değer ± SD
AKŞ (mg/dl)	121.25±49.26
TKŞ (mg/dl)	120±56.39
Na (mmol/L)	140.25±0.96
Düzeltilmiş Na (mmol/L)	140.72±0.56
K (mmol/L)	4.62±0.30
Cl (mmol/L)	102.25±1.26
Üre (mg/dl)	27.50±2.52

Olguların başvuruda kan gazı değerleri incelendiğinde ortalama pH 7.36 ± 0.04 , HCO₃ 23.10 ± 2.71 mmol/L, pCO₂ 43.10 ± 8.72 mmHg, BE -2.57 ± 2.05 , mmol/L, anyon açığı 11.00 ± 1.41 olarak saptandı. Olguların kan gazları normal sınırlarda idiler (tablo 50).

Tablo 50. Tip 2 DM’lu olguların başvuruındaki kan gazı özellikleri

Kan gazı	Ortalama Değer ± SD
pH	7.36±0.04
HCO ₃ (mmol/L)	23.10±2.71
pCO ₂ (mmHg)	43.10±8.72
BE (mmol/L)	-2.57±2.05
anyon açığı	11.00±1.41

Bütün olguların serum osmolalitesi normal sınırlarda idi.

Olguların birinde serum kolestrol düzeyi ≥ 200 mg/dl, 2'sinde trigliserid ≥ 120 mg/dl, 3'ünde LDL ≥ 100 mg/dl olarak bulundu. Serum HDL < 35 mg/dl altında olan olgu yoktu (tablo 51).

Tablo 51. Tip 2 DM'lu olguların başvuruındaki serum lipid profili

	Tip 2 DM	
	n	%
Kolesterol ≥ 200 (n:4)	1	25.0
Trigliserid ≥ 120 (n:4)	2	50.0
HDL <35 (n:4)	0	0.0
LDL ≥ 100 (n:4)	3	75.0

Olguların ortalama açlık C-peptid düzeyi 4.750 ± 4.540 pmol/ml, tokluk C-peptid düzeyi 4.763 ± 1.527 pmol/ml olarak saptandı (tablo 52).

Tablo 52. Tip 2 DM'lu olguların başvuruındaki serum açlık ve tokluk C-peptid düzeyleri

	Olgu sayısı (n)	Ortalama Değer $\pm$ SD
Açlık C-peptid (pmol/ml)	2	4.750 ± 4.540
Tokluk C-peptid (pmol/ml)	3	4.763 ± 1.527

Olguları başvuruda tiroid işlevleri açısından değerlendirildiğinde 1 olguda subklinik hipotiroidi belirlendi, diğer olgular ötiroid idi.

Tip 2 DM’lu olguların izlemi.

Olguların ortalama haftalık kan şekeri düzeyleri 6.ayda 128.33 ± 30.14 mg/dl, 1.yılın sonunda 121.67 ± 32.53 mg/dl, ortalama aylık kan şekeri 6.ayda 141.67 ± 25.66 mg/dl, 1.yılın sonunda 138.33 ± 23.63 mg/dl olarak saptandı (tablo 53).

Tablo 53. Tip 2 DM’lu olguların 6.ay ve 1.yılın sonunda kan şekeri izlemleri

	Kan şekeri düzeyleri (mg/dl)
	Ort$\pm$SD
KŞ ortalama hafta	
6.ay (n:3)	128.33 $\pm$ 30.14
1.yıl (n:3)	121.67 $\pm$ 32.53
KŞ ortalama ay	
6.ay (n:3)	141.67 $\pm$ 25.66
1.yıl (n:3)	138.33 $\pm$ 23.63

Olgularda 1.yılın sonunda başvuru zamanına göre boy SDS, VA SDS VKİ, VKİ SDS’de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (tablo 54).

Tablo 54. Tip 2 DM’lu olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda antropometrik ölçümleri

	Tip 2 DM	<i>p</i> değeri
	Ort±SD	
Takvim yaşı/KY (yıl)		
Başvuru	12.17±2.25/11.85±2.47	
6.ay (n:3)	12.67±2.65	
1.yıl (n:3)	13.06±2.66	
Boy SDS		
Başvuru	0.68±0.85	0.593
6.ay (n:3)	0.39±1.04	
1.yıl (n:3)	0.57±0.94	
VA SDS		
Başvuru	1.34±0.95	0.285
6.ay (n:3)	1.67±1.13	
1.yıl (n:3)	1.83±1.00	
VKİ (kg/m²)		
Başvuru	23.79±2.69	0.285
6.ay (n:3)	26.06±1.97	
1.yıl (n:3)	26.42±1.98	
VKİ SDS		
Başvuru (n:3)	1,29±0.88	0.285
6.ay (n:3)	1.76±0.73	
1.yıl (n:3)	1.81±0.67	

Tip 2 DM’lu olguların izleminde boy SDS, VA SDS, VKİ, VKİ SDS’de izlemde değişiklik olmadı.

Olguların başvuruındaki ortalama HbA1c düzeyi 5.85 ± 0.70 , 6.ayda HbA1c 5.90 ± 0.66 , 1.yılın sonunda 5.60 ± 1.21 olarak saptandı (tablo 55).

Tablo 55. Tip 2 DM’lu olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda HbA1c düzeylerinin izlemleri

	HbA1c (%)
	Ort $\pm$ SD
Başvuru (n:4)	5.85 $\pm$ 0.70
6.ay (n:3)	5.90 $\pm$ 0.66
1.yıl (n:3)	5.60 $\pm$ 1.21

İzlemde HbA1c düzeyinde anlamlı bir değişim olmadı.

Tedavi: Tip 2 DM’lu olgular metformin ve gerekli durumlarda (HbA1c> %7) ek olarak insülin tedavileri aldılar. Ayrıca sağlıklı ağırlıkta olmayı hedefleyen beslenme ve hayat tarzı konusunda eğitildiler.

MODY tip olguların başvuru bulguları.

Çalışmamızda incelediğimiz 197 olgudan 5’i (%2.5) genetik incelemeler sonucunda (glukokinaz gen mutasyonu) MODY tip 2 tanısı aldı.

Olgularının başvuru ortalama takvim yaşları 10.80 ± 3.14 yıl, kemik yaşları 9.80 ± 2.59 yıl, boyları 142.64 ± 18.08 cm, boy SDS’i -0.28 ± 0.80 olarak saptandı. MODY tip olguların başvuru ortalama VA 39.00 ± 18.57 kg, VA SDS’i -0.30 ± 1.93 VKİ ortalaması 18.52 ± 5.66 kg/m², VKİ SDS’i -0.34 ± 2.02 olarak saptandı (tablo 56).

Tablo 56. MODY tip olguların başvuru antropolometrik değerlendirimi

	Ortalama Değer $\pm$ SD (n=5)
TY/KY (yıl)	10.80 $\pm$ 3.14/9.80 $\pm$ 2.59
Boy SDS	-0.28 $\pm$ 0.80
VA SDS	-0.30 $\pm$ 1.93
VKİ (kg/m ²)	18.52 $\pm$ 5.66
VKİ SDS	-0.34 $\pm$ 2.02

Olguların 1'i ergenlik öncesi ve 4'ü ergenlik dönemindeydi. Dört olgunun ailesinde tip 2 DM öyküsü belirlendi. Hiçbir olguda yakın zamanda geçirilen enfeksiyon öyküsü yoktu. Olgular tanı mevsimi açısından değerlendirildiğinde 2 olgunun yaz, 2 olgunun son bahar ve 1 olgunun kış mevsiminde tanı aldığı görüldü. Başvuru şikayetleri 3 olguda polifaji, 1 olguda poliüri ve 1 olguda polidipsi olarak belirlendi (tablo 57).

Tablo 57. MODY tip olguların başvuru şikayetleri

Başvuru şikayetleri	Olgu sayısı (n=5)	%
Poliüri	1	20.0
Polidipsi	1	20.0
Polifaji	3	60.0
Karın ağrısı	0	0.0
Kusma	0	0.0
Zayıflama	0	0.0

MODY tip olguların başvuruındaki laboratuvar bulguları.

Olguların başvuruda laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama AKŞ 117.60 ± 19.31 mg/dl, TKŞ 166.00 ± 31.24 mg/dl, Na 137.80 ± 2.17 mmol/L, düzeltilmiş Na 139.38 ± 3.15 mmol/L, K 3.92 ± 0.54 mmol/L, Cl 104.50 ± 1.29 mmol/L, Üre 26.60 ± 5.03 mg/dl olarak saptandı (tablo 58).

Tablo 58. MODY tip olguların başvuruındaki kan şekeri ve elektrolit değerleri

	Ortalama Değer $\pm$ SD
AKŞ (mg/dl)	117.60 ± 19.31
TKŞ (mg/dl)	166.00 ± 31.24
Na (mmol/L)	137.80 ± 2.17
Düzeltilmiş Na (mmol/L)	139.38 ± 3.15
K (mmol/L)	3.92 ± 0.54
Cl (mmol/L)	104.50 ± 1.29
Üre (mg/dl)	26.60 ± 5.03

Olguların başvuruda kan gazı değerleri incelendiğinde ortalama pH 7.39 ± 0.02 , HCO₃ 23.43 ± 1.38 mmol/L, pCO₂ 39.32 ± 3.09 mm/Hg, BE -1.16 ± 1.38 mmol/L, anyon açığı 12.12 ± 2.78 olarak saptandı. Bütün olguların kan gazları normal sınırlarda idi (tablo 59).

Tablo 59. MODY tip olguların başvuruındaki kan gazı özellikleri

Kan gazı	Ortalama Değer $\pm$ SD
Ph	7.39 ± 0.02
HCO ₃ (mmol/L)	23.43 ± 1.38
pCO ₂ (mmHg)	39.32 ± 3.09
BE (mmol/L)	-1.16 ± 1.38
Anyon açığı	12.12 ± 2.78

Olguların serum lipid düzeyleri incelendiğinde kolesterol düzeyi ≥ 200 mg/dl, trigliserid ≥ 120 mg/dl, HDL < 35 mg/dl olan olgu saptanmadı, 2 olguda LDL ≥ 100 mg/dl idi.

Olguların ortalama açlık C-peptid düzeyi 2.218 ± 1.016 posm/ml, tokluk C-peptid düzeyi $2,420 \pm 1.020$ posm/ml olarak saptandı (tablo 60).

Tablo 60. MODY tip olguların başvuruındaki serum açlık ve tokluk C-peptid düzeyleri.

	Olgu sayısı (n=5)	Ortalama Değer $\pm$ SD
Açlık C-peptid	5	2.218 ± 1.016
Tokluk C-peptid	4	$2,420 \pm 1.020$

Olguların başvuruda tiroid işlevleri değerlendirildiğinde bütün olguların ötiroid olduğu belirlendi.

MODY tip olguların izlemi.

Olgularda 1.yılda başvuru zamanına göre boy SDS, VKİ ve VKİ SDS'de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı, VA SDS'i izlemde başvuruya göre artış görüldü ($p=0.043$) (tablo 61).

Tablo 61. MODY tip olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda antropometrik ölçümleri

	MODY tip	p değeri
	Ort± SD	
Takvim yaşı/KY (yıl)		
Başvuru	10.80±3.14/9.80±2.59	
6.ay (n:5)	11.10±3.18	
1.yıl (n:5)	11.67±3.19	
Boy SDS		
Başvuru	-0.28±0.80	0.138
6.ay (n:5)	0.09±0.98	
1.yıl (n:5)	0.04±0.90	
VA SDS		
Başvuru	-0.30±1.93	0.043*
6.ay (n:5)	-0.15±1.63	
1.yıl (n:5)	0.17±1.89	
VKİ (kg/m²)		
Başvuru	18.52±5.66	0.080
6.ay (n:4)	19.37±5.43	
1.yıl (n:5)	19.82±5.54	
VKİ SDS		
Başvuru (n:5)	-0.34±2.02	0.080
6.ay (n:5)	-0.39±1.59	
1.yıl (n:5)	0.09±1.67	

MODY tip olguların izleminde boy SDS, VKİ, VKİ SDS’de izlemde değişiklik olmadı, VA SDS’de artış görüldü.

Olguların ortalama haftalık kan şekeri düzeyleri 6.ayda 115.00 ± 16.58 mg/dl, 1.yılın sonunda 117.80 ± 20.54 mg/dl, ortalama aylık kan şekeri 6.ayda 126.00 ± 14.75 mg/dl, 1.yılın sonunda 133.60 ± 22.39 mg/dl olarak saptandı (tablo 62).

Tablo 62. MODY tip olguların 6.ay ve 1.yılın sonunda kan şekeri izlemleri

	Kan şekeri düzeyleri (mg/dl)
	Ortalama değer$\pm$SD
KŞ ortalama hafta	
6.ay (n:5)	115.00 $\pm$ 16.58
1.yıl (n:5)	117.80 $\pm$ 20.54
KŞ ortalama ay	
6.ay (n:5)	126.00 $\pm$ 14.75
1.yıl (n:5)	133.60 $\pm$ 22.39

Olguların başvuru ortalaması HbA1c düzeyleri 6.26 ± 0.54 , 6.ayda HbA1c 5.96 ± 0.53 , 1.yılın sonunda 6.04 ± 0.65 olarak saptandı (tablo 63).

Tablo 63. MODY tip olguların izlemlerinde başvuru, 6.ay ve 1.yılın sonunda HbA1c düzeyleri

	HbA1c (%)
	Ort$\pm$SD
Başvuru (n:5)	6.26 $\pm$ 0.54
6.ay (n:5)	5.96 $\pm$ 0.53
1.yıl (n:5)	6.04 $\pm$ 0.65

Tedavi: MODY tip 2 tanısı alan olgular sulfonilüre grubu oral antidiyabetikler ile tedavi aldılar, gerekli durumlarda (HbA1c > %7) ek olarak insülin tedavisi verildi.

Neonatal Diyabet

İki neonatal diyabet olgumuzdan biri 1.ayda, diğeri 5.ayda tanı aldılar. Yapılan genetik çalışmalar sonucunda birinci olguda PDX1 geninde, diğesinde KCNJ11 geninde mutasyonu tespit edildi. Birinci olguya glarjin insülin, diğesine ise sulfonilüre grubu OAD ilaç tedavisi başlandı.



5.TARTIŞMA

Tip 1 DM çocukluk ve adölesan çağının en sık görülen endokrinolojik hastalığıdır ve insidansı sürekli olarak artmaktadır. Dünyadaki yıllık insidansı 16.8/100.000'dir (149). Bu hastalığın ortaya çıkışında genetik, çevresel ve yanısıra otoimmün faktörler de rol oynamaktadır. Hastalığın ortaya çıkış biçimi ve prognozu genetik birikime, başlangıç mevsimine, başlangıç yaşına ve geliş anındaki klinik tablosuna bağlı olarak değişebilir (150).

Hastalığın etiyopatogenezinde etkili olan faktörler kesinlik kazanmamakla birlikte enterovirüslere yönelik kanıtlara rastlanmaktadır (151,152). Küba'da 12 yaşındaki bir kız çocuğunda kanıtlanmış enterovirüs enfeksiyonu sonrasında pankreatik otoimmünite ve tip 1 diyabet geliştiği rapor edilmiştir (153).

Danimarka'da tip 1 diyabete eğilim yaratan intrauterin ve erken çocukluk dönemindeki faktörleri belirlemek amacı ile 1996-1999 arasında tanı alan 0-14 yaş arasındaki 602 çocuk incelenmiştir. Buna göre; yüksek ebeveyn yaşı, neonatal dönemde geçirilen enfeksiyonlar ve preeklampsi erkeklerde risk yaratırken; kızlarda preterm olmak, amniyosentez uygulaması ve aile öyküsü diyabetle ilgili bulunmuştur. Yapılan multipl lojistik regresyon analizlerinde vaka kontrollü çalışmalarda belirlenen ve tip 1 diyabetle güçlü ilişkisi olan risk faktörleri: annenin sigara içmesi, neonatal enfeksiyonlar, amniyosentez uygulaması, 3 aydan sonra inek sütü alımı, ailede birinci derece akrabada tip 1 diyabet öyküsü olarak belirlenmiştir (154).

Tip 1 diyabetin oluşumunda çevresel ve genetik faktörlerin etkisini belirlemek amacı ile farklı sosyoekonomik koşullarda yaşayan iki komşu toplumun insidansı karşılaştırılmıştır. 1990-1999 yılları arasında Rusya'nın Karelya Cumhuriyeti ile Finlandiya'daki 15 yaş altı çocuklar incelenmiş ve Finlandiya'daki 1000 çocuğun, Rusya'daki 400 çocuğun HLA-DQ alelleri olumlu saptanmıştır. Tip 1 diyabet için predispozisyonu olan HLA grupları açısından iki bölge arasında bir fark saptanmamış, ancak Rusya'da yıllık insidans 7.4/100.000 iken, Finlandiya'da 41.4/100.000 bulunmuştur. Predispozan genetik alellerin eşit ölçülmesine rağmen 6 kat daha fazla olması çevresel faktörlerin daha önemli olduğunu düşündürmektedir (155).

1995'te Finlandiya'da yapılan prospektif çalışmada viral etiyolojiye yönelik somut kanıtlara ulaşılmıştır. İntrauterin dönemde virüse maruz kalan annelerin çocukları doğum sonrasında IDDM gelişinceye kadar izlenmiş ve normal kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Sonradan IDDM gelişen çocukların annelerindeki enterovirüs antikorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (156).

Hastalığın ABD'deki yıllık prevalansı çocuk popülasyonu içinde 12-15/100.000 olarak saptanmıştır. Bunların sadece üçte biri siyah ırktan olduğu halde üçte ikisi beyaz ırka mensuptur. Belirgin cinsiyet farkı yoktur ve sosyoekonomik durumla anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (1,157).

Bizim yaptığımız geriye dönük çalışmada; tüm diyabetli olgularımız daha çok İstanbul bölgesi olmakla beraber tüm Türkiyeden oluşmaktadır. Olguların 106'sı kız (%54), 91'i erkek (%46) idi. Cinsiyet dağılımı eşit idi. Tip 1 diyabetli olguların 107'si (%58.1) ergenlik öncesi ve 77'si (%41.9) ergenlik dönemindeydi. Tip 1 DM'lu olgularımızın yirmi iki tanesinde birinci dereceden akrabasında; on olgunun kardeşlerinden birinde, dokuz olgunun babasında, üç olgunun annesinde tip 1 diyabet öyküsü belirlendi.

Literatür verileri bizim yaptığımız verileri desteklemekte olup kız ve erkekler eşit oranda etkilenirler; sosyoekonomik durumla önemli bir ilişkisi yoktur şeklinde bildirilmektedir (135,136).

2001 yılında nisan ayında Almaniyada Neu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insidans 1987 yılında 10.9/100.000 iken, 1998 yılında bu oran 15/100.000 ulaşmıştır ve toplam yıllık insidans %3.6 artmıştır. Bu şekilde İngilterde yıllık insidans %3.7; Fransada insidans %3.9 olarak görülmüştür (89). Tip 1 DM'un en sık görüldüğü ülke Finlandiyada insidans 35/100.000 olarak saptanmıştır.

İngiltere'nin Leicester bölgesindeki bir hastanede Burden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 0-14 yaşlar arasındaki çocuklarda tip 1 diyabet insidansındaki artış gösterilmiştir: 1951-1960 yılları arasındaki insidans 3.84/100.000 iken, 1961-1970 yıllarında 5.34 /100.000'e; 1971-1980 yılları arasında ise 10.6/100.000'e yükselmiştir (158).

Cinek ve arkadaşlarının 2005 yılında Çek Cumhuriyetinde yaptığı çalışmada hastalığın insidansı 1989 yılında 6.8/100.000'dan 2003 yılında 18.3/100.000'e yükselmiştir (159).

Taplin ve arkadaşlarının Avustralya'da New South Wales bölgesinde 1990-2002 dönemi için yaptığı incelemede, hastalığın 1990-1996 yıllarındaki insidansı 17.8/100.000 iken, 1997-2002 yılları arasında bu oran 20.9/100.000'a yükselmiştir (160). Yine aynı çalışmada yaşla paralel olarak hastalığın insidansının arttığı gösterilmiştir ve yılda ortalama %2.8 oranında artış hesaplanmıştır. 0-4 yaş arasındaki insidansı 12.2/100.000, 5-9 yaşta 18.9/100.000, 10-14 yaşta ise 26.7/100.000'dir.

Campbell ve arkadaşlarının Yeni Zelanda'da yaptığı bir çalışmada tip 1 diyabetin ortalama yıllık insidansı 17.9/100.000 olarak belirlenmiştir. Bu çalışma grubunda olguların %94'ünde tip 1 diyabet, %3'ünde tip 2 diyabet, geri kalanlarda da diğer spesifik diyabet tipleri görülmektedir (161).

Japonya'da Avrupa ülkelerinden ve ABD'den farklı olarak hastalığa çok daha düşük oranda rastlanmaktadır, ama yıllar içinde yine de artış olduğu kanıtlanmıştır. Kida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşla paralel olarak yıllık insidans erkeklerde 0.7/100.000'den 2.1/100.000'e yükselirken, kızlarda 0.6/100.000'den 3.5/100.000'e yükselmiştir (162).

Van Wouf ve arkadaşlarının Hollandada yaptığı çalışmada 0-14 yaş aralığındaki çocuklarda diyabet insidansı 11.1/100.000 (1978-1980)'den 18.6/100.000'e (1996-1999) yükselmiştir. En belirgin artış ise 0-4 yaş aralığındaki çocuklarda saptanmıştır (163).

Polonya'da Yasinski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yıllık insidans 1994'te 6.4/100.000'den 1998'de 6.6/100.000'e yükselmiştir. En yüksek artış hızı 5-14 yaşları arasındaki çocuklarda görülmüştür. Tanı en fazla kış ve sonbaharda konulurken, yaz aylarında belirgin azalma olduğu saptanmıştır (164) .

İspanya'nın Galiçya bölgesinde Capedano ve arkadaşlarının çalışmasında tip 1 diyabetin yıllık insidansı 17.6/100.000 (165); İtalya'da Pocco ve ark. yaptığı başka bir çalışmada da yıllık insidans 9.8/100.000 olarak bulunmuştur (166).

Serban ve arkadaşlarının Romaniyada yaptığı geriye dönük çalışmada 0-18 yaş aralığındaki çocuklarda diyabet insidansında artış gösterilmiş insidans hızı 2002 yılında 6.2/100.000 iken, 2011 yılında 9.8/100.000'e yükselmiştir. En belirgin artış hızı 10-14 yaşları arasındaki çocuklarda, en düşük artış hızı 0-4 yaşlarındaki çocuklarda görülmüştür (180).

Mısırdaki hastalığa çok daha düşük oranda rastlanmaktadır, ama yıllar içinde yine de artış olduğu kanıtlanmıştır. El-Ziny ve arkadaşlarının çalışmasında 0-18 yaş aralığındaki çocuklarda diyabet insidansı 1996 yılında 0.7/100.000 saptanırken, 2011 yılında 3.1/100.000'e yükselmiştir, diyabet tanısı en sık kış ayında konulmuştur (181).

Lu Ci ve arkadaşlarının Tayvanda yaptığı çalışmada 2003-2008 yılları arasında 0-14 yaş grubunda 1306 tip 1 diyabet tanısı ile izlenen olgular incelenmiş, yıllık insidans 5.3/100.000 olarak bulunmuştur (182).

Ülkemizde çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabetin insidans ve prevalansını gösteren sağlıklı veriler çok azdır. Bu çalışmalardan biri 1996-1997 yıllarında Türkiye'de 19 merkezi içine alan UÇADİVET (Ulusal Çocuk ve Adolesan Diyabet Veri Toplama) çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Türkiye'de 0-15 yaş arası tip 1 diyabet insidansı 2.52/100.000 olarak bulunmuştur (167).

Teziç ve Hatun (90) 1996 yılında Ankarada yaptıkları çalışmada prevalansı binde 0.27 olarak bulmuşlardır. Ayrıca hastalığın epidemiyolojisi ve etiyopatogenezi konusunda önemli gelişmeler olmuştur. Tip 1 diyabetin cinsiyet dağılımı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Hastalığın yüksek olduğu Finlandiya ve Norveç gibi ülkelerde erkeklerde daha sık görülürken, insidansın düşük olduğu Polonya ve İsrail gibi ülkelerde kızlarda daha çok saptanmıştır (91).

Kandemir ve arkadaşları (92) yaptıkları çalışmalarında cinsler arasında farklılık olmadığını bildirmişler. Bizim yaptığımız çalışma sonucuna göre cinsler arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Başka bir araştırmada Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma hastanesinde Vidinliyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyet oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (91).

Kandemir ve arkadaşlarının (92) yaptığı İç Anadolu Bölgesi ağırlıklı, Türkiye'nin farklı bölgelerinden gelen olguların oluşturduğu epidemiyolojik çalışmada, diyabet tanı yaşı en sık 12-14 yaş grubu arasındaki olgularda bildirilmiştir. Bu çalışma 1969-1991 yılları arasında 477 olgu üzerindeki veriler incelenerek yapılmıştır ve ülkemizdeki epidemiyolojik verilere ışık tutacak niteliktedir. Diğer taraftan diyabetin epidemiyolojisi ile ilgili her dekatta değişiklikler olabileceği düşünüldüğünde yeni epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

Bizim yaptığımız geriye dönük çalışmada olgularımızın ortalama tanı yaşları 8.28 ± 4.28 yıl olması tanı yaşlarının doruk değerlerinin daha küçük yaşlara kaydığını destekler niteliktedir. Olguların en düşük diyabet yaşı 0.08 yıl, en yüksek diyabet yaşı ise 17.5 yıl olarak saptandı.

Özkan ve arkadaşları 1990-1999 yılları arasında Doğu Anadolu bölgesinde tip 1 diyabetli olguların epidemiyolojik özelliklerini bildirmişler (93). Seksen dokuz olgulu geriye dönük çalışmada tip 1 diyabetin tanı yaşları 7.5 ± 3.9 yıl olarak bulunmuş, olguların %76.4'ü ergenlik öncesi dönemde, %23.6'sı ergenlik döneminde idi. Başvuru tablosu incelendiğinde %65.1 olgunun poliüri, polidipsi yakınmalarıyla başvurduğu saptanmıştır. Olguların başvuruda %34.8'de DKA mevcutmuş. Bu çalışmalarda tanı yaşının daha küçük yaşlara kaydığı ve diyabetik ketoasidoz oranının azaldığını saptamışlar (93).

Ankarada Vidinlisan ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik çalışmada 252 tip 1 diyabetli olgu incelenmiş ve bu olguların yaş ortalaması 8.6 ± 4.1 yıl (16.3 yıl - 1.05 yıl) bulunmuştur. Olguların yaklaşık yarısının (%48.8) 9 yaş ve üzerinde tanı aldığı görülmektedir, %31.7 olgunun 6 yaş ve altında tanı alması tanı yaşının küçüldüğünü desteklemektedir (91).

İstanbulda Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni tanı alan 395 tip 1 diyabetli olgu değerlendirilmiş ve bu olguların yaş ortalaması 8.1 ± 4.1 yıl bulunmuş, cinsiyet dağılımı farksızmış. Olguların %27.9'u 5 yaş ve altında, %37.2'si 6-10 yaş arasında, %34.9'u 11 yaş ve üstü tanı almıştır. Olguların %94.7'de poliüri ve polidipsi görülmüş, birçok olgu sonbahar mevsiminde (%30.7) tanı almıştır (188).

Bizim yaptığımız geriye dönük çalışmada olguların başvuruda DKA oranı % 37.5 olarak bulundu. 5 yaş ve altında bu oran %29.5 iken, 5 yaşın üstünde %71 olarak saptandı. 5 yaş ve altında olan olgu sayısı, 5 yaştan büyük olan olgu sayısından istatistiksel olarak farksızdı. DKA ile başvuran 35 kız (%50.7) ve 34 erkek (%49,3) olgu vardı, olguların cinsiyet dağılımı farksızdı. Diyabetik ketoasidozla başvuran olgularda beyin ödemi görülmedi, bu durum uygun parenteral sıvı tedavisiyle ve yakın takiple açıklanabilir.

Almaniyada Neu ve arkadaşlarının yaptığı 2021 olgulu geriye dönük çalışmada olguların %26.3’de ilk tanıda DKA saptandı. Bu olguların yaş ortalaması 7.9 yıl idi. DKA sıklığı kızlarda erkeklere oranla daha fazlaydı (kızlarda %28.4, erkeklerde %23.8). DKA sıklığı 0-4 yaş arasında daha fazlaydı Bu çalışmalarda DKA tanı yaşının daha küçük yaşlara kaydığını saptamışlar (89).

Cadario ve arkadaşlarının İtalya’da yaptığı çalışmada 73 yeni tanılı olgunun arasından 30’unun (%41) DKA tablosunda ($pH < 7,36$) olduğu bildirilmiştir (169).

EURODIAB ACE Study Group tarafından 15 milyonluk popülasyonu kapsayan tüm Avrupa içindeki 24 merkezde yeni tanı konulan 1260 olgunun özellikleri incelenmiştir. Olguların %96’sı poliüri ile başvurmuştur. Olguların diyabetik ketoasidozla başvurma oranı ortalama %40 olarak bulunmuştur, ama çeşitli merkezlerden bildirilen oranlar %26-67 arasında değişmektedir (176).

Bizim yaptığımız çalışmada tip 1 diyabetli olguların asidoz sınıflamasını incelediğimizde olguların %55’i hafif asidozla, %23.1’i orta asidozla, %21.9’u ağır asidozla başvurmuştu, hafif asidozla gelen olgu sayısı orta ve ağır asidozla gelenlere göre daha fazla idi.

Habib ve arkadaşlarının Suudi Arabistan’da yaptığı çalışmada 1992-2004 yılları arasında yeni tanı alan 311 tip 1 diyabetli olgu incelenmiş, DKA oranı %55,3 (olguların %58,7’si kız ve %41,3’ü erkek) olarak bulunmuştur. Olguların %84,9’u hafif-orta asidozlu iken, sadece %15,1’inde ağır tipte asidoz olduğu bildirilmiştir (177).

Komulainen ve arkadaşlarının Finlandiya’da yaptığı geniş çaplı çalışmada 15 yaşın altındaki 745 olgunun verileri incelenmiş, DKA ile başvurma oranı %20-74

arasında değişmektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre 2 yaşından küçük ve 10 yaşından büyük çocuklar DKA açısından 2-10 yaşları arasındaki çocuklara kıyasla daha büyük risk altındadır. Ailenin düşük eğitim düzeyi de DKA ile başvurma oranını doğrudan pozitif yönde etkilemektedir (178).

ABD'den bildirilen sonuçlar da Avrupa'nın gelişmiş ülkeleri ile paralel olarak: %28,4 oranında DKA tablosu ile başvurulduğunu göstermektedir. 2002-2003 yılları arasındaki 359 olgunun verileri incelenmiş ve sosyal güvencesi olmayan olguların ve 4 yaşından küçük olguların çok daha yüksek risk altında olduğu kanıtlanmıştır. Ek olarak bu gruptaki DKA tablosunun çok daha ağır olduğu ve hayatı tehlikenin de yüksek olduğu saptanmıştır. Bu iki durum arasındaki farkın olası nedenleri üzerinde duran araştırmacılar bunu sosyal güvencesi olmayan olguların tıbbi merkezlere daha geç başvurmasına bağlamaktadır (179).

Choleau ve arkadaşlarının Fransada yaptığı çalışmada 15 yaşın altındaki 146 pediyatrik merkezdeki 1299 tip 1 diyabetli olgunun verileri geriye dönük olarak incelenmiş, beş yaş ve altındaki çocuklarda DKA oranı %26 iken, 5 yaşın üstündeki çocuklarda %74 olarak saptanmıştır, olguların %14.8'i ağır asidozla başvurmuştur (183).

Fritsch ve arkadaşlarının Avusturyada yaptığı çalışmada 1989-2011 yılları arasında 15 yaşın altında olan yeni tip 1 diyabet tanısı alan 4038 çocuk ve adölesan olgu incelenmiş, olguların %37.2'de başvuruda DKA saptanmıştır. Olguların %26'sı hafif, %11.2'si şiddetli asidoz kliniği ile başvurmuş, yaşları küçük olguların çok daha yüksek risk altında olduğu kanıtlanmıştır (184).

Samardzic ve arkadaşlarının Karadağda 2012 yılında yaptığı çalışmada 1999-2008 yıllarında başvuran 15 yaşın altında yeni tip 1 diyabet tanısı alan 208 çocuk ve adölesan incelenmiştir. Olguların %24.5'i DKA ile başvurmuş, 5 yaş ve altındaki DKA oranı %30.4 iken, 5 yaşın üstünde %69.6 olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımı farksızmış (185).

Jefferies ve arkadaşlarının Yeni Zelandada Auckland bölgesinde yaptığı çalışmada 1999-2013 yılları arasında başvuran 15 yaşın altındaki tip 1 diyabetli 730 olgunun diyabetik ketoasidoz sıklığı değerlendirilmiş, olguların %27'de (n=195) şiddetli asidoz

saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre 2 yaşından küçük çocuklar DKA açısından 2-15 yaşları arasındaki çocuklara kıyasla daha büyük risk altında olduğu kanıtına varılmıştır (190).

Jesic ve arkadaşlarının Sırbistanda yaptığı çalışmada 1992-2011 yılları arasında başvuram 720 tip 1 diyabetli olgu incelenmiş ve %32.9'unda başvuruda DKA belirlenmiştir. Olguların % 69.6'sı hafif, %22.8'i orta derecede, %7.6'sı ağır asidozla başvurmuştur. Hafif asidozla başvuran olguların orta ve şiddetli asidozla başvuranlara göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (191).

Stipancic ve arkadaşlarının Hırvatistanda yaptığı çalışmada tip 1 diyabet tanılı 692 çocuk incelenmiş, olguların %36.4'ünde DKA ile başvurduğu belirlenmiş, aynı zamanda en sık başvuru bulgusu polidipsi (% 96.7), poliüri (96.05%), ve kilo kaybı (% 82.7) yakınmaları olmuştur (192).

Oyarzabal ve arkadaşlarının İspaniyada yaptığı çalışmada 15 yaşın altında 1151 tip 1 diyabetli olgu incelenmiş. Olguların %39.5'i DKA ile başvurmuş, %33.8 olgu 0-4.9 yaş, %66.2 olgu ise 5-15 yaşlarındaymış. Diyabetik ketoasidozlu olguların başvuru yaş ortalaması 7.44 ± 4.10 yıl olarak saptanmıştır. Olguların % 47.8'i hafif, %34.4'ü orta, %17.8'i ağır asidoz başvurmuş, ağır asidozla başvuran olgular özellikle 2 yaşın altında fazla bulunmuştur (193).

Bizim yaptığımız geriye dönük çalışmada tip 1 diyabetli olguların en sık başvuru bulgusu poliüri (%88.5), polidipsi (%84.7), polifaji (%25.5), karın ağrısı (%20.6), kusma (%15.2), zayıflama (%8.7) yakınmasıydı. Dünyada yapılan birçok çalışmada benzer şikayetlere rastlandığı görülmektedir (150,165,173-175). Bunların dışındaki şikayetler kilo kaybı, halsizlik, gece idrara çıkma, iştahsızlık olarak sıralanmıştır.

Çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabet, genellikle 2 -3 haftalık bir süreç sonunda ani başlangıçlıdır. Bununla beraber, belirtilerin süresinde 1 gün ile 180 gün arasında değişen farklılıklar olabilir (174).

Capedano ve arkadaşlarının İspanya'nın Galiçya bölgesinde yaptığı çalışmada %95,8 oranda poliüri ve polidipsi kaydedilmiştir (165).

Oman ve arkadaşlarının İranda 2010 yılında yaptığı çalışmada 19 yaşın altında 200 olgu incelenmiş, başvuruda polidipsi (%85.4), poliüri (%83.3), zayıflama (%68.8), karın ağrısı (%52.1) oranında belirlenmiştir (194).

Bizim yaptığımız çalışmada tip 1 DM'lu olguların başvurudan önce ve başvuru anında geçirilmiş enfeksiyon oranlarına bakıldığında %20.4 olguda (n=38) enfeksiyon geçirme öyküsü görüldü.

Telmke ve arkadaşlarının İsveç'te 2004 yılında yaptığı çalışmada da benzer bulgular mevcuttur. 1977-2001 dönemindeki 16 yaş altı olgular geriye dönük olarak incelenmiş, olguların %37'sinde tanı almadan önceki 3 ay içinde enfeksiyon geçirme öyküsü bulunmuş. En sık soğuk algınlığı kaydedilmiştir (150).

Tip 1 DM'un insidansı yaşa göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalar tip 1 diyabetin insidansının bimodal dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Ülkemizde Kandemir ve arkadaşlarının çalışmalarında olguların 4-6 yaş arasında hafif bir artma gösterdiği, ana dorukun ise erkek çocuklarda 12-14 yaş, kız çocuklarında 10-12 yaşları arasında olduğunu saptamışlardır (92).

Yine ülkemizde Mavi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hafif yükselişin 6-8 yaş arası, ana dorukun ise kızlarda 10-12 yaş, erkeklerde 12-14 yaşları arasında olduğu gösterilmiştir (100). Bloom, Sterky 5-7 yaşları arasında görülen hafif yükselişin bu ülkelerdeki çocukların okula başlama yaşlarının bu yaş gruplarında olması nedeniyle çocukların karşılaştıkları viral enfeksiyon ve non-spesifik stres faktörlerinin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğunu ileri sürmektedir. Çalışmamızın sonuçları Kandemir ve arkadaşlarının önerdiği gibi okula başlama yaşı ile diyabetin ortaya çıkması arasında muhtemelen önemli bir ilişki olmadığını telkin etmektedir.

Xin ve arkadaşlarının 2010 yılında Çinde yaptığı çalışmada 2004-2008 yılları arasında başvuran yeni tip 1 diyabet tanısı alan 203 olgu geriye dönük incelenmiş, her iki cinsde ana doruk 10-14 yaşları arasında olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada en sık başvuru bulgusu polidipsi, poliüri ve kilo kaybı yakınması olmuş, olguların %41.9'u DKA ile başvurmuş, mevsimsel ilişki saptanmamıştır (186).

Zubkiewicz ve arkadaşlarının 2005 yılında Polonyada yaptığı çalışmada 0-18 yaş arasında yeni tanı alan tip 1 diyabetli 465 olgu incelenmiş, her iki cinsde en yüksek insidans hızı 10-14 yaşları arasında görülmüş, diyabet tanısı en sık kış ve son bahar aylarında konulmuştur (189).

Bizim çalışmamızda tip 1 diyabetli olgularda 4-6 yaş grubunda hafif bir yükseliş tespit edildi, cinsler arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Olgularımızdaki ana doruk insidansı diğer çalışmalar ile uyumlu olarak her iki cinsde 8-12 yaş arasında tespit edilmiştir, bu durum kız ve erkek çocuklardaki ergenlik yaşı ile uygunluk göstermektedir. Ergenlik döneminde meydana gelen hormonal değişiklikler ve emosyonel faktörler ve hızlı büyümenin diyabetin ortaya çıkmasında etkili olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir.

Tip 1 DM'un etiyolojisinde virüslerin rolü hakkında araştırmalar yapılmıştır. Bodansky ve arkadaşlarının (94) yaptığı çalışmada İngiltereye göç etmiş Pakistanlı çocuklarda tip 1 diyabetin insidansının yıllar içinde arttığını ve beslenme alışkanlığını değişmeyen bu popülasyonda etiyolojide viral enfeksiyonları sorumlu tutmuşlardır. Çoğu olgunun hastalığın oluşmasından önce ateşli enfeksiyon geçirdiği görülmüştür. Özellikle kış aylarında tip 1 DM'un sıklığında artış olması viral enfeksiyonların epidemiyolojisine uymakta, viral enfeksiyonlarla tip 1 diyabet arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır. Viral enfeksiyonların direkt pankreatik beta hücre hasarı yaparak veya daha önce hasara uğramış beta hücrelerinde bir stres faktörü olarak etki ederek klinik diyabetin ortaya çıkmasında katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Ayrıca soğuk iklimde yaşayan sağlıklı kişilerde kan şekeri düzeyinin daha yüksek bulunması, dolayısıyla insülin gereksiniminin artmasının tip 1 diyabetin ortaya çıkmasına katkıda bulunan bir faktör olduğunu düşündürmekle birlikte Sardiniya gibi sıcak bölgelerde tip 1 diyabetin insidansının yüksek bulunması iklimin çok önemli bir epidemiyolojik etken olmadığını telkin etmektedir.

Tip 1 DM'lu olguların mevsimlerle ilişkisi ülkemizde yapılan çalışmalar ile de belirtirmekle ve en fazla olgunun kış aylarında başvurduğu bildirilmektedir.

Bizim çalışmamızdaki tip 1 diyabetli olguların tanı mevsimine göre değerlendirdiğimizde 56 olguya (%30,4) sonbahar, 56 olguya (%30,4) kış, 37 olguya

(%20.2) ilkbahar, 35 olguya (%19) yaz mevsiminde tanı konuldu. Tanı mevsimi en sık kış ve sonbahar olarak belirlendi.

Drash ve arkadaşlarının (91) yaptıkları çalışmada hastalığın kış aylarında daha çok oluşmasının nedenini sık görülen viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. Craigheard (95) tip 1 diyabetin son bahar ve kış aylarında arttığına dikkat çekmiştir.

Vidinlisan ve arkadaşlarının Ankarada yaptıkları çalışmada tanı mevsiminin en fazla kış ve son bahar mevsiminde olduğu saptanmıştır (92).

EURODIAB Seasonality of Birth Group tarafından 19 Avrupa ülkesini içeren kapsamlı bir araştırma 2001 yılında tamamlanmıştır. İngiltere hariç, hiçbir Avrupa ülkesinde mevsimsel yatkınlık gözlenmemiştir. İskoç, York ve Leicester bölgelerinde kış aylarında belirgin bir baskınlık saptanmıştır. Mevsimsel yatkınlığın yaş ve cinsiyetle ilişkisini gösteren kanıt bulunamamıştır (168).

İspanya'nın Galiçya bölgesinde kış ve ilkbahar aylarında daha sık tip 1 diyabet olgusu görülmüştür (165), başka bir çalışmada İtalya'da 18 yaşın altındaki çocuklarda tip 1 diabet ekim-kasım, ocak-şubat aylarında belirgin artış görülmektedir (169).

Karvonen ve arkadaşlarının 1996 yılında Finlandiya'da yaptığı çalışmada ortalama yıllık insidans 35.6/100000 olarak bulunmuş ve sadece haziran ayı için insidanda anlamlı azalma saptanmıştır (170).

Gomez ve arkadaşlarının İspanya'nın Caceres bölgesinde yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli olgular (1988-1999) incelenmiş, en sık kış aylarında tanı konulmuş ve kasım ayı için de spesifik anlamlı fark olduğu saptanmıştır (171).

Tip 1 DM'un insidansı dünyanın her bölgesinde farklı sıklıkta olmasının altında yatan nedenler araştırılmış ve kriyoprotektif teori ortaya atılmıştır. Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda hastalığın Kuzey Avrupa'daki insidansının kıtanın güney bölgelerine oranla daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, soğuk iklim koşullarında kan glukoz, gliserol ve diğer şeker türevleri artmış miktardadır. Böylece kanın donma derecesi düşer, vücut hücrelerinde buz kristallerinin oluşması önlenir. Bu soğuk adaptasyonu sayesinde yüksek glukoz

değerleri antifriz görevi yaparak hayati organların ve iskelet kaslarının normal işlevlerini sürdürmesinde rol oynar. Bu kriyoprotektif adaptasyonun ilk çağlarda Kuzey Avrupalıların atalarını ani gelişen hava soğumasından koruduğuna inanılmaktadır (14000 yıl önce böyle bir soğumanın yaşandığına inanılmaktadır). Bu adaptasyon sayesinde ilk insanların hayatta kalabildikleri düşünülmektedir. İlk çağlarda ortalama insan ömrünün 20-30 yıl olduğu bilinmektedir. Günümüzde ise ortalama ömür beklentisi yükseldiğinden bu adaptasyon mekanizması ters yönde etki etmektedir (172).

Günümüzde metabolik kontrolü iyi yapılan birçok diyabetik çocuk beklenen normal erişkin boyuna ulaşmaktadır.

Danne ve arkadaşları diyabetik çocukların büyüme geriliğinin en önemli nedeninin kan şekeri kontrolünün kötü olması ile bağlı olduğunu bildirmişler (96).

Holl ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada tedaviye rağmen tüm tip 1 diyabetli olguların hedef boy uzunluğuna ulaşabilme parametresinin pediatrik diabetolojide kalite kontrolünün son noktası olduğunu belirtmişler (97).

Çalışmamızdaki tip 1 diyabetli olgularımızın ilk tanıdaki (insulin tedavisine başlamadan önce) ve 1.yılın sonundaki vücut kitle indeksleri (VKI) değerlendirdikte her iki cinste tedavi ile VKI oranlarında belirgin artış olduğu saptandı.

Çek Cumhuriyeti Charles Tıp Fakültesinde Lebl ve arkadaşlarının, Avsturyada Viyana Tıp fakültesinde Schöber ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında boy, VKI her iki cinste tedavi öncesine göre tedavi sonrasında artış saptanmıştır, kızlar erkeklerden daha düzenli kilo aldığı bildirilmiştir (97).

Bizim yaptığımız geriye dönük çalışmada tip 1 diyabetli olguların HbA1c düzeyi (son 1.yılın ortalaması) başvuru anında erkeklerde 10.63 ± 2.62 , kızlarda 10.86 ± 2.83 ; 1.yılın sonunda erkeklerde 7.31 ± 1.25 ve kızlarda 7.98 ± 1.68 olarak tespit edildi. Ortalama başvuru HbA1c düzeyleri kız ve erkeklerde farksızdı. Başvuruya göre her iki cinste 1.yılın sonunda HbA1c düzeyinde belirgin düşüş görüldü.

Fluck ve arkadaşlarının (98) yaptığı çalışmada; tip 1 diyabetli çocukların metabolik kontrolünü etkileyen faktörler incelenmiştir (yaş, puberet evresi, cinsiyet, tedavi rejimi). Çalışmada HbA1c düzeyi ortalaması 8.07 ± 1.1 bulunmuştur. Kan

şekeri kontrolü puberte grubunda daha zor olmuştur. Kan şekeri kontrolünde cinsiyet ve tedavi rejiminin etkisi saptanmamıştır. Sonuç olarak biyofizyolojik destek ve multidispliner yaklaşım iyi glisemik kontrolde önemli yer olduğu sonucuna varılmıştır. Tip 1 DM'lu çocukların iyi kan şekeri kontrolü ile ilgili faktörler ve HbA1c düzeylerindeki farklılıklar karşılaştırılmış, ortalama HbA1c düzeyleri bizdeki değerlere yakın bulunmuştur.

Çalışmamızdaki tip 1 diyabetli olguların, ilk başvuruındaki tiroid fonksiyon işlevleri değerlendirildiğinde %90.5 (n=161) olgu ötiroid idi, %9.5 (n=17) olguda subklinik hipotiroidi saptandı, belirgin hipotiroidi hiçbir olguda görülmedi.

Tip 1 diyabetli olgularda tiroid disfonksiyonu prevalansı çeşitli çalışmalarda değişmekle beraber %13,4 ve %20 arasında bildirilmektedir. Ancak olguların çoğunluğu subklinik hipotiroidi şeklindedir (140,141).

Roldan ve arkadaşlarının tip 1 diyabetli çocuklarda tiroid otoimmunitesini değerlendirdikleri çalışmada (142) 20 yaş altındaki 204 diyabetli olgu çalışmaya alınmıştır. Otoimmun tiroid hastalığı prevalansı %17.6 bulunmuştur. İkiyüz dört olgunun %77'si ötiroid, %11'i subklinik hipotiroidi, %3'ü hipotiroidi, %3'ü subklinik hipertiroidi, %6'sı hipertiroidi şeklinde gözlenmiştir (142).

Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda subklinik hipotiroidi şeklinde tiroid otoimmunitesi sık görülmesine rağmen tedavi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Ancak tip 1 diyabetli çocuklarda tiroid hormon anormalliklerinin subklinik olsa bile kan şekeri kontrolünü ve insulin ihtiyacını etkilemektedir (143,144).

Çalışmamızda tip 1 DM'lu olguların tiroid otoantikor değerlerinde %7.3 olguda anti-TPO (+), %8.7 olguda anti-TG (+) ve %5.2 olguda ise her iki otoantikor anti-TPO (+), anti-TG (+) saptandı, %10.3 (n=19) olguda Hashimoto tiroiditi belirlendi. Tip 2 DM ve MODY tip diyabetde tiroid otoantikorları yoktu.

Mc Kenna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 371 diyabetli olgunun tiroid fonksiyonlarını değerlendirilmiştir. Bu olguların 212'si kız, 159'u erkek olup yaşları 3-22 arasındaydı. Olguların %7,5'inde anti-TG, %15,9'unda anti-TPO pozitif

saptanırken, %4,3'ünde her ikisi de pozitifmiş. Otoantikor pozitifliği puberteye doğru artmış ancak cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır (145).

Hipotiroidi ve hipertiroidi gelişiminde tiroid otoantikorlarının varlığı risk faktörü olarak görülmektedir (135). Kronik otoimmün tiroidit serumda tiroid otoantikorlarının varlığı ve değişik derecelerde tiroid disfonksiyonu ile karşımıza çıkmaktadır (137). Birçok çalışmada tip 1 diyabetli çocuklarda yüksek oranda tiroid otoantikorları saptanmış, ancak otoantikor saptanan olguların çoğu klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid imiş (138,139).

Darcan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tip 1 diyabet tespit edilen olguların uzun süreli takibinde klinik hipotiroidi saptamamışlar, sadece bir olguda TSH yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmada da özellikle belirgin hipotiroidi gelişmediği ortaya çıktı (100).

Bizim yaptığımız çalışmada tip 1 diyabetli olguların %71.1'de 3 pankreas otoantikorundan en az birinin olumlu olduğu belirlendi. Olguların %56'da anti-GAD (+), %40.4'de İCA (+), %27.1'de AİA, %16.9'da AİA (+) ve İCA (+), %9.1'de AİA (+) ve İCA (-), %23.4'de AİA (-) ve İCA (+), %50.6'da A İA (-) ve İCA (-), %12.6'da anti-GAD (+), AİA (+) ve İCA (+) saptandı. AİA ve İCA antikorları çeşitli yayınlarda bu oran %35-40 arasında bildirilmiştir.

Karjaleinen ve arkadaşlarının (99) yaptıkları çalışmalarda %34.7 oranında otoantikor pozitifliği saptanmıştır.

Sabbah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15 yaş altı yeni tanı alan 747 tip 1 diyabetli olgularda diyabetle ilişkili otoantikor düzeyleri değerlendirmiş, olguların %73,2'sinde anti-GAD, % 85,7'sinde ICA, %54,2'sinde AİA, % 72,6'sında birden fazla antikor pozitif saptanmıştır (146).

De Block ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tip 1 diyabeti olan 399 olguda diyabetle ilişkili pankreas otoantikorları değerlendirilmiştir. Olguların %70'de anti-GAD pozitif, %44'de AİA pozitif, %39'da ICA pozitif saptanmıştır (147).

Jung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni tanı alan 73 tip 1 diyabeti olan olguda diyabetle ilişkili pankreas otoantikorları incelenmiştir. Olguların %87.7'de 3

pankreas otoantikorundan en az birinin olumlu olduğu belirlenmiştir, %74 anti-GAD (+), %20.5 İCA(+), %24.7 AİA(+) pozitifliyi saptanmıştır (187).

Sonuç olarak tüm dünyada olduğu gibi Türkiyede de tip 1 DM insidansı giderek artmaktadır ve hastalığa yakalanma yaşı düşmektedir. Ülkemizde yaygın olarak görülen bu hastalığa yaklanma yaşı ve diğer etiyolojik nedenlerden dolayı daha yaygın epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada poliklinikten takip edilen 197 diyabet olgusunun geriye dönük incelemesinde şu sonuçlara varılmıştır:

Tüm Diyabetes Mellituslu olgular:

1. Çalışmaya alınan 197 diyabet olgusunun 184'ü (%93,5) tip 1a DM, 2'si (%1) tip 1b DM (1'i Akut lenfoblastik lösemi-kemoterapi sonrası, 1'i böbrek nakli sonrası) 4'ü (%2) tip 2 DM, 5'i (%2,5) MODY tip 2, 2'si (%1) neonatal DM idi. Olguların 106'sı kız (%54), 91'i (%54) erkeklerden oluşmakta idi. Cinsiyet dağılımı eşit idi.

Tip 1 DM'lu olgular:

1. Tip 1 DM'lu olguların %46.1'ini (n=85) erkekler, %53.9'unu (n=99) kızlar oluşturmaktaydı ve cinsiyet dağılımı farksızdı.

2. Olguların tanı yaşı kız ve erkeklerde istatistiksel olarak farksız idi (erkeklerde 8.22 ± 4.25 yıl, kızlarda ise 8.35 ± 4.35 yıl).

3. Olguların başvuruda ortalama takvim ve kemik yaşları sırası ile 8.28 ± 4.28 yıl ve 8.01 ± 4.40 yıl, ortalama boy SDS'i 0.21 ± 1.21 (median:0.29, aralık:-2.68- 3.65) VA SDS'i 0.03 ± 1.24 (median:0.08, aralık: -3.71 - 2.53),VKİ SDS'si -0.09 ± 1.23 (median:0.04, aralık: -3.99 - 2.23) idi. Olguların 6'sında (%3.2) boy kısalığı (boy SDS< -2), 3'ünde (%1.6) fazla ağırlık (VKİ %85-95) belirlendi, obez (VKİ> %95) ve kaşektik (VKİ< %3) olgu yoktu.

4. Olgulardan 107'si (%58.1) ergenlik öncesi ve 77'si (%41.9) ise ergenlik döneminde idi. Ergenlik öncesinde bulunan olgu sayısı, ergenlik döneminde bulunan olgulardan anlamlı derecede yüksek idi.

5. Olguların %81'nin (n=150) ilk 6 ay anne sütü aldığı, %19'nun (n=34) ise hiç anne sütü almadığı belirlendi.

6. Otuz (%16.3) olguda ailede tip 1 DM öyküsü vardı. Birinci derece akrabasında tip 1 DM bulunan olgu sayısı yirmi iki (%11,9) idi.

7. Doksan (%48,9) olguda ailede tip 2 DM öyküsü bulunmakta idi.

8. Başvurudan 3 ay öncesine kadar enfeksiyon geçirme öyküsü değerlendirildiğinde, 38 (%20.4) olguda enfeksiyon öyküsü olduğu belirlendi.

9. Olguların tanı mevsimi en sık kış ve sonbahar olarak belirlendi.

10. Olgularının yaş dağılımlarını incelediğimizde, erkeklerde 12-14 yaşlarında, kızlarda 4-6 yaşlarında hafif yükseklikler gözlemlendi, ancak ana doruk her iki cinsde de 8-12 yaşlar arasında belirlendi. Erkek ve kız olgular arasında yaş dağılımı istatistiksel olarak farksız idi.

11. Olguların %88.5'i (n=163) poliüri, %84.7'si (n=156) polidipsi, %25.5'i (n=47) polifaji, %20.6'sı (n=38) karın ağrısı, %15.2'si (n=28) kusma, %8.7'si (n=16) zayıflama yakınmalarıyla başvurdu.

12. Olguların %42.9'u (n=79) ketozis, %19.6'sı (n=36) ketozis olmadan, 69'u (%37.5) ketoasidoz ile başvurduğu belirlendi.

13. Diyabetik ketoasidozla başvuran olguların %55'de (n=38) hafif asidoz (pH:7.21-7.30), %23.1'de (n=16) orta asidoz (pH:7.11-7.20), %21.9'de (pH≤7.10) (n=15) ağır asidoz belirlendi, iki olgunun (%3.4) pH-sı 6.9'un altındaydı. Hafif asidozla gelen olgu sayısı belirgin yüksek idi. Ketoasidoz tedavi ve sonrasında hiçbir olguda beyin ödemi gelişmedi.

14. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran olguların 35'i kız (%50.7) ve 34'ü erkek (%49.3) idi. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran olguların cinsiyet dağılımı farksız idi.

15. Diyabetik ketoasidoz grubunda 5 yaş ve altında olan olgu sayısı, 5 yaştan büyük olan olgu sayısından istatistiksel olarak farklı değildi.

16. Diyabetik ketoasidozlu olguların başvuru takvim yaşları kızlarda 7.11 ± 4.04 yıl, erkeklerde 8.07 ± 3.94 yıl olarak belirlendi, kız ve erkeklerin başvuru yaşları farksızdı (p>0.05).

17. Diyabetik ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olguların başvuruda antropometrik ölçümleri (takvim yaşı, kemik yaşı, boy SDS, VA, VA SDS, VKİ, VKİ SDS) istatistiksel olarak farksız idi, 2 grubun antropometrik ölçümleri izlemlerinde 6.ay ve 1.yılın sonunda birbirinden farksız idi.

18. Diyabetik ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olguların laboratuvar incelemeleri karşılaştırıldığında; ketoasidozu bulunan olgularda, bulunmayanlara göre AKŞ ve üre yüksek, Na, K düzeyi düşük bulundu.

19. Diyabetik ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olguların serum osmolaliteleri farksız idi ($p=0.461$).

20. Diyabetik ketoasidozla başvuranlarda diyabetik ketoasidozla başvurmamayanlara göre açlık C-peptid düzeyi daha düşük saptandı, tokluk C-peptid düzeyi iki grup arasında farksız idi.

21. Diyabetik ketoasidozu bulunanlarda bulunmayanlara göre başvuru HbA1c düzeyi daha yüksek belirlendi.

22. Kız ve erkek olguların başvuru ve takip HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

23. Olguların HbA1c düzeyleri başvuru ve 1.yılın sonunda karşılaştırıldı, HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş görüldü.

24. Olguların başvuruda %90.5'i ($n=161$) ötiroid, %9.5'i ($n=17$) subklinik hipotiroidi idi. Belirgin hipotiroidi hiçbir olguda saptanmadı.

25. Diyabetik ketoasidozla başvurmamayan olguların başvuruda tiroid işlevleri değerlendirildiğinde, olguların %7.3'ü ($n=13$) subklinik hipotiroidi belirlendi, %55.1'i ($n=98$) ise ötiroid idi. Belirgin hipotiroidisi olan olgu yoktu.

26. Diyabetik ketoasidozla başvuran olguların başvuruda tiroid işlevleri değerlendirildiğinde, olguların % 2.2'si ($n=4$) subklinik hipotiroidi belirlendi, % 35.4'ü ($n=63$) ise ötiroid idi. Belirgin hipotiroidisi olan olgu yoktu.

27. Olguların başvurudaki tiroid otoantikorları %7.3 olguda anti-TPO (+), %8.7 olguda anti-TG (+) ve %5.2 olguda ise her iki otoantikor anti-TPO (+), anti-TG (+) saptandı. Olguların %10.3'de Haşimato tiroiditi belirlendi.

28. Olguların %71.1'inde ($n=116$) bakılan 3 pankreas otoantikorlarından en az birinin olumlu olduğu belirlendi. Olguların %56'sı anti-GAD (+), %40.4'ü İCA (+),

%27.1'i AİA (+), %16.9'u AİA (+) ve İCA (+), %9.1'i AİA (+) ve İCA (-), %23.4'ü AİA (-) ve İCA (+), %50.6'sı AİA (-) ve İCA (-), %12.6'sı anti-GAD (+), AİA (+) ve İCA (+) olarak saptandı.

29. Olguların izlemlerinde 1.yılda başvuru zamanına göre boy SDS, VKİ ve VKİ SDS'de istatistiksel olarak anlamlı derecede artış belirlendi, VA SDS'inde anlamlı farklılık bulunmadı.

30. Olguların HbA1c düzeyleri başvuru ve 1.yılın sonunda karşılaştırıldı, HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş görüldü.

31. Diyabetik ketoasidozu bulunan ve bulunmayan olguların 6.ay ve 1.yılın sonunda kan şekeri ortalamaları farksız idi.

Tip 2 DM'lu olgular:

1) Çalışmada incelediğimiz 197 diyabetli olgudan 4 tanesinde tip 2 DM görüldü.

2) Olguların başvuruda ortalama takvim yaşları 12.17 ± 2.25 yıl, kemik yaşları 11.85 ± 2.47 yıl, boyları 154.00 ± 5.60 cm, boy SDS'i 0.68 ± 0.85 saptandı. Tip 2 DM'lu olguların başvuruda ortalama VA SDS'i 1.34 ± 0.95 VKİ ortalaması 23.79 ± 2.69 kg/m², VKİ SDS'i 1.29 ± 0.88 olarak saptandı. Hiçbir olguda boy kısalığı (boy SDS < -2) görülmedi, kaşektik (VKİ < %3) ve obez (VKİ > %95) olan olgu yoktu, 4 olguda ise fazla ağırlık (VKİ %85-95) belirlendi.

3) Olguların tümü ergenlik dönemindeydiler (%100.0).

4) Hiçbir olguda yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yoktu.

5) Tanı mevsimi açısından olgular değerlendirildiğinde 2 olgunun kış, 1 olgunun ilkbahar ve 1 olgunun da sonbaharda tanı aldıkları belirlendi.

6) Üç olgunun anne sütü aldığı, 1 olgunun ise anne sütü almadığı belirlendi.

7) Hiçbir olgunun 1.derece akrabasında tip 1 DM öyküsü yoktu, sadece 1 olgunun anne tarafında tip 1 DM öyküsü vardı. Tip 2 DM'lu olguların 2'sinde (%50) ailesinde tip 2 DM öyküsü olduğu öğrenildi.

8) Olguların kan gazları normal sınırlarda idi.

9) Olguların birinde serum kolesterol düzeyi ≥ 200 mg/dl, 2'sinde trigliserid ≥ 120 mg/dl, 3'ünde LDL ≥ 100 mg/dl olarak bulundu. Serum HDL < 35 mg/dl altında olan olgu yoktu.

10) Bütün olguların serum osmolalitesi normal sınırlarda idi.

11) Olguların ortalama açlık C-peptid düzeyi 4.750 ± 4.540 pmol/ml, tokluk C-peptid düzeyi 4.763 ± 1.527 pmol/ml olarak saptandı.

12) Olguları başvuruda tiroid işlevleri açısından değerlendirildiğinde bir olguda subklinik hipotiroidi belirlendi, diğer olgular ötiroid idi.

13) Olgularda 1.yılın sonunda başvuru zamanına göre antropometrik ölçümlerinde (boy SDS, VA SDS VKİ, VKİ SDS) istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı.

14) Olguların başvurudaki ortalama HbA1c düzeyi $\%5.85 \pm 0.70$, 6.ayda HbA1c $\%5.90 \pm 0.66$, 1.yılın sonunda $\%5.60 \pm 1.21$ olarak saptandı. İzlemde HbA1c düzeyinde anlamlı bir değişim olmadı.

MODY tip olgular:

1) Çalışmamızda incelediğimiz 197 olgudan 5'i ($\%2.5$) genetik incelemeler sonucunda (glukokinaz gen mutasyonu) MODY tip 2 tanısı aldı.

2) Olgularının başvuruda ortalama takvim yaşları 10.80 ± 3.14 yıl, kemik yaşları 9.80 ± 2.59 yıl, boyları 142.64 ± 18.08 cm, boy SDS'i -0.28 ± 0.80 olarak saptandı. MODY tip olguların başvuruda ortalama VA 39.00 ± 18.57 kg, VA SDS'i -0.30 ± 1.93 VKİ ortalaması 18.52 ± 5.66 kg/m², VKİ SDS'i -0.34 ± 2.02 olarak saptandı.

3) Olguların 1'i ergenlik öncesi ve 4'ü ergenlik dönemindeydi.

4) Dört olgunun ailesinde tip 2 DM öyküsü belirlendi.

5) Hiçbir olguda yakın zamanda geçirilen enfeksiyon öyküsü yoktu.

6) Olgular tanı mevsimi açısından değerlendirildiğinde 2 olgunun yaz, 2 olgunun son bahar ve 1 olgunun kış mevsiminde tanı aldığı görüldü.

7) Başvuru şikayetleri 3 olguda polifaji, 1 olguda poliüri ve 1 olguda polidipsi olarak belirlendi.

8) Bütün olguların kan gazları normal sınırlarda idi.

9) Olguların serum lipid düzeyleri incelendiğinde kolesterol düzeyi ≥ 200 mg/dl, trigliserid ≥ 120 mg/dl, HDL < 35 mg/dl olan olgu saptanmadı, 2 olguda LDL ≥ 100 mg/dl idi.

10) Olguların ortalama açlık C-peptid düzeyi 2.218 ± 1.016 posm/ml, tokluk C-peptid düzeyi $2,420 \pm 1.020$ posm/ml olarak saptandı.

11) Olguların başvuruda tiroid işlevleri değerlendirildiğinde bütün olguların ötiroid olduğu belirlendi.

12) Olguların 1.yılda başvuru zamanına göre boy SDS, VKİ ve VKİ SDS'de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı, VA SDS'i izlemde başvuruya göre artış görüldü.

11) Olguların başvurudaki ortalama HbA1c düzeyleri $\%6.26 \pm 0.54$, 6.ayda HbA1c $\%5.96 \pm 0.53$, 1.yılın sonunda $\%6.04 \pm 0.65$ olarak saptandı. İzlemde HbA1c düzeyinde anlamlı bir değişim olmadı.

Neonatal Diyabet

İki neonatal diyabet olgumuzdan biri 1'ci ayda, diğeri 5'ci ayda tanı aldılar. Yapılan genetik çalışmalar sonucunda birinci olguda PDX1 geninde, diğeri KCNJ11 geninde mutasyon tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Sperling MA: Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. 16 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2000: 1767-1792.
2. 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.
3. Alikasıfoğlu A, Yordam N: Diabetes Mellitus. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18:17-29.
4. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197.
5. World Health Organization Consultation Definition. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2000; 23 (Suppl): S4.
6. The Expert Committee on the Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus: Report of the expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2000; 23 (Suppl 1): S4.
7. Slama G.Type 1 Diabetes: An Overview. İn Textbook of Diabetes 1 (eds. JC Pickup and G Williams) 3rd ed, Blackwell Publishing,2003;pp. 3.1-3.17.
8. Turner R, Stratton I, Horton V et al. UKPDS 25: Autoantibodies to İslet Cell. Lancet 2000.
9. Kylo CJ, Nuttall FQ. Prevalance of Diabetes Mellitus in School-age Children İn Minnesota. Diabetes 1978; 27-57.
10. Foster DW: Diabetes Mellitus. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Faucci AS, Kasper DL (eds.). Harrison's Principles of İnternal Medicine Vol. 2, 13 th ed. New York: Mc Graw Hill Co, 1995: 1979-2000.
11. La Porte R, Tonmilehto J, King H. WHO Multinational Project For Childhood Diabetes. Diabetes Care 1990; 13: 1062-1068.
12. Green A, Gale EA, Patterson CC. İncidence of Childhood –onset İDDM: The EUROĞİAB ACE Study. Lancet 1992;339: 905-9.
13. EUROĞİAB ACE Study Group Variation and Trends in İncidence of Childhood Diabetes İn Europe. Lancet 2000; 355: 873-876.
14. Podar T, Solntsev A, Karvonen M, et al. Increasing İncidence of Childhoodonset Type 1 Diabetes in Three Baltic States and Finland, 1983-1998. Diabetologia 2001; 44 (Suppl. 3): B 17-20.

15. Korvonen M, Tuomiletho J and Podar T. Epidemiology of Type 1 Diabetes. In: Textbook of Diabetes 1 (eds. JC Pickup and G. Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003; p. 510-514.
16. Günöz H, Oraltay İ, Güven P and National Working Group for Child and Adolescent Diabetics. Diabetes, Nutrition and Metabolism, 1999; 12 (3). p. 232.
17. Dahlquist G, Kölen BA. Time-space Clustering of Date at Birth in Childhood Diabetes. Diabetes Care 1996; 19: 328-332.
18. Joner G, Sovik O. Increasing Incidence of Diabetes Mellitus in Norwegian Children 0-14 year of Age, 1973-1981. Diabetologia 1989; 32: 79-83.
19. Onkomo P, Vananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. World-wide Increase in Incidence Trends. Diabetes, Nutrition and Metabolism, 1999; 42: 1395-1403.
20. JA Willis, RS Scott, BA Darlow et al. Seasonality of Birth and Onset of Clinical Diseases in Children and Adolescents (0-19 year) with Type 1 DM in Canterbury, New Zealand. J Pediatr Endocrin Metab. 2002; 15: 645-647.
21. Kumar D, Gemayel WS, Deagen D et al. North American Twins with IDDM: Genetic Etiological and Clinical Significance of Disease Concordance According to Age, Zygosity and Interval After Diagnosis in First Twin. Diabetes 1993; 42: 1351-1363.
22. Dahlquist G, Blom L, Tuvemo T et al. The Swedish Childhood Diabetes Study Results from a 9 Year Case Register and a Year Case-Referent Study Indicating that Type 1 DM is associated with Both Type 2 DM and Autoimmune Disorders. Diabetologia 1989; 32: 2-6.
23. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS et al. Differences in Risk of IDDM in Offspring of Diabetic Mothers and Diabetic Fathers. N Engl J Med 1984; 311: 149-152.
24. Bain SC, Ann Kelly M, Mijovic CH and Barnett AH. Genetic Factors in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1(eds. JC Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003; p. 15. 1-14.
25. Dorman J, La Porte R, Stane R, Trucco M: Worldwide Differences in the Incidence of Type 1 Diabetes are Associated with Amino acid Variation at Position 57 of the HLA-DQ Beta Chain. Proc. Natl Acad Sci USA 1990; 87: 70-70.
26. Khalil I, d'Auriol L, Gobet M et al. A Combination of HLA-DQ Beta Asp57-negative and HLA-DQ Alpha ARG 52 Confers Susceptibility to IDDM. J Clin Invest 1990; 85: 1315.
27. Allen C, Patla M.D, Alessio DJ. Risk of Diabetes in Siblings and Other Relatives of IDDM Subjects. Diabetes 1991; 40-83.

28. Yoon J W and Jun H-S. Viruses in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1. (eds. J. C Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003; p. 16. 1-16.
29. Classen JB, Classen DC. Vaccines Modulate IDDM. Diabetologia 1996; 39: 500-2.
30. Scott FW. Cow's Milk and IDDM: Is There a Relationship? Am J Clin Nutr 1990; 51: 489-491.
31. Dahl-Jørgensen K, Joner G, Hanssens KF. Relationship Between Cow's Milk Consumption and Incidence of IDDM in Childhood. Diabetes Care 1991; 14: 1081-1083.
32. Gerstein HC. Cow's Milk Exposure and Type of Diabetes Mellitus: A Critical Overview of the Clinical Literature. Diabetes Care 1996; 19: 379-83.
33. Scott FW, Norris JM, Kolb H. Milk and Type 1 Diabetes: Examining The Incidence and Broadening The Focus. Diabetes Care 1996; 19: 379-83.
34. Dahlquist G, Blow LG, Persson LA et al. Dietary Factors and The Risk of Developing Insulin. Dependent Diabetes in Childhood BMJ 1990; 300: 1302-1306.
35. Virtanen S, Jaakkola L, Rasanen L et al. Nitrate and Nitrite Intake and The Risk For Type 1 Diabetes in Finnish Children. Diabet Med. 1994; 11: 656-662.
36. Kostraba JN, Cay EC, Rewers M et al. Nitrate Levels in Community Drinking Waters and Risk of IDDM. Diabetes Care 1992; 15: 1505-1508.
37. Hoglund B, Ryckenberg K, Selinus O, Dahlquist G. Evidence of Relationship Between Childhood-Onset Type 1 Diabetes and Low Grandwater Concentration of Zinc. Diabetes Care 1996; 19: 873-875.
38. MacFarlane AJ and Scott FW. Environmental Agents and Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1 (eds JC Pickup and G Williams) 3rd Blackwell Publishing 2003; p. 17. 1-16.
39. Anon. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D Supplement in Early Childhood and Risk For Type 1 Diabetes Mellitus. Diabetologia 1999, 42: 51-54.
40. Stane LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of Cod Liver Oil During Pregnancy Associated with Lower Risk of Type 1 Diabetes in The Offspring. Diabetologia 2000; 49: 504-507.
41. Thernlund GM, Dahlquist G, Hasson K et al. Psychological Stress and The Onset Of IDDM in Children. Diabetes Care 1995; 18: 1323-1329.
42. Kukreja A, McLaren NK. Autoimmunity and Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4371-4378.

43. Petrovsky N and Schatz DA. The Immunology of Human Type 1 Diabetes İn. Textbook of Diabetes 1 (eds JC Pickup and G Williams) 3rd ed.Blackwell Publishing 2003; 18.1; p.18. 1-14.
44. Eisenbarth GS. Type 1 Diabetes Mellitus. A Chronic Autoimmune Disease. N Engl J Med 1986; 314: 1360.
45. Sperling MA. Diabetes Mellitus. İn. Pediatric Endocrinology. 2 nd ed. (ed Sperling MA). Saunders. Elseiver Science. Philadelphia, 2002; p. 323-366.
46. Consensus Guidelines 2000-ISPAD Consensus Guidelines for he Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. ISPAD. Medical Forum International. The Netherlands.
47. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli CG et al. Pharmacokinetics and Pharmacodinamics of the Long-acting Human Analog Glargine, NPH İnsulin and Ultralente Human İnsulin İnfected Subcutaneously and Continuous Subcutaneous İnfusion of İnsulin Lispro. Diabetes 2000; 49: 2142-2148.
48. Ebeling P, Joansson P A, Smith U et al. Strategies Towards İmproved Control During İnsülin Lispro Therapy in IDDM: İmportence of Basal İnsulin. Diabetes Care; 1997; 20: 1287-1289.
49. Dimitriadis GD, Gerich JE, İmportance of Timing of Preprandial Subcutaneous İnsülin Administration in the Management of Diabetes Mellitus. Diabetes Care; 1983; 6: 374-377.
50. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. Hospital Admission Guidelines for Diabetes Mellitus. Diabetes Care Suppl. 1. 1996; 19: 537.
51. Pieber TR. Long Acting İnsulin Analogues: Can They Provide a Basal İnsulin Level J Pediatr Endocrinol Metab. 1999; 12: 745-750.
52. Bolli GB. Rationale for Using Combinations of Short –acting İnsulin Analogue and NPH İnsulin at Mealtime in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab; 1999; 12: 737-744.
53. Kurtoglu S, Yordam N, Öcal G, Günöz H. Peiatrik Endokrinoloji 1. Baskı Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1 2003 415-457.
54. Harris GD, Flordalis I, Harris WL et al. Minimizing the Risk of the Brain Herniation During Tretment of Diabetic Ketoacidemia: A Retrospective Study. J Pediatr 1990; 117: 22-31.
55. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. Hospital Admission Guidelines for Diabetes Mellitus. Diabetes Care Suppl. 1. 1996; 19: 537.
56. Pieber TR. Long Acting İnsulin Analogues: Can They Provide a Basal İnsulin Level J Pediatr Endocrinol Metab. 1999; 12: 745-750.

57. Bolli GB. Rationale for Using Combinations of Short –acting Insulin Analogue and NPH Insulin at Mealtime in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 1999; 12: 737-744.
58. Harris GD, Flordalis I, Harris WL et al. Minimizing the Risk of the Brain Herniation During Treatment of Diabetic Ketoacidemia: A Retrospective Study. *J Pediatr* 1990; 117: 22-31.
59. Brown M, Ahmed M, Clayton K, Dunger D, Growth During Childhood and Final Height in Type 1 Diabetes. *Diabetic Med* 1994; 11: 182-187.
60. Schaper NC, Verhoett AS, Sluiter WJ et al. The Growth Hormone Response to Growth Hormone Releasing Hormone and its Relationship to Serum Insulin Like Growth Factor (IGF) -1 in Type 1 Diabetes Mellitus. *Acta Endocrinol* 1990; 22: 13-18.
61. Strasser-Vogel B, Blum WF, Past R et al. Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and II and IGF- Binding Proteins-1,2, and 3 in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus: Correlation with Metabolic Control and Height Attainment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1207-1213.
62. Bundak R, Balaban S, Kabatas S. et al. Investigation of Growth in Turkish Children with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Acta Pediatr*. 1997, 423: 146 (abstract).
63. Salerno M, Argenziano A, Maio SD, et al. Pubertal Growth Sexual Maturation and Final Height in Children with IDDM, *Diabetes Care* 1997; 20: 721-724.
64. Silverstein JH, Gordon G, Pollade BH, Rosenbloom AL. Longterm Glycemic Control Influences the Onset of Limited Joint Mobility in Type 1 Diabetes. *J Pediatr* 2000; 13.
65. DCCT Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complication in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
66. Diabetes Mellitus in the Child and Adolescent. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, Thomas CC (eds). *Wilkin's the Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescent* (4 th ed). Philadelphia: Springfield, 1994: 1000- 1013.
67. The Diabetes Control and Complication Research Group. Consensus Development Conference on the Diagnosis and Management of Nephropathy in with Diabetes Mellitus. *Diab. Care* 1994; 17: 1357-1361.
68. Mogensen CE. Microalbuminuria as a Predictor of Clinical Diabetic Nephropathy. *Kidney Inter* 1987; 31: 673-689.
69. Viberti G, Viseman MJ, Pinto JR, Massent J. Diabetic Nephropathy. In: Kahn CR, Weir GC (eds). *John's Diabetes Mellitus* (13rd ed), Philadelphia: Lea @ Febiger, 1994: 691-737.

70. Friedman EA. Renal Syndromes in Diabetes. *Endoc Metab Clin North Am* 1996; 25: 293-324.
71. Arslanian S, Becker D, Drash A. Diabetes Mellitus in the Child and Adolescent In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (eds). *Wilkins The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence* (4th ed). Springfield: Charles C. Thomas Publisher 1994: 1003-1113.
72. King GL, Banskota NK. Mechanism of Diabetic Neuropathy. In: Kahn CR, Weir GC (eds) *Joslin's Diabetes Mellitus* (13th ed). Philadelphia: Lea and Febiger 1994:631-648.
73. Simmons DA. Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. In: Kahn CR, Weir GC (eds) *Joslin's Diabetes Mellitus* (13th ed). Philadelphia Lea and Febiger 1994: 665-691.
74. Schaper NC, Verhoett AS, Sluiter WJ et al. The Growth Hormone Response to Growth Hormone Releasing Hormone and its Relationship to Serum Insulin Like Growth Factor (IGF) -1 in Type 1 Diabetes Mellitus. *Acta Endocrinol* 1990; 22: 13-18.
75. Simmons DA. Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. In: Kahn CR, Weir GC (eds) *Joslin's Diabetes Mellitus* (13th ed). Philadelphia Lea and Febiger 1994: 665-691.
76. Tarsy D, Freeman R. The Nervous System and Diabetes Mellitus In: Kahn CR, Weir GC (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus* (13th ed). Philadelphia: Lea and Febiger 1994:794-817.
77. King GL, Banskota NK. Mechanism of Diabetic Neuropathy. In: Kahn CR, Weir GC (eds) *Joslin's Diabetes Mellitus* (13th ed). Philadelphia: Lea and Febiger 1994:631-648.
78. Ünüvar AC: İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus'lu Çocuklarda Otonom Nöropati (Tez). İstanbul: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi; 1994.
79. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
80. World Health Organization Consultation Definition. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl): S4.
81. Kurtoğlu S, Yordam N, Öcal G, Günöz H. Peiatrik Endokrinoloji 1. Baskı *Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1 2003 415-457.
82. Court J: The Management of Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 3 th ed. London: Blackwell Science Ltd, 1995; 654-677.
83. Ünüvar AC: İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus'lu Çocuklarda Otonom Nöropati (Tez). İstanbul: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi; 1994.

84. Court J: The Management of Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (ed). Clinical Pediatric Endocrinology. 3 th ed. London: Blackwell Science Ltd, 1995; 654-677.
85. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of Intensive Diabetes Treatment on the Development and Progression of Longterm Complications in Adolescents with İnsülin Dependent Diabetes Mellitus. J Pediatr 1994;125: 177-188.
86. Arky RA. Nutrition Therapy for Child and Adolescent with Type 1 Diabetes Mellitus, Pediatr Clin North Am 1984; 31: 711-719.
87. Heinemann L. İnsulin Pharmacology in. Textbook of Diabetes 1 (eds. JC Pickup and G Williams) 3rd. Blackwell Publishing, 2003; p. 42. 1-15.
88. Bolli GB. Insulin Treatment and its Complications. İn Textbook of Diabetes 1. (eds JC Pickup and G Williams) 3rd. Blackwell Publishing, 2003; p. 43. 1-20.
89. Neu A, Ehehalt A, Willasch A, Kehrner M, Hub R and Ranke MB: Rising Incidence of Type 1 Diabetes in Germany: 12-Year Trend Analysis in Children 0-14 Years of Age. Diabetes Care 2001; 24: 785-786.
90. Hatun Ş, Teziç T. Ankara'daki Okul Çocuklarında Tip 1 Diabet Prevalansı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1996; 39: 465-472.
91. Büyükdevrim AS: Mauriac Sendromu. Büyükdevrim S (ed). Diabetes Mellitus İstanbul: İstanbul Üniversitesi Film Merkezi ve Matbaası 1989: 71-99.
92. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordan N: The Epidemiology of Diabet Onset İnsulin Dependent Diabetes Mellitus in Turkish Children: A Retrospektive Analysis of 477 Cases. Turk J Pediatr 1994; 36: 191-195.
93. Özkan B, Tan H, Orbak Z, Döneray H. İnsuline Bağımlı Diabetes Mellitus'lu Olguların Epidemiyolojik Özellikleri (1990-1999). Atatürk Üniversitesi Dergisi 1999. 31: 57-60.
94. Bodonsky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R: Evidence for an Environmental Effect in the Aetiology of IDDM in a Transmigratory Population. BMJ 1992; 304: 1020-1022.
95. Craighead JE: Current Views on the Etiology of Insulin Dependent Diabetes Mellitus. N Eng J Med 1978; 299: 1439-1444.
96. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B: Factors Influencing Height and Weight Development in Children with Diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. Diabetes Care 1997; 20: 281-285.
97. Holl RW, Grabert M, Heinze E, Sorgo W, Depatin KM: Age at Onset and Long term Metabolic Control Affect Height in Type 1 Diabetes Mellitus. Eur J Pediatr 1998; 157: 972-977.

98. Fluck CE, Kuhlmann BV, Mullis PE. Metabolic Control in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus Type 1 in Berne: A Cross-Sectional Study. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1999 Nov 6; 129(44): 1650-5.
99. Karjalainen J, Knip M, Mustonen A, Akerblom HK. 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): 129-133.
100. Darcan Ş, Ersoy B, Mavi E: İnsülin'e Bağımlı Diabetes Mellitus'lu Çocuklarda Tiroid Fonksiyonları. *Klinik Bilimler @ Doktor* 1997; 3: 398-402.
101. Karjalainen J, Knip M, Mustonen A, Akerblom HK. 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): 129-133.
102. Büyükdevrim S, Yılmaz M T, Satman İ, Dinççag N, Karsıdag K, Altuntas Y. Diyabetolojiye giriş, Laboratuar ve Klinik Tanı Kriterlerinin Standardizasyonu, 1996.
103. Arslanian S, Drash AL. Insulin dependent diabetes Mellitus in the child and adolescent. *Curr Ther Endocrinol Metab.* 1994; 5: 380-384.
104. Özalp İ, Tuncer M, Diabetes Mellitus. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1997; 18: 1-48.
105. Teziç T. Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve adolesan çağı diyabet grubu. Çocukluk ve adolesan çağı diyabeti tip I diyabeti mellitus, 1997: 1-89.
106. Bleich D, Polak M, Chen S, Swiderek KM, Marchal CL. Sear from children with type 1 diabetes mellitus react against a new group of antigens composed of lysophospholipids. *Horm Res*, 1999; 52: 86-94.
107. Telmke K, Otten A, Williams W. Islet cell antibodies in children with mumps infection. *Lancet*, 1980; 2: 211-215.
108. Dahlquist G. Etiological aspect of insulin dependent diabetes mellitus. *An. Epidemiological prospective*, 1993; 15: 61-65.
109. Kostraba JN. What can epidemiology tell USA about the role of infant diet in the etiology of IDDM. *Diabetes care*, 1994; 7: 87-93.
110. Paronen J, Vaarala O, Savilahti E, Saukkonen T and Akerblom HK. Soluble adhesion molecules and oral antigen feeding in infants. *Pediatric Research*, 1996; 40: 276-279.
111. 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.

112. Güler Ö, Teker Z. Tıp-I diyabetli hastalarda ve diyabetik olmayan kardeşlerinde serum leptin düzeyinin kan glukozu, HbA1c, C-peptid ve diğer parametrelerle ilişkisi. Ç.Ü.T.F. Uzmanlık tezi, Adana, 2001.
113. Dahlquist G. The etiology of the type 1 diabetes. An. Epidemiological perspective. *Acta Pediatr* suppl, 1998; 425: 5-10.
114. Moordian AD, Morley JE. Micronutrient status in diabetes mellitus *Am. J. Clin Nutr*, 1987; 45: 887-995.
115. Menon RK, Sperling MA. Child Diabetes. *Med. Clin. North Am*, 1988; 15: 65-70.
116. Borg H, Marcus C, Sjoblad S, Frenlund P and Sunkvist G. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. *Acta Pediatr*, 2000; 89: 46-51.
117. Colman PG, Steele C, Couper JJ, Bresford SJ, Powel T, Kewming K, Polard A, Gellert S, Tait B, Honeyman M, Harrison LC. Islet autoimmunity in infants with a type 1 diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody. *Diabetologia*, 2000; 43: 203-209.
118. Karjalainen JK. Islet cell antibody as predictive markers for IDDM in children with high background incidence of disease. *Diabetes*, 1990;39: 1144-1150.
119. Uusitupa MIJ, Kumpulainen JT, Voutilainen E, Hersio K, Sarlaund H, Pyorola KP. Etiological aspect of tip I diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1983; 38: 404-410.
120. Palmer JP, Mc Cullah DK. Prediction and prevention of IDDM. *Diabetes*, 1991; 40: 943-947.
121. Castano L, Ziegler A, Ziegler R, Shoelsen S, Eisenbarth GS. Characterization of insulin autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes. *Diabetes*, 1993; 42: 1202-1209.
122. Daw K, Powers AC. Two distinct glutamic asid decarboxylase autoantibody specificities in IDDM target different episode. *Diabetes*, 1995; 44: 216-220.
123. Ujihara N, DawK, Gianani R, Boel E, Yu L, Powers AC. Identificatons of glutamic acid decarboxylase autoantibody heterogeneity and epitope regions in type 1 diabetes. *Diabetes*, 1994; 43: 975- 986.
124. Özalp İ, Tuncer M, Diabetes Mellitus. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1997; 18: 1-48.
125. Bilginturan N. Tip I diyabet Etyopatogenezi. III. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana-Türkiye, 1998; 24-32.
126. Warram JH, Rich SS, Krolevski AS. *Epidemiology and Genetics of Diabetes Mellitus*. 13th Ed, Baltimore: 1994: 201-215.
127. Tun RYN, Peakman M, Alviggi L, Lo SS, Shattock M, Pyke DA, Jhonson C, Hearton D,Botazzo GF, Vergani D, Leslie D. Importance of persistent cellular and

- humoral immune changes before diabetes develops: prospective study of identical twins. *BMJ* 1994; 308:1063-1068.
128. Usitupa MIJ, Kumpulainen JT, Voutilainen E, Hersio K, Sarlaund H, Pyorola KP. Etiological aspect of type I diabetes. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 404-410.
 129. Higgins PT, Garlick RL, Bunn HF: Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells; role of glucose permeability. *Diabetes*, 1982; 31: 743-748.
 130. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the developmental progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993; 329: 977-986.
 131. Monnier VM, Vess W, Frank KE, et al. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med*, 1986;314:403-408.
 132. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, et al. Advanced glycation end product interacting with their endothelial receptor induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in cultured human endothelial cells and mice: a potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest*, 1995; 96: 1395-1403.
 133. Sima AF, Bril X, Nathaniel V, et al. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbitol. *N Engl J Med*, 1988; 319: 548-555.
 134. Anderson S, Brenner B: Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: Hemodynamic considerations. *Diabetes*, 1988; 4: 163-177.
 135. Alemzadeh R, Wyatt DT in Diabetes Mellitus in Children. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics Saunders, Elsevier Science, 2000; 583:1947-1968.
 136. Sperling MA. Diabetes Mellitus in Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Sperling MA (ed). Saunders. Elsevier Science, Philadelphia, 2002;323-366.
 137. Dayan CM, Daniels GH. Chronic Autoimmune Thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335: 99-107.
 138. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Jacobsen BB, Hegedüs L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999;140(6):512-518.
 139. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002;25: 1346-1350.
 140. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S. *Pediatric Endocrinology*. 1. Baskı. Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003: 442.

141. Polak M, Souchon PF, Benali K, Tubiana-Rufi N, Czernichow P. Type 1 diabetic children have abnormal lipid profiles during pubertal years. *Pediatr Diabetes* 2000;1(2):74-81.
142. Roldan MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12(1):27-31.
143. Franzese A, Buono P, Mascolo M, Leo AL, Valerio G. Thyroid autoimmunity starting during the course of type 1 diabetes denotes a subgroup of children with more severe diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(8):1201-1202.
144. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19: 70-73.
145. McKenna MJ, Herskowitz R, Wolfsdorf JL, Joslin. Screening for thyroid disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1990;13(7):801-803.
146. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, Akerblom HK, Knip M. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5):1534-1539.
147. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, Rooman RP, Du Caju MV, Van Campenhout CM, Weyler JJ, Winnock F, Van Autreve J, Gorus FK; Belgian Diabetes Registry Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001;126(2):236-241.
148. Petitti DB, Imperatore G, Palla SL, Daniels SR, Dolan LM, Kershner AK, Marcovina S, Pettitt DJ, Pihoker C; Search for Diabetes in Youth Study Group Serum lipids and glucose control: the Search for Diabetes in Youth study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(2):159-165.
149. Laura Gomez RE, Morales- Perez FM, Arroyo- Diez FJ, Barquero-Romero J. Incidence of type 1 diabetes in children in Caceres, Spain, during 1988 – 1999. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69 (2):169 – 74 80 81.
150. Samuelson U, Stenhammar L. Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south – east region of Sweden. *Diabetes Res Clin Practice* 68 2005: 49 – 55.
151. Wasmuth HE, H4ess G, Viergutz C, Henrichs HR, Martin S, Kolb H. Non specific viral infections as possible synchronising events of the manifestations of type diabetes. *Diabetes Metab Rews Rev.* 2000; 16 (3) : 177 – 8.
152. Roivainen M. Enteroviruses: New findings on the role of enteroviruses in type 1 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38 (5 – 6) : 721 – 5.

153. Cabrera – Rode E, Sarmiento L, Molina G, Perez C, Arranz C, Galvan JA, Prieto M, Barrios J, Palomera R. Fonseca M, Mas P, Diaz – Diaz O, Diaz – Horta O. Islet cell related antibodies and type 1 diabetes associated with echovirus 30 epidemic: a case report. *J Med Virol.* 2005; 76 (3) : 373 – 7.
154. Swensson J, Carstensen B, Mortensen HB, Borch – Johnsen K. Early childhood risk factors associated with type 1 diabetes – is gender important. *Eur J Epidemiol.* 2005 (5): 429-34.
155. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viscari H, Vesicari T, Ilonen J, Knip M, Hyoty H. A six- fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland *Ann Med.* 2005; 37 (1) : 67 – 72.
156. Hyoty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vahasalo P, Karjalainen J, Koskela P, Roivainen M, Leinikki P, Hovi T et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes* 1995; 44 (6) : 652-7.
157. Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ. Rudolph ‘s Pediatric’s textbook 21’st edition University of California 2002 24 – 10.
158. Burden AC, Hearnshaw JR, Swift PG Childhood diabetes mellitus: an increasing incidence. *Diabet Med.* 1989 May-Jun;6(4):334-6.
159. Cinek O, Sumnik Z, Vavrinec J. Childhood diabetes in the Chec republic: a steady increase in incidence. *Cas Lek Cesk.* 2005; 144 (4) : 266 – 71.
160. Taplin CE, Craig ME, Lloyd M, Crock P, Silink M, Howard NJ . The rising incidence of childhood type 1 diabetes in New South Wales, 1990 – 2002. *Med J Aust.* 2005; 183 (5) : 243 – 6.
161. Campbell – Stokes PL, Taylor BJ. Prospective incidence study of diabetes mellitus in New Zealand children aged 0 to 14 years. *Diabetologia* 2005; 48 (4) : 643 – 8.
162. Kida K, Mimura G, Ito T, Murakami K, Ashkenazi I, Laron Z. Incidence of type 1 diabetes mellitus in children aged 0 – 14 in Japan, 1986 – 1990. *Diabet Med.* 2000; 17 (1) : 59 – 63.
163. Van Wouve JP, Matiazzo GF, el Mokadem N, Reeser HM, Hirasing HA. The incidence and initial symptoms of diabetes mellitus type 1 in 0 – 14 year olds in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004 11; 148 (37) : 1824 – 9.
164. Jasinski D, Pilecki O, Robak – Kontna K, Zbikowska – Bojko M. Analysis of type 1 diabetes mellitus symptoms at admission to hospital. *Endokrynol Diabetol* 2003; 9 (2): 83-7.
165. Cepedano Dans A, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Incidence and clinical manifestations at onset of type 1 diabetes mellitus in Galicia. *Ann Pediatr* 2005; 62 (2) : 123 – 7.

166. Pocecco M, Nassimbeni G Distribution of new cases of IDDM by age, sex, seasonality, and clinical characteristics at onset in youngsters from the Friuli Venezia region. *Pediatr Med Chir.* 1993; 15 (5): 489 – 92.
167. Günöz H, Oraltay İşgüven P and National working group for child and adolescent diabetics *Diabetes, Nutrition and metabolism* 1999. 12 (3) 23 81-82.
168. PA Mc Kinney on behalf of the EURODIAB Seasonality of Birth Group. Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European regions. *Diabetologia* 2001 -44 – Suppl 3: B 67 – B 74.
169. Cadario F, Vercelotti A, Trada M, Zaffaroni M, Rapa A,Iafusco D et al. Younger age at diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children of immigrated families born in Italy. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27 (10) 913 – 8.
170. Karvonen M, Tuomilehto J, Virtala E, Pitkaniemi J, Reunanen A, Tuomilehto – wolf E, Akerblom HK. Seasonality in the clinical onset insulin – dependent diabetes mellitus in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Am J Epidemiol.* 1996 15; 143 (2) : 167 – 76.
171. Laura Gomez RE, Morales- Perez FM, Arroyo- Diez FJ, Barquero-Romero J. Incidence of type 1 diabetes in children in Caceres, Spain, during 1988 – 1999. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69 (2) :169 – 74;80-81.
172. Moalem S, Storey KB, Percy ME, Peros MC, Perl DP. The sweet thing about type 1 diabetes: a cryoprotective evolutionary adaptation. *Med Hypotheses* 2005; 65 (1) : 8 – 16.
173. Tubiana – Rufi N. Diagnosis of diabetes mellitus in children. *Rev Pra.* 1996 1; 46 (5) : 552 – 5.
174. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2005; 6: 75 – 78.
175. Lo FS, Yang MH, Chang LY, Ou YC, Van YH . Clinical features of type 1 diabetic children at initial diagnosis. *Acta pediatr Taiwan* 2004; 45 (4): 218 – 23.
176. Levy – Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB Study. *Diabetologia.* 2001; 44 Suppl 3: B75 – 80.
177. Habib HS. Frequency and clinical characteristics of ketoacidosis at onset of childhood type 1 diabetes in Northwest Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2005; 26 (12): 1936 – 9.
178. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of IDDM is related to poor residual beta cell function. *Dis Child* 1996; 75: 410 – 415.
179. Maniatis AK, Goehrig SH, Gao D, Rewers A,Walravens P, Klingensmith GJ. Increased incidence and severity of diabetic ketoacidosis among uninsured

- children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005; 6 (2) : 79 – 83.
180. Viorel Serban, Stuart Brink, Bogdan Timar, Alexandra Sima, Mihaela Vlad. An increased incidence of type 1 diabetes mellitus in Romanian children aged 0 to 17 years. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. Volume 28, Issue 3-4, Pages 293–298 January 2015.
 181. Magdy Abd El-Monem El-Ziny, Nanees Abdel-Badie Salem, Amany Kamal El-Hawary, Nehad Mohamed Chalaby and Ashraf Abd-Elmoneim Elsharkawy. Epidemiology of childhood type 1 diabetes mellitus in Nile Delta, northern Egypt-retrospective study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014 Mar; 6(1): 9–15.
 182. Lu CL¹, Shen HN, Chen HF, Li CY. Epidemiology of childhood type 1 diabetes mellitus Taiwan, 2003 to 2008. *Diabet Med*. 2014 Jun;31(6):666-73. doi: 10.1111/dme.12407. Epub 2014 Mar 5.
 183. Choleau C, Maitre J, Filipovic Pierucci A, Elie C, Barat P, Bertrand AM, de Kerdanet M, Letallec C, Levy-Marchal C, Nicolino M, Tubiana-Rufi N, Cahané M, Robert JJ; AJD Study Group. Ketoasidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents. *Diabetes Metab*. 2014 Apr;40(2):137-42. doi: 10.1016/j.diabet.2013.
 184. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Fröhlich-Reiterer E, Waldhoer T; Diabetic Ketoasidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989-2011. *J Pediatr*. 2013 Nov;163(5):1484-8.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.033.
 185. Samardzić M, Terzić N, Popović M. Diabetic Ketoasidosis in children with newly detected type 1 diabetes in Montenegro from 1999 to 2008. *Med Pregl*. 2012 Nov-Dec;65(11-12):503-6.
 186. Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *J Paediatr Child Health*. 2010 Apr;46(4):171-5. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01657.
 187. Eui Seok Jung, MD, Dong Kyun Han, MD, Eun Mi Yang, MD, Min Sun Kim, MD, Dae-Yeol Lee, MD and Chan Jong Kim, MD. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Jun;19(2):76-9. doi: 10.6065/apem.2014.
 188. Demir F, Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R, Baş F, Neyzi O. Epidemiologic Features of Type 1 Diabetic Patients between 0 and 18 Years of Age in İstanbul City. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 Mar 5;7(1):49-56. doi: 10.4274/jcrpe.1694.
 189. Zubkiewicz-Kucharska A, Noczyńska A. Epidemiology of type 1 diabetes in Lower Silesia in the years 2000-2005. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2010;16(1):45-9.

190. Jefferies C, Cutfield SW, Derraik JG, Bhagvandas J, Albert BB, Hofman PL, Gunn AJ, Cutfield WS. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Sci Rep*. 2015 May 19;5: 10358. doi: 10.1038/srep10358.
191. Ješić MD, Ješić MM, Stanisavljević D, Zdravković V, Bojić V, Vranješ M, Trifunović D, Necić S, Sajić S. Ketoacidosis at presentation of type 1 diabetes mellitus in children: a retrospective 20-year experience from a tertiary care hospital in Serbia. *Eur J Pediatr*. 2013 Dec;172(12):1581-5. doi:10.1007/s00431-013-2083-7.
192. Stipancic G, Sepec MP, Sabolic LL, Radica A, Skrabic V, Severinski S, Tiljak MK. Clinical characteristics at presentation of type 1 diabetes mellitus in children younger than 15 years in Croatia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24(9-10):665-70.
193. Oyarzabal Irigoyen M, García Cuartero B, Barrio Castellanos R, Torres Lacruz M, Gómez Gila AL, González Casado I, Hermoso López F, Luzuriaga Tomás C, Rica Etxebarrial I, López García MJ, Rodríguez Rigual M. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012 Mar; 9(3):669-71.
194. Razavi Z. Frequency of ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetic children. *Oman Med J*. 2010 Apr;25(2):114-7. doi: 10.5001/omj.2010.31.
195. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006; 95: 194-198.
196. Neyzi O, Furman A, Bundak R et al. Growth references for Turkish children aged 6-18 years. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1635-1641.