



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ÜMRANİYE SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
GLİSEMİK KONTROL VE KARACİĞER YAĞLANMASI
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Firdevs Aydın

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Heves Kırmızıbekmez

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2017



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ÜMRANIYE SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
GLİSEMİK KONTROL VE KARACİĞER YAĞLANMASI
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Firdevs Aydın

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Heves Kırmızıbekmez

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana içtenlikle zaman ve emek harcamış olan ve desteklerini her zaman arkamda hissedeceğim sevgili hocalarım Prof. Dr. İsmail İŞLEK ve Doç. Dr. Betül SÖZERİ'ye, eğitim sürecime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm hocalarıma, başasistanlar, yan dal uzmanları ve tüm uzmanlara,

Bilgisi, tecrübesi, olaylara bakış açısıyla her seferinde kendisiyle çalışmaktan heyecan ve mutluluk duyduğum, öneri ve tavsiyelerine her zaman ihtiyaç duyduğum, bu çalışmanın meydana gelmesinde engin tecrübeleri ve bilgisiyle bana yol gösteren, yönlendiren ve her aşamasında destek olan çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Heves KIRMIZIBEKMEZ'e,

Tez hazırlamamda katkısı olan Ümraniye EAH çocuk radyologlarına,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, hastanemiz personel ve memurlarına,

Çalışmalarımın tümünde her türlü desteği ve sevgilerini esirgemeyen eşim Davut AYDIN, bize elinden geldiğince yardımcı olmaya çalışan kayınvalidem Neriman AYDIN, sevimlilikleri ile mutluluğumuza mutluluk katan ve bana şevk veren oğlum Fatih AYDIN' a, bugüne gelmemde büyük katkı ve emekleri olan ve benden her daim dualarını esirgemeyen sevgili aileme ve yazım aşamasında teknik desteğini esirgemeyen kardeşim Cüneyt YILMAZTÜRK'e

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar	iv
ŞEKİLLER	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİABETES MELLİTUS	2
2.1.1. Giriş ve Sınıflama	2
2.2. TİP 1 DİABETES MELLİTUS	2
2.2.1. Epidemiyoloji	4
2.2.2. Etiyoloji	5
2.2.3. Patofizyoloji	7
2.2.4. Klinik Bulgular	7
2.2.5. Tanı	8
2.2.6. Tip 1 Diabetes Mellitus Komplikasyonları	9
2.2.6.1. Tip 1 Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları	10
2.2.6.2. Tip 1 Diabetes Mellitusun Subakut Komplikasyonları	11
2.2.6.3. Tip 1 Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları	12
2.3. KARACİĞER BOZUKLUKLARI	15
2.3.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Ve Nonalkolik Steatohepatit	15
2.3.2. Glikojenik Hepatopatit	16
2.3.3. Hepatik Steatoz İndeksi	17
HASTALAR VE YÖNTEM	18
BULGULAR	22
TARTIŞMA	42
SONUÇLAR	48
KAYNAKLAR	50
EKLER	56
ETİK KURUL	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

ADA:	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
ACE:	Anjiotensin Converting Enzim (ACE)
BMI:	Body Mass Index (Vücut kitle indeksi)
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
DM:	Diabetes Mellitus
GAD:	Glutamik Asit Dekarboksilaz
HbA1c:	Hemoglobin A1c
HDL:	High Density Lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)
HLA:	Human Leucosite Antiigen (İnsan lökosit antijeni)
HSI:	Hepatik Steatoz İndeksi
IAA:	İnsuline Autoantibodies (İnsülin otoantikorları)
ICAs:	Islet Cell Antibodies (Adacık hücresi sitoplazmik otoantikorları)
LDL:	Low Density Lipoprotein (Plazma düşük dansiteli lipoprotein)
MHC:	Majör Histocompatibility Complex (Temel doku uyum kompleksi)
NASH:	Nonalkolik Steatohepatiti
NAYKH:	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NGSP:	National Glycohemoglobin Standardization Program
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
QTc:	QT aralığı
SDS:	Standard Deviation Score
T1DM:	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM:	Tip 2 Diabetes Mellitus
T4:	Tiroksin
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
VLDL:	Very Low Density Lipoprotein (Çok düşük dansiteli lipoprotein)

TABLÖLAR

Tablo 1. Diyabetin etiyolojik sınıflandırılması (ISPAD 2014)

Tablo 2. Diyabet tanı ölçütleri

Tablo 3. Diabetes Mellitus'un komplikasyonları

Tablo 4. Çalışma grubunda karaciğer yağlanması dağılımı

Tablo 5. Diyabet tanı yaşı grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanmasının dağılımı

Tablo 6. Tanıda puberte grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanmasının dağılımı

Tablo 7. Çalışmaya alındığındaki yaş grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanmasının dağılımı

Tablo 8. Çalışmaya alındığındaki puberte grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanmasının dağılımı

Tablo 9. Diyabet süre grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanmasının dağılımı

Tablo 10. Glisemik kontrol grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanmasının dağılımı

Tablo 11. Karaciğer yağlanması olan ve olmayan hastaların metabolik parametreler açısından karşılaştırılması

Tablo 12. Ultrasonda hepatosteatoz görülen 17 hastanın genel özellikleri

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hastaların diyabet süresine göre dağılımı

Şekil 2. Hastaların glisemik kontrole göre dağılımı



Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Glisemik Kontrol ve Karaciğer Yağlanması İlişkisinin Değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Çocukluk çağında sıklığı hızla artan diyabet ve karaciğer bozuklukları önemli sorun haline gelmiştir. Literatürde tip 1 diyabet ve karaciğer bozuklukları ilişkisinin incelendiği çalışmalar son derece yetersizdir. Bu çalışmada tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda karaciğer yağlanması birlikteliğinin incelenmesi ve literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 8-18 yaş arası tip 1 diyabet tanısı ile izlenmekte olan 110 (52 erkek 58 kız) hasta incelenmiştir. Hastaların kan lipid profili, karaciğer enzimleri ve hepatobiliyer ultrasonografi bulgularının karaciğer yağlanması açısından incelenmesi planlanmıştır. Karaciğer yağlanması saptanan hastalar ayırıcı tanı açısından Çocuk Gastroenteroloji tarafından değerlendirilmiş ve diğer nedenler dışlanmıştır. Hepatosteatoz ile diyabet tanı yaşı, tanıda puberte durumu, hepatosteatozun saptandığı yaş ve puberte evresi, diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma grubunda 110 hastadan 14'ünde evre-1, 3'ünde evre-2 olmak üzere 17 hastada (%15.5) hepatosteatoz saptandı. Hastaların ALT ve AST düzeyleri normal olup USG bulguları ile korelasyon göstermiyordu. USG ile hepatosteatoz ve glikojen depolanması ayırımı yapılamadığından invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabilen hepatik steatoz indekse göre çalışma grubumuzda ultrasonografik olarak hepatosteatoz saptanan 17 hastanın 5'inde karaciğer yağlanması %93 duyarlılıkla dışlanabilirken, 2'sinde %92 özgünlükle hepatosteatoz tanısı netleştirilebiliyordu. USG ile saptanan hepatosteatoz ister gerçek yağlanma olsun ister glikojen hepatopatisi olsun her şekilde tanı yaşı, puberte durumu, diyabet süresi değişkenlerinden bağımsız olarak “kötü glisemik kontrol” ile ilişkili olarak bulundu.

Sonuç: Tip 1 diyabetli hastalarda eşlik edebilecek olan komorbidite ve komplikasyonlar açısından yapılan taramalar kapsamında yalnız karaciğer enzimlerinin yeterli olmadığı, karaciğer bozukluklarının değerlendirilmesi açısından ultrasonografisinin de eklenmesinin anlamlı olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Yağlı karaciğer, Hiperglisemi, Tip 1 diyabet

Evaluation of the Relationship Between Glycemic Control and Hepatosteatosi

s in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes

ABSTRACT

Aim: Despite diabetes and liver disorders are dramatically increasing in childhood, studies on the relationship between type 1 diabetes and liver disorders in children are extremely inadequate. In this study, it was aimed to investigate the association of type 1 diabetes and hepatosteatosi

Patients and Methods: 110 (52 males and 58 females) patients with type 1 diabetes between the ages of 8 and 18 were examined. It was planned to examine the lipid profile, liver enzymes and hepatobiliary ultrasound findings of patients in terms of hepatosteatosi. Patients diagnosed with fatty liver were evaluated by Pediatric Gastroenterology for differential diagnosis and exclusion of other etiology. The relationships between hepatosteatosi and age at diagnosis, pubertal status at diagnosis, age and pubertal status at the present time, duration of diabetes and glycemic control were evaluated.

Results: In the study group of 110 patients hepatosteatosi was detected in 17 (15.5%), including stage-1 in 14 and stage-2 in 3. ALT and AST levels were normal and did not correlate with USG findings. According to hepatic steatosis index, which can be used as a noninvasive marker because hepatosteatosi and glycogen storage can not be distinguished by USG, fatty liver could be excluded with 93% sensitivity in 5 of 17 patients and clarified with 92% sensitivity in 2 of 17 patients. Hepatosteatosi detected by USG, whether it was true fat or glycogen hepatopathy, was found to be associated with "poor glycemic control" independently of age, puberty status and duration of diabetes.

Conclusion: It was convinced that routine screening for comorbidities and complications in type 1 diabetes should also include hepatobiliary ultrasonography, since only liver enzymes are inadequate for detecting hepatopathies in children with type 1 diabetes.

Keywords: Child, Fatty liver, Hyperglycemia, Type 1 diabetes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülin salgısının mutlak eksikliği veya biyolojik etkinliğinin azalmasına bağlı oluşan, başta karbonhidratlar olmak üzere protein ve yağ metabolizmasını da ilgilendiren bir metabolizma hastalığıdır. Diyabet hastalarındaki temel metabolik bozukluk, kan yoluyla taşınan şekerin insülin aracılığı ile hücre içine girişinde bozukluğa bağlı uygunsuz hiperglisemidir. İnsülinin üretildiği pankreas β -hücrelerinin otolog sitotoksik T hücre aracılı hasarı sonucu insülin eksikliği ile oluşan diyabet "Tip 1 DM" olarak tanımlanmıştır. Kas, yağ ve karaciğer hücrelerinde insülin direnci nedeniyle artan insülin ihtiyacının β -hücreleri tarafından karşılanmasında yetersizlik sonucu ise Tip 2 DM gelişmektedir. Tip 1 DM, tip 2 DM ve özel diyabet tipleri şeklindeki güncel sınıflamalar daha çok bu özellikler göz önüne alınarak yapılmaktadır (1,2).

Çocukluk çağıının en sık kronik hastalıklarından olan tip 1 diyabette uzun dönemde normal kan şekeri düzeyi sağlamanın zorluğu bilinmektedir. Glisemik kontrolü etkileyen faktörler çok çeşitli olup bireyler arasında farklılıklar göstermektedir. Kanda glukoz düzeyinin dengede tutulmasında karaciğerin rolü büyüktür. Glukozun fazlası karaciğer hücreleri tarafından tutulur, glikojene dönüştürülerek depolanır ve ihtiyaç durumunda tekrar dolaşıma verilir. Kan glukoz ve insülin düzeylerindeki sürekli dengesizlik durumunda artan glikojen depolanması veya karaciğere serbest yağ asitlerinin hücum etmesi sonucunda karaciğer dokusunda bozukluklar başlar. Sonuçta kötü glisemik kontrol ve karaciğer fonksiyon bozukluğu kısır döngüsü başlar.

Bu çalışmada Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Tip 1 DM tanısı ile izlenmekte olan 110 hastada; yaş, başvuru bulguları, büyüme ve puberte durumu, BMI, HbA1C, diyabet süresi, antikor düzeyleri, kan basıncı, bel çevresi, ALT, AST, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, karaciğer boyutları, hepatosteatoz derecesi ve günlük insülin dozu parametreleri arasındaki korelasyon durumu değerlendirilmiştir.

Çocuk ve adolesan diyabetlerde bu konuda çok az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmanın amacı, karaciğer yağlanması erken evrede tespiti ve tedavisi için yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve alınabilecek önlemlerin tartışılabilmesi için literatüre katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Giriş Ve Sınıflama

Diabetes mellitus başlıca biyokimyasal bulgusu hiperglisemi olan sık görülen kronik, metabolik bir sendromdur. Diyabetin başlıca formları; pankreatik β -hücre hasarına bağlı insülin sekresyon eksikliği (tip 1 DM veya T1DM) ve değişik derecelerde β -hücre yetersizliği ile birlikte iskelet, kas, karaciğer ve yağ dokusu düzeylerinde oluşan insülin direncinin sonucu olarak meydana gelen (tip 2 DM veya T2DM) tiptir (1). Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) son etiyolojik sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir (3).

2.2. TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) çocukluk yaş grubunda sık görülen, pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile giden, insülin eksikliği ile sonuçlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Olguların büyük kısmı (%90) beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile giderken (Tip 1A), vakaların az bir kısmında (%10) beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği söz konusudur (Tip 1B) (4). Pankreatik β -hücresinin yıkım hızı oldukça değişkendir; bazı olgularda çok hızlı olabilirken, bazılarında uzun zamana yayılabilir. Pek çok vakada immun yanıt sonucu T1DM gelişip hiperglisemi belirginleşene kadar olan süreç uzun olup aylar ve yıllar sürebilir. Dolaşımdaki insülinin neredeyse tamamen yok olduğu, plazma glukagonunun arttığı ve pankreatik β -hücresinin tüm insülinojenik uyarılara cevapsız kaldığı katabolik bir hastalıktır. İnsülinin eksikliğinde, sadece insülinin üç hedef dokusuna (karaciğer, kas, yağ) besinlerin girişi aksamakla kalmaz, aynı zamanda sürekli bir şekilde bu dokulardan dolaşıma, glukoz, aminoasit ve yağ asidi girişi de olur. Ayrıca yağ asidi metabolizmasındaki değişiklikler ketonların üretimine ve birikmesine yol açar. Uygunsuz şekilde devam eden, bu tokluktaki açlık benzeri durum insülin replasmanı yapılmasıyla geriye çevrilebilir (2).

Tablo 1. Diyabetin etiyolojik sınıflandırılması (ISPAD 2014) (3)

I. Tip 1 diyabet
A. Otoimmün
B. İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet
A. Tipik
B. Atipik
III. Diyabetin diğer spesifik nedenleri
1.β hücre işlevinde bozukluğa neden olan genetik hastalıklar A. Neonatal diyabet veya MODY tipi diyabet B. Mitokondrial DNA mutasyonları C. Tiamine yanıt veren diyabet 2. İnsülinin etkisinde bozukluğa neden olan genetik hastalıklar A. Tip A insülin direnci B. Leprechaunism C. Rabson-Mendenhall sendromu D. Lipoatrofik diyabet 3.Endokrinopatiler Cushing sendromu, feokromositoma, hipertiroidizm, , BH fazlalığı, glukagonoma vb. 4.İlaçlar ve kimyasal ajanlara bağlı diyabet Glukokortikoidler, diazoksit, β adrenajik agonistler, mTOR inh., L-asparaginaz, α-INF, pentamidin, tiyazidler vb. 5.Ekzokrin pankreas hastalıkları Kistik fibrozis, hemokromatozis, pankreatit, pankreatektomi travma, neoplazi vb. 6.İmmün aracılı diyabetin nadir tipleri A. “Stiff-man” sendromu B. Antiinsülin reseptör antikorları C. Poliendokrin otoimmün eksiklikler APS I ve II D. IPEX 7.Enfeksiyonlar Konjenital rubella, sitomegalovirus, enterovirüsler vb. 8.İnsülin direnci veya eksikliği ile seyreden genetik sendromlar Down, Turner, Klinefelter, Prader Willi, Wolfram, Bardet-Biedle, Laurence-Moon vb
IV. Gestasyonel diyabet

2.2.1. Epidemiyoloji

Tip 1 DM dünya çapındaki tüm diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturur. T2DM gençlerde sıklığı artsa da, T1DM halen çocuk ve adolesanlarda görülen en sık diyabet şeklidir. Amerika'da 19 yaş ve altı yeni tanı almış diyabetik hastaların 2/3'ünü T1DM vakaları oluşturur (5). Dünya çapında 20 yaş altı gençlerde tüm diyabet vakalarının %85 veya daha fazlasını T1DM oluşturur (6).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar T1DM görülme insidansı ve prevalansında son yıllarda belirgin değişiklikler olduğunu göstermektedir. Çocukluk çağı T1DM insidansı son yıllarda dünya çapında giderek artmaktadır. Yıllık artış oranı Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya'da %2-5'tir. Bu artış özellikle 5 yaş altı küçük çocuklarda daha belirgindir. On yedi Avrupa ülkesinden elde edilen verileri değerlendiren bir raporda T1DM'nin yıllık artış oranı 0-4 yaş için %5,4, 5-9 yaş için %4,3, 10-14 yaş için %2,9 olarak bildirilmektedir. Benzer şekilde 1989-2003 yılları arasındaki 15 yıllık süreçte toplam T1DM artış oranı 0-4 yaş için %5,4, 5-9 yaş için %4,3, 10-14 yaş için %2,9 olarak bildirilmektedir. Artış bu hızda devam ederse Avrupa'da bazı bölgelerde 5 yaş altı yeni tanı T1DM vakalarının sayısı 2005-2020 yılları arasında ikiye katlanacağı ve 15 yaş altı DM prevalansının %70 artacağı öngörülmektedir (7). Yıllar içinde görülen insidanstaki bu artış bu kadar kısa sürede genetik değişiklik olmayacağı için araştırmacılar tarafından çevresel faktörlere ve gen-çevresel etkileşimdeki farklılıklara bağlanmaktadır (8).

a. Coğrafi farklılıklar: Çocukluk çağı T1DM prevalansında tüm dünyaya baktığımız zaman bölgesel farklılıklar görülmektedir. Genel olarak insidans ekvatordan uzaklaştıkça artmaktadır (9). Düşük insidansın olduğu bir bölgeden yüksek insidansın olduğu bir bölgeye taşınıldığında da T1DM geliştirme riski artmaktadır. Bu da çevresel faktörlerin T1DM etiolojisinde önemli rolü olduğunu desteklemektedir (8).

b. Yaş: Çocukluk çağında T1DM'nin görülme yaşı iki tepeli dağılım gösterir. İlk zirve 4-6 yaş arasında iken, ikinci zirve 10-14 yaş arasında erken puberte dönemindedir. İlk zirve okula başlama ile enfeksiyonlara maruz kalmada artışa bağlanırken, ikinci zirve pubertede artmış cinsiyet steroidleri, büyüme hormonu ve psikolojik strese bağlanmaktadır. Ülkemizde 1969-1991 yılları arasında yapılan 477

olguyu geriye dönük olarak değerlendiren bir epidemiyoloji çalışmasında T1DM tanı yaşının 12 ve 14 yaşları arasında zirve yaptığı görülmüştür (10).

c. **Cinsiyet:** Çoğu otoimmün hastalıklar kızlarda daha sık görülse de çocukluk çağında T1DM kız ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir. T1DM insidansının fazla olduğu bazı Avrupa ülkelerinde erkeklerde T1DM daha sık görülse de, T1DM insidansının düşük olduğu Avrupa kökenli olmayan toplumlarda T1DM kızlarda daha sık olarak görülmektedir (10,11).

d. **Mevsimsel farklılıklar:** Yeni vakaların ortaya çıkmasında mevsimsel farklılıkların da rol oynadığı tanımlanmıştır. Özellikle kış aylarında T1DM insidansı pik yapmaktadır (12).

2.2.2. Etiyoloji

Tip 1A DM Langerhans adacıklarında bulunan insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu gelişir. Bu süreç genetik olarak hassas bireylerde bir veya daha fazla çevresel ajanın tetiklemesi ile oluşur ve aylarca, yıllarca asemptomatik seyreder. Tip 1B DM’de ise otoimmün olmayan adacık hücre yıkımı söz konusudur (8).

a. **Genetik:** Tip 1 diyabetli bir bireyin aile üyelerinde yaşam boyu T1DM gelişme riski artmıştır. Annelerinde T1DM varsa risk %3 iken, babalarında varsa risk %6’dır. Etkilenen bireyin kardeşlerindeki risk, kardeşin paylaştığı insan lökosit antijeni (HLA) haplotipi sayısı ile ilişkilidir. Eğer bir haplotip aynı ise risk %6 iken, iki haplotip aynı ise risk %12-25’e yükselir. Tek yumurta ikizlerinde, konkordans (uygunluk) oranı %25-50’lere yükselir. Her ne kadar bu veriler, T1DM riskinde genetiğin katkısının güçlü olduğunu gösterse de; genetik, tip 2 diyabette daha büyük role sahiptir. Çevresel etkenler de T1DM riskinde önemli role sahiptir (2).

Ailesel birliktelik gözlenen T1DM hastalarının en az yarısında, neden olarak 6. kromozomun kısa kolundaki majör histokompatibilite (MHC)’de yer alan genler suçlanmaktadır. MHC gen lokusu, immün yanıt regülasyonunda ve fonksiyonunda görev alan bir dizi yakın sıralanmış genleri içerir. Her ne kadar MHC lokusundaki birkaç gen, T1DM gelişim riski ile ilişkilirse de; bunlardan en önemlileri, HLA Class II molekülleri DQ ve DR’yi kodlayan genlerdir (4).

b. **Otoimmünite:** Pankreasın adacık hücrelerine otoimmün saldırı, β -hücrelerinin ilerleyici yıkımına ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olur. Klinik

diyabetin başladığı dönemde adacık hücrelerinin %80-90'ının yıkıma uğradığı düşünülmektedir. DR3/DR4 haplotipi olan küçük diyabetik çocuklarda hiperglisemi başladıktan sonra ilk 3 yıl içinde β -hücre yıkımı tamamlanırken, büyük çocuklarda bu süre 10 yıla kadar uzayabilir. Hipergliseminin başlangıcında β -hücre fonksiyon bozukluğu hem beta hücre yıkımına hem de sitokin aracılı insülin sekresyonunun inhibisyonuna bağlıdır (8).

Adacık hücre otoimmünesinin yaşamın çok erken döneminde ortaya çıktığı, hatta doğumdan önce geliştiği düşünülmektedir. Adacık hücre otoimmünesi başladıktan sonra adacık hücrelerindeki yıkım süreci değişken olup bazı vakalarda hızla klinik diyabete ilerlerken bazılarında yavaş ilerler. Bu ilerlemede otoantikorların varlığı önemli yer tutar. Tek bir otoantikor varlığında klinik diyabete yavaş ilerleme görülürken, çok sayıda antijene karşı gelişmiş ototantikor varlığında hızlı ilerleyiş söz konusudur (8).

Tip 1 DM hastalarda otoimmün süreç dört fazda gerçekleşmektedir; 1-çevresel faktörlere maruziyet, 2- T hücrelerinin uyarılması, 3- T hücrelerinin farklılaşması, 4- beta hücrelerinin haraplanması (13).

Tip 1 DM komplikasyonu nedeni ile ex olan hastaların yapılan otopsilerinde ve hayvan çalışmalarında pankreasın beta hücrelerinde insülitis bulgusunu destekleyen lenfositik infiltrasyon bulguları saptanmıştır (14,15). Diyabet gelişiminde ilk tanımlanan antikor adacık hücre antikorları (ICAs=Islet Cell Antibodies) olup, daha sonra yapılan araştırmalarda insülin (IAA=insuline autoantibodies), glutamik asit dekarboksilaz (GAD65A) ve transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) antikorları da tanımlanmıştır (16,17). Radyoimmunoassay yöntemlerle kolaylıkla tanımlanabilen bu antikorların immün kaynaklı tip 1 DM tanısında önemli rolü olduğu saptanmıştır. Bu antikorlardan bir veya birkaçının diyabetin klinik bulguları başlamadan yıllar önce pozitifleştiği öne sürülmektedir (16-18).

c. Çevresel faktörlerin rolü: Genetik olarak yatkın bireylerde bazı çevresel faktörler immün cevabı tetikleyerek insülin üreten pankreatik beta hücrelerinin yıkımına yol açabilir. Günümüzde birçok çevresel faktörün T1DM riskini artırdığı bilinmektedir. Bu faktörler arasında viral enfeksiyonlar, kimyasal maddeler, bağışıklama, gıdalar, erken yaşta inek sütüne başlanması, D vitamini eksikliği, anne yaşı, preeklampsi öyküsü, yenidoğan sarılığı gibi perinatal faktörler yer alır. Tip 1A

DM'nin insidansındaki hızlı artış çevresel faktörlerin diyabet etiyolojisinde rol oynadığının en önemli göstergesidir. İnsidanstaki bu artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte etiyolojide hijyen hipotezi suçlanmıştır. Hijyen hipotezi; aşırı korunarak, en iyi hijyen koşullarında yetiştirilen bireylerin immün ilişkili hastalıkları geliştirme riskinin fazla olduğunu savunur. Çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar ve bakteriyel antijenlere maruziyetin erken çocukluk döneminde doğal bağışıklanmaya yol açarak T1DM gibi immünite ilişkili hastalıkların azalmasına neden olduğu savunulmaktadır (19).

2.2.3. Patofizyoloji

İnsülinin en önemli görevi hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak ve enerji kaynaklarını hücrede depolamaktır. Sekresyonu, besinsel gıdaların alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşmektedir. Normal metabolik kontrolün sağlanması için açlık ve tokluk durumlarında insülinin normal bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir. Tip 1 diyabette hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki süregelen kayba bağlı olarak gelişen insüloopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glukozu enerji kaynağı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. İnsüloopeni gelişen olgularda karaciğerden glikojenolizis ve glikoneojenezis artarak açlık kan şekerlerin yükselmesine neden olmaktadır (20).

2.2.4. Klinik Bulgular

Diyabet geliştikçe, belirtilerin giderek artması β -hücre kitlesinde progresif azalmayı, insülinopeninin kötüleşmesini, hiperglisemi ve sonunda ketoasidoza gidişi yansıtır. Başlangıçta, insülin rezervi sadece kısıtlı olduğundan, hiperglisemi nadiren oluşur. Serum glukozu renal eşik değeri aştığında, aralıklı poliüri veya noktüri başlar. β -hücre kitlesi daha da azaldığında, kronik hiperglisemi genellikle kalıcı hale gelir ve nokturnal enürezis ve polidipsi daha belirgin hale gelir. Kız hastalarda kronik glikozüriye bağlı monilial vajinit gelişebilir. İdrar ile kalori kaybedilmesi (glukozüri) kompanseuar hiperfajiye neden olur. Eğer hiperfaji ile kaybedilen kaloriler telafi edilmezse vücut yağ kitlesinde azalma olur ve kliniğe kilo kaybı ve subkutan yağ depolarının azalması olarak yansır. 10 yaşında ortalama sağlıklı bir çocuk günlük 2.000 kalorinin yaklaşık %50'sini karbonhidrat olarak tüketir. Çocuk diyabetik oldukça, günlük sıvı kaybı 5 litre ve idrarla atılan glukoz miktarı 250 gram olabilir. Bu

kaybedilen karbonhidratın enerji olarak karşılığı 1.000 kalori ya da günlük alınan enerjinin %50'sidir. Çocukta kompensatuar olarak besin alımında artış olmasına rağmen, idrarla kaybedilen kalorilere bağlı olarak vücut açtır (1).

Küçük çocuklarda muhtemelen β -hücrelerinin otoimmün yıkımının daha ağır olması nedeniyle, hastalığın seyri çok daha hızlı olur (haftalar içinde). Bebeklerde, tartı kaybının çoğunu sıvı kaybı oluşturur, çok uzun süreli kalori kaybı gerçekleşmeden tanı alırlar ve tanı anında DKA insidansları daha yüksektir. Adolesanlarda, süreç genellikle daha uzundur (aylarca) ve tartı kaybının çoğu, uzun süren açlığa bağlı olarak yağ kaybına bağlıdır. Tanıdan hemen önce akut dehidratasyon da kilo kaybına katkıda bulunur. Herhangi bir çocukta, araya giren bir hastalık ya da travma durumlarında karşıt düzenleyici (stres) hormonlarının kısıtlı insülin salgılama kapasitesini aşması nedeniyle, semptomların ilerlemesi hızlanabilir (1).

2.2.5. Tanı

Diabetes mellitus tanısı; glukoz metabolizmasını ilgilendiren dört bozukluktan birinin gösterilmesi ile konur. Tablo 2'de diyabet ölçütleri verilmiştir. Şüphe götürmeyecek kadar yüksek hipergliseminin yokluğunda tanı ölçütleri takip eden günde aynı testleri tekrarlayarak doğrulanmalıdır. Fakat iki farklı test (örneğin açlık glukoz düzeyi ve HbA1c) diyabet tanısı ile uyumlu ise başka test yapmaya gerek yoktur. İki farklı test birbiri ile uyumlu değilse diyabet tanısı ile uyumlu olan test tanıyı doğrulamak için tekrarlanmalıdır (21).

Tablo 2. Diyabet tanı ölçütleri

1. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L) olması (Açlık süresi en az 8 saat olmalıdır)
2. Hipergliseminin klasik semptomları olan bireyde rasgele alınan venöz plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olması
3. 1,75 g/kg (maksimum 75 g) glukoz yüklenmesinden sonra 2. saatte ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olması anormal glukoz tolerans testi olarak tanımlanır. Çoğu çocuk semptomatik olduğu ve plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl olduğu için oral glukoz tolerans testi (OGTT) tip 1 diyabetin tanısında nadiren gereklidir.
4. Glikolize hemoglobin (HbA1c) $\geq 6,5$ olması (Test'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı'(NGSP) tarafından sertifikalanmış ve standardize edilmiş metodu kullanan bir laboratuvar da yapılmalıdır).

2.2.6. Tip 1 Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Tip 1 DM'de görülen komplikasyonların büyük bir bölümü, iyi bir izlem ile önlenabilen metabolik bozukluklardır. Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikasyonlardır. Mikrovasküler ve makrovasküler patolojiyle gelişen kronik komplikasyonlar, genellikle diyabetin başlangıcından 10- 20 yıl sonra ortaya çıkar. Diyabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikasyonların başlangıcı, çocukluk ve adolesan çağa kadar uzanmaktadır. Diyabetin komplikasyonlarının önlenbilmesi, etkili bir metabolik kontrol ile mümkün olabilmektedir. Diyabetin seyri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar, ortaya çıkış zamanları esas alınarak akut, subakut ve kronik komplikasyonlar olarak üç gruba ayrılabilir (Tablo 3) (17).

Tablo 3. Diabetes Mellitus'un komplikasyonları (17).

Akut	Subakut	Kronik
Diyabetik Ketoasidoz	Lipodistrofi	Makrovasküler
Hipoglisemi	Hiperlipidemi	Kardiyomyopati
İnsülin allerjisi	Büyüme geriliği	Serebrovasküler hastalık
	Puberte bozuklukları	Periferik damar hastalığı
	Osteopati, artropati	Mikrovasküler
	Emosyonel bozukluk	Retinopati
	Enfeksiyonlara eğilim	Nefropati
		Nöropati

2.2.6.1. Tip 1 Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları

a. Diyabetik ketoasidoz (DKA): Çok düşük insülin seviyelerine ulaşıldığında, ketoasitler birikir. Bu noktada, çocuk hızla kötüleşir. Ketoasitler, karın ağrısı, bulantı ve kusmalara neden olarak idrar ile kaybedilen sıvının oral olarak karşılanmasını engeller. Dehidratasyon ilerleyerek halsizlik veya ortostatik hipotansiyona neden olur, ancak poliüri devam eder. Herhangi hiperosmotik durumda olduğu gibi, dehidratasyon derecesi klinik olarak olduğundan daha az değerlendirilebilir, çünkü intravasküler hacim korunur. Ketoasidoz semptomları ağırlaştırır ve Kussmaul solunumu (derin, ağır, hızlı nefes alıp verme), nefeste meyvemsi koku (aseton), düzeltilmiş QT aralığının (QTc) uzaması, azalmış bilişsel fonksiyon ve komaya neden olur. Yeni başlangıçlı diyabeti olan çocukların yaklaşık %20-40'ı tanıdan önce DKA tablosuna girer. Yeni başlangıçlı DKA olan çocukların %20-40'ında ve insülin dozlarını atlayan veya araya giren hastalıklar sırasında insülin dozları yetersiz kaldığı bilinen diyabetli çocuklarda görülür (1).

b. Hipoglisemi: Hipoglisemi T1DM'nin çocukluk yaş grubundaki en sık komplikasyonudur. Kan şekerinin 70mg/dl'nin (3,9 mmol/L) altına düşmesi hipoglisemi olarak tanımlanır (22). Hafif hipoglisemide önce adrenerjik semptomlar (çarpıntı, terleme, titreme, acıkma ve halsizlik hissi) belirir. Glukoz düzeyi daha fazla düşerse (<50 mg/dl) nöroglukopenik semptomlar (irritabilite, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, görmede ve konuşmada bozulma) gelişir. Glukoz düzeyinin 30 mg/dl altına

düşmesi konvülsiyon ve komaya yol açabilir. Hipogliseminin nedenleri arasında öğün alınmasında gecikme, ağır egzersiz, fazla insülin alımı sayılabilir. Tedavi sebebe yöneliktir. Ağır hipoglisemide özellikle hastanın bilinci kapalı ise alınacak diğer önlemlerin yanında glukagon uygulanabilir (2).

c. İnsülin allerjisi: İnsülin enjeksiyonlarına karşı oluşan immunolojik bir reaksiyondur. Bunun nedenleri insülinlerin içinde bulunan yabancı maddeler, amino asit yapılarının farklı olması ve insülin içeriğindeki protamin, çinko gibi maddelerdir (2).

2.2.6.2. Tip 1 Diabetes Mellitusun Subakut Komplikasyonları

a. Lipodistrofi: İnsülin enjeksiyon sahalarında önce lipohipertrofi, daha sonra lipoatrofi şeklinde kendini gösteren, lokal immünolojik bir reaksiyondur. En sık sebebi insülin enjeksiyonlarının aynı alana yapılmasıdır. Lipodistrofiyi önlemenin yolu allerjen özellikli insülin kullanımından kaçınmanın yanı sıra insülini dönüşümlü olarak farklı bölgelere yapmaktır. Böylelikle estetik görünüm bozukluğu, insülin emilim farklılıkları ve bununla ilgili metabolik bozukluklar da önlenmiş olur (2).

b. Büyüme geriliği: T1DM hastası çocuk ve adolesanlarda insülinopeni sonucu gelişen intrasellüler enerji teminindeki yetersizliğin büyümeyi olumsuz etkilemesi beklenebilir. İnsülinin modern diyabet bakım ve tedavisine katılmasıyla, daha önceki dönemde görülen büyüme geriliği, hepatomegali, abdominal yağlanma ve gecikmiş puberte ile karakterize Mauriac sendromu gibi problemler artık eskisi kadar sık görülmemektedir. Ancak yine de T1DM'nin büyüme ve puberteyi hafif derecede olumsuz etkilediği gözlenmektedir. Bunun nedeninin insülinle büyüme hormonunun büyümede sinerjistik etkisinin yanında, büyüme hormonunun birçok basamakta etkisinin insüline bağımlı olması olduğu düşünülmektedir (2).

c. Pubertal gelişim ve menstrüasyon bozukluğu: Puberteden önce T1DM gelişen çocuklarda, metabolik kontrol sağlanabilirse puberteye giriş ve pubertal gelişim olumsuz etkilenmez. Ancak kızlarda puberte yaşına yakın bir dönemde T1DM gelişimi cinsel olgunlaşmayı nispeten engellemektedir. Bu durumun metabolik kontrolü kötü olan çocuklarda gonadotropinlerin salgılanmasındaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Puberteden sonra diyabet gelişen ve metabolik kontrolü iyi olmayan kızlarda ise sekonder amenore gelişebilmektedir (2).

d. Hiperlipidemi: Lipid metabolizma bozuklukları her tip diyabette sıklıkla karşılaşılan bir komplikasyondur. İnsülin eksikliği sonucu lipoliz ve plazmada serbest yağ asitleri artar. Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalması sonucu çok düşük dansiteli lipoprotein (very low density lipoprotein, VLDL) ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi güçleşir. Kötü metabolik kontrollü hastalarda plazma düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) düzeyi artmakta, yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein, HDL) düzeyi azalmaktadır. Lipid metabolizması bozukluklarının mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda rolü olabileceği düşünülmektedir (2).

e. Diğerleri: T1DM'de fizyolojik elastikiyetin kaybolmasına bağlı, kısıtlı eklem hareketleriyle karakterize diyabetik artropati gelişir. Emosyonel bozukluklar gibi, genelde kötü metabolik kontrollü hastalarda görülen problemler de olabilmektedir. Diyabetin erken dönemlerinde kemik mineral yoğunluğunda azalma görülebilmektedir.

2.2.6.3. Tip 1 Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

A. Makrovasküler komplikasyonlar:

a. Koroner arter hastalığı ve kardiyomiyopati: Diabetes mellitus hastalarında vasküler patoloji nedeniyle hızlı koroner ateroskleroz gelişir. DM hastalarında miyokard enfarktüsü aynı yaş grubundaki hastalardan 3-5 kat daha fazla gelişir ve Tip 2 DM'de başlıca ölüm nedenidir (2). Hiperlipidemi ve hipertansiyon kardiyak patolojiye katkıda bulunur. Bu nedenle Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği - Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; glisemik kontrolün yanı sıra LDL-kolesterol <100 mg/dl (primer kardiyovasküler olay geçiren diyabetlide <70 mg/dl), trigliserid <150 mg/dl, HDL kolesterol erkekte >40 mg/dl, kadında >50 mg/dl ve non-HDL-kolesterol <130 mg/dl (düşük riskli hastalarda), <100 mg/dl (yüksek riskli hastalarda) tutulmasını önermektedir (23). ISPAD'ın son kılavuzuna göre de diyabetli çocuk ve adolesanlarda LDL 100 mg/dl'nin üzeri yüksek kabul edilir. Diyet, metabolik kontrol ve egzersiz önerileri ile LDL'nin 130 mg/dl altına düşmesi sağlanamıyorsa 10 yaş üzerinde statin grubu ilaçlar ile tedavi önerilmektedir (24). Tip 1 DM'li çocukların sol ventrikül büyüklüğü ve atım hacmi hipertansiyon ve nefropatinin yokluğunda bile azalmıştır. Metabolik olarak tetiklenmiş kardiyomiyopati tablosu vardır (25).

b. Periferik vasküler hastalık: Ateroskleroz büyük arterlerde belirgin şekilde hızlanmıştır. Genellikle diffüzdür, kan akışının türbülans yaptığı aort bifürkasyonu veya büyük damarlar gibi alanlarda lokalize artışlar görülür. Periferik vasküler hastalığın klinik semptomları alt ekstremitelerde iskemi, impotans ve intestinal anjinalardır (2).

Ayak gangreni ve diyabetik ayak ülserleri DM hastalarında sıklıkla karşımıza çıkan ve organ kaybıyla sonuçlanabilen ciddi komplikasyonlardır. Periferik vasküler hastalığa ek olarak, hem ağrı hissi hem de inflamasyona nörojenik yanıt kaybı ile seyreden periferik nöropati bu komplikasyonların temelini oluşturur. Hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara gibi diğer risk faktörlerinin sıkı kontrolü ile ayak bakımı konusunda DM hastalarının eğitilmesi şarttır (17).

c. Serebrovasküler hastalık: Beyni besleyen damarların tıkanması veya kanaması ile ortaya çıkan, hasar gören beyin bölgesi ile ilgili belirtiler veren bir hastalık grubudur. Diyabet, hipertansiyondan sonra en önemli risk faktörüdür. Diyabetlilerde iskemik inme riskinin %1,8-3 oranında arttığı bildirilmiştir. İnmeyle bağlı kalıcı nörolojik kayıp insidansı diyabetli olmayanların iki katıdır (26).

B. Mikrovasküler komplikasyonlar:

a. Diyabetik nefropati: Diyabetik nefropatinin en erken bulgusu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri albümin atılımının 30-300 mg/gün (20-200 µg/dk) olduğu durumdur. Mikroalbuminüri iyi tedavi edilmezse aşikar proteinüriye (>300 mg/gün veya >200 µg/dk) ilerleyebilir. Mikroalbuminüri taraması erken dönemde tedavi ile aşikar proteinüri ve böbrek yetmezliğine ilerlemeyi önleme olanağı sağlayacak aşamada tanı konmasını sağlar. Nefropati aşikar proteinüriye neden olursa geri dönüşümsüz hasar gelişir ve son dönem böbrek yetmezliği riski vardır. Diyabetik nefropatinin prognozu son dönemlerde iyi glisemik kontrol, etkin antihipertansif tedavi, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanılması ile iyileşmiştir. Diyabet süresi uzadıkça ve glisemik kontrol yeterince iyi hale getirilmezse nefropati geliştirme riski artar. Yıllık tarama spot idrar örneğinde albümin/kreatin oranının ölçülmesi ile yapılır. Bu oran yüksek ise 12 veya 24 saatlik idrar örneği ile mikroalbuminüri doğrulanmalıdır. Mikroalbuminüri anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ile tedavi edilmelidir. ACE inhibitörleri mikroalbuminüriyi geri

çevirmede ve aşikar nefropatiye ilerlemeyi durdurmada etkilidir. Enalapril ve lisinopril sıklıkla tercih edilen ajanlardır (8).

b. **Diyabetik retinopati:** Diyabetik retinopati riski diyabet süresi uzadıkça ve glisemik kontrol bozuldukça artar. Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, genetik yatkınlık retinopati gelişimi için diğer risk faktörleridir. Mikroalbuminüri ile birlikte hipertansiyon varlığı retinopati gelişimini hızlandırır. Bir çalışmada persistan mikroalbuminürinin renkli görmenin bozulması ile ilişkili bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (27). Aşikar retinopati gelişmeden önce retinal mikrovasküler anatomi bozulur.

Çocuk ve adolesanlarda retinopati mevcutsa genellikle bu arka plan retinopatisi ve preproliferatif retinopatidir. Ortalama diyabet başlangıç yaşı 11 yaş olan çocukların katıldığı bir çalışmada ilk retinal değişiklikler ortalama 9 yıl sonra, klinik olarak belirgin retinopati 14 yıl sonra gelişmiştir (28).

Erken geri dönüşümlü retinal değişiklikleri saptamak için tarama gereklidir. Tarama ile lazer tedavisi için aday olan ileri hastalık da tanınabilir. Lazer tedavisi zamanında yapılırsa hastalığın ilerlemesi ve görme kaybı önlenabilir. Amerikan Diyabet Derneği 10 yaşından başlayarak 3-5 yıldır diyabeti olan çocuklarda yıllık göz muayenesini önermektedir (8). Tip 1 DM'de kontrolsüz hiperglisemi ile güçlü korelasyon gösteren başka bir komplikasyon da subkapsüler kataraktır (2).

c. **Diyabetik nöropati:** Semptomatik diyabetik nöropati çocuk ve adolesanlarda sık değildir. Nörolojik fonksiyonun subklinik bozulması pediatrik vakaların %68'inde bildirilmiştir. Çocuklarda hem otonom hem de periferik sinir sistemi etkilenebilir. Bozulmuş otonom fonksiyonlar kalp hızı değişkenliğinin, postural kan basıncı kontrolünün, karanlığa pupiller adaptasyonun bozulmasını içerir. Puberte diyabetik kardiyak otonomik disfonksiyonun gelişimi için kritik bir zamandır (29). Bozulmuş periferik sinir sistemi fonksiyonları sinir iletimi ve duyuusal algılamayı içerir. Periferik nöropatinin en erken kanıtı distal duyu kaybıdır. Bu distal simetrik sensorimotor polinöropati eldiven çorap dağılımı gösterir. Sinir iletim çalışmaları subklinik motor nöropatinin duyu nöropatisinden daha yüksek prevalansı olduğunu göstermektedir (30).

2.3. KARACİĞER BOZUKLUKLARI

2.3.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Ve Nonalkolik Steatohepatit

Alkol alımı olmadan hepatik steatoz ve karaciğer enzimlerinde anormallikler ile karakterizedir. Non-alkolik hepatosteatozda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır. Non-alkolik steatohepatit ise karaciğerde yağlanma ile birlikte hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve fibrozis gibi bulguların görüldüğü tablodur. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olan hastaların %5-10'u siroz, son dönem karaciğer hastalığı ve hepatoselüler kanser gibi daha ciddi karaciğer hastalıklarına ilerlemektedir. NAYKH'de kendiliğinden iyileşme de görülebilir fakat karaciğer hastalığına bağlı ölümler içinde 3. en sık ölüm nedenidir. NAYKH veya nonalkolik steatohepatiti (NASH) olan hastaların %80'inde abdominal obezite, hipertansiyon, insülin direnci/glukoz intoleransı ve hipertrigliseridemi gibi metabolik sendromun özellikleri görülür. Ateroskleroz riski bu kişilerde artmıştır (31). Karaciğer yağlanması sıklığı 4-12 yaş arasındaki okul çocuklarında ultrasonografi ile %2,6-22,5 arasında bulunmuştur (32). Çocukluk çağında genel popülasyonun %2,6 olarak bildirilen NAYKH sıklığı, obez çocuklarda %22,5 - %52,8 arasında bildirilmiştir. Tip 1 diyabet ile ilişkisi çok detaylı incelenmemiş olmakla birlikte yakın zamanda yapılmış bir çalışmada ultrasonografi ile saptanan karaciğer yağlanması tip 1 diyabetli çocuklarda %11,3 olarak saptanmıştır (33).

Karaciğer yağlanmasının gelişiminde çok sayıda faktör rol oynamasına karşın, erişkin ve adolesanda insülin direnci son derece önemlidir. İnsülin direnci, yağ dokusundan karaciğere yağ asitlerinin akarak, hepatositlerde trigliserid birikiminden sorumludur. Ayrıca oksidatif stresin sonucunda artan enflamatuvar sitokinler, lipidlerin peroksit formlarına dönüşmesine yol açarlar. Bu ürünler, karaciğerin yıldız hücrelerinde membran fonksiyonunu bozarak ve fibrozisi uyatarak hasar oluştururlar (34). Obez çocuklarda oldukça yüksek oranda saptanan NAYKH sıklığı özellikle rafine karbonhidratlardan zengin beslenen, sedanter yaşam biçimi olan ve erkek çocuklarda daha yüksek olarak saptanmıştır (35). Diyetle alınan trigliseritlerin yağ dokusundaki insülin direnci nedeniyle dolaşımda artması, diyetle alınan glukoz ve früktozdan sentezlenen endojen yağ asitleri ile birlikte artmış yağ asidi yükü karaciğerde birikir. Normalde mitokondride oksidasyona uğrayıp tekrar trigliserit haline dönüşerek VLDL olarak dolaşıma verilirken, bu oksidatif kapasitenin üzerinde

yağ asiti akümülasyonu olduğunda karaciğerden uzaklaştırılamayan serbest yağ asitleri lipotoksik ürünlerin sentezini uyarır. Bu toksik ürünler hepatoselüler hasar, inflamasyon ve fibrozis gelişimini uyarmakta, hatta malign transformasyon için uygun zemin hazırlayarak hepatoselüler kanser riskini artırmaktadır (36).

Bel çevresi ve karaciğer biyopsisinde fibrozis arasında önemli bir ilişki gösterilmiştir. Karaciğer yağlanması tanısında, anormal aminotransferaz düzeyleri özellikle, yükselmiş ALT düzeyleri ve radyografik görüntüleme önemlidir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans tetkikleri ile karaciğer yağlanması saptanabilir. Ultrasonografi, en az duyarlı ve en kolay uygulanabilen yöntemdir. Tanıda altın standart karaciğer biyopsisidir. İnvaziv bir yöntem olduğu için mutlak gerektiğinde uygulanmalıdır (37).

Son bilgiler ışığında NAYKH sıklığının tip 1 diyabetli hastalarda da sanıldığından daha fazla olabileceği ve kronik diyabet komplikasyonları için bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Tip 1 diyabette karaciğere yağ akümülasyonu insülin etkisi azlığında lipoprotein anomalilerine, transkripsiyon faktörlerinin aktivitesinin hiperglisemi ile indüklenmesine, hepatosit içine glukoz taşıyan özel protein GLUT-2 aktivitesinde artış gibi faktörler suçlanabilmektedir (33). Ayrıca tip 1 diyabetli hastalarda sık rastlanılan hiperketoneminin de makrofaj-aracılı hepatosit hasarı ve artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğu saptanmıştır (38).

2.3.2. Glikojenik Hepatopati

Kötü kontrollü diyabetik çocuklarda glikojenik hepatopati ilk olarak 1930'da Mauriac tarafından tanımlanmıştır. Mauriac sendromu büyüme geriliği, gecikmiş puberte, cushingoid bulgular ve hepatomegali ile karakterizedir (39).

Histopatolojik özellikleri: 1) belirgin glikojen akümülasyonuna bağlı şişmiş, soluk görünümde hepatositler 2) hafif yağlanma var/yok 3) hafif inflamasyon var/yok 4) hafif lobüler nekroz var/yok 5) karaciğer mikro-mimarisi sağlam, belirgin fibrozis yok (40).

Patogenezi: Plazma glukoz düzeyi çok yüksek olduğunda hepatositler içine “insülin-bağımsız mekanizma” ile glukoz girişi olur. Hepatosit içinde artan glukoz hızla fosforile olur ve bu fosforile glukoz hepatosit içinde hapsolür. Yoğun insülin tedavisinin başlanması ile birlikte de bu hepatosit içinde hapsolmüş fosforile glukoz insülin etkisi ile glikojene polimerize olur ve artmış bir glikojenozis olur (41). Bu

insülin tedavisi ile gerçekleşen glikojenezis yeni tanı almış diyabetlerde olabildiği gibi, çok kötü kontrollü olan bir hastada yoğun tedavinin yeniden başlanması ile de gerçekleşebilir. Klinik bulgular ve ultrasonografi ile yağlı karaciğer ve glikojenik hepatopati ayırımı yapılamamaktadır (42).

Tip 1 DM olgularında karaciğerdeki anormallikler düşünülürken glikojen hepatopatisinde mutlaka göz önüne alınmalı ve NAYKH ayırımı yapılmalıdır. Mauriac sendromunda çocukluk çağında kötü glisemik kontrol, hiperlipidemi, büyüme yetersizliği, seksüel gelişim bozukluğu, cushingoid görünüm hepatik glikojen depolanması gözlenir (40). Fakat glikojen depolanmasına bağlı hepatopati günümüzde Mauriac sendromunun diğer komponentleri gözlenmeden de ortaya çıkabilir. Hastalar karaciğerde büyüme, artmış transaminaz düzeyleri, karın ağrısı bulantı ve kusma ile gelebilirler (43). Diyabetik kontrol sağlandıktan sonra glikojen hepatopatisinde hızla düzelme olurken, NAYKH’de bu dramatik düzelme gözlenmez (41).

Tip 1 diyabetli hastada saptanan karaciğer patolojisinin glikojenik hepatopati mi, hepatosteatoz mu olduğunu ayırt etmede karaciğer biyopsisi dışında tanısal yöntemler geliştirmeye yönelik çalışmalar yalnız görüntüleme yöntemleri ile sınırlı kalmamış, bazı klinik özellikler ile fikir sahibi olmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Görüntülemeye hepatik steatoz görüntüsü olan hastalarda biyokimyasal ve klinik bulgular birlikteliğinde geliştirilen matematiksel bir model olarak “hepatik steatoz indeksi” kullanılabileceği bildirilmiştir (44,45).

2.3.3. Hepatik Steatoz İndeksi (HSI)

Karaciğer ultrasonografisi için bireyleri seçmek ve yaşam tarzı değişikliklerine ihtiyaç duyulduğunu belirlemek için kullanılabilen NAYKH için basit, etkili bir tarama yöntemi.

$$\text{HSI} = 8 \times (\text{ALT/AST}) + \text{BMI} + (\text{KIZSA} + 2, \text{DİYABETSE} + 2)$$

HSI 30’un altında ise %93 duyarlılıkla hepatosteatoz dışlanabilir. HSI 36’nın üzerinde ise %92 özgünlükle HS tanısı konur (44,45).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Kliniği'nde Tip 1 diyabet tanısı ile izlenmekte olan 110 (52 erkek 58 kız) hasta karaciğer yağlanması açısından incelenmiştir. İnsülin dışında uzun süre ilaç kullanımı ve ek kronik hastalığı olanlar çalışma dışında tutulmuştur. Çalışma kapsamında, diyabet hastalarında karaciğer yağlanması açısından artmış risk durumunun değerlendirilmesi amacıyla bazı risk belirteçlerinin retrospektif çalışılması planlanmış, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi "Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan" onay alınmıştır. Çalışma yerel etik kurul kurallarına ve Helsinki deklarasyonuna uygun bulunmuştur. (Yerel Etik Kurul Onay Tarihi: 15.06.2017, Etik Kurul Onay No:88).

Hastalarda hepatosteatoz ile diyabet tanı yaşı, tanıda puberte durumu, hepatosteatozun saptandığı yaş ve puberte evresi, diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkisinin değerlendirilmesi için çalışma grubu aşağıdaki şekilde sınıflandırılarak değerlendirilmesi planlandı:

1- Diyabet tanısı aldığıındaki “tanı yaşı” 9 yaş ve altında olanlarla 9 yaş üzeri olanları iki gruba ayırılarak hepatosteatoz, karaciğer boyutu, AST, ALT, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, ortalama HbA1C ve antropometrik verilerin iki grup arasında karşılaştırılması

2- Tanı aldığıındaki puberte evresine göre prepubertal ve pubertal olanlar olarak iki gruba ayırılarak hepatosteatoz, karaciğer boyutu, AST, ALT, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, ortalama HbA1C ve antropometrik verilerin iki grup arasında karşılaştırılması

3- Çalışmaya alındığıındaki yaşı “12 yaş ve altında olanlarla” “12 yaş üzeri olanlar” iki gruba ayırılarak hepatosteatoz, karaciğer boyutu, AST, ALT, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, ortalama HbA1C ve antropometrik verilerin iki grup arasında karşılaştırılması

4- Çalışmaya alındığıındaki puberte evresine göre prepubertal ve pubertal olanlar olarak iki gruba ayırılarak hepatosteatoz, karaciğer boyutu, AST, ALT, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, ortalama HbA1C ve antropometrik verilerin iki grup arasında karşılaştırılması

5- Diyabet süresine göre “24 ay ve altında olanlar” , “24-48 ay arası olanlar” ve “48 ay üzeri olanlar” olarak üç gruba ayrılarak hepatosteatoz, karaciğer boyutu, AST, ALT, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, ortalama HbA1C ve antropometrik verilerin iki grup arasında karşılaştırılması

6- Glisemik kontrole göre iyi kontrollü (ortalama HbA1C %9 ve altında olanlar), orta düzeyde kontrollü (%9-11 arası olanlar) ve kötü kontrollü (%11 üzeri olanlar) olarak üç gruba ayrılarak hepatosteatoz, karaciğer boyutu, AST, ALT, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, ortalama HbA1C ve antropometrik verilerin iki grup arasında karşılaştırılması

Kliniğimizde tip 1 diyabet hastaları herhangi bir sorun yoksa üç ayda bir rutin olarak muayene edilmekte ve büyüme takibi yapılmaktadır. Glisemik kontrolü değerlendirmek için kan şekeri takip çizelgesi incelenerek, HbA1c oranı istenmektedir. Yılda bir biyokimyasal parametreler, lipid profili, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, eşlik edebilecek diğer endokrin ve otoimmün hastalıklar açısından kortizol, tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikorları, antigliadin ve antiendomisyum antikorları çalışılmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar açısından yılda bir göz dibi incelemesi ve 24 saatlik idrarda mikroalbumin bakılmaktadır.

Çalışmaya alınan hastalarda ölçümler oda giysileri içinde ve aç karnına yapıldı. Boy ölçümleri ayakkabısız, topuk, kalça ve skapula bölgesinin ölçüm tahtasına temas etmesine ve göz- kulak kepçesinin üst kısmından geçirilen çizginin yere paralel ve aynı düzlemde olmasına dikkat edilecek şekilde yapıldı. Ölçümler Seca markalı duvara monte 1 mm ye duyarlı boy ölçer ve Seca markalı 100 grama duyarlı dijital tartı ile tayin edildi. Bel ölçümü elastik olmayan bir mezura ile ayakta belirlendi. Bel çevresi olarak arkus kostarum ile prosessus spina iliaca anterior süperior arasından geçen en dar çap kabul edildi. Kan basıncı ölçümü oturarak OmronM6 marka yarı otomatik tansiyon aleti ile yaşa uygun manşon seçilerek yapıldı.

12 saat gece açlığından sonra alınan örneklerde bakılmış olan serum kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL kolesterol, AST, ALT ve HbA1c düzeyleri kaydedildi. Çalışmanın yapıldığı merkezde glukoz, AST, ALT, total kolesterol, LDL HDL, trigliserit biyokimya laboratuvarında Beckmann Coulter kıştleri ve Olympus AU 2700 cihazı ile çalışılmaktadır. Glukoz ‘‘hekzokinaz’’ yöntemi, total kolesterol enzimatik yöntem (kolesterol oksidaz), HDL ‘‘immünolojik inhibisyon

yöntemi'' , trigliserit ''enzimatik yöntem'' ile çalışılmakta olup, LDL indirekt yöntemle hesaplandı. AST ve ALT ''enzimatik yöntem'' (pridoksal fosfat) ile çalışılmaktadır. HbA1c oranı Ultraprimum 2 cihazı ile ''HPLC yöntemi (Boranal afinite)'' kullanılarak çalışıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ): ağırlık (kg) / boy (m²) formülü ile hesaplandı.

Tüm olgular hastanemiz radyoloji kliniğinde 2 radyoloji uzmanı tarafından aynı ultrasonografi cihazı kullanılarak hepatosteatoz bakımından değerlendirildi. Tüm olgular, supin pozisyonda gerçek zamanlı B-mod ultrasonografi cihazı Toshiba Aplio 500 (TUS-A500, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) ve Toshiba Aplio 300 (TUS-A300, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) ile 1.9-6 MHz arası frekansa sahip multifrekans konveks prob kullanılarak değerlendirildi. Karaciğer kraniokaudal boyutu ölçümleri midaksiller hattan yapıldı. Karaciğer yağlanma derecesi en az 8 saatlik açlığı takiben, karaciğer parankim eko artışının intrahepatik vasküler yapıların duvarları, diafragma ve dalak parankim ekosu ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Karaciğer yağlanma derecesi normal (grade 0), hafif derecede (grade 1), orta derecede (grade 2) ve şiddetli derecede (grade 3) olmak üzere dört gruba ayrılarak incelendi.

USG'de hepatosteatoz saptanan hastalar Çocuk Gastroenteroloji uzmanı tarafından olası diğer karaciğer hastalıkları açısından değerlendirildi. Hastalarda eşlik eden başka patolojiler olmadığı için metabolik hastalık hiçbir hastada düşünülmedi. Hastalardan Wilson hastalığını ekarte etmek için serum serüloplazmin düzeyi, idrar bakır düzeyi; otoimmün hepatitleri ekarte etmek için total IgG ve protein elektroforezine bakıldı. Alfa-1 antitripsin eksikliğini dışlamak için serum α -1 antitripsin düzeyi ölçümleri yapıldı. Hastalarda ALT ve AST yüksekliği olmadığı için daha ileri tetkik yapılmadı.

Hastaların yaş dağılımı homojen olmadığından boy, ağırlık, BMI (46), bel çevresi (47) ve karaciğer boyutu (48) standart deviasyonları hesaplandı. Bel çevresi ve karaciğer boyutu z skoru hesaplama formülü;

$$Z \text{ Score} = (\text{Raw Score} - \text{Population Mean}) / \text{Standard Deviation}$$

Diyabetli hastalarda hepatosteatoz ve glikojenik hepatopatiyi USG bulguları ile ayırd etmek mümkün olmadığı için ayırıcı tanıda non-invaziv öngörü modeli olan ''hepatik steatoz indeks'' formülü ile hesaplandı:

$$\text{HSI} = 8 \times (\text{ALT/AST}) + \text{BMI} + (\text{kızsa} + 2, \text{diyabetse} + 2)$$

İstatistiksel Yöntemler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi ve Tamhane's T2 testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

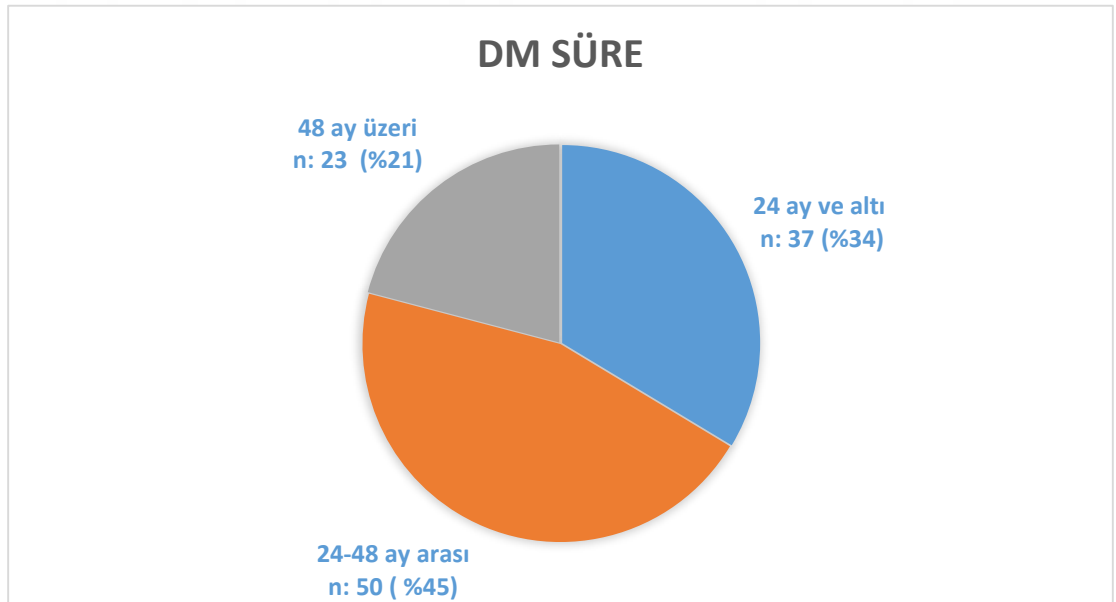
BULGULAR

Tip 1 diyabet tanısı ile izlenmekte olan 52'si erkek (%47,3), 58'i kız (%52,7) olmak üzere toplam 110 hasta incelenmiştir. Hastalar 8,03-17,29 yaşlar arası (ortalama, $12,51 \pm 2,84$ yaş) olup erkek/kız oranı: 1/1,12 şeklindedir. Diyabet süresi 1,5-138 ay arasında (ortalama, $37,3 \pm 27,89$ ay) idi.

Hastaların DM tanı yaşları 1,06 ile 16,02 arasında değişmekte olup, ortalaması $9,38 \pm 3,12$ 'dir. %49,1'inin DM tanı yaşı 9'un altındayken, %50,9'unun 9 yaş ve üstündedir. %40,9'unun ilk başvuru şekli DKA iken, %38,2'sinin hiperglisemi, %20,9'unun ketozudur.

Hastaların tanı anında %66,1'i ergenlik öncesi dönemde iken, %33,9'u ergenliğin farklı evrelerindeydi.

Hastaların DM süreleri 1,5 ile 138 ay arasında değişmekte olup, ortalaması $37,3 \pm 27,89$ 'dur. DM süreleri %45,5'i 24 ile 48 ay arasındayken, %33,6'sı 24 ay veya altında ve %20,9'u 48 aydan fazladır (Şekil 1).

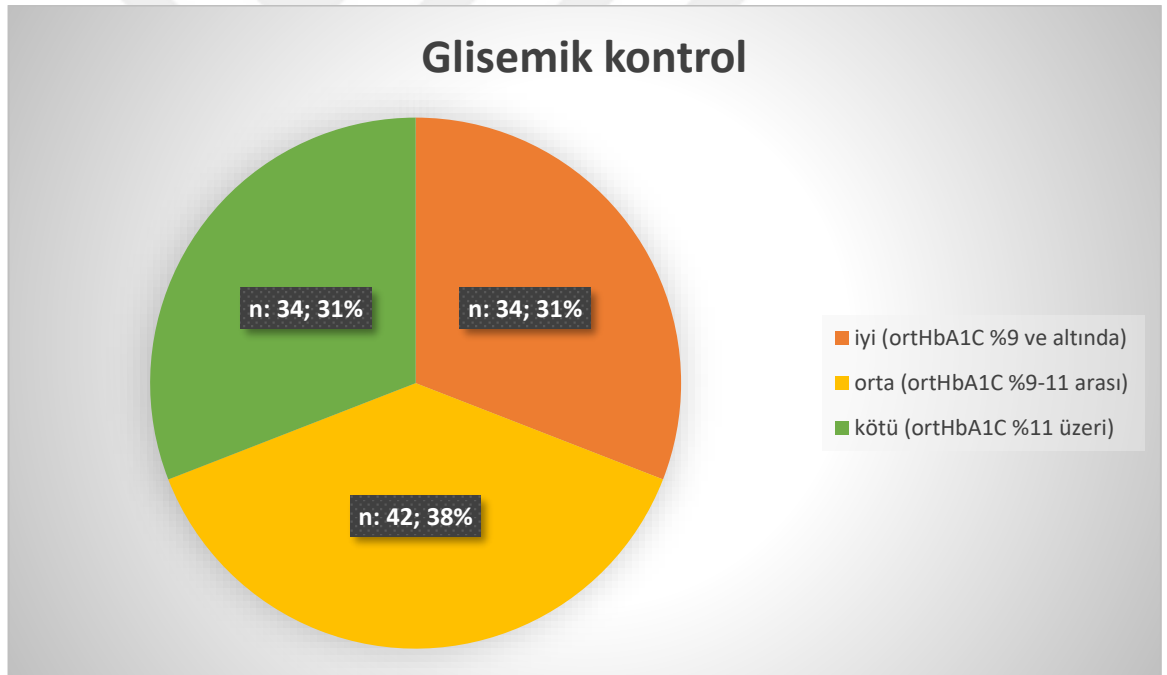


Şekil 1. Hastaların diyabet süresine göre dağılımı

Hastaların çalışmaya alınma yaşları 8,03 ile 17,29 arasında değişmekte olup, ortalaması $12,51 \pm 2,84$ 'tür. Çalışmaya alınma yaşlarına göre 53'ü (%48,2) 12 yaş veya altındayken, 57'si (%51,8) 12'den büyüktür.

Hastaların çalışmaya alındığında ergenlik evreleri 1 ile 5 arasında değişmekteydi. 25'i (%22,7) çalışmaya alındığında ergenlik öncesi dönemde iken, 85'i (%77,3) ergenliğin farklı evrelerindeydi.

Hastaların %81,8'i tedavisinde hızlı-etkili insülin kullanırken, %18,2'si kısa-etkili insülin kullanılmaktadır. Yıllık ortalama HbA1C değerleri 6,5 ile 17,1 arasında değişmekte idi. Hastaları glisemik kontrole göre yıllık ortalama HbA1C %9 ve altında (iyi) olanlar, %9-11 arası olanlar (orta), %11 üzeri (kötü) olanlar olmak üzere üç gruba ayrılmıştı. Glisemik kontrolü iyi olanlar 34 (%30,9), orta olanlar 42 (%38,2), kötü olanlar 34 (%30,9) idi (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların glisemik kontrole göre dağılımı

Hastaların karaciğer ultrasonunda 93'ünde (%84,5) karaciğer yağlanması yokken, 14'ünde (%12,7) evre 1 ve 3'ünde (%2,7) evre 2 karaciğer yağlanması görüldü. Karaciğer yağlanması görülen hastaların HSI değerleri 24,6 ile 43 arasında değişmekte olup, ortalaması $32,45 \pm 4,88$ 'dir. 5 hastanın HSI değeri 30'un altında olup %93 duyarlılıkla yağlanma olmadığı lehine iken, 2'sinin HSI değeri 36'nın üzerinde

olup %92 özgünlükle gerçek bir yağlanma olduğunu desteklemekteydi. 10 hastada ise HSI 30 ve 36 arasında olup yağlanmanın varlığı veya yokluğu ile ilgili fikir vermiyordu (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışma grubunda karaciğer yağlanması dağılımı

Karaciğer yağlanması	n	%
Yağlanma yok	93	84,5
Evre 1	14	12,7
Evre 2	3	2,7
HSI	17	100
<30	5	71,4
>36	2	28,6
30-36 arası	10	58,8

1- Metabolik parametrelerin diyabet tanı yaşına göre değerlendirilmesi:

Diyabet tanı yaşı 9'un altında olanların ortalama HbA1C değerleri, diyabet tanı yaşı 9 ve üstünde olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,032).

Diyabet tanı yaşı grupları arasında çalışmaya alındığındaki boy sds, ağırlık sds, BMI sds, bel çevresi sds ve sistolik tansiyon parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Diyabet tanı yaşı 9'un altında olanların diyastolik tansiyon değerleri, diyabet tanı yaşı 9 ve üstünde olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,013). Diyabet tanı yaşı ile diyastolik tansiyon arasında pozitif yönlü, %22,2 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:0,222; p:0,020).

Diyabet tanı yaşı grupları arasında ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken diyabet tanı yaşı 9'un altında olanların AST değerleri, diyabet tanı yaşı 9 ve üstünde olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,003). Diyabet tanı yaşı ALT ve AST ile ters

yönlü (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (sırasıyla $r:-0,220$; $p:0,021$, $r:-0,241$; $p:0,011$).

Diyabet tanı yaşı 9'un altında olanların trigliserit değerleri, diyabet tanı yaşı 9 ve üstünde olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,023$). Trigliserit ile diyabet tanı yaşı arasında pozitif yönlü, %21,1 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:0,211$; $p:0,027$).

Diyabet tanı yaşı 9'un altında olanların HDL değerleri, diyabet tanı yaşı 9 ve üstünde olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,009$). HDL ile diyabet tanı yaşı arasında ters yönlü, %27,9 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:-0,279$; $p:0,003$).

Diyabet tanı yaşı grupları arasında total kolesterol, LDL-kolesterol, karaciğer boyutu sds ve karaciğer yağlanma evresi parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Karaciğer boyutu sds ile diyabet tanı yaşı arasında pozitif yönlü, %22,4 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:0,224$; $p:0,019$) (Tablo 5).

Tablo 5: Diyabet tanı yaşı grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanması dağılımı

	<9 yaş	≥9 yaş	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Ortalama HbA1C	9,85±2,22	10,8±2,34	0,032*
Boy sds	-0,14±1,19	-0,32±0,99	0,405
Ağırlık sds	-0,01±1,32	-0,35±1,14	0,156
BMI sds	0,17±1,14	-0,23±1,13	0,069
Bel çevresi sds (medyan)	0,72±1,24 (0,7)	0,83±1,29 (0,5)	0,905
Sistolik tansiyon	104,28±9,85	107,96±13,09	0,099
Diastolik tansiyon	68,19±10,02	72,79±9,11	0,013*
ALT (medyan)	19,02±13,85 (15)	15,88±7,43 (14)	0,071
AST (medyan)	23,69±9,24 (22)	20,52±9,76 (19)	0,003*
Kolesterol	177,48±37,85	185,59±42,32	0,292
Trigliserit (medyan)	85,91±50,28 (67,5)	133,16±154,77 (86)	0,023*
HDL	59,91±17,08	52,27±12,99	0,009*
LDL	99,98±31,42	111,7±33,71	0,062
Karaciğer boyutu sds	1,63±1,61	2,26±1,86	0,063
Karaciğer yağlanması	n(%)	n(%)	
Yağlanma yok	47 (%87)	46 (%82,1)	
Evre 1	5 (%9,3)	9 (16,1)	0,540
Evre 2	2 (%3,7)	1 (1,8)	

*p: <0,05

2- Metabolik parametrelerin tanı aldığındaki puberte evresine göre değerlendirilmesi:

Tanıda puberte evresine göre gruplar arasında ortalama HbA1C, çalışmaya alındığındaki boy sds, ağırlık sds, BMI sds ve bel çevresi sds parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tanıda prepubertal olanların sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, pubertal olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p:0,018$, $p:0,005$). Puberte evreleri ile sistolik ve diyastolik tansiyon arasında pozitif yönlü (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:0,251$; $p:0,008$, $r:0,278$; $p:0,003$).

Tanıda puberte grupları arasında ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,05$), prepubertal olanların AST değerleri, pubertal olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,011$). AST ile puberte evreleri arasında ters yönlü, %29,9 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:-0,299$; $p:0,002$).

Tanıda puberte grupları arasında kolesterol ve trigliserit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,05$); trigliserit ile puberte evreleri arasında pozitif yönlü, %23,1 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:0,231$; $p:0,016$).

Tanıda prepubertal olanların HDL değerleri, pubertal olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,003$). HDL ile puberte evreleri arasında ters yönlü, %29 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($r:-0,29$; $p:0,002$).

Tanıda puberte grupları arasında LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tanıda prepubertal olanların karaciğer boyutu sds değerleri, pubertal olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,018$). Karaciğer boyutu sds ile puberte evreleri arasında pozitif yönlü, %24,5 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:0,245$; $p:0,010$).

Tanıda puberte grupları arasında karaciğer yağlanma oranı prepubertal olanlarda %12,5 pubertal olanlarda %21,6 olarak bulundu. Yağlanmanın evresinin

gruplara dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Tanıda puberte grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanması dağılımı:

	Prepubertal	Pubertal	P
	Ort±SS	Ort±SS	
Ortalama HbA1C	10,06±2,27	10,91±2,35	0,073
Boy sds	-0,19±1,19	-0,31±0,89	0,597
Ağırlık sds	-0,11±1,29	-0,36±1,13	0,321
BMI sds	0,06±1,12	-0,26±1,19	0,161
Bel çevresi sds (medyan)	0,76±1,22 (0,7)	0,79±1,34 (0,5)	0,491
Sistolik tansiyon	104,14±10,51	109,7±13,08	0,018*
Diastolik tansiyon	68,64±10,29	74,22±7,79	0,005*
ALT (medyan)	18,56±12,81 (15)	15,38±6,54 (14)	0,114
AST (medyan)	23,61±10,66 (22)	19,24±6,4 (19)	0,011*
Kolesterol	182,85±39,09	178,97±43,23	0,698
Trigliserit (medyan)	93,53±79,67 (71,5)	143,59±166,43 (100)	0,060
HDL	58,97±16,81	49,81±10,49	0,003*
LDL	106,13±33,44	105,57±33	0,934
Karaciğer boyutu sds	1,65±1,51	2,49±2,1	0,018*
Karaciğer yağlanması	n(%)	n(%)	
Yağlanma yok	63 (%87,5)	29 (%78,4)	
Evre 1	7 (%9,7)	7 (%18,9)	0,368
Evre 2	2 (%2,8)	1 (%2,7)	

*p: <0,05

3- Metabolik parametrelerin çalışmaya alındığındaki yaşa göre değerlendirilmesi:

Çalışmaya alındığında yaşı 12 ve altında olanların ortalama HbA1C değerleri, çalışmaya alındığında yaşı 12 üzerinde olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,001). Çalışmaya alınan yaş ile ortalama HbA1C değerleri arasında pozitif yönlü, %28,3 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:0,283; p:0,003).

Çalışmaya alındığında yaşı 12 ve altında olanların çalışmaya alındığındaki boy ve ağırlık sds değerleri, çalışmaya alındığında yaşı 12 üzeri olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,001, p:0,011). Çalışmaya alınan yaş ile çalışmaya alındığındaki boy sds değerleri arasında ters yönlü, %30,8 (orta derecede korelasyon) düzeyinde; çalışmaya alındığındaki ağırlık sds değerleri arasında ters yönlü, %25,2 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:-0,308; p:0,001, r:-0,252; p:0,008).

Çalışmaya alındığındaki yaş grupları arasında çalışmaya alındığındaki BMI sds ve bel çevresi sds parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Çalışmaya alındığındaki yaşı 12 ve altında olanların sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, çalışmaya alındığındaki yaşı 12 üzeri olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,003, p:0,001). Çalışmaya alınan yaş ile sistolik ve diyastolik tansiyon arasında pozitif yönlü (orta derecede korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:0,325; p:0,001, r:0,457; p:0,001).

Çalışmaya alındaki yaş grupları arasında ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Çalışmaya alındığında yaşı 12 ve altında olanların AST değerleri, çalışmaya alındığında yaşı 12 üzeri olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,001). AST ile çalışmaya alındığındaki yaş arasında ters yönlü, %27,7 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:-0,277; p:0,003).

Çalışmaya alındığında yaşı 12 ve altında olanların kolesterol ve trigliserit değerleri, çalışmaya alındığında yaşı 12 üzeri olanların değerlerinden istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,023, p:0,001). Kolesterol ve trigliserit ile çalışmaya alındığındaki yaş arasında pozitif yönlü (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:0,259; p:0,006, r:0,247; p:0,009).

Çalışmaya alındığında yaşı 12 ve altında olanların HDL değerleri, çalışmaya alındığında yaşı 12 üzeri olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,001). HDL ile çalışmaya alındığındaki yaş arasında ters yönlü, %28,3 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:-0,283; p:0,003).

Çalışmaya alındığında yaşı 12 ve altında olanların LDL değerleri, çalışmaya alındığında yaşı 12 üzeri olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,001). LDL ile çalışmaya alındığındaki yaş arasında pozitif yönlü, %33,6 (orta derecede korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:0,336; p:0,001).

Çalışmaya alındığında yaşı 12 ve altında olanların karaciğer boyutu sds değerleri, çalışmaya alındığında yaşı 12 üzeri olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,003). Karaciğer boyutu sds ile çalışmaya alındığındaki yaş arasında pozitif yönlü, %28,2 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:0,282; p:0,003).

Çalışmaya alındığında yaşı 12 ve altında olanların karaciğer yağlanması evre 1 olma oranı (%3,8), çalışmaya alındığında yaşı 12 üzeri olanların oranlarından (%21,1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,001) (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışmaya alındığındaki yaş grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanması dağılımı

	≤12 yaş	>12 yaş	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Ortalama HbA1C	9,6±1,87	11,01±2,49	0,001*
Boy sds	0,21±1,05	-0,64±0,97	0,001*
Ağırlık sds	0,13±1,02	-0,47±1,36	0,011*
BMI sds	0,01±0,98	-0,08±1,29	0,679
Bel çevresi sds (medyan)	0,68±1,07 (0,6)	0,87±1,41 (0,6)	0,669
Sistolik tansiyon	102,77±9,72	109,3±12,58	0,003*
Diastolik tansiyon	66,51±9,46	74,26±8,62	0,001*
ALT (medyan)	18,75±13,64 (15)	16,18±8,04 (14)	0,118
AST (medyan)	24,32±9,61 (23)	19,98±9,18 (18)	0,001*
Kolesterol	172,68±35,06	189,91±43,12	0,023*
Trigliserit (medyan)	76,79±40,7 (66)	140,81±153,19 (100)	0,001*
HDL	61,89±16,87	50,56±11,98	0,001*
LDL	95,3±28,21	115,84±34,23	0,001*
Karaciğer boyutu sds	1,45±1,47	2,42±1,89	0,003*
Karaciğer yağlanması	n(%)	n(%)	
Yağlanma yok	50 (%94,3)	43 (%75,4)	
Evre 1	2 (%3,8)	12 (%21,1)	0,001*
Evre 2	1 (%1,9)	2 (%3,5)	

*p: <0,05

4- Metabolik parametrelerin çalışmaya alındığındaki puberte evresine göre değerlendirilmesi:

Çalışmaya alındığındaki puberte evresine göre gruplar arasında ortalama HbA1C değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, çalışmaya alındığındaki puberte evreleri ile ortalama HbA1C değerleri arasında pozitif yönlü, %28 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:0,280$; $p:0,003$).

Çalışmaya alındığındaki puberte evresine göre gruplar arasında çalışmaya alındığındaki boy sds, BMI sds ve bel çevresi sds parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken; prepubertal olanların çalışmaya alındığındaki ağırlık sds değerleri, pubertal olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,008$).

Çalışmaya alındığındaki puberte evresine göre gruplar arasında çalışmaya alındığındaki sistolik tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken; prepubertal olanların diyastolik tansiyon değerleri, pubertal olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,032$). Çalışmaya alındığındaki puberte evresi ile diyastolik tansiyon arasında pozitif yönlü, %42,5 (orta derecede korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:0,425$; $p:0,001$).

Çalışmaya alındığındaki puberte evresine göre gruplar arasında çalışmaya alındığındaki ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken; prepubertal olanların AST değerleri, pubertal olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,007$). Çalışmaya alındığındaki puberte evresi ile ALT arasında ters yönlü, %25,4 (düşük korelasyon) düzeyinde ve AST ile arasında ters yönlü, %42,7 (orta derecede korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:-0,254$; $p:0,007$, $r:-0,427$; $p:0,001$).

Çalışmaya alındığında prepubertal olanların kolesterol ve trigliserit değerleri, pubertal olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,006$, $p:0,001$). Kolesterol ile çalışmaya alındığındaki puberte evreleri arasında pozitif yönlü, %24,1 (düşük korelasyon) düzeyinde; trigliserit ile arasında pozitif yönlü, %31,9 (orta derecede korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:0,241$; $p:0,011$, $r:0,319$; $p:0,001$).

Çalışmaya alındığındaki puberte evresine göre gruplar arasında çalışmaya alındığındaki HDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken; prepubertal olanların LDL değerleri, pubertal olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,002$). Çalışmaya alındığındaki puberte evresi ile HDL arasında ters yönlü, %25,2 (düşük korelasyon) düzeyinde; LDL ile arasında pozitif yönlü, %32,1 (orta derecede korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:-0,252$; $p:0,008$, $r:0,321$; $p:0,001$).

Çalışmaya alındığındaki puberte evresine göre gruplar arasında karaciğer boyutu sds değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak karaciğer boyutu sds ile çalışmaya alındığındaki puberte evreleri arasında pozitif yönlü, %26,3 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:0,263$; $p:0,006$).

Çalışmaya alındığındaki puberte evresine göre gruplar arasında karaciğer yağlanma oranı prepubertal olanlarda %4 iken pubertal olanlarda %18,8 idi (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmaya alındığındaki puberte grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanması dağılımı

	Prepubertal	Pubertal	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Ortalama HbA1C	9,78±2,33	10,5±2,3	0,176
Boy sds	0,06±0,96	-0,31±1,12	0,137
Ağırlık sds	0,27±0,77	-0,31±1,32	0,008*
BMI sds	0,26±0,77	-0,12±1,23	0,066
Bel çevresi sds (medyan)	0,69±0,82 (0,7)	0,8±1,36 (0,6)	0,875
Sistolik tansiyon	105,6±10,55	106,32±12,08	0,789
Diastolik tansiyon	66,84±11,35	71,61±9,08	0,032*
ALT (medyan)	20,76±18,2 (15)	16,44±7,84 (14)	0,232
AST (medyan)	25,72±11,83 (23)	21±8,63 (19)	0,007*
Kolesterol	162,2±34,6	187,32±40,13	0,006*
Trigliserit (medyan)	71,92±44,34 (60)	121,15±129,97 (81)	0,001*
HDL	59,52±21,04	54,99±13,51	0,317
LDL	87,84±27,73	111,27±32,65	0,002*
Karaciğer boyutu sds	1,42±1,47	2,11±1,82	0,088
Karaciğer yağlanması	n (%)	n (%)	
Yağlanma yok	24 (%96)	69 (%81,2)	
Evre 1	1 (%4)	13 (%15,3)	0,244
Evre 2	0 (%0)	3 (%3,5)	

*p: <0,05

5- Metabolik parametrelerin diyabet süresine göre değerlendirilmesi:

Diyabet süresine göre gruplar arasında ortalama HbA1C, çalışmaya alındığındaki boy sds, ağırlık sds, BMI sds, bel çevresi sds değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak diyabet süresi ile çalışmaya alındığındaki boy sds değerleri arasında ters yönlü (orta derecede korelasyon) düzeyinde ve kilo sds değerleri arasında ters yönlü (düşük korelasyon) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:-0,39$; $p:0,001$, $r:-0,24$; $p:0,012$).

Diyabet süresine göre gruplar arasında sistolik tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken diyastolik tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,026$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; diyabet süresi 24 ay ve altında olanların diyastolik tansiyon değerleri, 24-48 ay arasında olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,042$). Diğer diyabet süre grupları arasında diyastolik tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Diyabet süresi ile diyastolik tansiyon arasında pozitif yönlü, %25,4 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:0,254$; $p:0,007$).

Diyabet süresine göre gruplar arasında ALT ve AST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Diyabet süresine göre gruplar arasında kolesterol ve trigliserit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak kolesterol ile diyabet süresi arasında pozitif yönlü, %19,8 (düşük korelasyon) düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r:0,198$; $p:0,038$).

Diyabet süresine göre gruplar arasında HDL, LDL ve karaciğer boyutu sds değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Diyabet süresine göre gruplar arasında karaciğer yağlanması görülme oranları 24 ay ve altında olanlarda %16,2; 24-48 ay arası olanlarda %14; 48 ay üzeri olanlarda %17,3 idi (Tablo 9).

Tablo 9: Diyabet süre grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanması dağılımı

	≤24 ay	24-48 ay	>48 ay	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Ortalama HbA1C	10,52±2,38	9,94±1,91	10,89±2,91	0,227
Boy sds	0,02±1,02	-0,21±1,03	-0,67±1,22	0,057
Ağırlık sds	-0,11±0,99	-0,15±1,26	-0,35±1,57	0,741
BMI sds	-0,17±0,94	-0,07±1,21	0,25±1,3	0,372
Bel çevresi sds (medyan)	0,71±1,14 (0,5)	0,78±1,36 (0,6)	0,87±1,25 (1)	0,443
Sistolik tansiyon	103,32±11,32	106,78±11,57	109,35±12,09	0,134
Diastolik tansiyon	67,03±8,46	72,1±9,52	72,74±11,2	0,026*
ALT (medyan)	16,38±7,4 (15)	15,32±5,99 (14)	23,65±19,76 (15)	0,135
AST (medyan)	21,76±7,04 (21)	20,24±6,09 (20)	26,57±16,24 (22)	0,305
Kolesterol	171,35±36,7	183,24±42,05	194,57±38,85	0,086
Trigliserit (medyan)	103,76±81,43 (76)	115,34±156,02 (72)	108,26±59,74 (97)	0,517
HDL	51,97±13,37	58,58±17,69	56,96±12,85	0,139
LDL	100,73±30,21	105,16±34,85	116,04±32,25	0,213
Karaciğer boyutu sds	1,99±2,04	1,86±1,62	2,07±1,63	0,885
Karaciğer yağlanması	n (%)	n (%)	n (%)	
Yağlanma yok	31 (%83,8)	43 (%86)	19 (%82,6)	
Evre 1	5 (%13,5)	6 (%12)	3 (%13)	0,984
Evre 2	1 (%2,7)	1 (%2)	1 (%4,3)	

*p: <0,05

6- Metabolik parametrelerin glisemik kontrole göre değerlendirilmesi:

Glisemik kontrol grupları arasında ortalama HbA1C değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; glisemik kontrol düzeyi iyi olanların ortalama HbA1C değerleri, orta ve kötü olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,001$). Glisemik kontrol düzeyi orta olanların ortalama HbA1C değerleri de, kötü olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,001$).

Glisemik kontrol grupları arasında çalışmaya alınan boy sds değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,012$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; glisemik kontrol düzeyi orta olanların çalışmaya alınan boy sds değerleri, kötü olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,014$). Diğer glisemik kontrol grupları arasında çalışmaya alınan boy sds değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Glisemik kontrol grupları arasında çalışmaya alındığındaki ağırlık sds, BMI sds, bel çevresi sds ve sistolik tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Glisemik kontrol grupları arasında diyastolik tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; glisemik kontrol düzeyi kötü olanların diyastolik tansiyon değerleri, iyi ($p:0,001$) ve orta ($p:0,008$) olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Glisemik kontrol düzeyi iyi ve orta olanlar arasından diyastolik tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Glisemik kontrol grupları arasında ALT ve AST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Glisemik kontrol grupları arasında kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,003$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; glisemik kontrol düzeyi kötü olanların kolesterol değerleri, iyi ($p:0,006$) ve orta ($p:0,010$) olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Glisemik kontrol düzeyi iyi ve orta

olanlar arasından kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Glisemik kontrol grupları arasında trigliserit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; glisemik kontrol düzeyi kötü olanların trigliserit değerleri, iyi ($p:0,001$) ve orta ($p:0,005$) olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Glisemik kontrol düzeyi iyi ve orta olanlar arasından trigliserit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Glisemik kontrol grupları arasında HDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Glisemik kontrol grupları arasında LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,004$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; glisemik kontrol düzeyi kötü olanların LDL değerleri, iyi ($p:0,020$) ve orta ($p:0,014$) olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Glisemik kontrol düzeyi iyi ve orta olanlar arasından LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Glisemik kontrol grupları arasında karaciğer boyutu sds değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,001$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Glisemik kontrol düzeyi kötü olanların karaciğer boyutu sds değerleri, iyi ($p:0,001$) ve orta ($p:0,011$) olanların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Glisemik kontrol düzeyi iyi ve orta olanlar arasından karaciğer boyutu sds değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Glisemik kontrol grupları arasında karaciğer yağlanma evresi dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,008$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Glisemik kontrol düzeyi iyi olanlarda karaciğer yağlanması görülme oranı (%100), kötü olanların oranından (%67,6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,001$). Diğer glisemik kontrol grupları arasında karaciğer yağlanma evreleri dağılım oranları

açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Glisemik kontrol grupları arasında metabolik parametrelerin ve karaciğer yağlanması dağılımı

	iyi Ort±SS	orta Ort±SS	kötü Ort±SS	p
Ortalama HbA1C	8,05±0,58	9,91±0,56	13,14±1,82	0,001*
Boy sds	-0,08±1,09	0,02±0,91	-0,68±1,19	0,012*
Ağırlık sds	-0,2±0,91	0,01±1,09	-0,4±1,64	0,364
BMI sds	-0,18±0,99	0,02±0,99	0,04±1,45	0,676
Bel çevresi sds (medyan)	0,54±1,06 (0,6)	0,81±1,02 (0,7)	0,96±1,65 (0,6)	0,640
Sistolik tansiyon	104,88±12,18	104,24±11,03	109,79±11,55	0,089
Diastolik tansiyon	67,41±9,84	69±9,49	75,53±8,35	0,001*
ALT (medyan)	17,82±7,99 (15,5)	15,52±7,15 (15)	19,35±16,51 (14)	0,424
AST (medyan)	22,03±5,7 (21)	20,93±6,94 (21)	23,53±14,42 (19,5)	0,604
Kolesterol	171,26±36,92	174,45±32,38	200,79±46,04	0,003*
Trigliserit (medyan)	70,44±22,13 (66,5)	97,81±95,74 (74)	164,5±170,6 (122)	0,001*
HDL	57,74±16,43	58,14±14,68	51,68±15,25	0,146
LDL	99,21±29,52	98,93±30,08	121,35±35,27	0,004*
Karaciğer boyutu sds	1,17±1,33	1,8±1,48	2,92±2,04	0,001*
Karaciğer yağlanması	n (%)	n (%)	n (%)	
Yağlanma yok	34 (%100)	36 (%85,7)	23 (%67,6)	
Evre 1	0 (%0)	5 (%11,9)	9 (%26,5)	0,008*
Evre 2	0 (%0)	1 (%2,4)	2 (%5,9)	

* $p<0,05$

Tablo 11: Karaciğer yağlanması olan ve olmayan hastaların metabolik parametreler açısından karşılaştırılması

	KC yağlanma(-) Ort±SS	KC yağlanma(+) Ort±SS	p
DM tanı yaşı	9,23±2,93	10,19±4,01	0,247
DM süre	36,28±26,35	42,84±35,58	0,375
Yaş	12,25±2,85	13,86±2,40	0,032*
Ortalama HbA1C	10,06±2,26	11,78±2,10	0,004*
Boy sds	-0,19±1,11	-0,42±0,97	0,435
Ağırlık sds	-0,25±1,09	0,22±1,84	0,147
BMI sds	-0,11±1,03	0,40±1,58	0,082
Bel çevresi sds	0,64±1,03	1,50±1,99	0,009*
Sistolik tansiyon	105,29±11,45	110,88±12,27	0,070
Diastolik tansiyon	69,71±9,77	75,00±8,89	0,040*
ALT	16,73±7,56	16,13±8,49	0,769
AST	22,06±8,21	18,68±6,85	0,113
Kolesterol	176,39±38,61	210,18±37,59	0,001*
Trigliserit	84,24±46,63	169,84±100,77	0,000*
HDL	57,45±15,73	48,18±12,09	0,023*
LDL	101,22±31,54	131,82±29,13	0,000*
Karaciğer boyutu sds	1,49±1,28	4,46±1,93	0,000*

*p: <0,05

Tablo 12: Ultrasonografide hepatosteatoz görülen 17 hastanın genel özellikleri

	C	S (ay)	YAŞ(yıl)	P	i	HbA1C	BOYsds	Asds	BMI sds	TAS	TAD	BÇsds	ALT	AST	KOL	TG	HDL	LDL	KCBsds	G
1	K	27,5	10,96	5	0,75	11,05	1,45	3,68	3,2	123	84	5,77	16	24	240	168	68	138	4,79	2
2	K	4,76	16,2	5	0,88	9,3	0,52	3,32	2,76	118	80	4,51	8	12	227	141	69	130	3,45	1
3	K	7,5	14,64	5	0,66	12,7	-0,38	1,79	1,92	113	75	2,90	9	16	192	471	30	140	4,96	2
4	K	1,5	16,16	5	0,55	13,6	0,18	1,09	1,07	102	67	3,21	12	13	226	161	47	147	2,12	1
5	K	53	8,09	1	1	12,6	-0,87	0,78	1,48	114	70	2,02	101	76	192	234	50	95	5,57	1
6	K	46,5	13,69	5	0,93	11,2	-0,44	1,01	1,29	104	76	2,41	8	11	148	68	40	94	4,21	1
7	E	33	12,05	2	0,29	9,95	0,83	1,50	1,46	110	80	3,21	18	21	214	87	61	136	4,21	1
8	K	21	15,7	5	0,60	12,25	0,65	1,06	0,76	113	80	1,89	22	27	265	300	68	157	5,62	1
9	K	39	15,15	5	0,37	10,50	-0,14	-0,21	-0,07	125	77	0,07	11	11	176	116	47	106	5,15	1
10	K	31	16,9	5	1,56	12,8	-0,54	-0,99	-0,74	108	85	-0,12	10	10	238	197	49	150	4,21	1
11	E	31,5	13,66	3	1	10,1	-0,95	-0,22	0,37	102	57	0,65	12	12	265	645	25	200	2,31	1
12	K	22,5	14	5	0,86	14,8	-0,57	-0,18	0,19	116	88	1,58	13	17	212	151	50	132	9,88	1
13	K	120	15,6	5	1,11	17,1	-1,48	-1,84	-0,97	97	72	0,07	18	22	237	138	41	168	1,84	1
14	E	15,6	15,67	5	0,11	12,4	-1,24	-1,21	-0,65	144	85	0,05	19	28	177	121	36	117	3,45	1
15	E	87	14,57	2	1	11,4	-2,63	-3,59	-3,13	98	72	-1,51	44	33	247	236	61	139	6,57	1
16	E	123,6	12,24	2	0,73	9,3	-0,99	-1,39	-1,23	96	6	-0,57	22	23	168	83	53	98	2,6	2
17	E	20,6	10,45	2	1,20	9,30	-0,55	-0,83	-0,77	102	59	-0,54	17	20	149	55	44	94	4,92	1

C:Cinsiyet, K:Kız, E:Erkek, S:Süre, P:Puberte, i:İnsülin Tedavisi(Ü/kg/gün), HbA1C:Yıllık ort HemogloblinA1C, A:Ağrılık, BMI:Body Mass Index, TAS:Sistolik Tansiyon, TAD:Diyastolik Tansiyon, BÇ:Bel Çevresi ,Kol:Kolesterol, TG:Trigliserit, KCB:Karaciğer Boyutu, G:grade, HSI:Hepatik Steatoz İndeks

TARTIşMA

Son yıllarda diyabet ve metabolik sendrom gelişme yaşı erkene kaymış, çocukluk yaş grubunda azımsanmayacak sayıda karaciğer yağlanması bulguları tespit edilmeye başlanmıştır (49-52). Özellikle erişkin çalışmalarında olmak üzere obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ile karaciğer yağlanması ilişkisi iyi tanımlanmış olmakla birlikte tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda karaciğer bozukluklarının değerlendirildiği çalışmalar yetersizdir. Tip 1 diyabetli çocuklarda glisemik kontrolün kötü olmasının karaciğerde glikojen akümüülasyonu ve hepatosteatoza yol açabileceği, buna karşın glikojenik hepatopati ve hepatosteatozun da glisemik kontrol üzerinde olumsuz etkileri olacağı varsayımı ile bu çalışma planlanmıştır. Hastaların uzun süreli izlemde karaciğer sağlığının diyabet prognozundaki yeri ve öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

NAYKH son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilir. NASH'li hastaların yaklaşık olarak yarısında karaciğer fibrozisi, % 15'inde siroz gelişmekte, % 3 karaciğer yetmezliğine veya karaciğer transplantasyonuna gitmektedir. % 15-50 hastada ilk bulgu olarak karaciğer fibrozisi veya siroz tanısı konabilir (53). Bu nedenle hastalığa nekrotik döneme girmeden tanı konulmalı ve olabildiğince erken müdahale edilmelidir. NAYKH ile ilişkili bazı durumların varlığı bu hastalığın erken tanınmasında faydalı olabilmektedir. Bunlardan diyabet ve insülin direnci önemli bir role sahiptir (54,55).

Tip 1 diyabetli hastalarda, karaciğer yağlanmasının erken evrede tespiti ve tedavisi için yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve alınabilecek önlemlerin tartışılabilmesi için literatüre katkıda bulunmanın hedeflendiği bu çalışmada, diyabet süresi 1,5-138 ay arasında olan, 8,03-17,29 yaş arası 110 hasta incelenmiştir. Hastalara karaciğer ultrasonografisi yapılmış ve glisemik kontrolle hepatosteatoz ilişkisi araştırılmıştır. Diyabet tanı yaşı, tanıda puberte durumu, hepatosteatozun saptandığı yaş ve puberte evresi, diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışma grubunda 12 yaş altındaki hastalarda glisemik kontrol daha iyi, hepatopati daha az (USG'de hepatosteatoz, karaciğer boyutu z-skoru ve aminotransferaz düzeyleri açısından), trigliserit, kolesterol, LDL daha yüksek, HDL daha düşük ve ağırlık ve boy

sds değerleri daha yüksekti. 9 yaş altında tanı almış olanlarda yine lipid profili, glisemik kontrol ve diyastolik kan basıncı parametreleri daha iyi durumdaydı. Bu bulgular diyabetli çocuklarda olumsuz metabolik dengenin ve büyümenin etkilenmesinin yaşla artan bir durum olduğunu düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde birçok araştırmada diyabet süresi ile HbA1c arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildikten sonra, diyabet süresinin artmasının, metabolik kontrolü zorlaştıracağı belirtilmiştir (56- 59).

Pubertal hastalarda prepubertal olanlara göre trigliserit, kolesterol, LDL daha yüksek, HDL daha düşük olarak saptandı. Ortalama HbA1C düzeyine göre değerlendirilen glisemik kontrol puberte evresi arttıķa daha kötüleşmekte, diyastolik kan basıncı puberte evresi ile doğru orantılı olarak artmaktaydı. Prepubertal olanlardan yalnız 1 hastada evre-1 hepatosteatoz varken, pubertal hasta grubunda 13 hastada evre-1, 3 hastada da evre-2 hepatosteatoz vardı. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilememesinin nedeninin örneklem sayısının yetersiz olması olduğu dşnld.

Hastaların çalışmaya alındıklarındaki ağırlık ve boy sds değerleri diyabet süresi ile ters orantılı olarak bulunması uzun süreli diyabetin büyüme üzerine olan olumsuz etkisini dşndrebilir. Hastalarımızdan glisemik kontrolü iyi ve orta olanlarda kötü olanlara göre boy SDS değerleri anlamlı yüksek saptanmıştır. Bulgularımız literatürle uyumluydu (60,61). Diyabet süresi uzun ve glisemik kontrolü kötü olanlarda diyastolik TA anlamlı yüksek olması, lipid profilinin daha kötü olması, diyabetin ve insülin direncinin ateroskleroz üzerine etkisinin önemine işaret eder. Glisemik kontrolü iyi olan hasta grubunda karaciğer yağlanması hiç saptanmamışken, orta düzeyde kontrollü olanlardan 6 hastada, kötü kontrollü olanlardan 11 hastada hepatosteatoz mevcuttu. Kötü glisemik kontrollü hastalarda saptanan karaciğer yağlanması oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup, bu bulgu “kötü glisemik kontrol” - “karaciğer yağlanması” kısır döngüsü hipotezimizi desteklemektedir.

Literatürde 8 ay ila 15 yaş arasındaki 106 çocuğun katıldığı bir çalışmada, karaciğer yağlanması hastaların % 11,3'ünde tespit edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada yağlı karaciğer saptanan hastalarla saptanmayan hastalarda ortalama HbA1c % 10,7'ye karşın % 12,14 olup, glisemik kontrol ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır (62).

Yaş ortalaması $9,65 \pm 4,18$ olan 692 Mısırlı tip 1 diyabetli çocukta ultrason tanısında % 4,5'inde anormal hiperekojenite ve/veya hepatomegali bildirilmiştir (63).

Aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik yükselme, yağlı karaciğere ait radyolojik bulguları ve açıklanamayan inatçı hepatomegalisi olan kişilerde NAYKH tanısından şüphelenilmektedir. Tanıda bugün için en rahat yapılabilecek ilk basamak tetkik ultrasonografidir. Görüntüleme çalışmaları karaciğerde yağlı infiltrasyonun varlığını ve miktarını belirlemede yararlıdır, ama karaciğer hasarının şiddetini kesin olarak belirlemede kullanılmaz. NAYKH ve şiddeti konusunda duyulan klinik şüphe, sadece karaciğer biyopsisi ile doğrulanabilir. Ultrasonografi ile yağlı karaciğer saptanan ve enzimleri yüksek bulunan bir hastada spektrumun neresinde olduğunun bilinmesi açısından biyopsi yapılabilmektedir (64). Yeni tanı almış ve diyabetik ketoasidoz ile başvurmuş bir hastada glikojenik hepatopatinin tanımlandığı Murata ve arkadaşlarının bildirisinde tanısal zorluklar ve yapılabilecek görüntüleme yöntemleri değerlendirilmiş. Tek güvenilir tanısal yöntem histopatolojik inceleme olmakla birlikte ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri incelenmiş ve yağlı karaciğer ile glikojenik hepatopatinin ayırımında ipucu olabilecek bulgular açısından literatür araştırılmıştır. Bir çalışmada ayırıcı tanıda BT'de karaciğer dansitesinin yağlanmada azalırken, glikojenozisde arttığını bildirilmiştir (65). Murata ve arkadaşları ise USG ile ayırım için anlamlı bulgu saptamazken, “gradient-dual-echo MRG” yönteminin invaziv tanısal yöneme alternatif olabileceğini düşünmüşlerdir (66).

Bizim çalışmamızda çocukların %84,5'inde karaciğer yağlanması yokken, % 12,7'sinde grade 1 ve %2,7'sinde grade 2 olmak üzere toplam % 15,5 inde karaciğer yağlanması vardı. Ayrıca karaciğer ultrasonografisi için bireyleri seçmek ve yaşam tarzı değişikliklerine ihtiyaç duyulduğunu belirlemek için kullanılabilen NAYKH için basit, etkili bir tarama yöntemi olan hepatik steatoz indeksi (HSI) hesaplandı. İnvaziv olmayan, destekleyici bir belirteç olarak kullanılan HSI, çalışma grubumuzda ultrasonografik olarak hepatosteatoz saptanan 17 hastada 24,6 ile 43 arasında bulunmuştur. Ultrasonda hepatosteatoz saptanan 17 hastanın 5'inde (%29,4) karaciğer yağlanması HSI'ne göre

%93 duyarlılıkla dışlanabilirken, 2'sinde (%11,7) HSI'ne göre %92 özgünlükle hepatosteatoz tanısı konulabildiği saptandı.

Diyabet hastalarında, özellikle kötü glisemik kontrollü hastalarda ve daha çok bu duruma yatkınlık oluşturduğu bildirilen bazı genetik bozukluklara sahip hastalarda karaciğere glikojen akümülasyonu olur. Mauriac sendromu klinik bulgusuna yol açabilecek bu glikojen depolanmasına yatkınlık oluşturabilecek PHKG2 geninde mutasyon yakın zamanda tanımlanmıştır (67). Bu glikojenik hepatopati ile temelinde insülin direncinin rol aldığı hepatosteatozu ultrasonografi ile ayırmak olanaksızdır. Histopatolojik incelemenin de invaziv tanısal bir yöntem olması nedeniyle hangi hastada glikojen hangi hastada yağ depolandığı aslında net olarak tespit edilememektedir. Mauriac sendromunun temelini oluşturan bu glikojen depolanması ciddi bir hepatosit hasarı yapmaksızın glisemik kontrolün düzeltilmesi ile kısa sürede düzelirken hepatosteatoz genellikle ilerleyici olup, zamanla inflamasyon ve hasara yol açmaktadır. Hepatosteatozu olan hastaların HbA1c düzeyleri hepatosteatozu olmayan hastalara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Bu bulgu kötü glisemik kontrolün diyabetiklerde NAYKH için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

İyi kontrollü tip 1 diyabet vakalarında, plazma trigliseridleri ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri normaldir veya hafifçe azalır, buna karşılık yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) normaldir veya hafifçe artmıştır. Bununla birlikte, glisemik kontrolü kötü olan tip 1 diyabetli hastalarda, plazma trigliseridleri ve LDL seviyeleri sıklıkla artmaktadır (68). Bizim çalışmamızda da glisemik kontrolü kötü olan olan hastaların plazma trigliseridleri ve LDL seviyeleri glisemik kontrolü orta ve iyi olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Targher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, NAYKH'lı hastaların yaklaşık beşte dördü (% 80) referans aralıkta serum ALT düzeylerine sahipti (69). Normal serum karaciğer enzimleri olan hastalarda NAYKH'nın tam histolojik spektrumunun mevcut olabileceği bilinmektedir, bu nedenle daha ileri evre NAYKH 'nın varlığını dışlamak için güvenilir bir şekilde kullanılamaz (70). Bizim çalışmamızda da karaciğer yağlanması olan hastaların yaklaşık %88 inde serum ALT düzeyleri referans aralıkta idi.

Diyabet tanı yaşı ne kadar erken ise fiziksel olarak büyüme ve gelişmesinin devam ettiği kritik dönemlerde metabolik bozuklukların etkisinin de o kadar belirgin olması beklenmektedir. Çalışmamızda hastaları tanı aldıkları yaşa göre iki grupta incelediğimizde 9 yaş üzerinde ve pubertede tanı alanlarda tanıda HbA1C daha yüksek olup, bu bulgu semptomların ortaya çıkış süresinin daha uzun olduğunu düşündürmektedir. Diyabet süresi uzun olan hastalarda glisemik kontrolü sağlayabilmek için gereken günlük insülin ihtiyacının (Ü/kg) daha yüksek olması ve diyastolik kan basıncının diyabet süresi uzun olanlarda anlamlı şekilde daha yüksek olması insülin replasman tedavisi uygulanan tip 1 diyabetli hastalarda da zamanla insülin direncinin geliştiğinin göstergesidir. Çalışmaya alınan tarihteki yaş ile ortalama HbA1C düzeyinin korele olması fakat diyabet süresi ile ilişki saptanmamış olması da glisemik kontrolün ilerleyen yaşla ve puberte ile artan insülin direnci ile açıklanmaya çalışılabilir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre tip 1 diyabetli hastalarda kötü glisemik kontrolün hepatosteatoz gelişimi için risk faktörü olduğu görülmüştür. Hepatosteatoz saptadığımız hastaların hiçbirinin HbA1C düzeyleri kabul edilir sınırlarda değildi. Özellikle 12 yaş üzeri hastalarda tanı yaşı, puberte durumu ve diyabet süresinden bağımsız bir şekilde geliştiği gözlenmekteydi. Hepatosteatoz saptanan 17 hastanın 11'inin ve HSI hesabına göre yüksek duyarlılıkla hepatosteatozu olduğu saptanan 2 hastanın ikisinin de cinsiyetleri kızdı. Hepatosteatozlu hastalardan yalnız ikisinde AST ve ALT yüksekliği olup, bu hastalarda biri HSI hesabına göre yağlanmanın dışlanabileceği hastalar arasında, diğeri de aradaki hastalardandı. Gerçekten yağlanma olasılığı yüksek olan iki hastanın AST ve ALT düzeylerinin tamamen normal sınırlarda olması, hasta sayısı yetersiz olmakla birlikte, rutin taramalarda yalnız karaciğer enzim düzeylerine bakmanın yanıltıcı olabileceğini düşündürdü. USG ile saptanan hepatosteatoz ister gerçek yağlanma olsun ister glikojen hepatopatisi olsun her şekilde tanı yaşı, puberte durumu, diyabet süresi değişkenlerinden bağımsız olarak “kötü glisemik kontrol” ile ilişkili olarak bulundu.

Sonuç olarak NAYKH tip 1 diyabetli hastalarda da sık rastlanan bir durumdur. Diyabet bir multisistem hastalığı olup hepatobiliyer sistemde önemli organik bozukluklara yol açabilmektedir. NAYKH'nın ileri dönem riskleri göz önüne alındığında, tip 1 diyabetli

hastalar da yağlı karaciğer hastalığı yönünden yakından takip edilmeli ve eşlik eden metabolik faktörler tedavi edilmelidir. Tip 1 diyabetli hastalarda eşlik edebilecek olan komorbidite ve komplikasyonlar düzenli aralıklarla taranmaktadır. Rutin tarama kapsamında yalnız biyokimyanın yeterli olmadığı, hepatopatilerin değerlendirilmesi açısından karaciğer ultrasonografisinin de eklenmesinin anlamlı olduğu kanaatine varılmıştır. Özellikle BMI yüksek olan, kız cinsiyette olan, glisemik kontrolü kötü olan, dislipidemisi olan, vasküler hastalıklar açısından aile öyküsü olan hastalarda daha sık olmak üzere tüm tip 1 diyabetli hastalarda düzenli aralıklarla karaciğer görüntülemesi yapılması akla yatkın görünmektedir.

SONUÇLAR

1. 8-18 yaş arası, 52'si erkek (%47,3), 58'i kız (%52,7) olmak üzere toplam 110 tip 1 diyabetli hastanın karaciğer ultrasonunda 93'ünde (%84,5) karaciğer yağlanması yokken, 14'ünde (%12,7) evre 1 ve 3'ünde (%2,7) evre 2 karaciğer yağlanması görüldü.
2. Karaciğer yağlanması görülen hastaların HSI değerleri 24,6 ile 43 arasında değişmekteydi. 17 hastadan 5'inde HSI değeri 30'un altında olup %93 duyarlılıkla gerçek yağlanma olmadığı lehine iken, 2'sinin HSI değeri 36'nın üzerinde olup %92 özgünlükle gerçek bir yağlanma olduğunu desteklemekteydi. 10 hastada ise HSI 30 ve 36 arasında olup yağlanmanın varlığı veya yokluğu ile ilgili fikir vermiyordu.
3. 9 yaş altında tanı alan hastaların glisemik kontrolü 9 yaş üzerinde tanı alanlara göre daha iyiydi. Yine 9 yaş altında tanı alanlarda bazı metabolik parametreler daha iyi olarak saptandı (diastolik tansiyon ve trigliserit daha düşük, HDL daha yüksek)
4. Tanı aldığıında prepubertal olan hastalarda pubertal olanlara göre bazı metabolik parametreler daha iyi olarak saptandı (diastolik TA daha düşük, HDL daha yüksek).
5. Çalışmaya alındığında yaşı 12 üzerinde olan hastalarda 12 yaş altında olanlara göre büyüme göstergeleri daha düşük (ağırlık, boy, BMI), buna rağmen bazı metabolik parametreler daha kötü olarak saptandı (sistolik ve diastolik TA daha yüksek, trigliserit ve LDL daha yüksek, HDL daha düşük). Ayrıca 12 yaş üzeri grupta glisemik kontrol anlamlı derecede daha kötü ve karaciğer yağlanması anlamlı şekilde daha fazlaydı.
6. Çalışmaya alındığında pubertal olan hastalarda bazı metabolik parametreler daha kötü olarak saptandı (kolesterol, LDL ve trigliserit daha yüksek).
7. Diyabet süresi 24 ay altında olanlara göre 24 ay üzerinde olanlarda diastolik tansiyon parametresi daha yüksekti.
8. Glisemik kontrolün kötü olduğu grupta boy SDS değerleri daha düşüktü. Ayrıca bazı metabolik parametreler daha kötü olarak saptandı (trigliserit, kolesterol, LDL, diastolik TA daha yüksek)

- 9.** Glisemik kontrolü iyi olan hasta grubunda karaciğer yağlanması hiç saptanmamışken, orta düzeyde kontrollü olanlardan 6 hastada, kötü kontrollü olanlardan 11 hastada hepatosteatoz mevcuttu.
- 10.** Hepatosteatozu olan hastaların ortalama HbA1c düzeyleri hepatosteatozu olmayan hastalara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Bu bulgu kötü glisemik kontrolün diyabetiklerde NAYKH için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmekteydi
- 11.** NAYKH'nın özellikle 12 yaş üzeri hastalarda tanı yaşı, puberte durumu ve diyabet süresinden bağımsız bir şekilde geliştiği gözlenmekteydi.
- 12.** Çalışmamızda ALT ve AST düzeylerinin glisemik kontrol ve NAYKH ile ilişkisi saptanmadı.
- 13.** Kötü glisemik kontrollü hastalarda saptanan karaciğer yağlanması oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup, bu bulgu “kötü glisemik kontrol” - “karaciğer yağlanması” kısır döngüsü hipotezini desteklemekteydi.
- 14.** Tip 1 diyabetli hastalarda tarama kapsamında yalnız biyokimyanın yeterli olmadığı, hepatopatilerin değerlendirilmesi açısından karaciğer ultrasonografisinin de eklenmesinin anlamlı olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Ali O. Çocuklarda Diabetes Mellitus (Çeviri: Gülcan R, Kırkgöz T). Akçay T (Editör). Nelson Pediatri. 19th Ed İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015. s.1968-97.
2. Masharani U, German MS. Pankreatik Hormonlar ve Diabetes Mellitus (Çeviri: Y. Bozkuş). Başçıl Tütüncü N (Editör). Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji 9. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri;2013. s.573-655.
3. Craig ME1, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2014 Sep;15 Suppl 20:4-17.
4. Atkinson, M. A. and G. S. Eisenbarth, Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001;358(9277):221-9.
5. Lipton, R. B., et al., Obesity at the onset of diabetes in an ethnically diverse population of children: what does it mean for epidemiologists and clinicians? Pediatrics 2005; 115(5):e553-60.
6. Liese, A. D., et al., The burden of diabetes mellitus among US youth:prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Pediatrics 2006; 118(4):1510-8.
7. Patterson, C. C., et al., Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet 2009; 373(9680):2027-33.
8. Vuralı D., Kandemir N. Tip 1 Diabetes Mellitus. In: Cinaz P., Darendeliler F., Akıncı A., Özkan B., Dündar B.N., Abacı A., Akçay T. (eds). Çocuk Endokrinolojisi. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-IV, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti.; 2013. p.399-452.
9. Rosenbauer, J., et al., Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type 1 diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. Diabetologia 1999;42(9): 1055-9.
10. Kandemir, N., E. Açıkgöz, and N. Yordam, The epidemiology of juvenile-onset insülin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. The Turkish Journal of Pediatrics 1994; 36(39): 191-5.
11. Mayer-Davis, E. J., et al., The many faces of diabetes in American youth: type 2 diabetes in five race and ethnic populations: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care 2009; 32 Suppl 2:S99-101.
12. Craig, M. E., A. Hattersley, and K. C. Donaghue, Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2009;10 Suppl 12:3-12.
13. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. p.1947-72.

14. Norris A.W, Wolfsdorf J.I. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 5 edition. Massachussetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; 2005. p.436-91.
15. Yang M, Charlton B, Gautam AM. Development of insulinitis and diabetes in B cell-deficient NOD mice. J Autoimmun 1997; 10:257-60.
16. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Patophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.411-26.
17. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin North Am 2005; 52:1553-78.
18. Rosenbloom A.I, Silverstein J.H. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). Pediatric Endocrinology. 4 edition. New York (USA): Marcel Decker; 2003. p.611-51.
19. Bach, J. F., The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med 2002;347(12): 911-20.
20. Sperling M.A. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A (eds). Pediatric Endocrinology. 2nd edition. Pennsylvania (USA): Saunders Elsevier Science; 2002. p.323-66.
21. Standards of medical care in diabetes—2011. Diabetes Care 2011;34 Suppl 1: S11-61.
22. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care, 2005; 28(5): 1245-9.
23. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8. baskı. Ankara: Bayt Basın Yayın; 2016.
24. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, Salem M, Raza J, Hofman PL, Craig ME; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2014 Sep;15 Suppl 20:257-69.
25. Gotzsche, O., et al., Incipient cardiomyopathy in young insulin-dependent diabetic patients: a seven-year prospective Doppler echocardiographic study. Diabetic medicine: Journal of The British Diabetic Association 1996; 13(9):834-40.
26. Dr. Sevinç Celik. İskemik inmeli hastalarda geçici hipergliseminin prognoza etkisi. Uzmanlık Tezi, 2005; 9.
27. Verrotti, A., et al., Colour vision and persistent microalbuminuria in children with type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a longitudinal study. Diabetes Research and Clinical Practice 1995; 30(2):125-30.
28. Danne, T., et al., Monitoring for retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. Acta Paediatrica 1998; 425: 35-41.

29. Karavanaki, K. and J. D. Baum, Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 1999; 12(3): 411-22.
30. Bao, X. H., et al., Prevalence of peripheral neuropathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatric Neurology* 1999; 20(3): 204-9.
31. Malloy M.J., Kane J.P. Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları (Çeviri: Değertekin C.K., Tötüner F.B.). Başçıl Tütüncü N (Editör). Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji 9. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri;2013. s.675-98.
32. Imhof A, Kratzer W, Boehm B, Meitinger K, Trischler G, Steinbach G, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver and characteristics in overweight adolescents in the general population. *Eur J Epidemiol* 2007;22:889-897.
33. Simon E. Regnell and Åke Lernmark. Hepatic Steatosis in Type 1 Diabetes. *The Review of DIABETIC STUDIES* (2011) 8:454-467.
34. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Endocrinol Matab Clin North Am* 2009;38:549-63.
35. Deise Rosa Félix, Fabiola Costenaro, Catarina Bertaso Andreatta Gottschall, Gabriela Perdomo Coral. Non-alcoholic fatty liver disease (Nafld) in obese children- effect of refined carbohydrates in diet. *BMC Pediatrics* (2016) 16:187.
36. Brent A. Neuschwander-Tetri. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine* (2017) 15:45.
37. Raitakari OT, Porkka KV, Taimela S, Telama R, Ra"sa"nen L, Viikari JS. Effects of persistent physical activity and inactivity on coronary risk factors in children and young adults. *The Caediovascular Risk in Young Finns Study. Am J Epidemiol* 1994;140:195e205.
38. Preeti Kanikarla-Marie Sushil K. Jain. Role of Hyperketonemia in Inducing Oxidative Stress and Cellular Damage in Cultured Hepatocytes and Type 1 Diabetic Rat Liver. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37:2160-2170.
39. Mauriac P (1930) Gros ventre, hepatomegalie, troubles de las croissance chez les enfants diabetiques traits depuis plusieurs annes par l'insuline. *Gax Hebd Med Bordeaux* 26: 402-410.
40. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S, Liu YC, Yeh MM, Ferrell L. (2006) Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol* 30: 508-513.
41. Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J (2000). Hepatic glycogenosis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 36: 449-452.
42. Fumi Murata, Ichiro Horie, Takao Ando, Eriko Isomoto, Hideyuki Hayashi, Satoru Akazawa, Ikuko Ueki, Kan Nakamura, Masakazu Kobayashi, Hironaga Kuwahara, Norio Abiru, Eiji Kawasaki, Hironori Yamasaki and Atsushi Kawakami. A case of glycogenic hepatopathy developed in a patient with new-

- onset fulminant type 1 diabetes: the role of image modalities in diagnosing hepatic glycogen deposition including gradient-dual-echo MRI *Endocrine Journal* 2012, 59 (8), 669-676.
43. Rogal SS, Ukomadu C, Levy BD, et al. *N Engl J Med* 2011;364:1762-7. [PubMed]
44. *Dig Liver Dis.* 2010 Jul;42(7):503-8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002. Epub 2009 Sep 18.
45. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 May 2. doi: 10.1111/jgh.13814.
46. Olcay Neyzi, R veyde Bundak, G lbin G k ay, H lya G n z, Andrzej Furman, Feyza Darendeliler, Firdevs Ba . Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(4):280-293.
47. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F: Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2008, 167 (4): 383-9. 10.1007/s00431-007-0502-3.
48. Do an T H, Ba ak M, Karata  O, De irmenci H,  zkurt H: 0-14 ya  arası sa lıklı  ocuklarda karaci er, dalak ve b brek boyutlarının sonografik olarak de erlendirilmesi. * ocuk Sa lığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 107-113.
49. Tsujimoto T, Takano M, Nishiofuku M, Yoshiji H, Matsumura Y, Kuriyama S, Uemura M, Okamoto S, Fukui H. Rapid onset of glycogen storage hepatomegaly in a type-2 diabetic patient after a massive dose of long-acting insulin and large doses of glucose. *Intern Med* 2006; 45: 469-473 [PMID: 16679704 DOI: 10.2169/ internalmedicine.45.1548].
50. Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013; 4: 51-63 [PMID: 23772273 DOI: 10.4239/wjd.v4.i3.51]
51. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arc Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
52. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003;107:1448-53.
53. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
54. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
55. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance : nsulin hipersecretion and spesific association with insulin resistance syndrome. *Hepatology*, 2002;35(2):497-9.
56. 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;329:977-86.

57. The French Pediatric Diabetes Group. Factors Associated With Glycemic Control; A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;7:1146-53.
58. A population-based study (DIABAUD2). Factors Influencing Glycemic Control in Young People with Type 1 Diabetes in Scotland. *Diabetes Care* 2001;24:239-44.
59. Saunders SA, Wallymahmed M, MacFarlane IA. Glycemic control in a type 1 diabetes clinic for younger adults. *Q J Med* 2004;97:575-80.
60. 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;20:281-5.
61. Kocabaş A, Aldemir Kocabaş B, Karag zel G, Ak urin S. Tip 1 diyabetes mellitus olgularımızın antropometrik ve metabolik izlem  zelliklerinin de erlendirilmesi. *T rkiye  ocuk Hastalıkları Dergisi* 2013; 3: 113-118.
62. Al-Hussaini AA, Sulaiman N, Al-Zahrani M, Alenazi A, Khan M. Prevalence of liver disease among type 1 diabetic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010. 51(Suppl 2):E57.
63. El-Karaksy HM, Anwar G, Esmat G, Mansour S, Sabry M, Helmy H, El-Hennawy A, Fouad H. Prevalence of hepatic abnormalities in a cohort of Egyptian children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2010. 11(7):462-470.
64. Tankurt E. Ya lı Karaci er Hastalığı. *Akt el Tıp Dergisi Gastroenteroloji ve Hepatoloji  zel Sayısı* Ed: G ksoy E. 2005; 20.
65. Sweetser S, Kraichely RE (2010) The bright liver of glycogenic hepatopathy. *Hepatology* 51: 711-712.
66. Fumi Murata, Ichiro Horie, Takao Ando4), Eriko Isomoto, Hideyuki Hayashi, Satoru Akazawa, Ikuko Ueki, Kan Nakamura, Masakazu Kobayashi, Hironaga Kuwahara, Norio Abiru, Eiji Kawasaki, Hironori Yamasaki and Atsushi Kawakami. A case of glycogenic hepatopathy developed in a patient with new-onset fulminant type 1 diabetes: the role of image modalities in diagnosing hepatic glycogen deposition including gradient-dual-echo MRI *Endocrine Journal* 2012, 59 (8), 669-676.
67. Michael J. MacDonald, Noaman M. Hasan, Israr-ul H. Ansari, Melissa J. Longacre, Mindy A. Kendrick and Scott W. Stoker. Discovery of a Genetic Metabolic Cause for Mauriac Syndrome in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2016 Jul; 65(7): 2051-2059.
68. Verges B. Lipid disorders in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2009. 35(5):353-360.
69. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, Sorgato C, Zenari L, Bonora E. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010. 53(4):713-718.
70. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286–1292.

Çıkar çatışması (conflict of interest): Tezi yazan, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan kişiler arasında karar vermelerini uygunsuz biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.



EK-1



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANLERİ KURUMU
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : B.10.L.TKH.4.34.H.GP.0.01/ 70
Konu : Onay Yazısı

HASTANE YÖNETİCİLİĞİNE
(Doç.Dr.Heves KIRMIZİBEKMEZ'e iletmek üzere)

15.06.2017 tarihinde yapılan Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul toplantısında "Tip 1 Diyabetli çocuk ve adolesanlarda glisemik kontrol ve karaciğer yağlanması ilişkisinin değerlendirilmesi" isimli çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik açıdan bir sakınca olmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.



Prof. Dr. Sait NADERİ
ETİK KURUL BAŞKANI

Ekl:Form(2 sayfa)



Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Etik Kurul
Adres: Elmalıkent Mahallesi, Adem Yavuz Caddesi, No:1 PK. 34760 Ümraniye/ İSTANBUL
Tel: (0216) 632 18 18/11 64 Faks: (0216) 632 71 21-24

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Tip 1 Diyabetli çocuk ve adolesanlarda glisemik kontrol ve karaciğer yağlanması ilişkisinin değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	Elmalıkent mah. Ademyavuz cd. No:1Ümraniye/ İSTANBUL
	TELEFON	0 216 632 18 18 /11 64
	FAKS	0 216 632 71 11
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Heves KIRMIZİBEKMEZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kurumlardan destek alınmış ise)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZE VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz:Retrospektif				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: **PROF. DR. SAİT NADERİ**

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Tip 1 Diyabetli çocuk ve adolesanlarda glisemik kontrol ve karaciğer yağlanması ilişkisinin değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tariki	Veriyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09/06/17		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BELGİLENDİRİLMİŞ GÖRÜLÜŞÜ (OLUŞTURULMUŞ)			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLUŞ RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜLTENİ	☐		
	BİYOGRAFİK MATERYAL	☐		
	TRANSFER FORMU	☐		
	İLAVE	☐		
	YILLIK RÖLÖRİM	☐		
	SARF RAPORU	☐		
GÜVENLİLİK MATERYALİ	☐			
Diğer:	☐			
KARAR HİLGİLERİ	Karar No: 88	Tarihi: 15.06.2017		
	Makamda bilgileri verilen hayvancılık deneyleri ile ilgili belgeleri araştırmanın/yaklaşımının gerektirdiği, araziye, yaklaşıma ve yöntemlere ilişkin olarak gerekli işlemleri ve uygun bulunduran olup araştırmanın/yaklaşımının hayvanlara duyarsızlaştırılması hususunda gerekli tedbirlerin alınması için ve bilimsel verilerin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere izin verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlgili ve Biyofizik Ölçümlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyileştirme Uygulanması Kurumu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. SAİT NADERİ

Unvan/Adi/Soyadı	Unvanlık Alanı	Kurumu	Çoklu Soru		Anlatımlar ile Soru		Kısa Soru		İmza
PROF. DR. SAİT NAZIOĞI	BEYİN CERRAHİ	UMİHAZİYE SAG	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
PROF. DR. NURİTEN BAKAR	ANESTEZİ VE REANİMASYON	UMİHAZİYE SAG	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
PROF. DR. LÜCEMEL ŞENER	FARMASÖLOJİ	MARMARA ÜNİVERSİTESİ FARMASYON	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
UZM. DR. FULAN ERZİN	BEYÖZEMİYAL	UMİHAZİYE SAG	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
AYLIKAT ZEKİYEYA AYBARTI	AYLIKAT	AYBARTI HUKUK BÖLÜMÜ	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
REBEYYEN SARIHAN	VARANLARI	İST	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
DOÇ. DR. A. NİLOFER ÖZAYDIN	HALK SAĞLIĞI	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
UZM. DR. AYDIN DEYİCİ	BEYÖZEMİYAL	BEYKENT ÜNİVERSİTESİ	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
PROF. DR. SEMA BALAT	DAĞELİYE	UMİHAZİYE SAG	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
PROF. DR. İBRAHİM İLİCİ	ÇOCUK HASTALIKLARI	UMİHAZİYE SAG	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
DOÇ. DR. A. ASLI SARI YILMAZ	KBB	UMİHAZİYE SAG	☐	☒	☐	☒	☒	☐	

Etilik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: **PROF. DR. SAİT NADERİ**

İmza:  Not: ENK karad İspatı, öncemem yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

EK-2

ÖZGEÇMİŞ

I. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Firdevs AYDIN

Doğum yeri ve tarihi: Of- 01.05.1984

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Yamanevler Mah. Düz sok. No:35-39 Ümraniye/ İST

Email: firdevsyt@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II. EĞİTİM BİLGİLERİ

Üniversite: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Lise: Özel İklim Lisesi

Ortaokul: Kazım Karabekir İHL

İlkokul: Nuri Örs İlkokulu

III. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Giresun Piraziz 112 ASH Mayıs 2010- Ekim 2011

IV. DİĞER BİLGİLER

NRP Kursu 2013

ÇİYAD Kursu 2017