



T.C.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**DİYABETLİ KARDEŞ VAKALARIN TANI, LABORATUVAR,
SOSYODEMOGRAFİK VE İZLEM VERİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. İrem TURGAY YAMUR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Semra ÇETİNKAYA

ANKARA

2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkılarıyla yöneten, tezimin her aşamasında bana sabırla ve anlayışla yol gösteren, çok değerli tez danışmanım sayın Prof. Dr. Semra ÇETİNKAYA'ya,

Endokrinoloji eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşan, hoşgörü ve desteğini her zaman hissettiğim hocam sayın Prof. Dr. Zehra AYCAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım tüm saygıdeğer öğretim üyelerimize,

Eğitimim boyunca bana öğrettikleri her kelime için değerli başasistanlarımıza ve uzmanlarımıza,

Çalışmaya başladığım ilk günden itibaren tüm zorlukların beraber üstesinden geldiğim, gece gündüz birlikte çalıştığım ve güzel dostluklar kurduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve klinik personellerimize,

Desteklerini her zaman arkamda hissettiğim, bugüne gelmemi sağlayan, hayatımın her döneminde bana güvenen sevgili annem ve babam Huriye TURGAY ve Sencer TURGAY'a,

Güzel ve zor zamanlarımda yanımda olan, hayatımın tüm aşamalarında bana her türlü desteği veren, her koşulda sevgisini hissettiren sevgili eşim Dr Ali Rıza YAMUR'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İrem TURGAY YAMUR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANI KRİTERLERİ	3
2.1.1. Diyabet Tanısı	3
2.1.2. Bozulmuş Glukoz Toleransı:	4
2.2. DİYABETİN ETİYOLOJİK SINIFLANDIRILMASI	4
2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	7
2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	7
2.2.3. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Sendromları	8
2.2.4. Mitokondrial Kusurlar	8
2.2.5. İnsülinin Etkisiyle İlgili Genetik Bozukluklar	8
2.2.6. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	8
2.2.7. Endokrinopatiler	8
2.2.8. İlaç veya Kimyasal Maddelere Bağlı Diyabet	9
2.3. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS	9
2.3.1. Tip 1 Diyabetin Etiyolojisi ve Patogenezi	10
2.3.1.1. Genetik yatkınlık	10
2.3.1.2. Otoimmünite	11
2.3.1.3. Çevresel Faktörler	11
2.3.2. İnsülin Eksikliğinin Belirleyicileri	14
2.3.3. Epidemiyoloji	14
2.3.4. Tip 1 Diyabetin Evreleri ve Klinik Başlangıcı	16
2.3.4.1. Klasik Yeni Başlangıç	18
2.3.4.2. Diyabetik Ketoasidoz	18

2.3.4.3. Sessiz-Rastlantısal Fark Edilmesi	18
2.3.5. Klinik Belirtilerin Görülme Sıklığı	19
2.3.6. Çocuk ve Adölesanlarda Diyabetin Glisemik Kontrolünün Değerlendirilmesi ve İzlenmesi.....	19
2.3.7. Tip 1 Diyabetin Tedavisi.....	22
2.3.7.1. İnsülin Preparatları	22
2.3.7.2. Rejim Seçenekleri.....	24
2.3.7.3. İnsülin Dozu	26
2.3.7.4. Balayı Dönemi (Parsiyel Remisyon Dönemi)	26
2.3.7.5. Diğer Tedavi Konuları.....	27
2.3.8. Diyabetin Komplikasyonları	28
2.3.8.1. Hipoglisemi	28
2.3.8.2. Diyabetik Ketoasidoz.....	29
2.3.8.3. Damarsal Komplikasyonlar	30
2.3.8.4. Büyüme Geriliği ve Pubertal Gecikme.....	35
2.3.8.5. Psikiyatrik Bozukluklar.....	35
2.3.8.6. Diğer Komplikasyonlar.....	35
2.3.8.7. Tip 1 Diyabet ile İlişkili Otoimmün Hastalıklar	36
2.4. BETA HÜCRE FONKSİYONLARININ GENETİK BOZUKLUKLARI – MONOGENİK DİYABETLER	37
2.4.1. Neonatal Diyabet	39
2.4.1.1. Geçici Neonatal Diyabet.....	40
2.4.1.2. Kalıcı Neonatal Diyabet.....	40
2.4.2. ‘Maturity Onset Diabetes of the Young’ Sendromları.....	41
2.4.2.1. MODY 2- Glukokinaz Gen Mutasyonu	42
2.4.2.2. MODY 3- HNF1A ve MODY 1-HNF4A Gen Mutasyonu	43
2.4.2.3. MODY 4- İnsülin Promoter Faktör-1 (IPF-1) Gen Mutasyonu	45
2.4.2.4. MODY 5- Hepatosit Nükleer Faktör 1β (HNF 1B) Gen Mutasyonu	45
2.4.3. Genetik Sendromlarla İlişkili Diyabetler	45

2.4.3.1. Diabetes İnsipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi ve Sağırılık Sendromu (Wolfram Sendromu-DIDMOAD).....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. ÇALIŞMA OLGULARININ VERİLERİNİN TOPLANMASI	47
3.2. HBA1C ORTALAMALARININ HESAPLANMASI VE METABOLİK KONTROL DURUMUNA GÖRE GRUPLARIN BELİRLENMESİ	48
3.3. KLİNİĞİMİZ ANTROPOMETRİ DEĞERLENDİRME STANDARTLARI	48
3.4. KLİNİĞİMİZ UYGULAMASINDA KABUL EDİLEN ‘BALAYI DÖNEMİ’ TANIMI	49
3.5. KLİNİĞİMİZDE DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ	49
3.5.1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	49
3.5.2. ‘Maturity Onset Diabetes of the Young’ (MODY) Tanı Kriterleri.....	49
3.5.3. Neonatal Diyabet Tanı Kriterleri	50
3.5.4. Wolfram Sendromu Tanı Kriterleri.....	50
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	50
4. BULGULAR.....	52
4.1. DİYABETES MELLİTUSLU KARDEŞ OLGULARIN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ	52
4.2. OLGULARIN DİYABET TİPLERİNE GÖRE DAĞILIMI	52
4.3. OLGULARIN BAŞVURU TANILARINA GÖRE DAĞILIMLARI	53
4.4. TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	53
4.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Tanı Yaşları ve Kardeşler Arasında Karşılaştırılması.....	54
4.4.2. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Doğum Mevsimlerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması.....	55
4.4.3. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Tanı Aldıkları Mevsimlerin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması.....	56
4.4.4. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Başvuru Yakınmaları	57
4.4.5. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Başvuru Yakınmalarının Kardeşler Arasında Değerlendirilmesi	58

4.4.6. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Tanı Öncesi Yakınma Süreleri.....	58
4.4.7. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Tanı Öncesi Yakınma Sürelerinin Kardeşler Arasında Değerlendirilmesi.....	58
4.4.8. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Başvuru Tanıları ve Kardeşler Arasında Karşılaştırılması.....	58
4.4.9. Tip 1 Diyabetli Kardeşlerin Tanı Almaları Arasında Geçen Sürenin Değerlendirilmesi	62
4.4.10. Tip 1 Diyabetli Olguların Özgeçmiş Özellikleri.....	62
4.4.11. Tip 1 Diyabetli Olguların Soygeçmiş Özellikleri	63
4.4.12. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Tanıdaki Antropometrik Özellikleri	64
4.4.13. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Başvurudaki Laboratuvar Verileri.....	65
4.4.14. Tip 1 Diyabetli Olguların Tanıda Hastanede Yatış Süreleri ve Kardeşlerin Yatış Sürelerinin Değerlendirilmesi	70
4.4.15. Tip 1 Diyabetli Olguların İzlemlerinde Hastaneye Yatış Sıklıkları ve Kardeşlere Göre Değerlendirilmesi	70
4.4.16. Tip 1 Diyabetli Olgularda Anne Eğitim Düzeyleri ve İzlem Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi	71
4.4.17. Tip 1 Diyabetli Olgularda Baba Eğitim Düzeyleri ve İzlem Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi	71
4.4.18. Tip 1 Diyabetli Olgularda Ailenin Aylık Gelir Durumu ve İzlem Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi	71
4.4.19. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların İncelenmesi	72
4.5. MODY TANILI KARDEŞ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	94
4.5.1. MODY’li Olguların Tanı Yaşları ve Kardeşler Arasında Karşılaştırılması	95
4.5.2. MODY’li Olguların Doğum Mevsimlerinin Karşılaştırılması	95
4.5.3. MODY’li Olguların Tanı Aldıkları Mevsimlerin Karşılaştırılması	95
4.5.4. MODY’li Olguların Başvuru Şikayetlerine Göre Değerlendirilmesi	95

4.5.5. MODY’li Olguların Tanı Öncesi Yakınma Süreleri ve Kardeşler Arası Tanı Alma Süreleri	96
4.5.6. MODY’li Olguların Özgeçmiş Özellikleri.....	96
4.5.7. MODY’li Olguların Soygeçmiş Özellikleri.....	96
4.5.8. MODY’li Olguların Tanıdaki Antropometrik Özellikleri	96
4.5.9. MODY’li Olguların Laboratuvar Verileri	97
4.5.10. MODY’li Olguların Tanıda Hastanede Yatış Süreleri	97
4.5.11. MODY’li Olguların Takipte Hastaneye Yatış Sayısının Değerlendirilmesi	97
4.5.12. MODY’li Olguların Sosyodemografik Özellikleri.....	97
4.5.13. MODY’li Kardeş Olguların İncelenmesi	97
4.6. DIDMOAD TANILI OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	103
4.6.1.DIDMOAD Tanılı Olguların Diyabetes Mellitus, Diyabetes İnsipidus, Optik Atrofi ve Sağırılık Tanı Yaşları	104
4.6.2. DIDMOAD Tanılı Olguların Doğum Mevsimlerinin Değerlendirilmesi	105
4.6.3. DIDMOAD Tanılı Olguların Tanı Aldıkları Mevsimlerin Değerlendirilmesi	105
4.6.4. DIDMOAD Tanılı Olguların Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirilmesi	105
4.6.5. DIDMOAD Tanılı Olguların Tanı Öncesi Yakınma Süreleri	106
4.6.6. DIDMOAD Tanılı Olguların Özgeçmiş Özellikleri.....	106
4.6.7. DIDMOAD Tanılı Olguların Soygeçmiş Özellikleri.....	106
4.6.8. DIDMOAD Tanılı Olguların Tanıdaki Antropometrik Özellikleri.....	106
4.6.9. DIDMOAD Tanılı Olguların Başvurudaki Laboratuvar Verileri.....	107
4.6.10. DIDMOAD Tanılı Olguların Tanıda Hastanede Yatış Süresinin Değerlendirilmesi	107
4.6.11. DIDMOAD Tanılı Olguların Takipte Hastaneye Yatış Sayısının Değerlendirilmesi	107
4.6.12. DIDMOAD Tanılı Kardeş Olguların İncelenmesi	107
4.7. NEONATAL DİYABETLİ OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	113
4.7.1. Neonatal Diyabetli Kardeş Olguların İncelenmesi	113

5. TARTIŞMA	115
6. SONUÇLAR	132
7. KAYNAKLAR	139
8. ÖZGEÇMİŞ	16565



ÖZET

AMAÇ: Diyabet; otoimmüniteye, beta hücresi ile ilgili genetik işlev bozukluklarına bağlı olabileceği gibi, insülin direncine bağlı da gelişebilir. Etiyoloji multifaktöriyel de olsa, genetik de olsa; klinik pratikte kardeş diyabetler karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda, kliniğimizde izlenmekte olan diyabetli kardeş olguların geriye dönük olarak başvuru, tanı ve izlem özelliklerini ailesel özellikleri ile birlikte değerlendirmeyi ve kardeş diyabetlerdeki olası ortak ve farklı durumları tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: 01.01.2005-30.04.2017 tarihleri arasında hastanemiz endokrin kliniğinde, diyabetes mellitus tanısı ile izlenen ve izlem verileri olan olgular çalışmaya dahil edildi. Dosya bilgilerinden; başvuru, öz/soygeçmiş, izlem, klinik, laboratuvar, sosyoekonomik özellikleri tarandı. Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), MODY, neonatal diyabet (ND) ve DIDMOAD sendromlu olarak kendi aralarında değerlendirildi.

BULGULAR: Kliniğimiz kardeş diyabet (toplam 54 olgu) sıklığı T1DM için %5,9, MODY için %11,4, ND için % 28,5, DIDMOAD Sendromu için %57,1 olduğu, tanı ve izlem verileri olan 27 kardeşten; %63'ünün T1DM, %14,8'ünün MODY, %14,8'ünün DIDMOAD, %7,4'ünün ND olduğu saptandı. T1DM'li bir kardeş ikiz idi. İlk ve ikinci tanı alan kardeşlerin tüm tanı grupları için; tanı yaşları, doğum mevsimleri, tanı mevsimleri, başvuru yakınmaları, tanı öncesi yakınma süreleri, tanıdaki glukoz/C-peptid değerleri, takipteki birinci/ikinci/üçüncü/dördüncü/beşinci yıl ortalama hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri, tanı sonrası ilk beş yıllık izlemde hastaneye yatış sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kardeşler arasında anne ve baba eğitim düzeyi, aylık gelir açısından anlamlı fark saptanmadı. T1DM'li kardeşler arasında antikor pozitiflikleri açısından farklılıklar olduğu, tanı ve takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi açısından benzerlik olmadığı, ikinci tanı alan kardeşlerin D vitamin düzeylerinin ilk tanı alan kardeşlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu, diyabet izleminde annenin rolünün daha fazla olduğu saptandı.

SONUÇ: Literatürde kardeş diyabetler ile ilgili detaylı bir değerlendirme bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konudaki geniş serili araştırmalara ışık tutacak bir pilot çalışmadır. Çalışmamızda aile eğitiminin ve diyabet farkındalığının evde diyabetli kardeş olmasına rağmen değişken olabildiğini, T1DM'li kardeşlerin D vitamin düzeylerinin yeterli seviyede tutulmasının önemli olabileceğini, özellikle monozygotik ikiz T1DM'li olgularda kardeşle diyabet gelişimi için yakın izlem gerektiğini ve ailede DIDMOAD Sendromu ve MODY tanılı olgular varsa, kardeşlerin de taranması gerektiğini saptadık. Konu ile ilgili daha fazla sayıda kardeş diyabetli olgu ile yapılacak prospektif çalışmalara gereksinim olduğu kanaatine ulaştık.

ANAHTAR KELİMELE: Tip 1 diyabetes mellitus, MODY, DIDMOAD, diyabetli kardeş, D vitamini

ABSTRACT

PURPOSE: Diabetes mellitus may be due to autoimmunity, beta cell related genetic function disorders, or insulin resistance. Whether the etiology is multifactorial or genetic; we encounter sibling diabetes in our clinical practice. In our study, we aimed to evaluate diabetic siblings who were followed up in our clinic with the characteristics of their referral, diagnosis and follow-up with their familial characteristics retrospectively and to identify possible common and diverse conditions in diabetic siblings.

MATERIAL AND METHODS: Patients with diabetes mellitus diagnosis who have follow-up data in our pediatric endocrinology clinic between January 1, 2005 and April 30, 2017, were included in our study. The data of appeal, medical history, follow-up, clinical, laboratory, socio-economic characteristics screened from the cases file information. Sibling with type 1 diabetes mellitus (T1DM), MODY, neonatal diabetes (ND) and DIDMOAD syndrome were evaluated among themselves in four group.

FINDINGS: The sibling diabetes frequency of our clinic was 5.9% for T1DM, 11.4% for MODY, 28.5% for ND, 57.1% for DIDMOAD Syndrome. 54 cases (27 siblings) who have had diagnosis and follow-up data; 63% were diagnosed with T1DM, 14.8% with MODY, 14.8% with DIDMOAD and 7.4% with neonatal diabetes. In a T1DM case, a brother was found to be a twin. No statistically significant difference was found in birth seasons, diagnosis seasons, initial complaints, duration of symptoms before diagnose, glucose and C peptide levels at the time of diagnose, first, second, third, fourth, fifth year mean HBA1c values and the number of hospitalization in five-year follow-up between first and second diagnosed siblings for all diagnostic groups. There was no significant difference between siblings in terms of parenteral education level and monthly income. There were differences in antibody positivities between siblings with T1DM. At the diagnosis and in the follow-up there were no similarities in Celiac disease and Hashimoto's thyroiditis. Vitamin D levels of the second diagnosed siblings was found to be significantly lower than the siblings who were first diagnosed and the role of mother was greater in diabetic follow-up.

CONCLUSION: There is no detailed evaluation of diabetic siblings in the literature. Our study is a pilot study that will shed light on this wide range of research. We found that family education and awareness of diabetes may be variable despite having another diabetic siblings at home; maintaining vitamin D at adequate levels may be important in type 1 diabetic siblings, close observation is needed for the development of diabetes mellitus especially in monozygotic twin T1DM cases and if there are cases of DIDMOAD Syndrome and MODY diagnosed in the family, the siblings must also be screened. It was concluded that there is a need for more prospective studies on this subject in larger groups.

KEYWORDS: Type 1 diabetes mellitus, MODY, DIDMOAD, diabetic siblings, vitamin D

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Angiotensin converting enzyme
ADA	: American Diabetes Association
ADM	: Atipik diyabetes mellitus
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DEND	: Developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes
DI	: Diyabetes insipidus
DIDMOAD	: Diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM:	: Diyabetes Mellitus
dTG IgA	: Doku transglutaminaz Ig A
dTG IgG	: Doku transglutaminaz Ig G
EMA	: Anti endomisyum antikor
FDA	: Food and Drug Administration
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz 65 otoantikoru
HBA1c	: Hemoglobin A1c, glikozile hemoglobin
HLA	: İnsan doku antijeni
IA2	: Tirozin fosfataz benzeri insülinoma antijeni
IAA	: İnsülin otoantikoru
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme hormonu 1
IGIF	: Interferon gama inducing factor
IPEX	: İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı
ISPAD	: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
MODY	: Maturity-onset diabetes of the young
ND	: Neonatal diyabet
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
SDS	: Standart deviasyon skoru
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TFT	: Tiroid fonksiyon testi

VA	: Vücut ağırlığı
VKI	: Vücut kitle indeksi
WFS	: Wolfram sendromu
ZnT8	: β -hücre spesifik çinko transporter 8 otoantikoru



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması	5
Tablo 2. Çocukluk Yaş Grubunda Görülen Diyabet Tipleri ve Karakteristik Özellikleri.....	7
Tablo 3. Tip 1 Diyabetin Klinik Belirtileri.....	17
Tablo 4. İnsülin Tipleri, Etkilerinin Başlangıç Zamanları ve Etki Süreleri	23
Tablo 5. Neonatal Diyabet Tipleri ve Nedenleri	39
Tablo 6. MODY'nin Sık Görülen Klinik Alt Tipleri ve İlişkili Klinik Özellikler	42
Tablo 7. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Cinsiyetleri, Tanı Yaşları, Tanı Alma Sıraları	55
Tablo 8. Tip 1 Diyabetli Kardeşlerin Başvuru Tanı Şekilleri	61
Tablo 9. Tip 1 Diyabetli Kardeşlerin Tanı Almaları Arasında Geçen Süreye Göre Gruplanması	62
Tablo 10. Tip 1 Diyabetli Olguların Kardeş Sayıları ve Olguların Kardeş Sıralamasına Göre Değerlendirilmesi	64
Tablo 11. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Tanıdaki Boy SDS ve VA SDS Değerleri ile İlk ve İkinci Tanı Alan Kardeşlerin Boy SDS ve VA SDS Değerlerinin Karşılaştırılması	65
Tablo 12. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Tanıdaki Glukoz, C Peptid ve HBA1c Değerleri ve Karşılaştırılması	66
Tablo 13. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Taburculukta İnsülin Dozları ve Balayı Sürelerinin Karşılaştırılması	66
Tablo 14. Olguların İzlemlerindeki Ortalama HBA1c Değerleri.....	67
Tablo 15. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Anne, Baba Eğitim Durumları, Meslekleri ve Gelir Durumları	90
Tablo 16. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Tanıda Hastanede Yatış Süreleri, Takipte Hashimoto Tiroiditi ve Çölyak Hastalığı Varlığı.....	91
Tablo 17. Tip 1 Diyabetli Olguların İzlem Yıllık Ortalama HBA1c Değerleri	92

Tablo 18. Tip 1 Diyabetli Olguların Başvuru Laboratuvar Değerleri	93
Tablo 19. MODY Tanılı Olguların Cinsiyetleri, Tanı Yaşları, Tanı Şekilleri ve Kardeşlerin Tanı Alma Sırası.....	101
Tablo 20. MODY Tanılı Olguların Anne-Baba Eğitim ve Meslek Durumları ve Aylık Gelir Durumları.....	102
Tablo 21. MODY Tanılı Olguların Tanıda Hastanede Yatış Süreleri ve Laboratuvar Tetkikleri	102
Tablo 22. MODY Tanılı Olguların İzlem Ortalama HBA1C Değerleri	103
Tablo 23. DIDMOAD Sendromlu Olguların Cinsiyet, Diyabetes Mellitus Tanı Yaşları, Başvuru Tanıları ve Kardeşlere Göre Değerlendirilmesi	111
Tablo 24. DIDMOAD Sendromlu Olguların Anne ve Baba Eğitim, Meslek Durumları ve Aile Gelir Durumları.....	112
Tablo 25. DIDMOAD Sendromlu Olguların İzlem Ortalama HBA1c Değerleri	112
Tablo 26. DIDMOAD Sendromlu Olguların İzlem Ortalama HBA1c Değerleri	113

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Diyabetes mellitus tanılı olguların cinsiyete göre dağılımları.....	52
Şekil 2. Diyabetes mellitus tanılı olguların etiyolojiye göre dağılımları.....	53
Şekil 3. Diyabetes mellituslu olguların başvuru tanılarına göre dağılımı.....	53
Şekil 4. Tip 1 diyabetes mellitus tanılı olguların cinsiyete göre dağılımları	54
Şekil 5. Tip 1 diyabetes mellituslu olguların kardeşler arası cinsiyet dağılımları	54
Şekil 6. Tip 1 diyabetli kardeşlerde ilk ve ikinci tanı alan kardeşlerin doğum mevsimlerine göre dağılım sütun grafiği	56
Şekil 7. Tip 1 diyabetli kardeşlerde ilk ve ikinci tanı alan kardeşlerin tanı alma mevsimlerine göre dağılım sütun grafiği	57
Şekil 8. Tip 1 diyabetes mellituslu olguların başvuru yakınmalarının dağılım sütun grafiği	57
Şekil 9. Tip 1 diyabetes mellituslu olguların başvuru şekillerine göre dağılımı	59
Şekil 9a: İlk tanı alan kardeşin başvuru şekli.....	59
Şekil 9b. İkinci tanı alan kardeşin başvuru şekli	60
Şekil 10. Tip 1 diyabetes mellituslu kardeşlerin başvuru tanılarının kardeşler içinde değerlendirilmesi	60
Şekil 11. Yıllık takiplerde tüm T1DM’li hastaların ortalama HBA1c düzeylerine göre metabolik kontrol düzeyleri	68
Şekil 11a. İlk tanı alan T1DM’li kardeşlerin yıllık ortalama HBA1c değerlerine göre metabolik kontrol düzeyleri	68
Şekil 11b. İkinci tanı alan T1DM’li kardeşlerin yıllık ortalama HBA1c değerlerine göre metabolik kontrol düzeyleri	69
Şekil 12. MODY tanılı olguların cinsiyet dağılımlarının grafiksel sunumu.....	94
Şekil 13. MODY tanılı olguların başvuru tanılarına göre grafiksel sunumu.....	94
Şekil 14. MODY tanılı olguların yakınmalarını gösteren sütun grafiği	96
Şekil 15. DIDMOAD tanılı olguların cinsiyete göre dağılımları grafiği.....	103

Şekil 16. DIDMOAD tanılı olguların kardeşlere göre cinsiyet dağılımları grafiği . 104

Şekil 17. DIDMOAD tanılı olguların başvuru şekillerine göre dağılımları grafiği. 104



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM); insülin sekresyonunda veya insülinin etkisindeki yetersizlik sonucu ortaya çıkan, biyokimyasal olarak kan şekerinde yükseklik olarak tanımlanan, yaygın, kronik seyirli, endokrin ve metabolik bir hastalıktır (1). Pankreastan sentezlenen ve vücutta enerji dengesini kontrol eden en önemli hormon olan insülinin salgılanması veya etkisindeki yetersizlik karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında dengenin bozulmasına neden olur. Bu durum açlık ve toklukta uygunsuz kan şekeri yüksekliğine, yani diyabetes mellitusa yol açar (2, 3). Fizyolojik olarak hipoglisemik bir hormon olan insülinin, pankreas beta (β) hücrelerinin otoimmün hasarı nedeni ile salgılanması bozulduğunda Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) gelişirken; karaciğer, kas ve yağ hücreleri üzerine olan etkisine direnç geliştiğinde ise Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gelişir (4).

T1DM insidansı tüm toplumlarda giderek artmaktadır ve bu artış başta Asya ülkeleri olmak üzere, düşük insidanslı ülkelere rölatif olarak daha hızlı olmaktadır (5). T1DM, pediatrik endokrinolojinin temel konularından komplikasyonları ve ciddi metabolik sorunları nedeni ile ayrılır ve çocukluk çağının en önemli kronik hastalıklarından biridir (6).

T1DM gelişiminde farklı patolojik süreçler söz konusudur. Bir çok araştırmacıya göre diyabet otoimmün, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşur (6). Ancak otoimmün, genetik ve çevresel faktörlerin süreçteki katkı payları net değildir. Bu faktörlerin etki payının araştırıldığı çalışmalar; ikiz kardeş ve kardeş olgulara yönelmiştir. Aynı çevresel ortamda büyüyen kardeşler, aynı genetik yapıya sahip identik ikizler, aynı hastalığa sahip kardeşler bile kendi içlerinde farklı seyirler ve özellikler göstermektedirler. T1DM gibi multifaktöriyel kronik hastalıklar yanında, monogenik diyabet gibi daha standart özellikler taşıması öngörülen diyabetler bile farklı seyirler ve özellikler ile karşımıza çıkabilmektedirler. Diyabetes mellitus (farklı etiyolojilere bağlı) ile ilgili sosyoekonomik, klinik, laboratuvar, izlem verilerinin özellikle de kardeş olgularda değerlendirilmesi yeni farkındalıkları oluşturabilir. Literatürde kardeş diyabetlerle ilgili detaylı bir değerlendirme bulunmamaktadır. En basitinden kardeşler arası başvuru şekilleri, önce hangi

kardeşin tanı aldığı (hastalığın oluşum periyodu), klinik seyir, takipteki metabolik kontrol durumu şimdiye kadar literatürde ve ülkemizde değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda Türkiye’de önemli bir referans merkezi olan, 25 yıllık Endokrinoloji Kliğini olan, yıllık hasta sayısı yaklaşık 26000 olan, izleminde 806 DM hastası bulunan kliniğimizde; izlemde olan kardeş DM’li olguların geriye dönük başvuru şekilleri, önce hangi kardeşin tanı aldığı (hastalığın oluşum periyodu), klinik seyir, başvuru laboratuvar verileri, takipteki metabolik kontrol durumu, aile eğitim düzeyinin metabolik kontrol üzerine etkisini değerlendirmeyi ve kardeş diyabetlerdeki olası ortak ve farklı durumları tespit etmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Diyabet, pediatrik endokrinolojinin temel konularından olup çeşitli komplikasyonları ve ciddi metabolik sorunları nedeni ile çocukluk çağıının en önemli hastalıklarından biridir. Pediatrik endokrinoloji pratiğinde diyabet, tüm iş yükünün %50-60'ını oluşturmaktadır (7).

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonunda veya insülin etkisinde yetersizlik sonucu ortaya çıkan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır. Öne çıkan biyokimyasal özelliği hiperglisemidir. Pankreastan sentezlenen ve enerji dengesini kontrol eden insülinin mutlak veya göreceli eksikliği karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozulmaya neden olur.

2.1. TANI KRİTERLERİ

Diyabetin tanı kriterleri 2005 yılında 'American Diabetes Association' (ADA) tarafından yenilenmiştir. Glukoz intoleransı ile kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişkinin belirlenmesi ile ADA kriterlerine 'bozulmuş glukoz toleransı', 'bozulmuş açlık glukozu' bölümleri eklenmiştir (4).

2.1.1. Diyabet Tanısı

Diyabet tanısı için aşağıda belirtilen kriterlerden herhangi birinin bulunması yeterlidir (8):

- 1-Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı ile birlikte glukozüri ve ketonemi) ile beraber rastgele plazma glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl (11 mmol/L) veya üzerinde bulunması,
- 2- En az sekiz saatlik açlık sonrası bakılan plazma glukoz değerinin 126 mg/dl (7 mmol/L) veya üzerinde olması,
- 3- Oral glukoz tolerans testinin* (OGTT) ikinci saatinde plazma glukozunun 200 mg/dl (11mmol/L) veya üzerinde olması,
- 4- Hemoglobin A1c'nin (HBA1c) %6,5 veya üzerinde olması. (Eşlik eden hiperglisemi yoksa sonuç test tekrarı ile teyit edilmelidir.)

2.1.2. Bozulmuş Glukoz Toleransı:

Açlık plazma glukoz değerinin 100-125 mg/dl (5,6-7,0 mmol/L) olması, OGTT süresince ikinci saat plazma glukozunun 140 mg/dL veya daha yüksek ancak 200 mg/dL (11,1 mmol/L)'den daha düşük olması.

Bozulmuş glukoz toleransı saptanan kişilerde yılda %1,5-%7,3 oranında yeni diyabet vakası çıkmaktadır. Bu kişiler yaşamlarının ileri dönemlerinde DM gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar.

*OGTT >43 kg ağırlığa sahip olgularda 75 gram, <43 kg ağırlığa sahip olgularda 1,75 g/kg anhidroz glukozun suda çözüldükten sonra yüklenmesi esasına uygun yapılmalıdır.

*OGTT 2-3 gün boyunca yapılan yüksek karbonhidrat içeren bir diyeti takiben yapılmalıdır. OGTT araştırma amaçlı kullanım için daha uygun bir testtir ve rutin klinik takipte önerilmemektedir.

*Pratik uygulamada yüksek karbonhidrat içerikli bir kahvaltıyı takiben ikinci saat alınan plazma glukozu çok daha basit ve bilgi vericidir. Hipergliseminin klinik belirtileri bulunmadığında başka bir gün plazma glukozu tekrarlanmalıdır.

2.2. DİYABETİN ETİYOLOJİK SINIFLANDIRILMASI

Diyabet ilk olarak başlangıç yaşına göre (çocuk, genç, erişkin) olarak üç tipe ayrılmış, daha sonra tedaviyi vurgulamak için insülin bağımlı ve insülin bağımsız terimleri kullanılmıştır. Diyabetin farklı formlarının patogenezi anlaşıldıkça bu sınıflandırmanın yetersiz olduğu anlaşılmıştır (4). DM'nin etiyolojik sınıflandırılması tablo 1'de tanımlanmıştır (1):

Tablo 1. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması

I.	Tip 1 diabetes mellitus (Beta hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği) A. İmmün aracılı B. İdiyopatik
II.	Tip 2 diyabetes mellitus (İnsülin direnci ile insülin eksikliğinin değişik kombinasyonlarının beraber bulunduğu geniş bir yelpaze) A. Tipik B. Atipik
III.	Beta hücre işlevindeki genetik kusurlar A. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) sendromları 1. MODY 1, 20. Kromozom, HNF-4a 2. MODY 2, 7. Kromozom, Glukokinaz 3. MODY 3, 12. Kromozom, HNF-1a, TCF-1 4. MODY 4, 13. Kromozom, IPF-1 5. MODY 5, 17. Kromozom, HNF-1b, TCF- 2 6. MODY 6, Kromozom 2q32, neuro D1/β2 B. Mitokondrial DNA mutasyonları (Wolfram sendromunun 1 tipi, Pearson sendromu, Kearns-Sayre, DM, sağırılık) C. Wolfram sendromu – DIDMOAD (diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık) D. Tiamin cevaplı megaloblastik anemi ve diyabet
IV.	İlaç veya kimyasal maddelere bağlı Siklosporin, Sirolimus, Vacor, Pentamidin, Nikotinik asit, Glukokortikoidler, Tiroid hormonları, Diazoksid, Beta adrenerjik agonistler, Tiazidler, Dilantin, Alfa interferon, Atipik antipsikotikleri, L-asparaginaz , Fenitoin
V.	Ekzokrin pankreas hastalıkları A. Pankreatit B. Travma/pankreatektomi C. Neoplazi D. Kistik fibrozis E. Diğer (Hemokromatozis, Fibrokalkülöz pankreatopati)

VI. Enfeksiyonlar

- A. Konjenital rubella
- B. Sitomegalovirus
- C. Hemolitik üremik sendrom

VII. Tip 2 diyabet varyantları

- A. İnsülinin etkisiyle ilgili genetik bozukluklar
 - 1. Rabson –Mendenhall Sendromu
 - 2. Leprechaunism
 - 3. Lipoatrofik diyabet sendromları
 - 4. Tip A insülin direnci
- B. İnsülin etkisiyle ilgili kazanılmış bozukluklar
 - 1. Endokrin tümörler
- C. Feokromasitoma
- D. Cushing
- E. Diğer
 - 1. Anti insülin reseptör antikorları

VIII. Diyabet ve insülin rezistansı/insülin eksikliği ile birliktelik gösteren genetik sendromlar

- A. Prader-Willi sendromu
- B. Down sendromu
- C. Turner sendromu
- D. Klinefelter sendromu
- E. Diğer (Bardet-Biedl, Alström, Wermer)
- F. IPEX (immun disfonksiyon, poliendokrinopati, enteropati, X-linked)
- G. Çölyak hastalığı
- H. Otoimmün poliendokrinopati

IX. Gestasyonel diyabet

X. Neonatal diyabet

- A. Geçici – kromozom 6q24, KCNJ11, ABCC8, INS, HNF1β
- B. Kalıcı – pankreas agenezisi, glukokinaz eksikliği, KCNJ11, ABCC8

2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Çocukluk yaş grubunda görülen diyabet sıklıkla insan doku antijeni (HLA) ilişkili otoimmün T1DM'dir (Tip 1A diyabet). İdiopatik ve otoimmün T1DM'nin birbirinden ayrımı zordur. Otoimmünite ile ilişkilendirilemeyen (HLA ilişkili olmayan) T1DM'li Afrika kökenli Amerikan hastalar 'atipik diyabetes mellitus' (ketoza eğilimli T2DM veya tip 1B diyabet) veya 'flatbush' diyabetes olarak adlandırılan, çocukluk çağında veya nadiren 40 yaşından sonra başlayan diyabete sahiptir (6, 9,10).

Günümüzde diyabet ile prezente olan çocukların büyük çoğunluğu hala T1DM olsalar da, T2DM tanısı olan çocukların yüzdesi giderek artmakta ve bazı merkezlerde neredeyse %50'ye varmaktadır. Asyalılar, Avrupalılara göre daha düşük beden kitle indekslerinde T2DM geliştirme eğilimindedirler (1).

Tablo 2'de çocukluk çağında görülen diyabet tipleri ve özellikleri tanımlanmıştır (7).

Tablo 2. Çocukluk Yaş Grubunda Görülen Diyabet Tipleri ve Karakteristik Özellikleri

	T1DM	ADM	MODY	T2DM
Başlangıç yaşı	Tüm çocukluk	Pubertal	Pubertal	Pubertal
Başlangıcı	Akut, şiddetli	Akut,şiddetli	Sinsi	Sinsi-şiddetli
Adacık hücre otoimmünitesi	Var	Yok	Yok	Beklenmez
İnsülin salgılanması	Çok düşük	Orta düşük	Değişken	Değişken
İnsülin duyarlılığı	Normal	Normal	Normal	Azalmış
Tanıda ketozis, ketoasidoz varlığı	%40'a ulaşan	Sık	Nadir	%33'e ulaşan
Obezite (Populasyona göre)	Aynı	Aynı	?	>%90
1° yakınlar için risk	%5-10	>%75	%100	~%80
Kalıtım şekli	Non-Mendelian	Otozomal dominant	Otozomal dominant	Non-Mendelian, familyal

ADM: Atipik diyabetes mellitus

2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Çocuk ve adölesanların da içinde bulunduğu diyabetli popülasyondaki olguların %90-95'ini T2DM oluşturmaktadır. Günümüzde çocukluk ve adölesan döneminde yeni T2DM'li vaka sayısı, 10-19 yaş grubunda %10'lardan %50'lere artış

göstermiştir (11). Çocukluk yaş grubunda görülen diyabet tipleri ve karakteristik özellikleri Tablo 2’de verilmiştir.

2.2.3. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Sendromları

Çoğunlukla 25 yaş altındaki genç popülasyonda görülen, otozomal dominant kalıtılan insüline bağımlı olmayan diyabet tipidir (Tablo 2). Şimdiye kadar beta hücre işlevini ilgilendiren altı moleküler kusur tanımlanmıştır. Diyabet hastaları arasında MODY sıklığı <0,2 ile %5 arasında bildirilmektedir (3).

2.2.4. Mitokondrial Kusurlar

Diyabet ve sağırlık birlikte olduğunda mitokondrial DNA kusurları akla gelmelidir (3).

2.2.5. İnsülinin Etkisiyle İlgili Genetik Bozukluklar

Diyabetin son derece nadir bir grubudur. Hiperinsülinemi ile birlikte orta dereceli hiperglisemiden diyabete kadar varabilen bir metabolik tablo söz konusudur. Lipoatrofik diyabette olan insülin direncinde insülin reseptörü sağlamdır. Patoloji postreseptör düzeyindedir (3).

2.2.6. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

Pankreasın yaygın hasarı ile karakterize hastalıklarında, bir kısım beta hücresinin tutulumu sonucu diyabet gelişebilmektedir. Çocukluk yaş grubunda görülmeyen bir problem olan karsinoma buna örnek verilebilir. Benzer şekilde kistik fibrozisli olgularda son yıllarda yaşam süresinin uzaması ile birlikte artan sayıda diyabet görülmektedir (3).

2.2.7. Endokrinopatiler

Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma ve feokromositoma gibi hormon artışı ile karakterize endokrin hastalıklarda diyabet tanımlanmıştır. Son yıllarda büyüme hormonu eksikliği bulunmayan olgulara farmakolojik dozlarda büyüme hormonu verilmesinin T2DM riskini arttırdığına da dikkat çekilmiştir (3, 4).

2.2.8. İlaç veya Kimyasal Maddelere Bağlı Diyabet

Çocukluk yaş grubunda kullanılan çok sayıda ilaç, insülin salgılanmasında bozulma, glukoneogenezde artma veya insülin direncinde artmaya neden olur. Bu da diyabete yatkın bireylerde diyabetin gelişmesinin hızlanması veya hiperglisemi ile sonuçlanmaktadır. Fare zehiri olarak bilinen vacor ve intravenöz kullanılan pentamidinin kalıcı beta hücre hasarı yaptığı bilinmektedir. Atipik anti-psikotik ilaçlar (klozapin, olanzapin, ketiyapin, risperidon) diyabeti tetikleyebilmekte ve diyabetik ketoasidoza neden olabilmektedirler. Bu ilaçların gerçek etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte beta hücresi üzerine toksik etki yaptıkları, kilo artışına sebep oldukları ve insülin direnci oluşturdukları düşünülmektedir. Glukokortikoidler ise insülinin etkisini bozarak hiperglisemi veya diyabete neden olmaktadır (1, 3).

2.3. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

Tip 1 diyabet, pankreatik β hücrelerinin kronik immün aracılı yıkımı sonucu kısmen ve genellikle de tamamen insülin eksikliği ile seyreden bir hastalıktır. Otoimmün (tip 1A) ve idiyopatik-otoimmün olmayan (tip 1B) olmak üzere iki alt gruba ayrılır (12). Vakaların büyük bir kısmı (Tip 1A) otoimmün pankreatik β hücre yıkımı sonucu gelişir (13). Bu otoimmün süreç genetik olarak yatkın bireylerde gelişir. Etiyolojisi multifaktöriyeldir. Çok sayıda çevresel faktör bu sürecin başlamasını tetikler, aylar yıllar boyu normal kan şekeri değerleri ile herhangi bir belirti vermeksizin süreç devam eder. Bu uzun latent dönemde normal işlevine devam etmekte olan çok sayıda beta hücresi vardır. Pankreatik β hücrelerinin yaklaşık %90'ı hasarlandığında kişiler klinik olarak semptomatik hale gelir (14).

Tip 1A diyabetin patogenezi T2DM'den farklıdır. Her iki diyabet tipinde de insülin salgılanmasında azalma vardır, ancak T2DM'de insülin direnci diyabet gelişiminde rol oynar. Tip 1A diyabette ise genetik belirleyiciler doğumda vardır ve otoimmün olay başladıktan sonra immün belirleyiciler ölçülebilir düzeylerde dir. Yeterli sayıda beta hücre hasarı olduktan sonra belirti veren hipergliseminin başlangıcından önce de metabolik belirleyiciler saptanabilir hale gelir (13).

2.3.1. Tip 1 Diyabetin Etiyolojisi ve Patogenezi

Tip 1 diyabetin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, otoimmünite bu bölümde ele alınacaktır.

2.3.1.1. Genetik yatkınlık

Tip 1 diyabete yatkınlıkta rol oynayan birçok gen vardır. Genom ilişkilendirme ile ilgili yapılan çalışmalarda saptanan altmıştan fazla gen risk lokusu vardır (15). Kafkas nüfusunda HLA genotipi riskin yaklaşık %50'sini sunar (16, 17). HLA DR ve DQ alellerinin spesifik kombinasyonları genetik yatkınlığı belirler (18).

Major histokompatibilite kompleksi (MHC) genomunun herhangi bir noktasındaki polimorfizm de Tip 1A diyabet riskini etkiler. Ancak risk üzerine HLA allellerinin etkisi çok daha büyüktür (19). T1DM'ye asıl yatkınlık lokusu (IDDM1 for the MHC locus), 6. kromozomda HLA bölgesindedir ve bu yatkınlık lokusuna familial T1DM'li olguların yaklaşık %40'ında rastlanmaktadır (20).

Yüksek risk oluşturan HLA DR ve DQ alelleri (örneğin DR3/DR4 heterozigot) diyabetik hastaların kardeşlerinde de ortaktır. Bu aleller adacık hücre otoimmünitesi oluşturarak, uzun dönem diyabet riskini kardeşlerde %80'lere yükseltmektedir (19). T1DM'li bir olgunun kardeşinde T1DM gelişme riski topluma göre 40 kat fazladır (21). T1DM'li olguların yakın akrabalarında da yaşam boyu T1DM gelişme riski topluma göre daha yüksektir (19).

En yüksek riskli haplotipler DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 ve DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02'dir (Eski seroloji isimlendirmeye göre DR3/DR4 veya DQ2/DQ8 olarak da ifade edilebilir) (22). DR3/DR4 haplotiplerinin heterozigot olması, her birinin homozigot olmasından daha fazla T1DM gelişme riski taşımaktadır (12). T1DM'ye karşı koruyucu haplotipler ise DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02, DRB1*14:01-DQA1*01:01-DQB1*05:03 ve DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03'tür (22).

MHC olmayan genlerin de T1DM gelişiminde rolü vardır (23). İnsülin geninin promotor bölgesinin polimorfizminin, lenfosit spesifik tirozin fosfatazın (lyp, PTPN22 olarak adlandırılır) yapısındaki bir aminoasit değişikliğinin, sitotoksik T lenfosit ilişkili Antijen-4 polimorfizminin, 'Interferon gama inducing factor' (IGIF) geninin ve FOXP3 geninin (İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e

bağlı geçen (IPEX) gelişiminden sorumlu) T1DM gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (24-28).

2.3.1.2. Otoimmünite

Tip 1 diyabetli olguların otopsilerinde insülitisin gösterilmesi ve tek yumurta ikizleri ile soyağacı incelemesinde klinik olarak T1DM'nin ortaya çıkmasından önce immünolojik parametrelerin tespit edilmesi etiyolojide otoimmünitenin rolü olduğunu gösterir (29).

Beta hücre otoimmünitesinin serolojik göstergesi olan diyabet ilişkili otoantikorlar glutamik asit dekarboksilaz 65 otoantikoru (GAD), tirozin fosfataz benzeri insülinoma antijeni (IA2), insülin otoantikoru (IAA) ve β -hücre spesifik çinko transporter 8 otoantikoru (ZnT8)'dir (30). Bu otoantikorların varlığı, gelişmekte olan otoimmün hastalığı gösterir ve diyabet ortaya çıkmadan yıllar önce serumda bulunabilir (31). Otoantikorların ekspresyonu yaşa bağımlıdır. On yaşın altındaki çocuklarda IAA ve ZnT8 ekspresyonu daha fazla görülürken, GAD ve IA-2 daha ileri yaşlarda görülür ve GAD kadınlarda daha fazladır (32).

Tanı anında olguların %70-75'inde anti GAD antikorları, %58'inde IA-2 antikorları saptanmaktadır (25, 31, 33). Anti GAD T1DM'li olgularda kalıcıdır. İleriye dönük yapılan çalışmalarda T1DM'li annelerin çocuklarında anti-GAD antikorlarından önce anti-insülin antikorlarının geliştiği gösterilmiştir (34).

Anti-adacık hücre antikorunun varlığı ve diyabetin ilerlemesi ile yüksek ilişki gösterir. Tip 1A diyabetin ilerlemesinin en iyi göstergeleri; GAD65, IA-2 ve insüline karşı oluşmuş otoantikorların varlığıdır (35).

2.3.1.3. Çevresel Faktörler

Tip 1 diyabet insidansı aynı ülke içinde bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bu durum çevresel faktörlerin önemini göstermektedir (12). Aynı şekilde monozigotik ikizlerin birinde T1DM geliştiğinde diğerinde de gelişme ihtimali %100 değildir; bu durum karşılaşılan virüsler veya diyetdeki alerjenler gibi çevresel faktörlerin önemini göstermektedir (19). Son 30 yılda T1DM insidansında dünya çapında artış, bazı toplumlarda yüksek riskli HLA haplotiplerine sahip bireylerin oranının azalması ile birlikte, çevresel faktörlerin kompleks genetik-çevre

etkileşimleri ve epigenetik mekanizmalarla patogeneizde rol oynadığını göstermektedir (36, 37).

Perinatal Faktörler: Avrupa’da yapılan bir çalışma gebelik dönemi ve perinatal dönemle ilgili bir çok faktörün diyabet gelişim riskini çok düşük bir oranda etkilediğini göstermiştir (38). Bu çalışmaya göre anne yaşının 25’in üzerinde olması, preeklampsi, yenidoğanın respiratuvar hastalığı, sarılık (özellikle ABO uyumsuzluğuna bağlı olan sarılık) varlığında diyabet gelişim riski artarken; düşük doğum ağırlığı ve doğum boyunun kısa olması durumunda ise diyabet gelişim riski düşüktür. Başka bir kohort çalışmasında ise doğum ağırlığı ile T1DM gelişimi arasında güçlü bir direkt bir ilişki gösterilmiştir (39).

Diyet: Moleküler yönden insan adacık antijenine benzeyen inek sütü albüminin otoimmüniteyi tetikleyerek diyabet gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (31, 40). Karjalainen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yeni tanı diyabetli çocuklarda sığır albüminine karşı gelişen antikorlar gösterilmiştir. Ancak ‘Diabetes Autoimmunity Study of the Young’ çalışmasına adacık hücre otoimmünitesi ile inek sütü maruziyeti arasında ilişki gösterilememiştir. Finlandiya’da yapılan başka bir çalışmada T1DM’ye genetik yatkınlığı olan süt çocuklarının inek sütünden uzak durduğu sürece adacık hücre otoimmünitesinde önemli azalma olduğu gösterilmiştir (31).

Kazein, sığır insülini (41), kök sebzeleri ve tahılları içeren yabancı antijenlerin infant diyetine girmesi diyabet gelişiminde kabul edilen diğer faktörlerdir. T1DM’ye yatkın çocuklarda, tahıllarla ilk karşılaşma zamanı adacık hücre antikorlarının gelişme riskini etkilemektedir. Diyabete yatkın yenidoğanların (birinci derece akrabalarda T1DM bulunanlar ve yüksek risk oluşturan HLA alleli taşıyanlar) değerlendirildiği bir çalışmada, adacık hücre antikorlarının tahılla erken karşılaşan grupta yüksek olduğu görülmüştür (42).

Nitrözaminden zengin gıdaların tüketilmesi ile nitrat içeriği yüksek suların tüketilmesi T1DM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (43).

Viral Ajanlar/Aşılama: Perinatal ve postnatal erken dönemde geçirilen enfeksiyonların da T1DM riskini artırması yönünde iki hipotez öne sürülmüştür: Birincisi viral ajanların pankreas beta hücrelerine olan antijenik benzerliğinin otoimmüniteyi tetiklemesi; ikincisi virüslerin direk sitolitik etkisidir (29, 44).

Konjenital rubella uzun süre önce tanımlanmış çevresel bir tetikleyicidir (45, 46). Konjenital rubella enfeksiyonunu takiben, özellikle HLA-DR3 taşıyıcılarında beş ile 20 yıl arası dönemde otoimmün diyabet ve diğer otoimmün hastalıklar gelişmektedir (47). Konjenital rubella geçiren vakaların %40'ında OGTT bozulduğu, %12-20'sinde T1DM geliştiği gösterilmiştir (44).

DM gelişiminden sorumlu tutulan diğer virüsler: Cocksackie virüs, suçiçeği, kabakulak, kızamık virüsleri ve rotavirüs (31) ve enterovirus enfeksiyonlarıdır (48).

Diyabet gelişiminden sonraki ilk iki hafta içinde kaybedilen 745 olgunun pankreatik doku otopsi incelemelerinde akut veya süregelen Koksaki virüs, Ebstein Bar virüs, kabakulak ve sitomegalovirüs enfeksiyonu saptanmıştır. Yeni tanı diyabetli çocuklarda Koksaki B virüse özgü Ig M antikorlarının varlığı %39 iken, normal çocuklarda %6 bulunmuştur (49). T1DM'li çocuk sahibi olan kadınların gebelikte Koksaki virüs antikor düzeyleri de diğer gebelere göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Tip 1 diyabetli çocukların kardeşlerinde enteroviral enfeksiyonlar diğer çocuklara göre iki kat daha sık görülmektedir. Bu gözlemler intrauterin dönemde veya çocukluk döneminde enterovirüslerle karşılaşmanın beta hücre hasarı yaparak diyabete yol açabileceğini desteklemektedir (50).

Çocukluk dönemi aşılıları daha sonra diyabet gibi kronik hastalıkların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Genetik olarak diyabete yatkın çocuklarda (T1DM'li kardeşi olan çocuklar) aşılamanın (viral ve bakteriyel ajanlara karşı) T1DM gelişme riski üzerine etkisi geniş çaplı çalışmalarda bulunamamıştır (51).

Koruyucu Faktörler: Anne sütü ile iki haftadan uzun süre beslenmenin hafif koruyucu etkisi vardır (52). Riskli çocuklarda tahıl ile beslenmeye başlandığı sırada eş zamanlı anne sütü ile beslenmenin koruyucu olabileceği düşünülmektedir (53). Omega 3 yağ asitlerinin de düşük bir koruyucu etkisi olabileceği düşünülmektedir (54). İmmün modülatör etkiye sahip vitamin D'nin koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir (55, 56). Yedi Avrupa ülkesini içeren bir çalışmada süt çocukluğunda verilen D vitamini desteğinin T1DM gelişimini önlediği gösterilmiştir (57). Benzer koruyucu etki 10 000'den fazla çocuğun takip edildiği doğum-kohort çalışmasında da gösterilmiştir. Düzenli olarak günlük 2000 Ünite D vitamini verilen çocuklarda T1DM riski, vitamin almayanlara göre düşük bulunmuştur (58).

2.3.2. İnsülin Eksikliğinin Belirleyicileri

T1DM klinik olarak başlayana kadar glukoz toleransı normaldir. İnsülin salgılanmasının azaldığı, beta hücre işlevinin ölçümü klinik belirti ortaya çıkmadan önce yapılırsa, gösterilebilir. İlk başta glukoz toleransı bozulur, sonrasında aşikar diyabet gelişir. İntravenöz glukoz verilmesine akut insülin cevabının (AIRg='Acute insuline response to an intravenous injection of glucose') ölçülmesi yöntemi ile beta hücre kitlesinin işlevi tahmini olarak değerlendirilebilir. Bu test T1DM geliştirme riski yüksek bireylerin tanımlanmasında, immünolojik parametrelerle birlikte kullanılmaktadır (59).

Geçmiş yıllarda, pankreas beta hücrelerinin %90'ı hasarlandığında hipergliseminin ortaya çıktığı düşünülmektedir, deneysel çalışmalarda %30-50 oranında beta hücre hasarı ile birlikte hipergliseminin görülebileceği gösterilmiştir. T1DM tanısından sonra kısa sürede kaybedilen hastaların pankreas dokularında yapılan histolojik incelemelerde, bazı beta hücrelerinin hala canlı olduğu gösterilmiştir. Bu bilgi, T1DM tanısı koyulduğunda hala işlevini tamamen kaybetmemiş, canlı beta hücrelerinin bulunduğunu göstermesi ve otoimmün sürecin bu geç dönemde durdurulması durumunda, kalan beta hücrelerinin normal işlevine devam edebileceğini göstermesi açısından önemlidir (60).

İnsülin benzeri büyüme hormonu 1 (IGF-1=Insulin-like growth factor 1), beta hücresinin gelişiminde ve işlevinde rol oynamaktadır. Beta hücresinde IGF-1 varlığı, adacık hücre yenilenmesine yardımcı olur (61).

2.3.3. Epidemiyoloji

Pek çok batı ülkesinde T1DM çocukluk ve adolesan diyabetlerinin %90'dan fazlasını, ancak tüm diyabet olgularının %5-10'unu oluşturmaktadır. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 80 000 15 yaş altı çocukta T1DM gelişmektedir (62). Bazı yüksek riskli toplumlarda T2DM daha yaygındır ve genç başlangıçlı diyabetlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (63).

Eski epidemiyolojik insidans çalışmaları T1DM başlangıcını semptom ve tanı arasında geçen sürenin değişkenliği nedeni ile ilk insülin enjeksiyonu yapılan tarihten itibaren tanımlamışlardır (64). Günümüzde ise rehberler diyabeti anormal test sonuçlarına göre tanımlamaktadırlar (bkz: diyabet tanı kriterleri).

T2DM insidansı ülkeler arasında, farklı etnik popülasyonlarda büyük çeşitlilik göstermektedir. En yüksek insidans Finlandiya (65), Kuzey Avrupa (66, 67) ve Kanada'da (68) gözlenmektedir. Avrupa'da yaşayan Kafkaslarda hastalık insidasında yaklaşık 20 kat fark vardır (69) ve insidans oranları genel popülasyondaki HLA duyarlı genlerin sıklığı ile korelasyon göstermektedir (70, 71). T1DM tanılı yaklaşık 500000 çocuğun yaklaşık %26'sının Avrupalı, %22'sinin Kuzey Amerikalı ve Karayip bölgesinden olduğu tahmin edilmektedir (62). Asya'da T1DM insidansı oldukça düşüktür. Yıllık insidanslar Japonya'da yaklaşık 100000 kişide 2 (2/100 000) (72), Çin'de (Shanghai) 3.1/100000 (73), Tayvan'da yaklaşık 5/100000 (74)'dir. Buna ek olarak, Japonya'da vakaların üçte birini oluşturan T1DM'nin farklı çok yavaş progresyon gösteren bir tipi de vardır (75, 76).

Yeni tanı vakaların mevsimsel özellik gösterdiği bildirilmiştir. Kış aylarında pik yaptığı gösterilmiştir. Ancak daha sıcak mevsimlerde yüksek oranları gösteren veriler (73) veya yıldan yıla değişim gösteren raporlar da mevcuttur (77, 78). Adacık otoimmünitesi gelişimi de mevsimsel değişiklik göstermektedir ve doğum ayı ile T1DM riski arasında ilişki vardır (79, 80).

Otoimmün hastalıkların pek çoğunun kadınlarda daha fazla görülmesine rağmen T1DM insidansında genel olarak cinsiyet farklılığı bulunmaz. Bununla birlikte erkek cinsiyet eğilimi geç adolesan ve genç erişkin dönemde görülmektedir (78, 81, 82).

Çocukluk çağında görülen T1DM başlangıç yaşı itibarı ile bimodal dağılım gösterir. 4-6 yaş ve 10-14 yaş arası dönemlerde iki piki vardır (83). Son yıllarda T1DM insidansında artış küresel olarak gözlenmiştir. Bazı raporlarda özellikle beş yaş altı popülasyonda, gelişmekte olan ülkelerde ve ekonomik geçiş yaşayan ülkelerde orantısız olarak daha fazla artış olduğu bildirilmiştir (84-86). T1DM insidansındaki artış, bazı popülasyonlarda düşük riskli HLA genotiplerine sahip bireylerin oranının artması ile ilişkilidir (37, 87) ve bu durum hastalık etiyolojisinde çevresel faktörlerin artan bir rol oynadığını düşündürmektedir.

T1DM vakalarının yaklaşık %10'unda ailesel özellik vardır, ancak geniş aile öyküsü %20'sinden fazlasında pozitifdir (88). Bununla birlikte kalıtımın tanımlanabilir bir biçimi yoktur. T1DM'li bir hastanın monozigotik ikizinde diyabet riski %40'tan azken (69, 89); kardeşi için 20 yaşına kadar risk yaklaşık %4 (90, 91)

ve 60 yaşına kadar risk %9,6'dır (Bu oran genel popülasyonda %0.5'tir) (73). 15 yaşına kadar kümülatif diyabet riski HLA-identik DR3-DQ2/DR4- DQ8 kardeşlerde %17 ile daha yüksektir (Bir veya daha az haplotip benzerliği olanlarda risk %) (92). T1DM'li bireyin monozigotik ikiz eşinde dizigotik ikiz eşine göre risk daha yüksektir. Dizigotik ikiz eşlerindeki risk ikiz olmayan kardeşlerdeki riskle hemen hemen aynıdır (19).

Ayrıca genç yaşta tanı konulmuş kardeşi olanlarda, babasında genç başlangıçlı DM olanlarda, erkek cinsiyette ve ebeveyn yaşı büyük olan kardeşlerde DM gelişme riski daha fazladır (90, 92, 93).

T1DM, diyabetik bir erkeğin çocuklarında, diyabetik bir kadının çocukları ile karşılaştırıldığında 2-3 kat daha yaygındır (%1,3'e %3,6) (93, 94). T1DM'nin kümülatif riski, erişkin başlangıçlı T1DM (15-39 yaş) olan anne ve babaların çocuklarında benzer rekürrens riski ile yaklaşık %4'tür (95).

2.3.4. Tip 1 Diyabetin Evreleri ve Klinik Başlangıcı

Tip 1 diyabetin asemptomatik, preklinik diyabetten; kronik, uzun dönem komplikasyonları olan diyabete kadar uzanan evreleri vardır.

Bu evreler :

Evre 1) Otoimmünite, disglisemi yok, asemptomatik

Evre 2) Otoimmünite ve disglisemi (OGTT'de ve/veya açlık glukozunda bozulma), asemptomatik

Evre 3) Otoimmünite, diyabetik OGTT, diyabetik açlık glukozu, asemptomatik

Evre 4) Yeni başlangıçlı semptomatik T1DM

Evre 5) Yerleşmiş T1DM

Evre 6) Uzun dönem komplikasyonları olan yerleşmiş T1DM (96)

Çocukluk çağı Tip 1 diyabeti çok farklı klinik tablolarla tanı alabilmektedir (97):

- Klasik yeni başlangıç
- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Sessiz-rastlantısal fark edilmesi

Yüksek riskli bireylerin prospektif izlemi T1DM tanısının vakaların çoğunda semptomlar gelişmeden konulabileceğini ve böylece DKA riskinin azaltılabileceğini göstermiştir (Örneğin evre 3'te) (98).

T1DM'nin klinik belirtileri tablo 3'te özetlenmiştir (96):

Tablo 3. Tip 1 Diyabetin Klinik Belirtileri

Acil olmayan klinik prezentasyon
• Tuvalet eğitimi almış çocukta yeni başlangıçlı enürezis (İdrar yolu enfeksiyonu ile karışabilir) • Prepubertal kızlarda vajinal kandidiazis • Kronik kilo kaybı veya kilo alamama • İritabilite ve okul başarısında düşme • Tekrarlayan cilt enfeksiyonları
Acil klinik prezentasyon (DKA veya hiperosmolar hiperglisemi)
• Orta veya ciddi dehidratasyon • Sık kusma, karın ağrısı (Gastroenterit olarak tanı alabilir) • Dehidratasyona rağmen devam eden poliüri • Kas ve yağ dokuda kayıp ve sıvı kaybı nedeni ile kilo kaybı • Ketoasidoz nedeni ile yanakların kızarması • Nefeste aseton kokusu • Diyabetik ketoasidozda kussmall solunumu (Artmış solunum hızı ve her solukta artmış tidal volüm ile karakterizedir) • Dezoryantasyon, semi komatöz veya nadiren komatöz bilinç durumu • Şok (Hızlı kalp hızı, zayıf periferik dolaşım ve periferik siyanoz) • Hipotansiyon (DKA'nın geç ve nadir görülen bir bulgusu)
Tanının gecikmesine neden olabilecek zorluklar
• Çok küçük çocuklar daha hızlı gelişen ciddi insülin eksikliği nedeni ile ciddi ketoasidoz ile prezente olabilirler bu nedenle tanı daha erken dönemde konulamaz. • Ketoasidozun hiperventilasyonu pnömoni veya astım ile karıştırılabilir. (öksürük veya nefessizlik bu durumu DKA'dan ayırt ettirir) • Ketoasidoz ile ilişkili karın ağrısı akut batını taklit edebilir ve hastanın cerrahiye sevk edilmesine neden olabilir. • Poliüri ve enürezis idrar yolu enfeksiyonu olarak yanlış tanı alabilir. • Polidipsi psikojenik olarak değerlendirilebilir. • Kusma gastroenterit veya sepsis olarak yanlış tanı alabilir.

2.3.4.1. Klasik Yeni Başlangıç

Çocukluk çağında T1DM'nin, en sık başvuru tablosu non asidotik hiperglisemidir. Hiperglisemiye bağlı olarak çok idrara çıkma, çok su içme, kilo kaybı, iştah artışı (polifaji), görme problemleri ve letarji gibi belirtiler gelişir.

Poliüri: Serum glukozu 180 mg/dl'den yüksek olduğunda böbrek glukoz eşiği aşılır ve idrarda glukoz atılımına bağlı olarak poliüri gelişir. Glukozüri, osmotik diüreze ve hipovolemiye neden olur. İdrar kontrolü olan çocukta gece yatak ıslatma idrara kalkma gün boyu idrar kaçırma poliüri nedeni ile gelişebilir. İdrar kontrolü olmayan çocuklarda ise poliüri bebeğin bezini ıslatma sıklığının artması, bez ağırlığında artış ile anlaşılabılır. Diaper bölgede uzun süreli mantar enfeksiyonları da bir belirti olabilir (99).

Polidipsi: Hiperglisemiye bağlı olarak serum osmolalitesindeki artış ve hipovolemi nedeni ile susama artar, susama artışı nedeni ile polidipsi gelişir.

Kilo kaybı: Hipovolemi ve artmış katabolizma nedeni ile kilo kaybı görülür. Diyabetik çocuklarda insülin eksikliği nedeni ile periferik glukoz kullanımının bozulması iştahta artışa neden olur. Buna rağmen zaman içinde anoreksiye varabilen kilo kaybı görülür. Hastaların yavaş yavaş genel durumları bozulur ve letarji gelişebilir (99).

Görme Problemleri: Lensin osmotik yapısı serum osmolalitesinden etkilenir ve görme problemleri gelişebilir. Uzun süreli hiperglisemi katarakta neden olur (100).

2.3.4.2. Diyabetik Ketoasidoz

Vakaların %15 ila 67'si DM tanısını DKA ile alırlar. Altı yaş altında, düşük sosyoekonomik koşullara sahip çocukların DKA ile tanı alma riskleri yüksektir (99).

2.3.4.3. Sessiz-Rastlantısal Fark Edilmesi

Ailesinde T1DM bulunan ve yakın kan şekeri takibi yapılan çocuklarda veya başka bir nedenle hastaneye başvurulduğunda bakılan biyokimyasal değerlendirmede tesadüfen serum glukozunun yüksek bulunması ile tanı alan çocuklarda görülmektedir.

2.3.5. Klinik Belirtilerin Görülme Sıklığı

Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı T1DM'nin en yaygın başvuru şikayetleridir. Yeni T1DM tanısı almış İrlandalı 283 çocukta tanı sırasında %70 oranında poliüri, polidipsi, %34 oranında kilo kaybı, %16 oranında letarji görülmüştür. Üçte ikisi, iki yaşın altında olan tüm olguların %25'inde DKA varlığı gösterilmiştir. İki yaş üzerinde enürezis ve noktüri %7-13 oranında görülmüştür. Kabızlık, beş yaş üzerindeki hiçbir olguda görülmezken, beş yaş altında %8 oranında görülmüştür. %10 olgunun birinci derece akrabalarında (kardeş veya ebeveyn), %27 olgunun birinci veya ikinci derece akrabalarında T1DM bulunduğu bildirilmiştir (101).

2.3.6. Çocuk ve Adölesanlarda Diyabetin Glisemik Kontrolünün Değerlendirilmesi ve İzlenmesi

Çocuklarda ve yetişkinlerde tedavinin amacı, kan şekerini mümkün olan en güvenli ve normale yakın düzeyde tutabilmek ve diyabetin uzun dönem komplikasyonlarının riskleri ve hipoglisemi riski arasında denge sağlanmaktır. Hedeflenen kan şekeri dengesi, yaşa göre değişen hipoglisemi riskine bağlıdır (102).

Tedaviyi ayarlamak ve kan şekeri kontrolünü izleyebilmek için, ailelerden kan şekeri ölçüm aleti kullanarak ölçüm yapmaları ve ölçülen değerleri kaydetmeleri beklenir. Uzun dönemli kan şekeri kontrolünü göstermede en yaygın kullanılan klinik test ise HBA1c'dir (102).

Kan Glukoz Monitorizasyonu: Diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını azaltmak, akut kriz riskini azaltmak ve hipoglisemiden kaçınmak için sıkı kan şekeri kontrolü yapılmalıdır. 'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes' (Uluslararası Pediatrik ve Adölesan Diyabet Derneği) (ISPAD) 2014 yılı klinik uygulamalar uzlaş kılavuzunda kan glukoz izlem sıklığının optimal glisemik kontrol için önemli olduğunu belirtmekte ve günde dört-altı kez kan glukoz ölçümü yapılmasını önermektedir (103).

Yaşa göre ADA tarafından belirlenen kan şekeri hedefleri:

Yatma zamanı kan şekeri - <6 yaş: 110-200 mg/dL (6.1-11.1 mmol/L)

- 6-12 yaş: 100-180 mg/dL (5.6-10 mmol/L)

- 13-19 yaş: 90-150 mg/dL (5-8.3 mmol/L)

Yemek öncesi kan şekeri - <6 yaş: 100-180 mg/dL (5.6-10mmol/L)

- 6-12 yaş: 90-180 mg/dL (5-10 mmol/L)

- 13-19 yaş: 90-130 mg/dL (5-7.2 mmol/L)

Ketonüri bakılması: Keton ölçümü bilinmeli ve hastalık süresince, özellikle karın ağrısı, kusma, uyku hali ve hızlı solunum olduğunda ve kan şekeri değeri 250 mg/dl'nin üzerinde sebat ettiğinde uygulanmalıdır (103).

Glikolize Hemoglobin: Glikolize hemoglobin (HBA1c), glukoz ile hemoglobin (beta zincirinin N-terminal ucunda yer alan aminoasit) arasındaki ketoamin reaksiyonu sonucu oluşur (104). HBA1c son 4-12 haftalık (özellikle de son dört haftalık) glukoz düzeylerini yansıtır. HBA1c glisemik kontrolün güvenilir bir göstergesidir ve yüksek HBA1c değerleri uzun dönem mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları öngörmeye etkilidir (105). ISPAD tarafından 2014 yılında klinik uzlaş kılavuzunda HBA1c ölçüm sıklığı ülke kaynaklarına bağlı olmakla birlikte yılda dört kez olacak şekilde önerilmektedir.

HBA1c hedefinde amaç diyabetin uzun dönem mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarından kaçınırken aynı zamanda akut hipoglisemi sekelinden kaçınmak ve hipoglisemi ve hiperglisemi ilişkili santral sinir sistemi değişikliklerini önlemektir (103).

ISPAD'a göre her yaş grubu için HBA1c değerinin %7,5'in altında olması hedeflenmektedir (103).

HBA1c azaldıkça, ciddi hipoglisemi riskinin arttığı 'Diabetes Control and Complications Trial' (DCCT) ile gösterilmiştir. HBA1c değeri, hipoglisemi farkındalığı yoksa daha yüksek düzeylerde tutulmalıdır (103).

Tip 1 diyabetli 709 çocuğun geriye dönük değerlendirildiği bir çalışmada, HBA1c değerinin %10,2'den %8,8'e düşmesinin, hipoglisemi sıklığını 4,8 atak/100 hasta yıldan 15,6 atak/100 hasta yıla arttırdığı bildirilmiştir (106).

HBA1c düzeyi %7'nin altında tutulduğunda, rölatif retinopati riskinin ve diğer komplikasyon risklerinin azaldığı, ancak kontrolün daha sıkı tutulmasının daha

fazla bir fayda sağlamadığı, aksine şiddetli hipoglisemi riskinin sıkı kontrolle birlikte arttığı gösterilmiştir (107).

ADA'ya göre geleneksel HBA1c hedef değerleri:

6 yaş altındaki çocuklar için $< \%8,5$

6-12 yaş arası çocuklar için $\%8$

13-19 yaş arası çocuklar için $\%7,5$ 'tir (108).

HBA1c'nin glisemik kontrolü öngörmede, özellikle de ortalama kan glukozunu öngörmede kısıtlı bilgi verdiğiine ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin DCCT'de HBA1c değeri $\% 7$ saptanan hastaların yüksek ortalama kan glukozuna sahip olduğu görülmüştür. Bu hastalara günde yedi defa yapılan ölçümlerde konvansiyonel olarak tedavi edilen hastaların ortalama kan şekeri 192 mg/dl ve yoğun bakımda tedavi edilen hastaların ortalama kan şekeri 164 mg/dl olarak saptanmıştır (109).

Amerika Birleşik Devletleri'nde SEARCH çalışma grubu tarafından 3947 T1DM'li çocukta yapılan bir çalışmada kötü glisemik kontrol; küçük yaş, uzamış diyabet süresi, vücut ağırlığının <85 persentil olması, tek ebeveynle yaşamak, kız cinsiyet ve ailenin eğitim düzeyinin düşük olması ile ilişkili bulunmuştur (110).

Başka bir çalışmada ise ileri yaş, kız cinsiyet, kilogram başına daha yüksek insülin dozu, geleneksel rejim, yıllık daha az HBA1c ölçülmesi kötü glisemik kontrol ile ilişkilendirilmiştir (5).

Çin'de 2966 T2DM hastası ile yapılan bir çalışmada kötü glisemik kontrol; ileri yaş, uzun diyabet süresi, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), daha az diyabet eğitimi alımı ve daha düşük gelir düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (111).

Hvidoere çalışma grubunun 17 ülke ve 21 merkezin katılımı ile yaptığı çalışmada kötü glisemik kontrol kız cinsiyet, ileri yaş, uzun diyabet süresi ile ilişkilendirilmiş ancak insülin dozu ile glisemik kontrol arasında ilişki saptanamamıştır (112).

Fransa'da 2579 T1DM'li hastada yapılan bir çalışmada HBA1c ile yaş, diyabet süresi, günlük insülin dozu, anne yaşı, hastanede kalış süresi arasında pozitif

ilişki, hipoglisemi atakları arasında negatif ilişki saptanmıştır. Aynı çalışmada HBA1c ile aile tarafından verilen destek yakın ilişkili bulunmuştur (113).

Amerika’da 1997-1999 yılları arasında DIABAUD2 çalışma grubunca 1609 T1DM’li çocukta yapılan çalışmada, ileri yaş, T1DM’li kardeşe sahip olmak, uzun diyabet süresi, yüksek insülin dozu, düşük VKİ, günde iki defa insülin uygulanması, günde dört veya daha fazla insülin uygulaması kötü glisemik kontrolle ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada hastanın oturduğu yer ile diyabet kliniği arasındaki mesafenin glisemik kontrolle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (114).

Frey ve arkadaşları (115) tek ebeveyn ile yaşamının kötü glisemik kontrol ile ilişkisini göstermişlerdir. Delamater ve arkadaşları (116) ise HBA1c düzeyinin tanı yaşı, insülin dozu ve Tanner puberte evresi ile değiştiğini saptamışlardır. Uludağ Üniversitesi’nde yapılan bir çalışmada; günlük yüksek insülin ihtiyacı, kalabalık aile yaşamı, diyetle uymamak, DKA atağı geçirmek kötü glisemik kontrolle ilişkili bulunmuştur (117).

2.3.7. Tip 1 Diyabetin Tedavisi

İnsülin, T1DM tedavisinin ana bileşenidir. İnsülin tedavisine diyabet tanısı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. (Metabolik dekompanseasyon ve DKA’nın önüne geçmek için ketonüri mevcutsa altı saat içinde başlanmalıdır.) Tüm yaş gruplarında fizyolojik insülin salınımına en yakın ve glisemik kontrolü en iyi sağlayabilecek rejim tercih edilmelidir. Vücuttaki insülin salınımını dakika dakika taklit etmek çok zordur ve hiç bir insülin rejimi normal fizyolojiyi tatmin edici düzeyde taklit edemez bu nedenle özellikle premiks insülinler pediatrik kullanım için önerilmemektedir. Hangi rejim seçilirse seçilsin çocuğun yaşı, olgunlaşması, kişisel ihtiyaçları göz önünde bulundurulmalı ve aile ve çocuğa anlaşılır bir eğitim verilmelidir (118).

2.3.7.1. İnsülin Preparatları

Hayvan kaynaklı insülin preparatlarının yerini günümüzde rekombinat DNA teknolojisi ile üretilen sentetik insülin analogları almıştır (29). İnsülin tipleri, etkilerinin başlangıç zamanları ve etki süreleri tablo 4’te verilmiştir (118).

Tablo 4. İnsülin Tipleri, Etkilerinin Başlangıç Zamanları ve Etki Süreleri

Tip	Etki Başlama Zamanı (saat)	Doruk etki zamanı (saat)	Etki Süresi	Öneri
Hızlı etkili analoglar (lispro insülin, insülin aspart, glulizin)	0,15-0,35	1-3	3-5	Lispro insülin SC uygulamada hızlı salınır hızlı etkilidir IV verilirse hızlı etkisi yoktur
Kısa etkili Regüler insülin	0,5-1	2-4	4-6	Büyük dozlarda etkisi uzar (mass action effect)
Orta etkili NPH Human	2-4	4-12	12-24	NPH ve regüler karışımı (70/30), NPH ve lispro karışımı (75/25) insülinler de mevcuttur.
Bazal Uzun Etkili analoglar				
İnsülin Glarjin	2-4	yok	24 saatte kadar	Doruk etki yok
İnsülin Detemir	1-2	yok	24 saate kadar	
Uzun etkili				
Degludec	0,5-1,5	yok	>24 saat	Dünya çapında onayı henüz yoktur
Ultralente	4-8	12-24	20-30	

SC: subkutan, IV: İntravenöz ,NPH: ‘Neutral Protamine variable Hagedorn’

Hızlı etkili (lispro, aspart, glulizin) ve kısa etkili (regüler insülin) insülinler yemek öncesi uygulanırlar. Hızlı etkili insülinler yemekten önceki 5-10 dakika içinde, kısa etkili insülinler yemekten önceki 20-30 dakika içinde uygulanır. Hızlı ve kısa etkili insülinler ketoasidoz tedavisinde ve sürekli subkutan insülin infüzyonu tedavisi yani insülin pompası ile de kullanılabilirler (28, 29). Hızlı etkili insülinler, regüler insüline göre daha hızlı ve daha kısa etki süresine, daha yüksek plazma zirve insülin konsantrasyonlarına (iki katından daha fazla) sahiptir (119). Ayrıca Cochrane analizinde adolesan hastalarda lispro ve aspart insülinin hipoglisemik epizotları azalttığı bildirilmiştir (120, 121). Prepubertal hastalarda fark bulunamamıştır (122).

NPH insülin genellikle günde iki veya üç defa uygulanırlar. Ancak hedef kan şekerini tutturmak için uzun etkili insülinlerle beraber kullanıldıkları tedavi rejimleri de vardır. Dozdan doza değişkenlik göstermesi ve zirve etkisinin olması yaygın kullanımını kısıtlar (28, 123).

Uzun etkili insülin tipleri (insülin glarjin ve detemir) günde bir veya iki defa uygulanırlar. Bazal insülin sağlamak, hepatik glukoz üretimini baskılar ve açlık kan

şekeri değerlerinin daha normale yakın tutulabilmesine imkan verir. İnsülin iğne, enjektör, kalem ve pompa yoluyla verilir.

2.3.7.2. Rejim Seçenekleri

İnsülin rejimleri diyabetli çocuk ve ailelerine göre farklı şekillerde düzenlenebilir.

Geleneksel Rejim: Günde iki defa NPH (sabah ve akşam veya sabah ve yatarken), iki veya üç defa hızlı (lispro veya aspart) veya kısa etkili (regüler) insülin uygulanması (sabah ve akşam veya sabah, öğle, akşam veya sabah, öğleden sonraki ara öğün ve akşam) şeklindedir. Bu rejimde yaşam şekli, fiziksel aktivite, ana ve ara öğünler sabittir. Günlük insülin dozunun üçte ikisi sabah, üçte biri akşama bölünür (28).

Yoğun Rejim: Yoğun rejim fizyolojik insülin salınımını taklit etme açısından geleneksel rejimden daha üstündür. Yoğun rejim, sabah veya akşam bir defa veya sabah ve akşam iki defa uzun etkili insülin, öğünlerle beraber günde üç defa kısa veya hızlı etkili insülin uygulaması şeklindedir. Uzun etkili insülin ile bazal bir insülin düzeyi elde edilir, bazal insülinin varlığı da lipolizi ve karaciğerden glukoz üretimini baskılar ve açlık kan şekeri değerlerinin normale daha yakın seyretmesini sağlar. Öğünlerle alınan kısa veya hızlı etkili insülin ise yemek sonrası, tokluk kan şekerlerinin kontrolünü sağlar. Öğünlerle alınan bu bolus insülinlerin dozu karbonhidrat sayımı yapılarak, öğünün karbonhidrat içeriğine göre de ayarlanabilir.

Bazal insülin olarak çocuklarda en yaygın kullanılan uzun etkili insülin, insülin glarjindir. İnsülin glarjinin etki süresi 20-24 saattir. Altı yaşın üzerindeki çocuklarda 'Food and Drug Administration' (FDA) tarafından onaylanan tek uzun etkili insülinidir. İnsülin glarjinin altı yaş altı çocuklarda kullanımında, gece hipoglisemilerini belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (124). Bu sonuç; küçük çocuklarda istenmeyen öğün alımlarında ve değişken egzersiz durumlarında, insülin glarjin kullanılarak bazal bir insülin düzeyi elde edilmesini ve daha esnek olunmasını sağlar.

Kesitsel bir çalışmaya göre, pediatrik popülasyonda HBA1c, hipoglisemi ve DKA günlük enjeksiyon sayısı ile ilişkilendirilememiştir (125).

Uzun süreli bir Avustralya çalışması ise 1990-2009 yılları arasında günlük çoklu enjeksiyon/sürekli subkutan insülin infüzyonu tedavilerinin kullanımının %17'den %88'e yükselmesi ile retinopati ve mikroalbüminüri gelişiminde anlamlı bir azalma ve HBA1c değerinde hafif bir düşme (%9,1'den %8,5'e düşme) olduğu gösterilmiştir. Retinopati ve mikroalbüminüri gelişimi günlük bir veya iki defa yapılan insülin enjeksiyonları ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur (126). Metabolik kontrolün günde bir-iki defa yapılan enjeksiyonuna göre insülin pompası ile daha iyi sağlandığı fakat günlük çoklu enjeksiyon ile insülin pompası arasında fark olmadığı gösterilmiştir (105, 127).

DCCT'de yoğun tedavi rejimi, kan şekeri kontrolü sağlamada ve uzun dönem komplikasyonları azaltmada geleneksel rejimden daha başarılı bulunmuştur. Adolesanlarda yapılan kontrollü çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (128).

İnsülin Pompası (Sürekli subkutan insülin infüzyonu): Çocukluk yaş grubunda insülin pompası giderek artan oranda kullanılmaya başlamıştır.

İnsülin pompasına subkutan verilen hızlı ya da kısa etkili insülinler konulur. Bu pompa bir saat boyunca bir kaç dakikada bir küçük miktarlarda insülin salınımı yaparak, bazal bir insülin düzeyi sağlar. İnsülin verme hızı, öğün zamanlarında ve glukoz düzeltilmesi yapılacağı zamanlarda arttırılır. İnsülin pompa tedavisi için çoğunlukla kısa etkili insülinler tercih edilir. Ana ve ara öğün bolusları, tokluk kan şekerlerindeki artışı azaltmak için uygulanırlar. İnsülin pompa tedavisi sık kan glukoz düzeyi ölçümü ve hasta yada ebeveyn tarafından sürekli uygun dozda insülin infüzyonu verilmesini gerektirir. Bir çalışmada altı yaşın altındaki hastalarda tanı anından itibaren kullanılmaya başlandığında insülin pompasının, günlük çoklu enjeksiyona göre daha iyi uzun dönem metabolik kontrol sağladığı ve ciddi hipoglisemi riskini azalttığı gösterilmiştir (129). Son dönemde 165 hasta ile yapılan altı pediatrik randomize kontrollü çalışmada insülin pompası ile günlük çoklu enjeksiyon karşılaştırılmış ve insülin pompası kullananların HBA1c değerlerinin %0,24 daha düşük olduğu gösterilmiştir (105, 130). İnsülin pompa tedavisini tercih eden hasta ve ailelerine ek eğitim vermek (insülin pompasının kullanımı, karbonhidrat sayımı, insülin/karbonhidrat oranının kullanımı gibi) gereklidir. İnsülin pompa hastaları daha sık poliklinik kontrolüne çağrılır ve kan şekeri kontrolündeki düzelmeler takip edilir (131).

İnsülin pompasının maliyetinin daha yüksek olduğu, kavranmasının zorluğu, karbonhidrat sayımı gerektirdiği, kateter yerinde enfeksiyon gelişebileceği, kateterin tıkanması durumunda vücutta uzun etkili insülin bulunmadığından kolaylıkla ketoasidoz gelişebileceği, daha sık kan şekeri ölçme gerekliliği gibi dezavantajları olduğu akılda tutulmalıdır (132).

DCCT, günde üç veya daha fazla insülin enjeksiyonu yapılan yoğun insülin tedavisinin veya sürekli subkutan insülin infüzyonunun (insülin pompası) glisemik kontrol ve prognoz açısından daha iyi sonuçlara neden olduğunu açık bir şekilde göstermiştir (105, 133).

2.3.7.3. İnsülin Dozu

İnsülin ihtiyacı; çocuğun vücut ağırlığına, yaşına ve puberte derecesine, diyabetin evresine, beslenme durumuna, aktivitesine, günlük rutinlerine, araya giren başka hastalıkların varlığına göre belirlenir (118).

Yeni T1DM tanısı alan çocuğa başlangıçta günlük 0,5-1 ünite/kg insülin dozu gerekir. Prepubertal dönemde günlük insülin ihtiyacı düşük iken pubertal dönemde insülin direncinde artmaya bağlı olarak günlük insülin ihtiyacı 1 ünite/kg'ı aşabilir. Yüksek doz gereksinimi; pubertal çocuklarda, ketoasidoz hastalarında ya da glukokortikoid tedavisi alan hastalarda gerekir. Bebeklik ve süt çocukluğu döneminde gereken insülin dozu o kadar az olabilir ki kolay ve etkin kontrol için insülinin seyreltilmesi gerekir (134). Çocuklarda bazal insülin (glarjin) ihtiyacı günlük toplam insülin ihtiyacının yaklaşık %40-50'si kadardır (28).

2.3.7.4. Balayı Dönemi (Parsiyel Remisyon Dönemi)

Çocukların ve adolesanların %80'inde tanı konulup, insülin tedavisi başladıktan bir iki hafta sonra günlük insülin gereksiniminin azalmaya başladığı görülür. İnsülin gereksiniminin 0,5 ünite/kg/günün ve HBA1c'nin %7 nin altına düştüğü bu dönem bir remisyon dönemidir ve 'balayı dönemi' olarak adlandırılır (135).

Bu durumun henüz canlı olan beta hücrelerinden bir miktar endojen insülin salınımı ve periferik insülin sensitivitesinde artış nedeni ile olduğu düşünülmektedir (136). Balayı döneminde insülin ihtiyacı az, kan şekeri değerleri normale yakındır.

Hipoglisemiden korunmak için sık kan şekeri ölçümü gerekir. Bu dönemin süresi değişkendir ve birkaç aydan birkaç yıla kadar devam edebilir. DKA ile tanı almak (137) ve genç yaşta diyabet tanısı almış olmak balayı dönemi olasılığını azaltmaktadır (138, 139). Bu dönemin sonunda beta hücrelerinin neredeyse tamamı, immün ve nonimmün yolla kaybedilmiştir ve kan şekerleri tekrar yükselmeye başlar, HBA1c düzeyi ve ekzojen insülin ihtiyacı artar (131, 132, 140).

2.3.7.5. Diğer Tedavi Konuları

Beslenme: Diyabet yönetiminde beslenme planı önemli köşe taşlarından biridir. Beslenme planı çocuğun yaşı, cinsiyeti, yeme alışkanlıkları, ekonomik durumu, kültürel, etnik, aile gelenekleri, kognitif ve psikososyal ihtiyaçlarına göre planlanmalıdır (141). Diyet önerileri tüm çocuklar için geçerli olan sağlıklı beslenme önerilerine dayanmaktadır (142). Total günlük enerji ihtiyacının %50-55'i karbonhidrattan, <%35'i yağdan (doymuş yağ <%10) ve %15-20'si proteinden sağlanmalıdır (141). Düşük karbonhidrat alımı ile yağ niteliği daha çok önem kazanmaktadır. Diyabetli çocuklarda yapılan çalışmalarda karbonhidrat alımı azaldıkça doymuş yağ tüketiminin arttığı gösterilmiştir (143, 144). Karbonhidrat sayımı yapılması, yoğun insülin tedavisine göre, karbonhidrat alımı ve yemek zamanlarında esneklik sağlaması ve glisemik kontrolü ve yaşam kalitesini artırması açısından üstündür (141).

Egzersiz: Egzersiz insülin duyarlılığını ve glukoz kullanımı artırır, böylece insülin ihtiyacı azalır (145). Aktivitenin süresi, yoğunluğu ve sıklığı egzersize verilen fizyolojik cevabı değişken hale getirerek, hipoglisemi riskini artırır. Sportif faaliyetlere katılan çocuklarda kan şekeri takipleri egzersiz öncesi, sonrası ve uzun sıkı egzersizde saat başı olacak şekilde sık yapılır ve insülin dozları ayarlanır. Standart kalori alan çocuklarda egzersiz öncesi bir ara öğün verilmelidir. Bazı çocuklar sportif faaliyet sonrasında ek karbonhidrat gereksinimi duyarlar. Çünkü yoğun egzersiz sırasında katekolaminler salınır ve egzersiz boyunca kan şekeri yükselir. Ancak bu durum egzersiz sonrası ek karbonhidrat verilmediği takdirde hipoglisemiyle sonuçlanır. İnsülin pompası kullanan çocuklarda, egzersiz sonrası hipoglisemiden korunmak için, egzersiz sırasında pompa bazal hızı %30-70 oranında azaltılmalıdır (107).

2.3.8. Diyabetin Komplikasyonları

Çocuk ve adolesanlarda T1DM'nin en yaygın komplikasyonları hipoglisemi, hiperglisemi, DKA ve psikiyatrik bozukluklardır. Uzun dönem damarsal komplikasyonlar ise; çocuklukta başlayan retinopati, nefropati, nöropati ve kalp-damar hastalıklarıdır. İyi bir glisemik kontrol ile diyabetin akut (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz) ve kronik (makrovasküler ve mikrovasküler) komplikasyonları önlenabilir (31, 146). Büyüme yetersizliği, puberte gecikmesi, psikiyatrik bozukluklar, dermatolojik bozukluklar T1DM'nin diğer komplikasyonlarıdır (130).

2.3.8.1. Hipoglisemi

Çocukluk çağı T1DM'sinde en yaygın görülen komplikasyon olan hipoglisemi kan şekerinin 60 mg/dL (3,3 mmol/L)'nin altında olması olarak tanımlanır. İnsülin dozunun fazla uygulanması nedeni ile oluşur. Özellikle sıkı kontrollü hastalarda hipoglisemi sık yaşanmaktadır. Hipoglisemide insülin karşıtı olan glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu salgılanır. Glukagonun salınımı, epinefrinin salınımını bozarak ısrarlı hipoglisemi riskini artırır.

Hipoglisemi belirtileri, epinefrin salınımına bağlı olarak *adrenerjik* ve hipogliseminin doğrudan santral sinir sistemini etkilerine bağlı olarak *nöroglikopenik* olabilir.

Adrenerjik belirtiler: Titreme, solukluk, kalbin hızlı atması, çarpıntı hissi ve terlemedir.

Nöroglikopenik belirtiler: Aşırı halsizlik, letarji, baş ağrısı, davranış değişiklikleri, baş dönmesi, bilinç kaybı, nöbet ve komadır.

Gece hipoglisemilerinin belirtileri ise; kabus görme, uykuda huzursuzluk, uyandırılmama, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ve davranış değişiklikleridir. Geceleri insüline karşıt hormonların salınımındaki azalma, hipoglisemiye neden olmaktadır (107).

Hafif ve orta derecede hipoglisemi: Kan şekerinin hipoglisemik düzeylere veya yüksek bir değerden normal bir değere ani düşmesi sonucu gelişir. Adrenerjik ve hafif nöroglikopenik belirtiler vardır. Oral glukoz solüsyonu (0-6 yaş arası 5 gram, 6-12 yaş arası 10 gram, 12 yaş üzeri 15 gram) verilir. Yatak istirahati

uygulanır ve 15-20 dakika sonra; süt (0-6 yaş arası 100 ml, 6-12 yaş arası 150 ml, 12 yaş üzeri 200 ml) verilir (107, 147).

Ağır hipoglisemi: Kan şekeri hipoglisemik değerlere iner ve nöroglikopenik belirtiler klinik tabloya hakimdir. Oral alabilecek durumda olan hastalara, hafif ve orta derecedeki hipoglisemide olduğu gibi oral glukoz, oral alamayacak durumdaki hastalara kas içine glukagon yapılır ve hastaneye sevk edilir. Glukagon 20 kg altındaki çocuklarda 0,02-0,03 mg/kg veya 0,5 mg, 20 kg üzerindeki çocuklarda 1 mg uygulanır. Hastanede ise 0,2 gram/kg damar içine bolus %10'luk glukoz verilir ve oral alım düzelene kadar glukoz infüzyonu başlanır (107, 147).

Hipoglisemi nedenleri, insülinin fazla uygulanması, yemek yenilmemesi, aşırı aktivite yapılması, hastalık geçirilmesidir (Hastalık dönemlerinde oral alımın bozuk olmasına bağlıdır).

2.3.8.2. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetin hayatı tehdit eden akut bir komplikasyonudur ve acil medikal tedavi gerektirir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da olguların %15-67'si DKA ile başvurup tanı almakta ve 19 yaşından küçük vakaların %65'i bu nedenle hastaneye yatırılmaktadır (148).

Diyabetik ketoasidoz tanısı kan şekeri >200 mg/dl (11 mmol/L), asidoz (venöz kan pH $<7,3$ veya bikarbonat <15 mmol/L), ketonemi (total serum ketonları >3 mmol/L) ve ketonüri varlığında konulur (149).

Genellikle asidozun şiddetine göre hafif DKA (venöz pH $<7,3$, bikarbonat <15 mmol/L), orta DKA (venöz pH $<7,2$, bikarbonat <10 mmol/L) ve ağır DKA (venöz pH $<7,1$, bikarbonat <5 mmol/L) olarak sınıflandırılır.

Diyabetik ketoasidoz mutlak ve göreceli insülin eksikliği ile birlikte katekolaminler, glukagon, kortizol ve büyüme hormonu gibi insülin karşıtı hormonların artması sonucu meydana gelir. Bu durum katabolizmayı artırır ve glikojenoliz ve glukoneogenez yolu ile glukoz üretiminin artması ve periferik glukoz kullanımının bozulması hiperglisemi ve hiperosmolaliteye neden olur. Lipoliz ve ketogenezin artması ketonemi ve metabolik asidoz ile sonuçlanır. Hiperglisemi ve hiperketonemi osmotik diürez, dehidratasyon ve elektrolit kaybına neden olur (148).

Diyabetik ketoasidozun klinik belirtileri:

Dehidratasyon, taşikardi, takipne (astım veya pnömoni ile karıştırılabilir), kusmall solunumu, nefeste aseton kokusu, bulantı kusma, akut batını taklit eden karın ağrısı, konfüzyon, bilinçte kademeli bozulma veya bilinç elektrolit bozuklukları ve asidoz düzeltilmeye çalışılır (149).

Sassa ve arkadaşları (150) kötü glisemik kontrollü hastaların ilk başvurusunun sıklıkla ketozis ve ketoasidoz ile olduğunu saptamışlardır.

2.3.8.3. Damarsal Komplikasyonlar

Retinopati, nefropati, nöropati ve kalp damar hastalıkları diyabetin kronik komplikasyonlarıdır. Kronik komplikasyonlar tanı anından itibaren gelişmeye başlarlar ancak genellikle erişkin yaş grubunda görülür. Diyabet süresi, glisemik kontrol derecesi, genetik yatkınlık, ergenliğe giriş, cinsiyet, sigara, egzersiz, beslenme alışkanlıkları bu komplikasyonların oluşumunda etkilidir (28).

Komplikasyonların patogenezinde rol oynayan faktörler:

- 1) Glikozilasyona bağlı son ürünlerin küçük damarlarda birikmesi,
- 2) Hücre metabolizmasına katılan hücresel sorbitolün birikmesi,
- 3) Bu birikim sonrası sitokinlerin, profibrotik elementlerin, damarsal büyüme faktörlerinin, inflamasyonun ve protein kinaz C'nin uyarılmasıdır.

Böbreklerde mezangial matriks genişlemesi, glomerüler basıncın artması, retinada kan akımının azalması ve küçük trombusların oluşması, sinir sisteminde oksidatif stres ve iskemi damarsal komplikasyonlara yol açmaktadır.

Saudek ve arkadaşları (151) hastalığın ilk beş yılındaki kötü glisemik kontrolün, hastaların yarısından fazlasında mikrovasküler komplikasyon gelişimini hızlandırdığını göstermiştir.

2.3.8.3.1. Diyabetik Retinopati

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesan yaş grubunda sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir (152, 153). Ayrıca, ekonomik olarak gelişmiş olan ülkelerde kazanılmış görme kaybının en sık nedenidir (154). Prevalansı, çocukluk ve adolesan yaş grubunda %4,6-14,5 arasında değişkenlik göstermektedir (155, 156). Tanı anında görülme prevalansı T1DM'de %0-3'tür (157). Diyabetli erişkinlerle

karşılaştırıldığında adolesan yaş grubundaki hastaların görmeyi tehdit eden retinopati (ciddi non proliferatif veya proliferatif retinopati) geliştirme riski daha yüksektir (158-160). Kötü glisemik kontrolü olan hastalarda retinopati progresyonu hızlıdır (161). Diyabetik retinopati; non proliferatif (background) retinopati, ciddi non proliferatif retinopati, proliferatif retinopati olmak üzere üçe ayrılır.

Non proliferatif (background) retinopati; mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler, sert eksuda, pamuk atılmış manzarası (mikroenfarkt) intraretinal mikrovasküler anormallikler ve damarlarda dilatasyon, konstrüksiyon, kıvrımlanma ile karakterizedir. Non proliferatif retinopati hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır. Hafif non proliferatif retinopatide sadece mikroanevrizmalar vardır. Orta non proliferatif retinopatide mikroanevrizmalar çok sayıdadır. Ağır non proliferatif retinopatide her dört kadranda 20'den fazla retinal hemoraji, iki kadranda venöz boncuklanma ve bir kadranda intraretinal mikrovasküler anormallik vardır. Ciddi non proliferatif retinopati ise damarda artmış obstruksiyon, ilerleyici intraretinal mikrovasküler anormallikler ve retinal sinir liflerinin infarktları ile ilerleyici iskemisi ile karakterizedir. Hafif ve orta non proliferatif retinopati görmeyi tehdit etmez ve her zaman proliferatif retinopatiye ilerlemez.

Proliferatif retinopati; retina ve vitreus posterior yüzeyinde neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Damarlar vitroretinal alana rüptüre olarak veya kanayarak görmeyi tehdit edebilirler. İleri düzeyde proliferatif retinopati hemoraji ve retina dekolmanına neden olabilecek fibrozis ve adezyon ile sonuçlanır (162).

Bir çalışmada ortalama diyabet başlama yaşı 11 olan çocuklarda retinopatinin ilk belirtileri dokuz yıl sonra görülmeye başlamış, aşikar retinopati ise 14 yıl sonra görülmüştür (163).

Diyabetin süresi, kötü kan şekeri kontrolü, yüksek tansiyon varlığı, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve genetik yatkınlık retinopati gelişimi için risk faktörüdür. Yüksek tansiyon ile mikroalbuminüri birlikteliği, retinopati gelişimini hızlandırmaktadır. Sürekli mikroalbuminürinin olması retinopati gelişmesine neden olmakta, renkli görmeyi bozmakta ve mevcut retinopatinin ilerlemesini hızlandırmaktadır (163, 164).

ISPAD tarafından tarama, 10 yaşından itibaren veya eğer puberte bu yaştan önce başladıysa puberte başlangıcından itibaren iki-beş yıllık diyabet varlığında

önerilmektedir. Yıllık tarama programı ile diyabetik retinopatili hastaların erken ve tedavi edilebilir faz olan asemptomatik evrede yakalanması amaçlanmaktadır (165). Tarama yöntemi olarak en duyarlı method oftalmologlar tarafından dilate edilmiş pupillerin biyomikroskopta fundoskopik değerlendirilmesi ve stereoskopik retinal fotografidir (166).

Diyabetik retinopati tedavisi; metabolik kontrolün iyileştirilmesi, lazer fotokoagülasyon tedavisi, yüksek tansiyon varlığında anti-hipertansif tedavi başlanması şeklindedir.

2.3.8.3.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, hipertansiyon ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkili persistan proteinüri (>500 mg/24 saat) veya albüminüri (>300 mg/24 saat) olarak tanımlanır (167). Diyabetik nefropatinin ilk belirtisi, idrarla mikroalbumin atılımıdır (mikroalbuminüri). Sürekli albümin atılımının 30-300 mg/gün (20-200 mikrogram/dakika) olması mikroalbuminüri olarak adlandırılır. Mikroalbuminürinin taraması, bu komplikasyonun erken tanınmasına ve böbrek problemi ilerlemeden, geriye döndürülmesine imkan tanır (107).

Mikroalbuminüri insidansı yaşla birlikte artmakla beraber, 10-19 yaş arası erkeklerde %30,9, kızlarda %40,4 oranında bir veya birden fazla mikroalbuminüri döneminin görüldüğü bildirilmektedir (168).

Hipertansiyon ve mikroalbuminürinin birlikteliği, tek başına mikroalbuminüri varlığına göre daha kötü prognostik faktördür (169). İzole mikroalbuminüride altı yılda spontan gerileme oranı %58, ilerleme oranı %15 olarak bildirilmiştir (170). Gerilemede etkili olan faktörler; mikroalbuminüri süresinin kısa olması, HBA1c düzeyinin düşüklüğü, hipertansiyonun olmaması ve kolesterol ve trigliserid düzeylerinin düşük olmasıdır. Sigaranın da nefropati gelişiminde kolaylaştırıcı bir faktör olduğu bildirilmektedir (171).

Diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek yetmezliği tanıdan yıllar sonra ortaya çıkar ve diyaliz veya böbrek transplantasyonu gerektirebilir. Diyabetik nefropati T1DM'li genç yetişkinlerde morbitide ve mortalitenin majör sebebidir (172).

ISPAD'a göre nefropati için tarama iki-beş yıllık DM tanısı olan hastalarda 10 yaşından sonra veya puberte eğer 10 yaştan önce başladıysa puberte başladıktan sonra yapılmalıdır. Tarama yöntemi olarak üriner albumin/kreatinin oranı veya sabah ilk idrarda albumin konsantrasyonu tercih edilir.

Tedavide kan şekeri kontrolü düzeltilmeli, kan basıncı normale getirilmeli, serum lipidleri bozursa uygun tedavi ile düzeltilmeli, anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörü başlanmalıdır (165).

2.3.8.3.3. Diyabetik Nöropati

Diyabet, somatik ve otonomik sinir sistemini etkileyebilir. Somatik nöropati iki ana gruba ayrılır: Fokal/multifokal ve jeneralize (173).

Fokal nöropatiler karpal tünel sendromu, peroneal sinir felci, 3. kranial sinir tutulumu, diyabetik amiotrofi ve benzeri proksimal sinir tutulumları gibi mononöropatileri içerir. Diyabetik sensörimotor polinöropati en yaygın jeneralize nöropatidir ve bu nedenle diyabetik nöropati terimine basitleştirilmiştir.

Diyabetik nöropati tüm motor sensöriyel ve otonomik periferik sinir liflerinde hasar yaratan bir polinöropatidir. Bu hasar sinsi ve progresif bir şekilde oluşur. Eldiven çorap şeklindeki sensöriyel kaybı, motor fonksiyonlarında kayıp izler (174). Otonomik nöropati postural hipotansiyon, kusma, diyare, mesane parezisi, impotans, terleme, karanlığa pupil yanıtında azalma ve retrograd ejakülasyona neden olabilir. Anormal kalp hızı ve uzun QT artmış ani ölüm riski ile ilişkilidir (175).

Çocukluk ve adolesan dönemde aşık ar otonomik nöropati nadir görölse de otonomik disfonksiyonun subklinik belirtileri yaygındır ve DM tanısından hemen sonra bulunabilir (176). Bir çalışmada hastaların %68'inde klinik belirti vermeyen nörolojik bulgular saptandığı (hem otonomik, hem periferik nörolojik sistem bulguları) bildirilmiştir (177, 178).

Otonomik nöropati için risk faktörleri uzun diyabet süresi, kötü glisemik kontrol, yüksek VKI, hipertansiyon, aldoz redüktaz gen polimorfizmidir (AKR1B1- özellikle Z-2/Z-2 fenotipi). Otonomik disfonksiyon için ergenlik kritik bir dönemdir (176).

Klinik değ erlendirmede hissizlik, persistan ağ rı, parestezi sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ayak bileğ i refleksleri, vibrasyon duyusu, hafif dokunma duyusu

değerlendirilmelidir. Otonomik disfonksiyon derin nefes alındığında, ayakta ve Valsalva manevrası ile kalp hızının değerlendirilmesi, QT uzunluğunun değerlendirilmesi, kan basıncındaki postural değişiklikler, ışık ve karalıktaki pupiller cevabın değerlendirilmesi ile saptanır (176).

ADA'ya göre 10 yaşından sonra yılda iki defa, vibratör yardımı ile vibrasyon duyusunun ve 10 gram monofilament kullanılarak duyuusal algılamanın denetlenmesi nöropati açısından önerilmektedir (177, 178). ISPAD'a göre taramaya başlama yaşı tam olarak belirtilmemiştir (165).

2.3.8.3.4. Kalp Damar Hastalıkları

Diyabetes mellitus kardiyovasküler hastalık riskini 2-4 kat artırır (179). Hipertansiyonun diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimi üzerine büyük bir etkisi vardır (180). Ateroskleroz çocukluk ve adolesan dönemde karotis ve aortada intima-media tabakasında kalınlaşma ve genç erişkin ve adolesanlarda intravasküler ultrason ile tespit edilebilen sessiz koroner aterosklerozla başlar (181).

Diyabetli erişkinlerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olmasına rağmen, çocuklarda ve adolesanlarda oldukça nadirdir. T1DM'li çocuklarda yapılan çalışmalarda, yüksek tansiyon ve nefropati gelişiminden önce bile sol ventrikül boyutlarında azalma ve kardiyak kan volümünde azalma olduğu saptanmıştır. Bu değişikliklerin metabolik olaylara bağlı kardiyomiyopati gelişmesi sonucu ortaya çıktığı hipotezi ileri sürülmektedir (182). Homosistein düzeylerinin; damarsal komplikasyonları bulunan çocuklarda, sağlıklı çocuklardan daha yüksek olması da risk faktörleri arasındadır (183).

2.3.8.3.5. Hiperlipidemi

Ateroskleroz ve kalp-damar hastalıkları için en önemli risk faktörü olan hiperlipidemi diyabetli ve kötü kontrollü çocuklarda yaygın görülür. Diyabetli çocuklarda, total kolesterolün >200 mg/dL ve HDL'nin <3,5 mmol/L olma sıklığının yaşlılarından yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (184, 185).

ADA'ya göre; ergenlik öncesi (2-12 yaş) çocuklarda, eğer aile öyküsü pozitifse (ailede total kolesterol >240 mg/dL [6,2 mmol/L] olan, 55 yaşından önce kalp-damar hastalığı gelişen birey bulunması veya aile öyküsünün bilinmediği

durumlarda), LDL<100 mg/dl ise beş yılda bir tarama yapılmalıdır. Ergenlik döneminde (>12 yaş) ise; LDL<100 mg/dl ise beş yılda bir tarama yapılmalıdır.

Tedavide diyet, egzersiz, metabolik kontrolün iyileştirilmesi, kilonun normale getirilmesi ve bunlardan fayda sağlanamazsa anti lipidemik ilaçlar önerilmektedir (184, 185).

ISPAD'a göre mikrovasküler ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için hedeflenen değerler: LDL kolesterol <100 mg/dL, HDL kolesterol >40 mg/dL, trigliseridler <150 mg/dL değerlerinde tutulmalıdır (165).

Anti-lipidemik ilaçlar 10 yaşın üzerindeki hastalarda önerilmektedir. LDL $\geq$ 160 mg/dL (4,14 mmol/L) ise veya LDL 130-159 mg/dL (3,36-4,13 mmol/L) diyet ve egzersizle LDL'yi düşürmek mümkün olmadıysa; HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinlar) ilk seçenek olarak başlanabilir (184, 185).

Lipid profili puberteden sonra LDL <100 mg/dl ise beş yılda bir değerlendirilmelidir (28).

2.3.8.4. Büyüme Geriliği ve Pubertal Gecikme

Kötü glisemik kontrol, büyümeyi ve kilo alımını bozmakta, iskelet gelişimini ve ergenlik gelişimini geciktirmektedir. Buna karşın yoğun insülin tedavisinin kullanılması ile birlikte büyüme geriliğinin görülme sıklığı azalmıştır (130). Bu nedenle yılda iki kez büyümenin ve kilonun büyüme ve kilo çizelgeleri ile değerlendirilmesi gereklidir (107).

2.3.8.5. Psikiyatrik Bozukluklar

En sık depresyon ve yeme bozuklukları görülmektedir. Bu durumlarda diyabet takibi güçleşmekte ve hastaneye yatış sıklığı, hatta ölüm riski artmaktadır. Bu nedenle tanı anından itibaren aileye ve hastaya psikolojik destek vermek önemlidir ve diyabet ekibinin görevidir (186, 187).

2.3.8.6. Diğer Komplikasyonlar

Gastroparezi, nekrobiyozis lipoidika, eklem hareketlerinde kısıtlılık, adet düzensizlikleri, paronişi ve kalsiyum-D vitamini-kemik metabolizması ile ilgili bozukluklardır.

Gastroparezi: Yemek sonrası antral hipomotilite ve sonucunda mide boşalma zamanında gecikme çoğu T1DM’li çocukta görülebilmektedir. Klinik belirtileri bulantı, kusma, kronik karın ağrısı, kabızlıktır. Gastroparezi varlığında metabolik kontrolün sağlanması güçleşir ve kalori alımı azalır. Tedavide metoklopramid fayda sağlayabilir (188).

Nekrobiyozis lipoidika: Diyabetli çocukların %1-2’sinde görülen, inflamatuvar bir cilt problemidir. Kötü kontrollü hastalarda daha sık görülür. Ciltte oval veya düzensiz şekilli, sert plaklar ve plakların ortasında atrofi ve yeşilimsi görünüm ile karakterizedir. Bu cilt bulgusu olan hastalarda retinopati ve nefropati açısından artmış riskin vardır (189).

Eklem hareketlerinde kısıtlılık: On yaş üzerinde ve beş yıldan fazla süredir T1DM’li hastaların %9-50’sinde, esas olarak el ve ayaklarda görülür. El ve ayaklar, düz bir zemin üzerine konulduğunda, düz zeminle tamamen temas edemedikleri görülür (177).

Adet düzensizlikleri: HBA1c değeri >%10 olan, kötü kontrollü kızlarda %19 oranında görülmüştür. Metabolik kontrol iyileştirilirse, adet düzensizliği de düzelmektedir (190).

Paronişi: Diyabet süresinin uzaması ve vibrasyon duyusunda azalma, paronişi gelişme riski artmaktadır (177).

Kalsiyum, D vitamini ve kemik değişiklikleri: T1DM’li hastalarda idrarla kalsiyum atılımının arttığı, kemiğin mineralize olma hızının yavaşladığı, mikroalbüminüri varlığında, 25 hidroksi vitamin D, 1,25 hidroksi vitamin D ve osteokalsin düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir. Bu durum ACE inhibitörleri ile düzeltilebilmektedir (191).

Ölüm: T1DM’li çocuk ve adölesanlarda ölümün birinci nedeni, DKA’dır. Kaybedilmiş 22 diyabetli hastadan 12’si DKA, beşi kronik böbrek yetmezliği, biri hipoglisemi, dördü diğer nedenlerden kaybedilmiştir (192).

2.3.8.7. Tip 1 Diyabet ile İlişkili Otoimmün Hastalıklar

Çeşitli otoimmün hastalıklar T1DM’e eşlik edebilir. Bunlar kronik lenfositik tiroidit, Çölyak hastalığı, adrenal yetmezlik ve vitiligodur.

Diyabet tanısı alan hastaların tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve anti tiroid peroksidaz antikorlarının ölçümü ile tiroid işlevinin taranması ve tanıdan sonra her iki yılda bir asemptomatik, guatrı olmayan veya tiroid otoantikorları negatif olan bireylerde tiroid fonksiyon testlerinin takip edilmesi önerilir (193).

Çölyak hastalığı taraması, diyabet tanısı konulduğunda ve her bir-iki yılda bir yapılmalıdır. Klinik durum Çölyak hastalığı olasılığını düşündürüyorsa ya da çocuğun Çölyak hastalığı olan birinci derece bir akrabası var ise daha sık değerlendirme yapılmalıdır. Çölyak hastalığı taraması, İmmünoglobulin A (IgA) antikorlarının saptanmasına dayanmaktadır: doku transglutaminaz (dTG) ve / veya endomisyal (EMA) IgA eksikliği taraması da diyabet tanısında yapılmalıdır. Doğrulanmış IgA eksikliği olan insanlarda, Çölyak hastalığı için yapılacak tarama IgG spesifik antikor testlerini (dTG IgG ve/veya EMA IgG) kullanılarak gerçekleştirilmelidir. T1DM’li çocukların rutin taramalarında Çölyak hastalığı bulgusu saptanırsa, mümkünse bir pediatrik gastroenterologa yönlendirilmelidir (193).

Nadir olsa da, T1DM’li çocukların ve gençlerin bakım sağlayıcıları Addison hastalığının belirtileri konusunda dikkatli olmalıdır. Diyabet ve tiroid hastalığı birlikteliğinde, insülin gereksiniminde azalma, deride ve ağız mukozasında pigmentasyon artışı, tuz isteği, güçsüzlük, postural hipotansiyon adrenal yetmezlik belirtileridir (193).

2.4. BETA HÜCRE FONKSİYONLARININ GENETİK BOZUKLUKLARI – MONOGENİK DİYABETLER

Monogenik diyabetler tek bir gende bir veya daha fazla defekt nedeni ile oluşur. Bu hastalık aile içinde dominant, resesif veya non-Mendelian kalıtımla veya de novo mutasyonlara bağlı olarak oluşur. 40’ın üzerinde farklı genetik alt tip tanımlanmıştır ve her birinin fenotipi ve kalıtım şekli farklıdır (194).

Ergenlikte veya erken erişkin dönemde ortaya çıkan hafif şeker hastalığının ailesel formu ilk olarak yıllar önce tarif edilmiştir (195). Genç hastalarda diyabet ortaya çıkmasına rağmen, hastalık klinik olarak ileri yaşta başlayan insülin bağımlı olmayan diyabete benzemektedir ve yeni tanınan ailesel diyabet alt tipi MODY kısaltmasıyla bilinmektedir (196). Monogenik diyabetin en yaygın türü olan

MODY'nin halihazırda bilinen tüm alt tipleri, β hücrelerinin gelişimi veya fonksiyonu için önemli genlerde baskın olarak oynayan, heterozigot mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (194-196). Bununla birlikte, son yıllarda MODY ile klinik ve genetik açıdan farklı monogenik diyabet formları tanımlanmıştır (197). Monogenik diyabet nadir olmasına rağmen, pediatrik diyabet vakalarının %1-4'ünü oluşturur (194).

Teşhis için tek bir testin bulunmadığı T1DM ve T2DM'lerden farklı olarak, moleküler genetik testler monogenik diyabetin teşhisi için sensitif ve spesifiktir ve bu testler pek çok ülkede monogenik diyabetten şüphelenilen hastaların teşhisi ve tedavilerinin doğru yönetilmesi için önerilmektedir (194). Moleküler testler için aday kişilerin akıllıca seçimi önemlidir. Bu hastaların diğer diyabet tipleri ile benzer ve ortak özellikleri olması nedeni ile T1DM ve T2DM tanısı almaları olasıdır (198). T1DM ve T2DM tanısı almış hastaların tanıları gözden geçirildiğinde aşağıdaki bulgular varlığında monogenik diyabetler tanıda ağırlıklı olarak düşünülmelidir.

T1DM ile bağdaşmayan bulgular (194, 199):

- 1) Postnatal altı aydan önce T1DM tanısı son derece nadirdir (200).
- 2) Bir ebeveynde veya etkilenen ebeveynin birinci derece akrabalarında diyabet hikayesi olması
- 3) Özellikle de teşhis sırasında adacık otoantikörlerinin olmaması
- 4) Korunmuş β -hücre fonksiyonu ile insülin gereksiniminin düşük olması ve uzun süreli kısmi remisyon döneminde (teşhisden beş yıl sonra) saptanabilen C-peptid düzeyleri (>200 nmol/L)

Tip 2 diyabet ile bağdaşmayan bulgular (194, 199):

- 1) Ciddi obezitenin olmaması
- 2) Akantozis nigrikans ve diğer metabolik sendrom belirtilerinin olmaması
- 3) Etnik özelliklerinin tip 2 diyabet beklenen gruptan farklı olması
- 4) Obezitesiz diyabet için güçlü aile öyküsünün olması

Monogenik diyabetin farklı biçimleri ana patolojik mekanizmaya göre insülin sekresyonunun genetik defekti ve insülin etkisinin genetik defekti olmak üzere ikiye ayrılabilir (201).

Çocuklarda, vakaların büyük bir kısmı, β hücresi kaybına veya işlev bozukluğuna neden olan mutasyonlardan kaynaklanır, ancak şeker hastalığı çok ciddi insülin direnci ile sonuçlanan mutasyonlarda nadiren ortaya çıkabilir.

Klinik perspektiften, monogenik diyabet tanısı konduğunda klinik senaryolar şunları içermelidir:

- 1 Diyabet altı aydan önce ortaya çıkıyorsa (Neonatal DM).
- 2 Otozomal dominant ailesel hafif hiperglisemi veya şeker hastalığı.
- 3 Ekstra pankreatik özellikler ile ilişkili diyabet.
- 4 Monogenik insülin direnci sendromları.

2.4.1. Neonatal Diyabet

Hayatın ilk altı ayı içinde ortaya çıkan diyabet neonatal diyabet (ND) olarak adlandırılır. Oldukça nadir olan bu diyabet tipi 300.000-400.000 canlı doğumda bir görülür. Geçici ve kalıcı olmak üzere iki farklı seyri vardır. Hayatın ilk haftalarında saptanan ve birkaç ay içinde ortadan kalkan diyabet geçici neonatal diyabetir. Bu olgularda diyabetin adolesan veya erişkin dönemde tekrarlama ihtimali vardır. Kalıcı neonatal diyabette ise başlangıçtan sonra remisyon yoktur. ND tipleri ve nedenleri tablo 5’te özetlenmiştir (202):

Tablo 5. Neonatal Diyabet Tipleri ve Nedenleri

Geçici ND	Kalıcı ND
6. kromozom anomalileri • Paternal duplikasyonlar • Paternal isodisomi • Metilasyon defektleri ABCC8 (SUR1) gen mutasyonları KCN11 (Kir 6.2) gen mutasyonları	• ABCC8 ve KJN11 geninin heterozigot aktive edici mutasyonları • INS gen mutasyonları • FOXP3 gen mutasyonları (IPEX sendromu) • PDX1 (IPF1) mutasyonu • EIF2AK3 gen mutasyonları (Wolcott-Rallison sendromu) • PTF1A mutasyonu • GLIS3 mutasyonu • NEUROD1 gen mutasyonları • SLCA2 gen mutasyonları • SLC19A2 gen mutasyonları

Altı aydan önce otoimmün T1DM'nin klinik prezentasyonu çok nadirdir (203). β -hücreleri antijenlerine karşı otoantikorlar çok genç diyabetik bebeklerde bazen görülebilir (200), bu olguların çoğunda FOXP3 mutasyonlarının (T1DM'nin değil) rol oynadığı kabul edilmektedir (204). Bu nedenle, altı ayın altında teşhis edilen tüm hastaların, monogenik ND için genetik testleri olmalıdır. Bazı monogenik diyabet vakaları, büyük çoğunluğunda T1DM olmasına rağmen, 6-12 ay arasında tanı alabilir (205, 206).

2.4.1.1. Geçici Neonatal Diyabet

Neonatal diyabet vakalarının %50-60'ını oluşturur (207). Bu vakalar, gebelik haftası için küçük doğar ve bu durum insülinin intrauterin gelişim sırasında güçlü bir büyümeyi hızlandırıcı etkisi olması ve bu vakalarda gebeliğin son trimestrinde insülin eksikliği olması nedeniyledir (208). Postnatal dönemde tanı dehidratasyon, kilo alamama, idrar miktarında artış olması nedeni ile yapılan testlerde hipergliseminin saptanması ile konulur. İnsülin yapımı yetersiz ve T1DM için spesifik otoantikorlar negatiftir.

Geçici ND'nin genetik temeli daha çok açığa çıkarılamamıştır. Geçici ND genellikle sporadiktir ancak vakaların 1/3'ünde paternal geçiş gösterilmiştir. Paternal 6. kromozomun uzun kolunun parsiyel duplikasyonu, isodisomisi saptanan vakalar mevcuttur. Çok az sayıda vakada ise KCNJ11 ve ABCC8 gen defektleri gösterilmiştir (202).

2.4.1.2. Kalıcı Neonatal Diyabet

Tüm ND vakalarının %40-50'sini kalıcı ND oluşturur (207). Kalıcı ND en sık nedeni KCNJ11 gen mutasyonlarıdır. Daha nadir olarak INS ve ABCC8 geninde ve çok nadir olarak da PDX1, GCK, PTF1A, EIF2AK3, FOXP3, GLIS3, NEUROD1, RFX6, SLCA2, SLC19A2 genlerindeki mutasyonlar nedeni ile ortaya çıkar (202).

KCNJ11 geninde mutasyonların neden olduğu kalıcı neonatal diyabet:

Vakaların en sık nedeni olan KCNJ11 genindeki dominant aktive edici mutasyon, ATP bağımlı potasyum kanalının devamlı açık olmasına neden olur. Bu durum pankreas beta hücre membranında devamlı hiperpolarizasyona neden olarak insülin

sekresyonunu baskılar. Kalıcı ND vakalarının bir kısmının doğum ağırlığı düşüktür. Semptomatik hiperglisemileri gözlenir. DKA ile tanı alan vakalar da vardır. Genellikle üç aydan önce tanı alırlar. KCNJ11 gen mutasyonu vakalarının %75-80'inde sadece diyabet saptanırken %25-50'sinde diyabete ek olarak epilepsi, gelişmede gerilik, kas güçsüzlüğü gibi nörolojik bulgular saptanır. Nörolojik bulguların eşlik ettiği bu vakalar 'developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes' (DEND) olarak adlandırılır.

Bu gen mutasyonunun neden olduğu ND'lerin bir özelliği de sülfonilüre tedavisine iyi yanıt vermesidir (202).

ABCC8 geninde mutasyonların neden olduğu kalıcı neonatal diyabet:

Kalıcı ND vakalarının yaklaşık %10-15'inde ABCC8 gen mutasyonu saptanır. ATP bağımlı potasyum kanallarının fonksiyonlarının düzenleyen subünit, olan SUR1, ABCC8 geni tarafından kodlanır. Heterozigot fonksiyon kazandıran mutasyon, homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlar bildirilmiştir. Bu hastalar da sülfonilüre tedavisine iyi yanıt vermektedirler (202).

INS geninde mutasyonların neden olduğu kalıcı neonatal diyabet:

INS geni preproinsülinin kodlar ve ND vakalarının %10-15'ini oluşturur. Hem dominant hem resesif kalıtım gösterir (202).

2.4.2. 'Maturity Onset Diabetes of the Young' Sendromları

Klasik olarak 25 yaşından önce başlayan, insülin bağımlı olmayan, kalıtım paterni otozomal dominant olan diyabet MODY olarak tanımlanır. Ancak başlama yaşı ve insülin gereksinimi değişkenlik gösterebilir. Olgulardaki başlıca problem beta hücre fonksiyon bozukluğu olması nedeni ile insülin salınımının bozuk olmasıdır (209).

MODY sendromlarının tanısal kriterleri sıralanmıştır (210):

- 1) Diyabetin 25 yaşından önce başlaması,
- 2) Diyabetin insülin bağımlı olmaması veya tanıdan üç yıl sonra da insülin gereksinimi olmaması veya insülin kullanan hastada tanıdan üç yıl sonra da C-peptit düzeyinin ölçülebilir düzeyde olması,
- 3) Ailede diyabetin vertikal (otozomal dominant kalıtımla) geçiş göstermesi, ailede iki veya daha nesilde benzer özellikte diyabet olması,

- 4) Obezitenin eşlik etmemesi,
- 5) İnsülin dozlarının yüksek kan şekere göre düşük kalması.

Genetik ve klinik özellikleri tanımlanmış sekiz MODY sendromu vardır. En sık görülenleri MODY 2 ve 3'tür. Bunlardan biri glukoz sensörü olarak görev yapan glukokinaz enzim eksikliğinden kaynaklanırken, diğerleri transkripsiyon faktör eksikliğinden kaynaklanır (202).

MODY 1: 20. Kromozom, HNF-4a gen mutasyonu

MODY 2: 7. Kromozom, Glukokinaz gen mutasyonu

MODY 3: 12. Kromozom, HNF-1a, TCF-1 gen mutasyonu

MODY 4: 13. Kromozom, IPF-1 gen mutasyonu

MODY 5: 17. Kromozom, HNF-1b, TCF- 2 gen mutasyonu

MODY 6: Kromozom 2q3, neuro D1/β2 gen mutasyonuna bağlı olarak gelişir.

MODY'nin sık görülen klinik alt tipleri ve ilişkili klinik özellikler Tablo 6'da özetlenmiştir (194):

Tablo 6. MODY'nin Sık Görülen Klinik Alt Tipleri ve İlişkili Klinik Özellikler

Gen	Lokus	Klinik Özellikler	Tedavi
HNF4A	20q12-q13.1	Makrozomi ve neonatal diyabet, renal Fankoni sendromu (mutasyon spesifik)	Sülfonilüre
GCK	7p15-p13	Hafif asemptomatik hiperglisemi	Yok/Diyet
HNF1A	HNF1A	Renal glukozüri	Sülfonilüre
HNF1B	17q12	Renal gelişimsel anormallikler, genital trakt malformasyonlar	İnsülin

2.4.2.1. MODY 2- Glukokinaz Gen Mutasyonu

Asemptomatik çocuklarda ve adolesanlarda hafif hipergliseminin (100-145 mg/dL) tesadüfen bulunması, bu hastaların daha sonra T1DM veya T2DM gelişme ihtimalini arttırmaktadır. Eş zamanlı pankreatik otoimmünite bulunmadığında, gelecekteki T1DM riski minimaldir (211) ve önemli bir bölümünde GCK heterozigot

bir mutasyona sahiptir (212). Peripubertal çocuklarda ve ergenlerde obezitenin olmaması veya diğer insülin direnci belirtilerinin olması T2DM tanısının doğruluğunu tartışmalı hale getirmektedir.

Pediyatrik diyabet kliniğinde, monogenik diyabetin en yaygın alt türü olan GCK-MODY'dir ve klinik fenotipi homojendir. Monojen diyabetin diğer alt tiplerinin aksine, GCK-MODY hastaları insülin sekresyonunu yeterli düzeyde ancak normal kişilerden hafifçe yüksek bir seviyede düzenler. Sonuç olarak, doğumdan itibaren ilerleyici olmayan hafif hiperglisemileri olur (213). HBA1c'leri hafifçe yüksek, ancak genellikle %7,5'in altındadır (214). Hafif açlık hiperglisemisine rağmen, oral glikoz tolerans testi sırasında genellikle kan şekerinde hafif bir artış vardır (<60 mg/dl) (215).

Hiperglisemin derecesi, ozmotik semptomlara neden olacak kadar yüksek olmadığından; çoğu vaka, kan glukozunun herhangi başka bir nedenle ölçüldüğü durumlarda tesadüfen saptanır. Çoğu zaman, etkilenen ebeveynin tanısı konmamıştır veya erken başlangıçlı T2DM olarak yanlış tanı konmuştur. Görünürde etkilenmeyen ebeveynin açlık glukozunun ölçülmesi, glukokinaz mutasyonunun tanısı için önemlidir (194).

Kan şekeri zamanla önemli ölçüde bozulmadığından, bu monogenik diyabet alt tipinde diyabetin uzun dönem komplikasyonları açısından risk düşüktür (198, 209) ve hastalar genellikle herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymazlar (216).

2.4.2.2. MODY 3- HNF1A ve MODY 1-HNF4A Gen Mutasyonu

Monogenik diyabet olasılığı, T1DM veya T2DM'li olduğu düşünülse bile, diyabetik bir çocuğun ebeveyninde de diyabet olması durumunda düşünülmelidir. HNF1A-MODY, ailevi semptomatik diyabet ile sonuçlanan monogenik diyabetin en yaygın şeklidir ve heterozigot HNF1A mutasyonları HNF4A heterozigot mutasyonlardan yaklaşık 10 kat daha sıktır (217). Bu nedenle HNF1A-MODY, otozomal dominant semptomatik diyabetli ailelerde düşünülmesi gereken ilk tanı olasılığıdır (194).

Hem HNF1A-MODY hem de HNF4A-MODY'de, glukoz intoleransı genellikle ergenlik döneminde veya erken yetişkinlikte belirginleşir. HNF1A-MODY için ortalama görülme yaşı 23'tür. Hastalığın erken evrelerinde açlık kan şekeri

normal olabilir, ancak hastalar yemeklerden sonra kan glukozunda (> 80 mg/dL veya 5 mmol/L) veya OGTT'nin ikinci saatinde büyük bir artış gösterme eğilimindedirler. OGTT'de artış genellikle 90 mg/dl üzerindedir (199, 215). Zamanla, açlık hiperglisemisi, poliüri ve polidipsi gibi osmotik semptomlar gelişebilir fakat rezidü insülin sekresyonu uzun yıllar devam ettiği için ketoz tablosu nadiren gelişmektedir. Diyabetin kronik komplikasyonları sıklıkla ve gelişimi metabolik kontrol derecesine bağlıdır (218). Retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların sıklığı T1DM ve T2DM tanılı olgularınkine benzerdir. HNF1A mutasyonları artmış kardiyovasküler hastalık sıklığı ile ilişkilidir (219).

HNF1A'daki mutasyonlar, yüksek penetrasyon gösterir, mutasyon taşıyıcılarının %63'ü 25 yaşından önce, %79'u 35 yaşından önce, %96'sı 55 yaşından önce diyabet geliştirir (197). Pediatrik popülasyonda, HNF4A mutasyon taşıyıcılarındaki diyabet, HNF1A'da mutasyon geçiren hastalara benzer bir yaşta görünme eğilimindedir (220).

HNF4A ve HNF1A mutasyonları olan hastalar arasında bir ailede hangi genin öncelikle üzerinde durulması gerektiğine karar vermede yardımcı olabilecek bazı farklı klinik özellikler vardır:

HNF1A mutasyonu olan hastalar, tipik olarak, glukozun bozulmuş renal tübüler transportu nedeni ile glukoz geri Emilimi için düşük böbrek eşiğine sahiptir ve hiperglisemi geliştirmeden önce toklukta glukozüri saptanabilir (221).

Diyabete ilaveten, HNF4A mutasyonunun R76F taşıyıcıları, Fanconi sendromunun hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis ile birliktelik gösteren atipik bir formu ile prezente olabilirler (222).

HNF4A mutasyon taşıyıcılarının yaklaşık %50'si doğumda makrozomiktir ve %15'inde diazoksida cevaplı yenidoğanın hiperinsülinemik hipoglisemisi vardır (223). Bu durumda, hiperinsülinizm bebeklik döneminde normale geri döner ve hastalar ergenlik döneminde diyabet oluştururlar (224, 225).

Hem HNF1A hem de HNF4A-MODY hastalarının yüksek karbonhidratlı yiyeceklerle belirgin postprandiyal hiperglisemileri olsa da başlangıçta diyetle tedavi edilebilirler (215). Çoğu hastanın glisemik kontrolünde ilerleyici bozulma olur ve farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyar. Çocuklar ve genç yetişkinlerde sülfonilüreler insülininden daha iyi bir glisemik kontrol sağlar (226). MODY 3 hastalarının

sülfonilürelerle tedavisinde hipoglisemi riski de fazladır (199, 227). Hipoglisemiye önlemek için başlangıç dozu düşük olmalıdır. Hastalar hipoglisemi ile ilgili problemleri olmadığı sürece, onlarca yıl boyunca düşük doz sülfonilürelerle tedavilerine devam edebilirler (228, 229).

2.4.2.3. MODY 4- İnsülin Promoter Faktör-1 (IPF-1) Gen Mutasyonu

IPF-1'in homozigot mutasyonları ile pankreas agenezisi görülür ve bu da neonatal dönemde diyabet ve pankreas ekzokrin yetmezliğine neden olur. MODY 4 hastaları genellikle erken başlangıçlı T2DM özellikleri gösteren (insülin direnci olmayan obez hastalar) bireylerdir (230).

2.4.2.4. MODY 5- Hepatosit Nükleer Faktör 1 β (HNF 1B) Gen Mutasyonu

HNF1B heterozigot mutasyonları pankreas, böbrek (böbrek kistleri ve renal displazi), karaciğer ve genital organları (özellikler uterin anormallikler) tutan multisistemik hastalığa neden olur. Hiperürisemi ve gut oluşabilir (231, 232). Diyabetes mellitus yenidoğan dönemi dahil bildirilmiş olsa da tipik olarak ergenlik veya erken erişkinlikte gelişir (233). Pankreas hipoplazisine bağlı insülin eksikliği ve bir miktar da insülin direnci görülmesi nedeni ile sülfonilüreye yanıt vermeyen ve düşük doz insülin ile tedavi edilen bir diyabet şeklidir (197).

2.4.3. Genetik Sendromlarla İlişkili Diyabetler

2.4.3.1. Diabetes İnsipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi ve Sağırılık Sendromu (Wolfram Sendromu-DIDMOAD)

Diyabetes mellitusun 16 yaşın altındaki ilerleyici optik atrofi ile ilişkisi, bu otozomal resesif sendrom için tanısaldır (234). Otoimmün olmayan, insülin eksik diyabet genellikle hastalığın ilk belirtisidir ve ortalama altı yaşında ortaya çıkar, ancak erken bebeklikten itibaren her yaşta mevcut olabilir (235, 236). Olgular tanıdan itibaren insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Diğer klinik özellikler sensörinöral sağırılık, santral diyabetes insipidus (DI), üriner sistem genişlemesi ve nörolojik semptomlardır. Bu semptomlar aynı aile içinde değişen sıralarda ortaya çıkabilirler. Wolfram Sendromu (WFS) olan birçok hasta başlangıçta T1DM tanısı

almaktadır; tanıdan yaklaşık dört yıl sonra oluşan görme kaybı, diyabetik retinopati olarak yanlış tanı alabilir (237, 238). WFS'li hastalar, esas olarak nörodejeneratif komplikasyonlardan dolayı ortalama 30 yaşında ölürlür. Hastaların en az %90'ında, WFS1 geninde resesif mutasyonlar vardır (239). Sendromun ikinci bir varyantı, yakın zamanda CISD2'deki mutasyonlar ile birlikte tarif edilmiştir (240). Bu nadir varyantı olan hastalarda diyabet insipidus gelişmez ancak kanama diyatezi ve peptik ülser hastalığı gibi ek semptomlar görülür.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

TC Sağlık Bakanlığı Ankara 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde 'Diyabetes Mellitus' tanısı ile izlenen, başvuru-izlem verileri olan kardeş diyabetlerin geriye dönük olarak; dosya bilgilerinden başvuru, öz ve soygeçmiş, izlem, klinik, laboratuvar verileri tarandı. Çalışma geriye dönük olduğu için etik kurul başvurusu yapılmadı. Çalışmanın hastanemizde ve Endokrinoloji Kliniği'mizde yapılabilmesi için Eğitim Planlama Kurulu ve Endokrinoloji İdari ve Eğitim Sorumlusu'ndan onam alındı.

3.1. ÇALIŞMA OLGULARININ VERİLERİNİN TOPLANMASI

Çalışma olguları, rutin endokrinoloji poliklinik kontrolleri sırasında sosyoekonomik durumlarını yansıtan bilgiler (anne ve baba eğitim durumu, anne ve baba mesleği, aylık gelir, anne ve babanın birlikte ya da boşanmış olma durumu, yaşanılan ev özellikleri) ek olarak sorgulandı.

Çalışma olguları, hastanemiz Nucleus işletim sisteminden, 1 Ocak 2005- 30 Nisan 2017 tarihleri arasında hastanemizde değerlendirilmiş, ICD-9 kod sistemine göre; 'E10 İnsülin bağımlı diyabetes mellitus', 'E11 İnsülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus', 'R73.9 Hiperglisemi, tanımlanmamış' kodları girilmiş olgular taranarak tespit edildi. 60 kardeş diyabet olgusu tespit edildi. Ancak başvuru ve izlem verileri tam olan 54 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların başvuru, öz ve soygeçmiş, izlem, klinik, laboratuvar verileri, SPSS 23.0 programına girildi. Olgular tanılarına göre; T1DM'li kardeş olgular, MODY kardeş olgular, ND kardeş olgular, DIDMOAD sendromlu kardeş olgular olarak dört grupta değerlendirildi. Kardeş olgular, aynı tanıli olgular kendi aralarında değerlendirildi.

Hastaların cinsiyetleri, tanı yaşları, başvuru şikayetleri (poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik, enürezis diurna, noktüri, iştahta artma, iştahta azalma), başvuru öncesi şikayetlerin süresi, başvurudaki vücut ağırlıkları, vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, fizik muayenedeki patolojik bulgular, başvurudaki glukoz, insülin, C peptid, HBA1c değerleri, tanı ve takipte anti

insülin, anti GAD, adacık antikorları, 25 hidroksi vitamin D düzeyleri, yatış tanıları (hiperglisemi, hiperglisemi ve ketoz, ketoasidozis vb), yatış süreleri, taburcu olurken kullandıkları tedaviler ve dozları (insülinler için Ünite (Ü)/kilogram (kg)/gün olarak), yıllık ortalama HBA1c değerleri kaydedildi. T1DM’li olgular için ek olarak balayı süreleri, Çölyak ve tiroid antikor pozitiflik durumları da incelendi.

Olguların diyabet otoantikor, tiroid otoantikor, Çölyak otoantikor titre değerleri; hastanemiz laboratuvar kitlerinin ve birimlerinin veri toplama döneminde değişken olması nedeniyle verilemedi.

Hastaların özgeçmiş (gebelik haftası, doğum kilosu, doğum şekli, geçirdiği önemli hastalıklar, anne sütü alma süresi, D vitamini alma süresi) ve soygeçmiş (anne ve baba arası akrabalık durumu, ailede önemli hastalık, ailede diyabet, tiroid bezi hastalığı, Çölyak varlığı) özellikleri ve ailelerin sosyoekonomik özellikleri dosya verilerinden elde edildi. Eksik veriler rutin poliklinik kontrolleri sırasında tamamlandı.

3.2. HBA1C ORTALAMALARININ HESAPLANMASI VE METABOLİK KONTROL DURUMUNA GÖRE GRUPLARIN BELİRLENMESİ

Yıllık HBA1c değerleri üç ay aralıklarla ölçülen HBA1c değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı ve ortalama HBA1c <%7,5 iyi metabolik kontrol, %7,6-9 orta metabolik kontrol ve >%9,1 kötü metabolik kontrol olarak kabul edildi (241).

3.3. KLİNİĞİMİZ ANTROPOMETRİ DEĞERLENDİRME STANDARTLARI

Vücut ağırlığı, 0,1 kg hassasiyetle, maximum 150 kg ölçebilen SECA marka tartı aleti yardımıyla ölçüldü. Boy ölçümü, olgunun topuk, kalça ve skapula bölgesi ölçüm tahtasına temas edecek şekilde, Harpenden stadiyometresi (Holtain Instruments Ltd, U.K) kullanılarak, 0,1 cm hassasiyetle, deneyimli bir poliklinik hemşiresi tarafından ardışık iki ölçümün ortalaması alınarak yapıldı. Aynı boy ölçer kullanılarak, aynı kişi tarafından olgunun anne ve baba boyu ölçüldü. Olgunun kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığı, boyunun metre cinsinden karesine bölünerek

VKİ hesaplandı. Boy, vücut ağırlığı ve VKİ değerlendirilmesinde ve bu ölçümlerin SDS hesaplanmasında Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocukları için hazırlanmış olan persantil eğrileri referans alındı (242).

3.4. KLİNİĞİMİZ UYGULAMASINDA KABUL EDİLEN ‘BALAYI DÖNEMİ’ TANIMI

Kliniğimizde uygulamasında; insülin dozu $<0,5$ Ü/kg/gün ise ‘balayı dönemi’ olarak kabul edilmektedir (135).

3.5. KLİNİĞİMİZDE DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Kliniğimizde klasik kabul görmüş genel tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler aşağıda belirtilmiştir:

3.5.1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı için kliniğimizde; Amerikan Diyabet Birliği’nin 2014 yılında yayınladığı aşağıda belirtilen kriterler kullanılmaktadır (Belirtilen kriterlerden herhangi birinin bulunması tanı için yeterli kabul edilmektedir (8)):

- 1) Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı ile birlikte glukozüri ve ketonemi) ile beraber rastgele plazma glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl (11 mmol/L) veya üzerinde bulunması,
- 2) En az sekiz saatlik açlık sonrası bakılan plazma glukoz değerinin 126 mg/dl (7 mmol/L) veya üzerinde olması,
- 3) OGTT ikinci saatinde plazma glukozunun 200 mg/dl (11mmol/L) veya üzerinde olması,
- 4) HBA1c’nin %6,5 veya üzerinde olması (eşlik eden hiperglisemi yoksa, sonuç test tekrarı ile gerekirse endokrin servisine yatış verilip, açlık tokluk kan şekeri izlemi yapılarak teyit edilmektedir).

3.5.2. ‘Maturity Onset Diabetes of the Young’ (MODY) Tanı Kriterleri

Kliniğimizde aşağıdaki durumlarda MODY sendromları tanısı konulmaktadır. Bu tanısal ölçütler Vaxillaire ve ark. (210) tarafından 2006 yılında derlendiği gibidir:

- 1) Diyabetin 25 yaşından önce başlaması,

- 2) Diyabetin insülin bağımlı olmaması veya tanıdan üç yıl sonra da insülin gereksinimi olmaması veya insülin kullanan hastada tanıdan üç yıl sonra da C-peptid düzeyinin ölçülebilir düzeyde olması,
- 3) Ailede diyabetin vertikal (otozomal dominant kalıtımla) geçiş göstermesi, ailede iki veya daha fazla nesilde benzer özellikte diyabet olması,
- 4) Obezitenin eşlik etmemesi,
- 5) İnsülin dozlarının yüksek kan şekere göre düşük kalması.

3.5.3. Neonatal Diyabet Tanı Kriterleri

Hayatın ilk altı ayı içinde ortaya çıkan ve insülin ihtiyacı altı aydan uzun süren diyabet varlığında; ND terminolojisi kullanılmaktadır. Burada pankreas gelişimi ile ilgili veya beta hücresinden insülin üretimi ve salınımı ile ilgili yollarda genetik mutasyon söz konusudur ve diyabet otoantikörleri negatiftir. Pankreatik ekzokrin yetmezlik ve mutasyon özelliğine göre başka klinik bulgular (nötropeni, nöromotor gerilik gibi) diyabetes mellitusa eşlik edebilir.

3.5.4. Wolfram Sendromu Tanı Kriterleri

Diyabetes insipidus, DM, optik atrofi ve işitme kaybı ile karakterize durumlarda Wolfram Sendromu tanısı konulmaktadır. Bulguların tamamı aynı anda bulunabileceği gibi, izlem sırasında da gelişebilir. Bu sendrom genetik mutasyona bağlıdır ve diyabet otoantikörleri negatiftir.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS ('Statistical Package for Social Sciences') (version 23.0) kullanılarak analiz edildi. Olgulardan elde edilen verilerin aritmetik ortalamaları, standart sapmaları, alt sınır, üst sınır, önemlilik düzeyleri (p değerleri) saptandı. Değerler ortalama $\pm$ 2 standart deviasyon veya ortanca ve aralık (minimum-maximum) olarak verildi. Olguların vücut ağırlıkları, boyları ve VKİ değerleri, olguların yaş aralığı geniş olduğu için sadece SDS olarak verildi. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için ki-kare testi kullanıldı. Tüm klinik, laboratuvar ve endokrinolojik değerler tanımlayıcı istatistik ile tanımlandı ve parametrik ve nonparametrik verilerin karşılaştırılmaları Student-t testi ve Mann-

Whitney-U testi ile yapıldı. Nicel bir değişken için üç veya daha fazla kategoriye sahip kategorik değişkenin kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını araştırmak için normal dağılım varsayımlarını sağlıyorsa One-Way ANOVA testi ve sağlamıyorsa Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sonuç olarak, 'p' değerinin $<0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

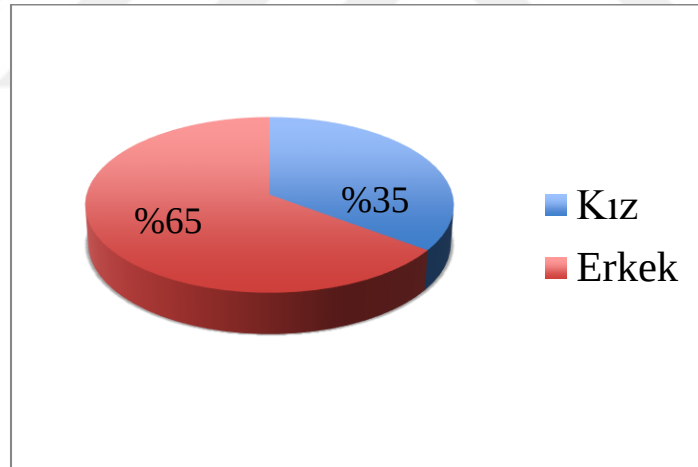


4. BULGULAR

Hastanemiz endokrin kliniğinde izlemde olan toplam 806 diyabetes mellituslu olgudan; 680'i (%84,4) T1DM, 70'i (%8,7) MODY, 14'ü (%1,7) neonatal diyabet, 14'ü (%1,7) DIDMOAD, 28'i (%3,5) T2DM tanısı ile izlenmekte idi. Bunların 40'ı T1DM, 8'i MODY, 4'ü neonatal diyabet, 8'i DIDMOAD Sendromu tanılı kardeş olguları. Kliniğimizin kardeş diyabet sıklığı T1DM için %5,9, MODY için %11,4, ND için %28,5, DIDMOAD Sendromu için %57,1 idi.

4.1. DİYABETES MELLİTUSLU KARDEŞ OLGULARIN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ

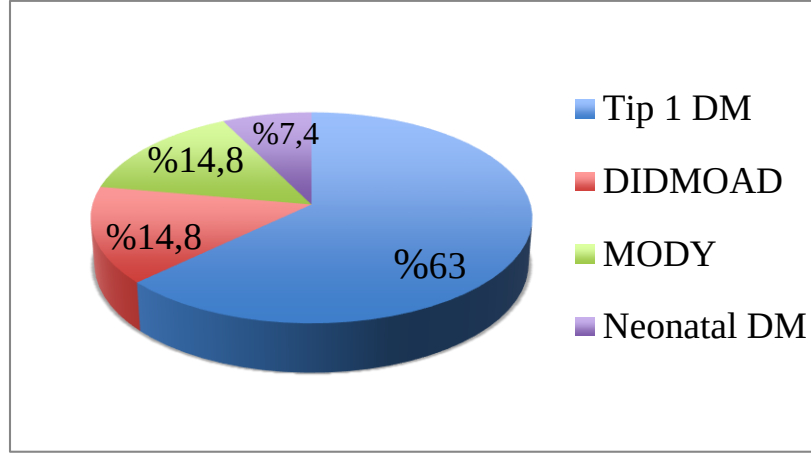
Hastanemizde izlenmekte olan 60 kardeş diyabetes mellitus tanılı olgudan (toplam 30 kardeş), tanı ve izlem verileri olan 54 olgu (toplam 27 kardeş) çalışmaya dahil oldu. Olguların tanı yaşları 0-17 ($7,2\pm4,6$) yıl idi. Olguların 19'u kız (%35), 35'i erkek (%65) idi (Şekil 1).



Şekil 1. Diyabetes mellitus tanılı olguların cinsiyete göre dağılımları

4.2. OLGULARIN DİYABET TİPLERİNE GÖRE DAĞILIMI

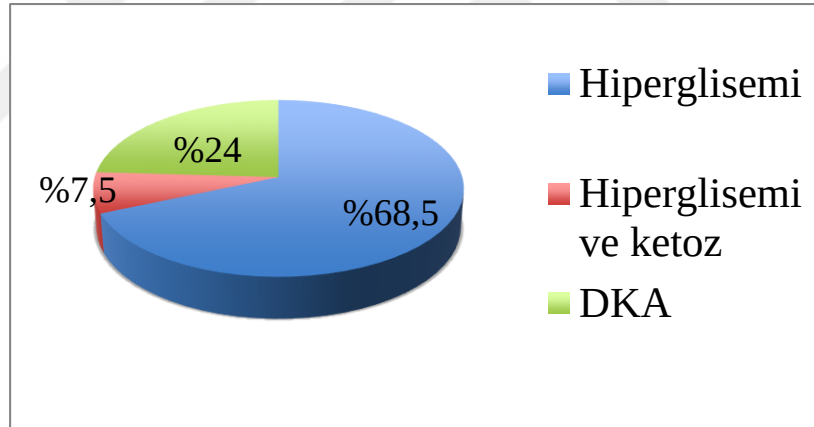
Kardeşlerden 17'si (kardeşlerden biri ikiz) (toplam 34 olgu) (%63) T1DM, dördü (toplam sekiz olgu) (%14,8) MODY, dördü (toplam sekiz olgu) (%14,8) DIDMOAD, ikisi (toplam dört olgu) (%7,4) ND tanılı idi (Şekil 2).



Şekil 2. Diyabetes mellitus tanılı olguların etiyolojiye göre dağılımları

4.3. OLGULARIN BAŞVURU TANILARINA GÖRE DAĞILIMLARI

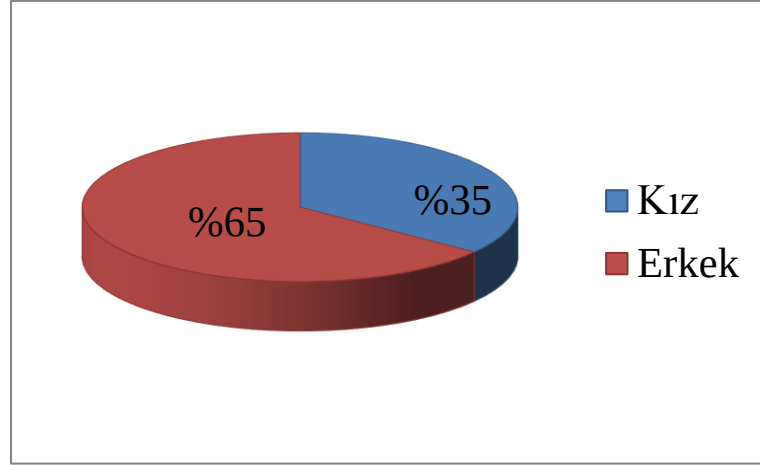
Olgulardan 37'si (%68,5) hiperglisemi, dördü (%7,5) hiperglisemi ve ketoz, 13'ü (%24) DKA ile tanı almıştı (Şekil 3).



Şekil 3. Diyabetes mellituslu olguların başvuru tanılarına göre dağılımı

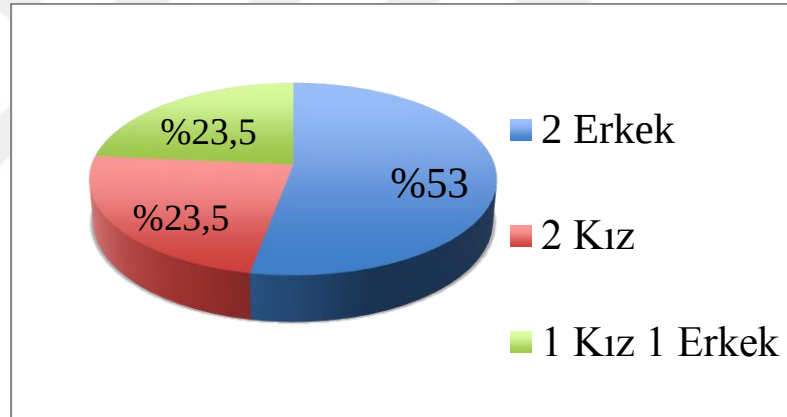
4.4. TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

17 kardeş (toplam 34 olgu) T1DM tanılı olgudan 12 olgu (% 35) kız, 22 olgu (% 65) erkek idi (Şekil 4). Olguların kız/erkek oranı; 0,54 idi.



Şekil 4. Tip 1 diyabetes mellitus tanılı olguların cinsiyete göre dağılımları

T1DM tanılı kardeşlerden dokuzu (% 53) iki erkek kardeş, dördü (% 23,5) iki kız kardeş, dördü (% 23,5) bir kız-bir erkek kardeş idi (Şekil 5).



Şekil 5. Tip 1 diyabetes mellituslu olguların kardeşler arası cinsiyet dağılımları

4.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Tanı Yaşları ve Kardeşler Arasında Karşılaştırılması

Olguların tanı yaşları 1-17 ($8,6 \pm 4,5$) yıl idi. İlk tanı alan kardeşlerin tanı yaşı 1-13 ($7,9 \pm 3,6$) yıl idi. İkinci tanı alan kardeşlerin tanı yaşı 2-17 ($8,8 \pm 5,4$) yıl idi. 13 kardeşte ilk olarak büyük kardeş tanı alırken, üç kardeşte ilk tanı alan küçük kardeşti, bir kardeş ikiz idi (Tablo 7). İlk tanı alan kardeşlerin yaşları ile ikinci tanı alan kardeşlerin yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,574$).

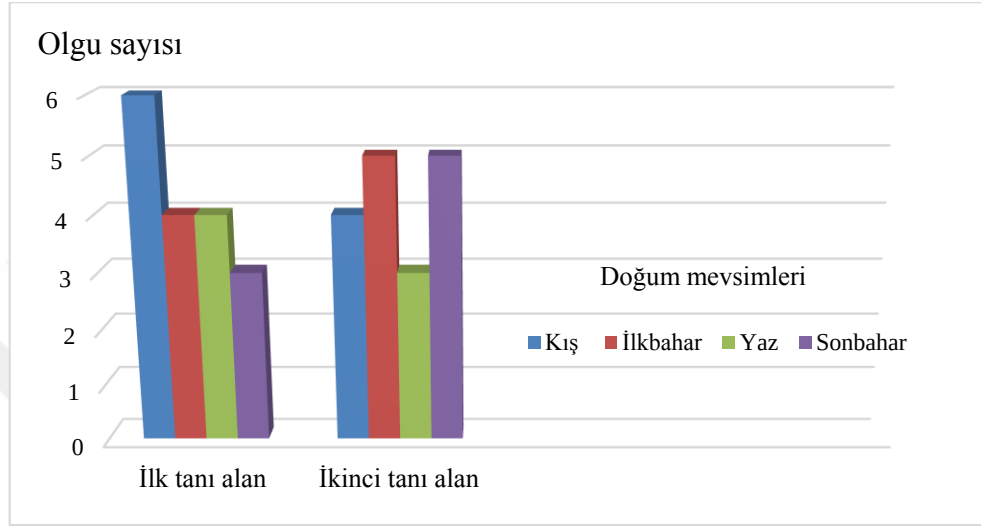
Tablo 7. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Cinsiyetleri, Tanı Yaşları, Tanı Alma Sıraları

		Cinsiyet	Tanı yaşı	Tanı alma sırası
1.kardeşler	Büyükkardeş	Erkek	5 yaş 7 ay	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	2 yaş 11 ay	İkinci
2. kardeşler	1. ikiz	Erkek	1 yaş 4 ay	İlk
	2. ikiz	Erkek	1 yaş 9 ay	İkinci
3. kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	17 yaş	İkinci
	Küçük kardeş	Erkek	7 yaş	İlk
4. kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	9 yaş 3 ay	İlk
	Küçük kardeş	Kız	4 yaş 8 ay	İkinci
5. kardeşler	Büyük kardeş	Kız	3 yaş	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	2 yaş	İkinci
6. kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	12 yaş 8 ay	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	9 yaş	İkinci
7. kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	12 yaş	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	15 yaş 10 ay	İkinci
8. kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	13 yaş 7 ay	İkinci
	Küçük kardeş	Erkek	7 yaş	İlk
9. kardeşler	Büyük kardeş	Kız	14 yaş 5 ay	İkinci
	Küçük kardeş	Kız	4 yaş	İlk
10. kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	12 yaş 6 ay	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	8 yaş 8 ay	İkinci
11. kardeşler	Büyük kardeş	Kız	10 yaş	İlk
	Küçük kardeş	Kız	15 yaş 9 ay	İkinci
12. kardeşler	Büyük kardeş	Kız	9 yaş	İlk
	Küçük kardeş	Kız	11 yaş 10 ay	İkinci
13. kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	6 yaş 6 ay	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	2 yaş	İkinci
14. kardeşler	Büyük kardeş	Kız	13 yaş 5 ay	İlk
	Küçük kardeş	Kız	8 yaş 11 ay	İkinci
15. kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	11 yaş	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	13 yaş 6 ay	İkinci
16. kardeşler	Büyük kardeş	Kız	6 yaş	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	4 yaş 1 ay	İkinci
17. kardeşler	Büyük kardeş	Kız	5 yaş 1 ay	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	4 yaş 4 ay	İkinci

4.4.2. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Doğum Mevsimlerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması

Olgulardan 10'u (%29,4) kış mevsiminde, dokuzu (%26,5) ilkbaharda, yedisi (%20,6) yaz mevsiminde, sekizi (%23,5) sonbaharda doğmuştu. Olguların doğum mevsimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$).

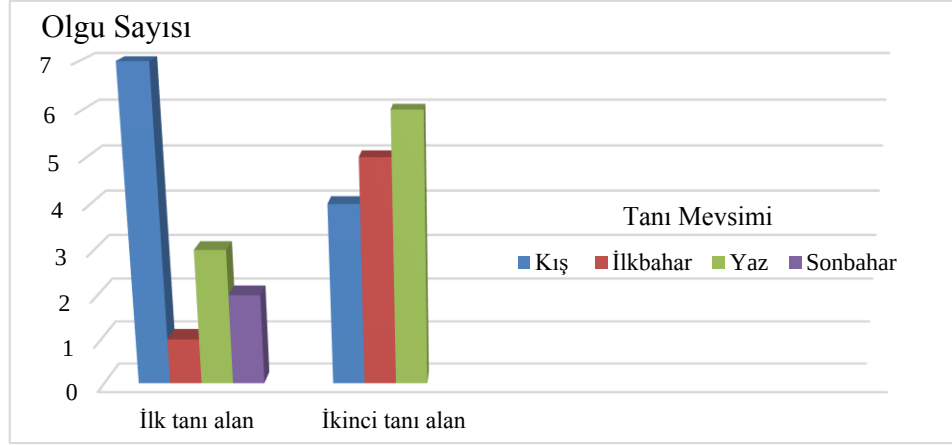
İlk tanı alan kardeşlerden altısı (%35) kış mevsiminde, dördü (%23,5) ilkbaharda, dördü (%23,5) yaz mevsiminde, üçü (%18) sonbahar mevsiminde doğarken, ikinci tanı alan kardeşlerden dördü (%23,5) kış mevsiminde, beşi (%29) ilkbaharda, üçü (%18) yaz mevsiminde, beşi (%29,5) sonbaharda doğmuştu (Şekil 6).



Şekil 6. Tip 1 diyabetli kardeşlerde ilk ve ikinci tanı alan kardeşlerin doğum mevsimlerine göre dağılım sütun grafiği

4.4.3. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Tanı Aldıkları Mevsimlerin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması

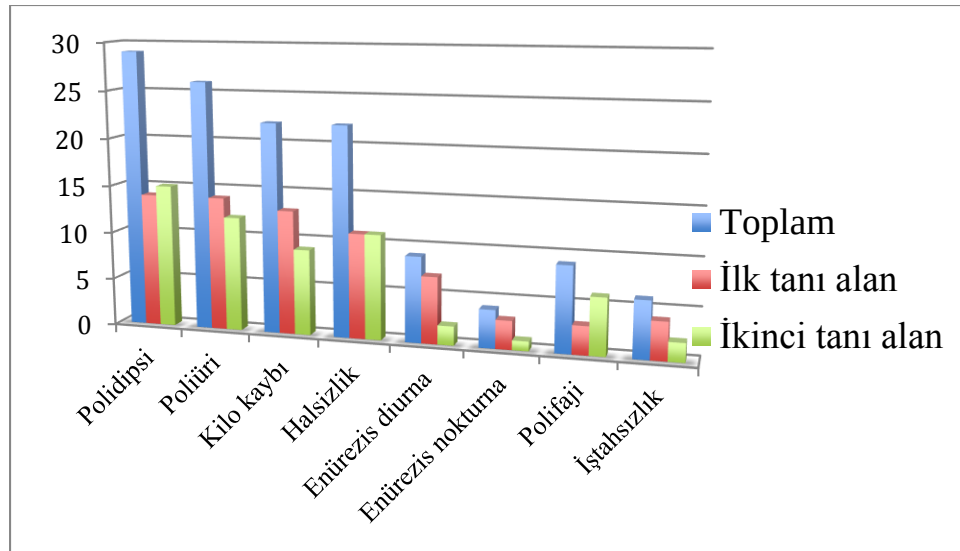
Olgulardan 11'i (%37,9) kış mevsiminde, altısı (%20,7) ilkbaharda, dokuzu (%31) yaz mevsiminde, üçü (%10,3) sonbaharda tanı almıştı. Beş olgunun tanı mevsimine ulaşamadı. İlk tanı alan kardeşlerden yedisi kış mevsiminde, biri ilkbaharda, üçü yaz mevsiminde, ikisi sonbahar mevsiminde tanı alırken, ikinci tanı alan kardeşlerden dördü kış mevsiminde, beşi ilkbaharda, altısı yaz mevsiminde, biri sonbaharda tanı almıştı. Olguların tanı aldıkları mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 7). Ancak olgu sayısı az olduğundan istatistiksel karşılaştırma sonucu güvenilir değildi. Görece olarak ilk tanı alan kardeşlerde kış mevsimi tanı alma fazla iken, ikinci tanı alan kardeşlerde yaz mevsimi ve ilkbaharda tanı alma daha fazla idi.



Şekil 7. Tip 1 diyabetli kardeşlerde ilk ve ikinci tanı alan kardeşlerin tanı alma mevsimlerine göre dağılım sütun grafiği

4.4.4. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Başvuru Yakınmaları

Başvuru yakınmalarına göre olguların 29'unda (%85,3) çok su içme, 26'sında (%76,5) çok idrara çıkma, 22'sinde (%64,7) kilo kaybı, 22'sinde (%64,7) halsizlik, dokuzunda (%26,5) idrar kaçırma, dördünde (%11,8) gece idrar kaçırma, dokuzunda (%26,5) çok yemek yeme, altısında (%17,6) iştahsızlık şikayeti vardı (Şekil 8).



Şekil 8. Tip 1 diyabetes mellituslu olguların başvuru yakınmalarının dağılım sütun grafiği

İlk tanı alan kardeşlerden 14'ünde (%82,4) çok su içme, 14'ünde (%82,4) çok idrara çıkma, 13'ünde (%76,5) kilo kaybı, 11'inde (%64,7) halsizlik, yedisinde (%29,4) idrar kaçıрма, üçünde (%17,6) gece idrar kaçıрма, üçünde (%17,6) çok yemek yeme, dördünde (%23,5) iştahsızlık şikayeti vardı (Şekil 8).

İkinci tanı alan kardeşlerden 15'inde (%88,2) çok su içme, 12'sinde (%70,6) çok idrara çıkma, dokuzunda (%52,9) kilo kaybı, 11'inde (%64,7) halsizlik, beşinde (%23,5) idrar kaçıрма, birinde (%5,9) gece idrar kaçıрма, altısında (%35,3) çok yemek yeme, ikisinde (%11,2) iştahsızlık şikayeti vardı (Şekil 8).

4.4.5. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Başvuru Yakınmalarının Kardeşler Arasında Değerlendirilmesi

En sık başvuru yakınmalarının beklendiği şekilde tüm kardeş olgularda da, ilk ve ikinci tanı alan kardeş olgularda da çok su içme, çok idrara çıkma olduğu saptandı. İlk tanı alan ve ikinci tanı alan kardeşlerin başvuru yakınmaları benzer idi.

4.4.6. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Tanı Öncesi Yakınma Süreleri

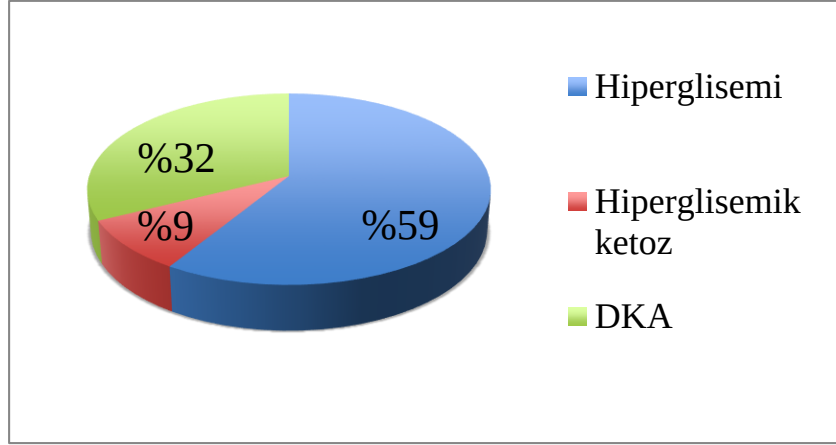
Olguların tanı almadan önce yakınmalarının süresi ortalama $15,5 \pm 14,2$ (0-60) gün idi. Birinci tanı alan kardeşlerin tanı almadan önce yakınma süresi $20,5 \pm 16,9$ (0-60) gün, ikinci tanı alan kardeşlerin ise $11,1 \pm 9,8$ (0-30) gün idi.

4.4.7. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Tanı Öncesi Yakınma Sürelerinin Kardeşler Arasında Değerlendirilmesi

Yakınma süreleri arasında ilk tanı alan kardeşlerle ikinci tanı alan kardeşler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.083$).

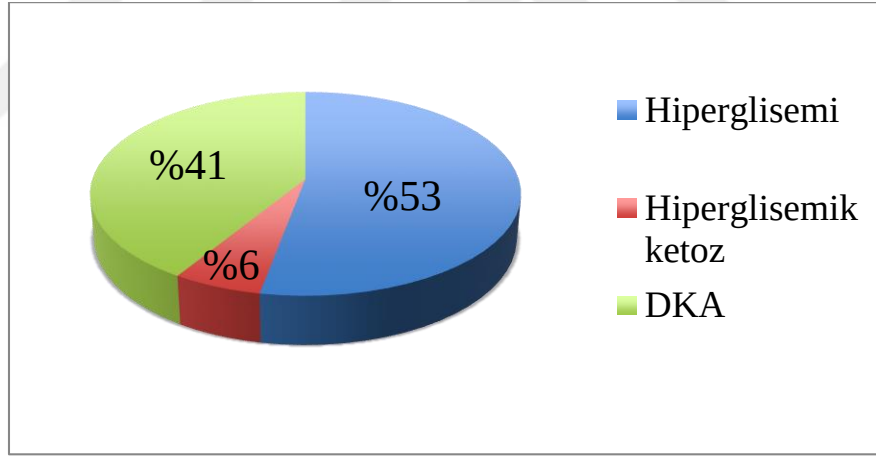
4.4.8. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Başvuru Tanıları (Hiperglisemi, Ketozis, DKA) ve Kardeşler Arasında Karşılaştırılması

Tip 1 diyabetli kardeşlerden 20'si (%59) hiperglisemi, üçü (%9) ketozis, 11'i (%32) DKA ile tanı almıştı.

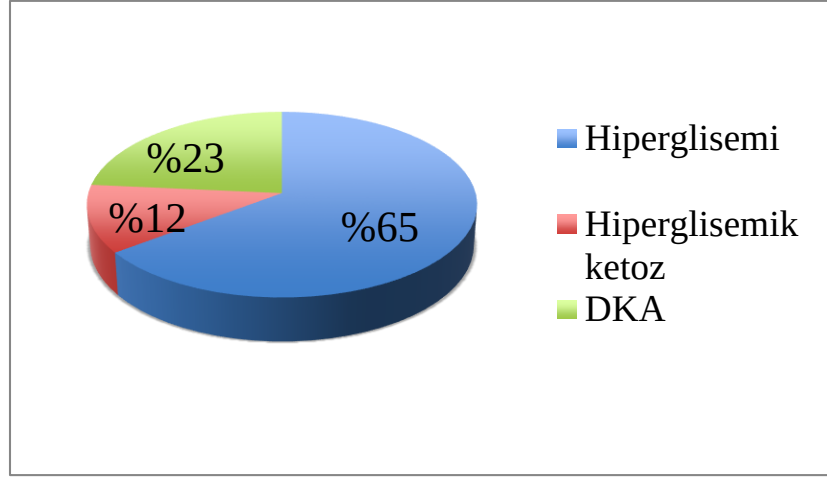


Şekil 9. Tip 1 diyabetes mellituslu olguların başvuru şekillerine göre dağılımı

İlk tanı alan kardeşlerin dokuzu (%53) hiperglisemi, biri (%6) ketozis, yedisi (%41) DKA ile tanı almışken, ikinci tanı alan kardeş olguların 11'i (%65) hiperglisemi, ikisi (%12) ketozis, dördü (%23) DKA ile tanı almış olduğu gözlemlendi (Şekil 9a, 9b).



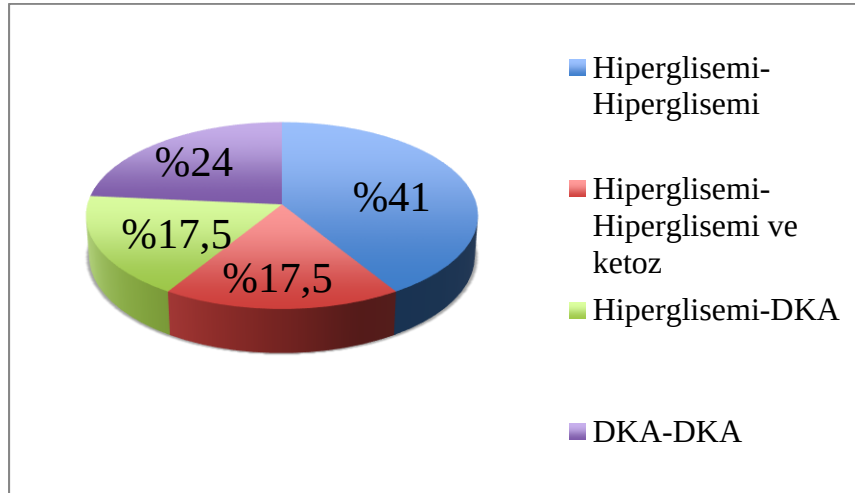
Şekil 9a: İlk tanı alan kardeşin başvuru şekli



Şekil 9b. İkinci tanı alan kardeşin başvuru şekli

Ailede ilk tanı alan kardeşler ile ikinci tanı alan kardeşler arasında tanıdaki hiperglisemi/ hiperglisemi ve ketoz ile DKA değerlendirmeleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Her ikisi de hiperglisemi ile tanı alan kardeş sayısı yedi (%41,2), birisi hiperglisemi diğeri hiperglisemi ve ketoz ile tanı alan kardeş sayısı üç (%17,6), birisi hiperglisemi diğeri DKA ile tanı alan kardeş sayısı üç (%17,6), ikisi de DKA ile tanı alan kardeş sayısı dört (%23,6) idi (Şekil 10).



Şekil 10. Tip 1 diyabetes mellituslu kardeşlerin başvuru tanıların kardeşler içinde değerlendirilmesi

Biri hiperglisemi, diğeri DKA ile tanı alan kardeşlerin hepsinde ilk tanı alan kardeş DKA ile tanı alırken, ikinci kardeş hiperglisemi ile tanı almıştı. Biri hiperglisemi, diğeri hiperglisemi ve ketoz ile tanı alan kardeşlerden ikisinde ilk kardeş hiperglisemi ile tanı alırken ikinci kardeş ketozis ile tanı almıştı.

Ailede ilk tanı alan kardeşler ile ikinci tanı alan kardeşler arasında ikinci kardeşlerde; hiperglisemi ile tanı almanın ilk tanı alan kardeşlere göre daha fazla, DKA ile tanı almanın daha az olduğu belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Tip 1 Diyabetli Kardeşlerin Başvuru Tanı Şekilleri

		Tanı yaşı	Tanı şekli
1.kardeşler	Büyükkardeş	5 yaş 7 ay	Ketoz
	Küçük kardeş	2 yaş 11 ay	Hiperglisemi
2. kardeşler	1. ikiz	1 yaş 4 ay	DKA
	2. ikiz	1 yaş 9 ay	Hiperglisemi
3. kardeşler	Büyük kardeş	17 yaş	Hiperglisemi
	Küçük kardeş	7 yaş	Hiperglisemi
4. kardeşler	Büyük kardeş	9 yaş 3 ay	Hiperglisemi
	Küçük kardeş	4 yaş 8 ay	Ketoz
5. kardeşler	Büyük kardeş	3 yaş	DKA
	Küçük kardeş	2 yaş	Hiperglisemi
6. kardeşler	Büyük kardeş	12 yaş 8 ay	Hiperglisemi
	Küçük kardeş	9 yaş	Hiperglisemi
7. kardeşler	Büyük kardeş	12 yaş	Hiperglisemi
	Küçük kardeş	15 yaş 10 ay	Hiperglisemi
8. kardeşler	Büyük kardeş	13 yaş 7 ay	DKA
	Küçük kardeş	7 yaş	DKA
9. kardeşler	Büyük kardeş	14 yaş 5 ay	Hiperglisemi
	Küçük kardeş	4 yaş	DKA
10. kardeşler	Büyük kardeş	12 yaş 6 ay	Hiperglisemi
	Küçük kardeş	8 yaş 8 ay	Ketoz
11. kardeşler	Büyük kardeş	10 yaş	Hiperglisemi
	Küçük kardeş	15 yaş 9 ay	Hiperglisemi
12. kardeşler	Büyük kardeş	9 yaş	Hiperglisemi
	Küçük kardeş	11 yaş 10 ay	Hiperglisemi
13. kardeşler	Büyük kardeş	6 yaş 6 ay	DKA
	Küçük kardeş	2 yaş	DKA
14. kardeşler	Büyük kardeş	13 yaş 5 ay	Hiperglisemi
	Küçük kardeş	8 yaş 11 ay	Hiperglisemi
15. kardeşler	Büyük kardeş	11 yaş	DKA
	Küçük kardeş	13 yaş 6 ay	DKA
16. kardeşler	Büyük kardeş	6 yaş	Hiperglisemi
	Küçük kardeş	4 yaş 1 ay	Hiperglisemi
17. kardeşler	Büyük kardeş	5 yaş 1 ay	DKA
	Küçük kardeş	4 yaş 4 ay	DKA

4.4.9. Tip 1 Diyabetli Kardeşlerin Tanı Almaları Arasında Geçen Sürenin Değerlendirilmesi

İki kardeşin tanısı arasında geçen süre 0,4-9 (4,4±2,9) yıl idi. İki kardeşin tanısı arasında geçen süre üç (%17,7) kardeşte 12 ay ve daha kısa, sekiz (%47) kardeşte 13 ay-5 yıl, altı (%35,3) kardeşte beş yıldan daha uzun idi (Tablo 9).

Tablo 9. Tip 1 Diyabetli Kardeşlerin Tanı Almaları Arasında Geçen Süreye Göre Gruplanması

Kardeşlerin tanı almaları arasında geçen süre	<12 ay	13 ay-5 yıl	>5 yıl
	3 kardeş* (%17,7)	8 kardeş (%47)	6 kardeş (%35,3)

*İkiz kardeşlerin ait olduğu grup

4.4.10. Tip 1 Diyabetli Olguların Özgeçmiş Özellikleri

Olgulardan üçü (%8,8) premature, 26'sı (%76,4) term idi. Beş olgunun doğum zamanı bilgisine dosyalarından ulaşılamadı. Postterm olgu yoktu. İlk tanı alan olguların bir tanesi preterm, diğerleri term idi. İkinci tanı alan olguların ikisi preterm, diğerleri term idi. İki grup arasında belirgin fark yoktu.

Olgulardan 21'i (%62) normal doğum ağırlığında, dördü (%12) gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığında, ikisi (%6) gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlığında idi. Yedi olgunun (%20) doğum kilosu bilgisine dosyalarından ulaşılamadı. İlk tanı alan olguların ikisi (%12) gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığında, 11'i (%65) normal doğum ağırlığında, biri (%6) gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlığında idi (%17 bilinmeyen). İkinci tanı alan olguların ikisi (%6) gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığında, onu (%58) gebelik haftasına göre normal doğum ağırlığında, biri (%6) gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlığında idi (%30 bilinmeyen). İki grup arasında belirgin fark yoktu.

Yirmi bir olgu (%62) vajinal yol ile, sekizi (%24) sezaryen ile doğmuştu, beşinin (%14) doğum şekli bilgisine ulaşılamadı. İlk tanı alan olguların dördü sezaryen, onu normal vajinal yol ile doğmuştu; ikinci tanı alan olguların dördü sezaryen, on biri normal yol ile doğmuştu. İki grup arasında belirgin fark yoktu.

İki (%6) olgu hiç anne sütü almamıştı. Yedi (%20,5) olgu altı aydan kısa süre anne sütü almıştı. 18 (%53) olgu altı aydan uzun süre anne sütü almıştı. Yedisinin (%20,5) verilerine ulaşamadı. İlk tanı alan olguların biri (%6) hiç anne sütü almamış, dördü (%23,5) altı aydan kısa süre ile anne sütü almış, dokuzu (%53) altı aydan uzun süre ile anne sütü almıştı (bilinmeyen üç olgu mevcuttu). İkinci tanı alan olguların biri (%6) hiç anne sütü almamış, üçü (%18) altı aydan kısa süre ile anne sütü almış, dokuzu (%53) altı aydan uzun süre ile anne sütü almış idi (bilinmeyen dört olgu mevcuttu). İki grup arasında belirgin fark yoktu.

Olguların 17'si (%50) bir yaşına kadar D vitamini profilaksisi almıştı, dokuzu (%26,4) D vitamini profilaksisi almamıştı. Sekizinin verilerine ulaşamadı. İlk tanı alan olguların dokuzu D vitamin profilaksisi almıştı, dördü almamıştı (bilinmeyen dört olgu). İkinci tanı alan olguların sekizi D vitamin profilaksisi almıştı, beşi almamıştı (bilinmeyen dört olgu). İki grup arasında belirgin fark yoktu.

4.4.11. Tip 1 Diyabetli Olguların Soygeçmiş Özellikleri

Kardeşlerin beşinde (%29,4) anne baba arasında akrabalık vardı, 10 kardeşte (%59) anne baba arasında akrabalık yoktu. İki kardeş grubun verilerine ulaşamadı. Aralarında akrabalık olan anne babalardan ikisi birinci derece kuzen evliliği, üçü üçüncü derece kuzen evliliği idi.

Kardeş grupların ikisinde (%12) ailede T1DM'li akraba varken, 14'ünde (%82) ailede T2DM'li akraba vardı, bir kardeş grupta (%6) ailede diyabetli akraba olmadığı öğrenildi.

Kardeş grupların üçünde (%17,6) ailede tiroid bezi hastalığı öyküsü mevcuttu, 11'inde aile öyküsü yoktu, üçünün verilerine ulaşamadı.

Çekirdek aile bireylerinden sürekli bir hastalığı olan ebeveyn veya kardeşi olan dört kardeş grup vardı (Bir babada psikolojik hastalık, bir babada Wilson hastalığı, bir annede T2DM ve bir kardeşte Çölyak hastalığı). Dokuz ailede sürekli hastalığı olan aile bireyi yoktu. Dört ailenin verilerine ulaşamadı.

14 ailede anne ve baba birlikte (evli) idi. Bir ailede hem anne hem baba kaybedilmişti (kaza sonrası). İki ailenin verilerine ulaşamadı. Anne ve babanın boşanmış olduğu aile yoktu.

Ailelerin dördü (%23,5) iki çocuklu, yedisi (%41,2) üç çocuklu, üçü (%17,6) dört çocuklu, biri (%5,9) altı çocuklu idi. İki ailenin verilerine ulaşamadı.

Üç çocuklu ailelerin dördünde, ilk iki çocukta T1DM vardı, en küçük çocuk sağlıklı idi. Üç çocuklu iki ailede en büyük ve en küçük çocukta T1DM vardı, ortanca çocuk sağlıklı idi. Üç çocuklu bir ailede, ilk çocuk sağlıklı, ikinci ve üçüncü çocuklar T1DM tanılı idi. Dört çocuklu ailelerin birinde ilk iki çocukta T1DM vardı, son iki çocuk sağlıklı idi. Dört çocuklu bir ailede son iki çocuk T1DM tanılı idi. Dört çocuklu bir ailede ikinci ve dördüncü çocuklarda T1DM tanısı almışlardı. Altı çocuklu bir ailede ise birinci ve üçüncü çocuklar T1DM tanılı idi (Tablo 10).

Tablo 10. Tip 1 Diyabetli Olguların Kardeş Sayıları ve Olguların Kardeş Sıralamasına Göre Değerlendirilmesi

	1. çocuk	2. çocuk	3. çocuk	4. çocuk	5. çocuk	6. çocuk
1. kardeşler	T1DM	T1DM	T1DM yok			
2. kardeşler	T1DM	T1DM				
3. kardeşler	T1DM yok	T1DM yok	T1DM	T1DM		
4. kardeşler	T1DM	T1DM yok	T1DM			
5. kardeşler	T1DM yok	T1DM	T1DM yok	T1DM		
6. kardeşler	T1DM	T1DM				
7. kardeşler	T1DM	T1DM	T1DM yok	T1DM yok		
8. kardeşler	T1DM	T1DM				
9. kardeşler	T1DM	T1DM	T1DM yok			
10. kardeşler	T1DM	T1DM yok	T1DM	T1DM yok	T1DM yok	T1DM yok
11. kardeşler	T1DM yok	T1DM	T1DM			
12. kardeşler	T1DM	T1DM	T1DM yok			
13. kardeşler	T1DM	T1DM				
14. kardeşler	T1DM	T1DM	T1DM yok			
15. kardeşler						
16. kardeşler						
17. kardeşler	T1DM	T1DM yok	T1DM			

4.4.12. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Tanıdaki Antropometrik Özellikleri

Olguların tanı başvurularındaki boy SDS değerleri $-0,32 \pm 1,09$ $[-3,2-(+2,3)]$, vücut ağırlığı SDS $-1,26 \pm 0,94$ $[-3,2-(+0,7)]$ idi. İlk tanı alan ve ikinci tanı alan kardeşlerin boy SDS ve VA SDS değerleri Tablo 11’de sunulmuştur. İlk tanı alan ve ikinci tanı alan kardeş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Tanıdaki Boy SDS ve VA SDS Değerleri ile İlk ve İkinci Tanı Alan Kardeşlerin Boy SDS ve VA SDS Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tüm olgular	İlk tanı alan kardeşler	İkinci tanı alan kardeşler	P
Boy SDS	-0,32±1,09 [-3,2-(+2,3)]	-0,57±1,13 [-3,2-(+1,25)]	-0,1±1,04 [-1,77-(+1,3)]	0,291
VA SDS	-1,26±0,94 [-3,2-(+0,7)]	-1,4±0,93 [-2,5-(+0,67)]	-1,1±0,95 [-3,2-(+0,63)]	0,444

4.4.13. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Başvurudaki Laboratuvar Verileri

Tüm olguların tanıda glukoz değerleri 476,1±239,2 (109-1008) mg/dl, C peptid rezervleri 1,67±4,76 (0,01-21,8) ng/ml, HBA1c değerleri 10,8±2,4 (%5,6-14,9) idi. İlk tanı alan kardeşlerin tanıda glukoz değerleri 523±235 (269-1008) mg/dl, C peptid rezervleri 2,93±7,62 (0,01-21,8) ng/ml, HBA1c değerleri 11,8±2,2 (%7,4-14,9) idi. İkinci tanı alan kardeşin tanıda glukoz değerleri 432,5±243,3 (109-847) mg/dl, C peptid rezervleri 0,83±0,58 (0,19 ± 2), HBA1c değerleri %9,9±2,2 (5,6-12,8) idi. İlk tanı alan kardeşlerle ikinci tanı alan kardeşler arasında tanı anındaki glukoz ve C peptid değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, HBA1c değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. İkinci tanı alan kardeşlerin HBA1c değerleri ilk tanı alanlardan daha düşük idi (Tablo 12).

Tablo 12. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Tanıdaki Glukoz, C Peptid ve HBA1c Değerleri ve Karşılaştırılması

	Tüm olgular	İlk tanı alan kardeşler	İkinci tanı alan kardeşler	P
Glukoz (mg/dl)	476,1±239,2 (109-1008)	523 ± 235 (269-1008)	432,5 ± 243,3 (109-847)	0,335
C peptid (ng/ml)	1,67± 4,76 (0,01-21,8)	2,93± 7,62 (0,01-21,8)	0,83± 0,58 (0,19 ± 2)	0,462
HBA1c (%)	10,8 ± 2,4 (%5,6-14,9)	11,8 ± 2,2 (%7,4-14,9)	%9,9 ± 2,2 (5,6-12,8)	0,04

Merkezimizde tanı alan tüm olguların (n=20) taburcu olurken insülin dozları ortalama 0,65±0,4 (0,23- 1,7) Ü/kg/gün, ilk tanı alan kardeşlerin (n=9) taburcu olurken insülin dozları ortalama 0,56±0,28 (0,28-1,02) Ü/kg/gün, ikinci tanı alan kardeşlerin (n=11) taburcu olurken insülin dozları ortalama 0,7±0,47 (0,23-1,7) Ü/kg/gün idi. Balayı süreleri tüm olguların (n=25) 5,3±7,6 (0-24) ay, ilk tanı alan kardeşlerin (n=11) 3,5±7,4 (0-24) ay, ikinci tanı alan kardeşlerin (n=14) 6,7±7,7 (0-24) ay idi (Tablo 13).

Tablo 13. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Taburculukta İnsülin Dozları ve Balayı Sürelerinin Karşılaştırılması

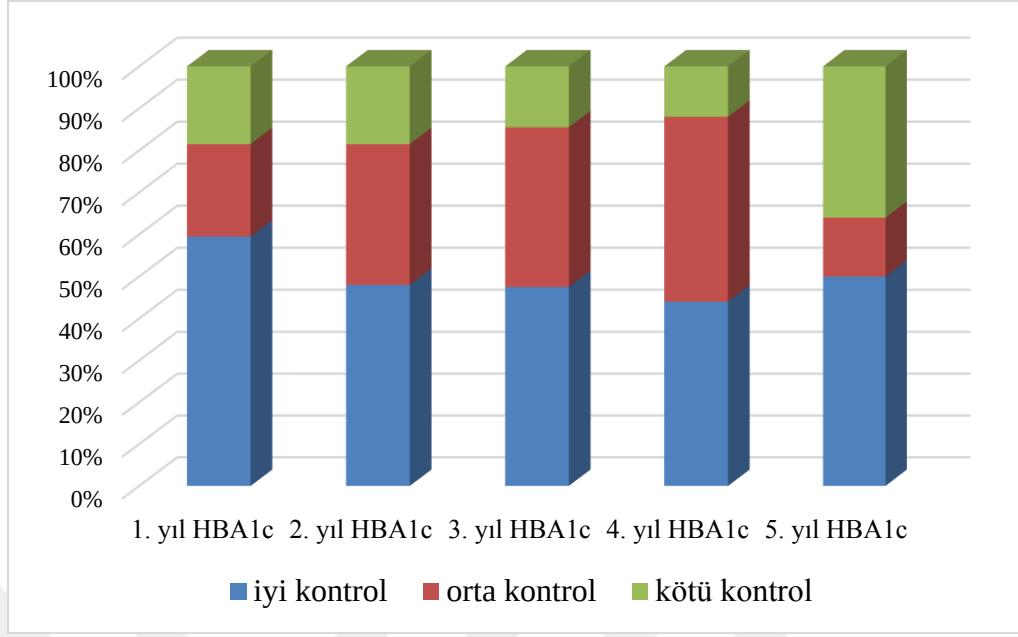
	Tüm Olgular	İlk tanı alan kardeşler	İkinci tanı alan kardeşler
İnsülin dozları	0,65±0,4 (0,23- 1,7) n=20	0,56±0,28 (0,28-1,02) n=9	0,7±0,47 (0,23-1,7) n=11
Balayı süresi	5,3±7,6 (0-24) n=25	3,5±7,4 (0-24) n=11	6,7±7,7 (0-24) n=14

Kardeş olguların takipteki birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci yıl ortalama HBA1c değerleri Tablo 14’de sunulmuştur. İzlemde kardeş olgular arasında ilk beş yıllık ortalama HBA1c değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

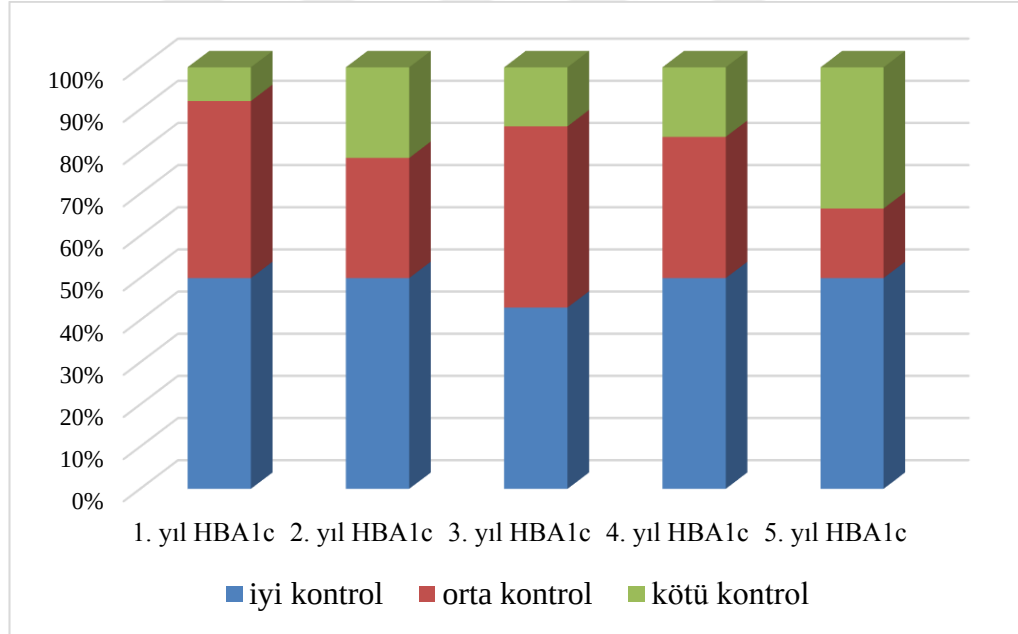
Tablo 14. Olguların İzlemlerindeki Ortalama HBA1c Değerleri

	Tüm olgular	İlk tanı alan kardeşler	İkinci tanı alan kardeşler	P
Birinci yıl ortalama HBA1c (%)	7,57±1,49 5,4-11,6	7,42±1,23 5,4-9,5	7,7±1,71 5,7-11,6	0,633
İkinci yıl ortalama HBA1c (%)	7,8±1,44 5,7-11,5	7,89±1,61 6-11,5	7,7±1,28 5,7-10,7	0,739
Üçüncü yıl ortalama HBA1c (%)	7,74±1,17 5,5-9,9	7,68±1,19 5,5-9,7	7,85±1,2 6,6-9,9	0,764
Dördüncü yıl ortalama HBA1c (%)	7,61±1,05 5,6-9,8	7,50±1,15 5,6-9,8	7,95±0,66 7,2-8,6	0,370
Beşinci yıl ortalama HBA1c (%)	8,08±1,76 6,1-11,8	8,09±1,84 6,1-11,8	8,05±1,76 6,8-9,3	0,979

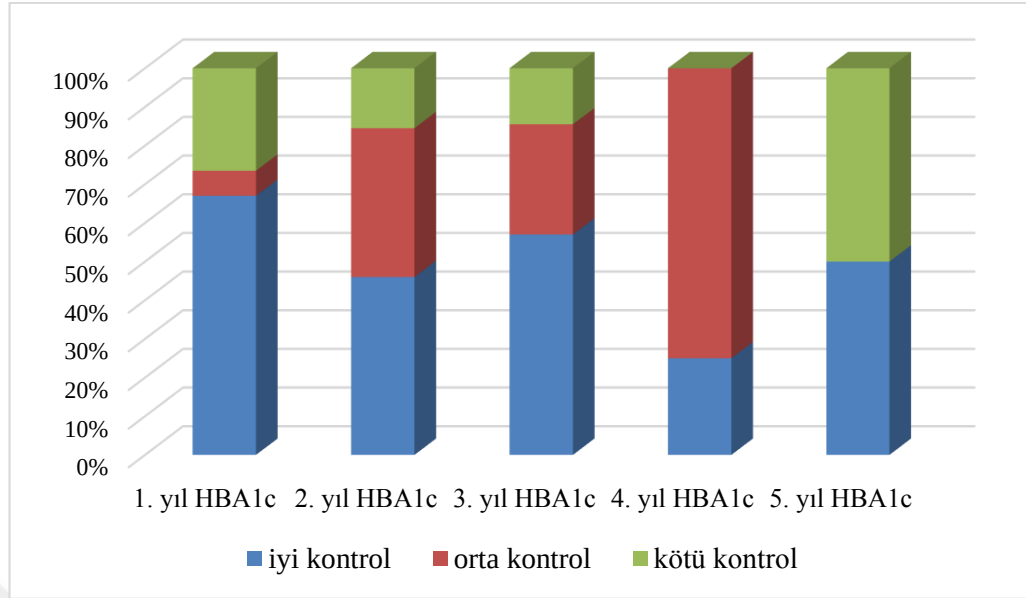
Olgular takipteki ortalama HBA1c değerlerine göre gruplandırıldı. Yıllık HBA1c değerleri üç ay aralıklarla ölçülen HBA1c değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı ve ortalama HBA1c <%7,5 iyi metabolik kontrol, %7,6-9 orta metabolik kontrol ve >%9,1 kötü metabolik kontrol olarak kabul edildi. Tüm olguların yıllık metabolik kontrol durumu (Şekil 11), ilk tanı alan kardeşlerin yıllık metabolik kontrol durumu (Şekil 11a) ve ikinci tanı alan olguların metabolik kontrol durumu (Şekil 11b) belirtilmiştir.



Şekil 11. Yıllık takiplerde tüm T1DM’li hastaların ortalama HBA1c düzeylerine göre metabolik kontrol düzeyleri



Şekil 11a. İlk tanı alan T1DM’li kardeşlerin yıllık ortalama HBA1c değerlerine göre metabolik kontrol düzeyleri



Şekil 11b. İkinci tanı alan T1DM’li kardeşlerin yıllık ortalama HbA1c değerlerine göre metabolik kontrol düzeyleri

Olguların dördünde (%11,8) tanıda anti-insülin antikor pozitif, 24’ünde (%70,6) negatif idi. 12’sinde (%35,3) tanıda anti-GAD antikor pozitif, 20’sinde (%58,8) negatif idi. 12’sinde (%35,3) tanıda anti-adacık antikor pozitif, 20’sinde (%58,8) negatif idi. Beş yıllık izlemde bir olguda anti-adacık antikoru, bir olguda anti insülin antikoru ve bir olguda anti GAD antikoru negatifleştiği; üç olguda GAD antikoru ve bir olguda adacık antikoru pozitifleştiği gözlemlendi.

İki kardeşte; tanıda bir kardeşin anti-insülin antikor pozitif, diğer kardeşin negatif idi. Sekiz kardeşte; tanıda bir kardeşin anti-GAD antikor pozitif, diğerinin negatif idi. Dört kardeşte; tanıda bir kardeşin anti-adacık antikor pozitif, diğerinin negatif idi. Kardeşler arasında antikor pozitiflikleri açısından farklılıklar olduğu gözlemlendi.

Tanıda hiç bir kardeş olguda Çölyak hastalığı eşlik etmezken, takipte sadece bir olguda Çölyak hastalığı tanısı konuldu (Tanıda anti endomisyum antikor (EMA) pozitifliği bir olguda, dTG IgA pozitifliği altı olguda, dTG IgG pozitifliği iki olguda saptandı. Takipte EMA pozitifliği ve dTG IgA pozitifliği gelişen olgu yoktu, dTG Ig G pozitifliği gelişen iki olgu vardı. Ancak izlemdeki antikor pozitifliklerinin durumu, hastanemiz gastroenteroloji bölümümüzce, bir olgu dışında; Çölyak hastalığı tanısı için anlamlı bulunmadı). Çölyak hastalığı tanısı alan olgunun diyabet tanısı aldığı

sırada dTG IgA pozitifliği (90,6 Ü/ml, N: >18 Ü/ml) mevcuttu. Doku transglutaminaz IgG ve EMA negatif, HLA DQ2 pozitif idi.

Diyabet tanısı koyulduğunda bakılan tiroid fonksiyon testleri (TFT) 22 (%64,7) hastada normal, üç hastada bozuktur. Dokuz hastanın tanıları dışarıda koyulduğu için tanı anındaki TFT değerlerine ulaşamadı. Takipte dokuz (%26,5) olguda Hashimoto tiroiditi saptandı. Bu olguların sekizi (%88,9) kız, biri (%11,2) erkekti. Hashimoto tiroiditli altı olgu, üç kız kardeş idi. İki olgu, biri kız biri erkek kardeş olan Hashimoto tiroiditli kardeşlerdi. Hashimoto tiroiditli diğer kız olgunun ise Hashimoto tiroiditi olmayan T1DM tanılı bir kız kardeşi vardı. Takipte Hashimoto tiroiditi saptanan bu olgulardan ikisinin TFT'leri T1DM aldıkları dönemde de bozuktur. Hashimoto tiroiditli olguların tanı ve izlemde; tiroid fonksiyon testleri ötiroidi ile uyumlu idi.

Olguların tanıda 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ortalama $18,8 \pm 10,6$ (9,4-51,2) idi. İlk tanı alan kardeşlerin $23,1 \pm 12,6$ (10,6-51,2), ikinci tanı alan kardeşlerin ise $14,1 \pm 5,5$ (9,4-26,2) idi. Tanı döneminde ikinci tanı alan kardeşlerin D vitamin düzeylerinin ilk tanı alan kardeşlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p=0,036$).

4.4.14. Tip 1 Diyabetli Olguların Tanıda Hastanede Yatış Süreleri ve Kardeşlerin Yatış Sürelerinin Değerlendirilmesi

Olguların tanı aldıktan sonra hastanede yatış süreleri ortalama $17 \pm 6,5$ (3-27) gündü. İlk tanı alan kardeşlerin ortalama yatış süresi 20 ± 5 (10-27) gün iken, ikinci tanı alan kardeşlerin hastanede yatış süresi $14,6 \pm 6,7$ (3-27) gün idi. İkinci tanı alan kardeşlerin hastanede yatış sürelerinin ilk tanı alan kardeşlere göre anlamlı kısa olduğu saptandı ($p=0,027$).

4.4.15. Tip 1 Diyabetli Olguların İzlemlerinde Hastaneye Yatış Sıklıkları ve Kardeşlere Göre Değerlendirilmesi

Olguların takipte hastanede yatış sayısı ortalama $1,9 \pm 1,4$ (1-6) defa idi. İlk tanı alan kardeşlerin takipte hastanede yatış sayısı $2,3 \pm 1,7$ (1-6) defa, ikinci tanı alan kardeşlerin takipte hastanede yatış sayısı $1,0 \pm 0,9$ (1-4) defa idi. Birinci ve ikinci tanı alan kardeşlerin hastanede yatış sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,178$).

4.4.16. Tip 1 Diyabetli Olgularda Anne Eğitim Düzeyleri ve İzlem Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Kardeşlerin yedisinin (%41,1) annesi ilkokul, üçünün (%17,6) annesi ortaokul ve dördünün (%23,5) annesi lise mezunu idi. 12'sinin (%70,5) annesi ev hanımı idi. İki (%11,8) anne çalışıyordu. Üç annenin eğitim durumu ve mesleki bilgilerine ulaşılamadı (Bir anne eksitus idi).

Anne eğitim düzeyi ile diyabet tanısı alındığı sıradaki klinik tablonun ciddiyeti (hiperglisemi, ketozis ve ketoasidoz durumları) arasında bir korelasyon saptanmadı. Benzer şekilde anne eğitim düzeyi ile tanıdan sonra hastanede yatış süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak yüksek okul, üniversite, doktora eğitilmiş anne de bulunmamaktaydı. Ancak ilkokul mezunu annelerin çocuklarının, ortaokul ve lise mezunu annelerin çocuklarına göre anlamlı olarak daha fazla defa hastaneye yattıkları saptandı ($p=0,03$). Anne eğitim düzeyleri ile birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci yıl ortalama HBA1c düzeyleri arasında da korelasyon saptanmadı.

4.4.17. Tip 1 Diyabetli Olgularda Baba Eğitim Düzeyleri ve İzlem Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Kardeşlerin yedisinin (%41,1) babası ilkokul, birinin (%5,9) babası ortaokul, beşinin (%29,4) babası lise ve birinin (%5,9) babası üniversite mezunu idi. Üç babanın eğitim durumu ve mesleki bilgilerine ulaşılamadı (Bir baba eksitus idi).

Baba eğitim düzeyi ile diyabet tanısı alındığı sıradaki klinik tablonun ciddiyeti (hiperglisemi, ketozis ve ketoasidoz durumları) arasında bir korelasyon saptanmadı. Benzer şekilde baba eğitim düzeyi ile tanıdan sonra hastanede yatış süresi arasında ve izlemde hastaneye yatış sayıları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Baba eğitim düzeyleri ile birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci yıl ortalama HBA1c düzeyleri arasında da korelasyon saptanmadı.

4.4.18. Tip 1 Diyabetli Olgularda Ailenin Aylık Gelir Durumu ve İzlem Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Ailelerin 10'unun aylık geliri asgari ücret ve altında iken, dördünün geliri asgari ücret üzerindeydi. Üç ailenin aylık gelir bilgisine ulaşılamadı. Aile gelir

düzeyi ile birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci yıl ortalama HBA1c düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

4.4.19. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların İncelenmesi

1. H- - - - K kardeşler: İki erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kardeş, 5 yaş 7 aylık iken hiperglisemi ve ketoz ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir aydır varolan çok su içme çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı, gece ve gündüz idrar kaçırma yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 1008 mg/dl, kan ve idrar ketonunun pozitif, kan gazında pH: 7,39 HCO₃: 19,7 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %12,6 olduğu, C peptid rezervinin 0,39 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorları (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) negatif idi. Takipte anti-GAD antikoru ve adacık antikoru pozitifleşti. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,7, boy SDS -0,59, VKİ SDS -0,58 idi. Başvuruda fizik muayenesinde kriptik tonsilliti mevcuttu.

Ondan sekiz yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise 2 yaş 11 aylıkken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde üç gündür varolan çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 238 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif, kan gazında pH: 7,36 HCO₃: 20,5 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %9 olduğu, C peptid rezervinin 1,15 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorlarından anti insülin antikoru ve anti GAD antikoru pozitif, adacık antikoru negatif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS +0,63, boy SDS +2,3, VKİ SDS +0,63 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Büyük kardeş term, 3300 gram, C/S ile doğmuştu. Anne sütü hiç almamıştı. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı.

Küçük kardeş term, 3230 gram, C/S ile doğmuştu. 2,5 ay anne sütü almıştı. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı.

Olguların anne ve babası ilkokul mezunu idi. Anne ev hanımı, baba fırıncıydı. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet öyküsü vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

İlk tanı alan büyük kardeşin hastanede yatış süresi 19 gün, küçük kardeşin hastanede yatış süresi üç gündü. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi ve balayı süresi yaklaşık iki yıl devam etti (Antikor pozitifliği de sonradan gelişmişti). Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi balayı dönemi iki yıldır hala devam etmektedir (Bu kardeş hiperglisemi ile tanı almıştı ve tanıda C peptid rezervi henüz tükenmemiştir). İkisinde de takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

2. **A- - - - A kardeşler:** İkiz erkek kardeşlerden önce tanı alan, bir yaş dört aylık iken DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır varolan çok su içme çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 572 mg/dl, kan ve idrar ketonunun pozitif, kan gazında pH: 7,04 HCO₃: 1,9 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %9,7 olduğu, C peptid rezervinin 0,29 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorları (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -2,01, boy SDS -0,06, VKI SDS -2,95 idi. Başvuruda fizik muayenesinde bronşiti mevcuttu.

Ondan beş ay sonra tanı alan ikiz kardeşi ise bir yaş dokuz aylıkken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanısı ateş nedeni ile hastaneye başvurusunda ikiz eşinde T1DM olması nedeni ile bakılan parmak ucu kan şekeri yüksekliği ile konulmuştu. Hastanın çok su içme, çok idrara çıkma yakınmaları yoktu. Başvuruda glukoz değerinin 366 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif, kan gazında pH: 7,40 HCO₃: 20 mmol/L, HBA1c değerinin %5,6, C peptid rezervinin 0,72 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorları (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,7, boy SDS -0,63, VKI SDS -0,42 idi. Başvuruda fizik muayenesinde viral tonsillit mevcuttu.

İlk tanı alan ikiz kardeş 34 haftalık, 2300 gram, C/S ile doğmuştu. Anne sütü beş ay almıştı. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı.

İkinci tanı alan ikiz kardeş postkonsepsiyonel 34 haftalık, 2580 gram, C/S ile doğmuştu. Beş ay anne sütü almıştı. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı.

Anne ilkokul mezunu, baba okur yazardı. Anne ev hanımı, baba fabrikada işçi idi. Anne baba arasında üçüncü dereceden akrabalık vardı. Ailede diyabet öyküsü vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

İlk tanı alan ikiz eşin hastanede yatış süresi 26 gün, ikinci tanı alan ikiz eşin hastanede yatış süresi 6 gündü. İkisinde de takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

İlk tanı alan ikiz kardeşin taburcu olurken insülin dozu 0,88 Ü/kg/gün idi ve izlemde balayı dönemine girmedi. İkinci tanı alan ikiz kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi, balayı dönemi 15 ay devam etti.

3. **G- - - İ Kardeşler:** İki erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan küçük kardeş, yedi yaşında iken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır varolan çok su içme çok idrara çıkma, kilo kaybı şikayetlerinin olduğu, başvuruda glukoz değerinin 840 mg/dl olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Dış merkezde tanı alan hasta, tanıdan dört ay sonra merkezimizde takibe girdi. Takibimize girdiğinde glukoz 322 mg/dl, HBA1c değeri %9,2 idi. Tanıda diyabet otoantikorlarından anti insülin antikoru ve adacık antikoru negatif, anti GAD antikoru pozitif idi. Merkezimizde takibe girdiğinde yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,22, boy SDS -0,47, VKI SDS +0,08 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Ondan dokuz yıl sonra tanı alan büyük kardeşi ise 17 yaşında iken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır varolan çok su içme, çok idrara çıkma, halsizlik yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 278 mg/dl, kan ketonunun negatif ve idrar ketonunun pozitif, kan gazında pH: 7,38 HCO₃: 28,6 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %10,2 olduğu, C peptid rezervinin 1,09 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorlarından anti insülin antikoru ve adacık antikoru negatif, anti GAD antikoru pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut

ağırlığı SDS -1,6, boy SDS +0,31, VKI SDS -2,2 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Anne ve baba trafik kazasında kaybedildiği ve uzak tanıdıklarla geldikleri için, özgeçmiş ve sosyodemografik verilerine ulaşamadı. Anne ve babanın birinci dereceden kuzen olduğu öğrenildi.

İlk tanı alan küçük kardeşin hastanede yatış süresi 15 gün, büyük kardeşin hastanede yatış süresi 11 gündü. İlk tanı alan küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu 1 Ü/kg/gün idi ve izlemde balayı dönemine girmedi. İkinci tanı alan büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozu 1,5 Ü/kg/gün idi ve izlemde balayı dönemine girmedi. İkisinde de takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

- 4. A- - Y Kardeşler:** Bir kız, bir erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük erkek kardeş, dokuz yaş üç aylık iken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir aydır varolan çok su içme çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı, gece ve gündüz idrar kaçırma, iştahsızlık yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 348 mg/dl, kan ketonunun negatif ve idrar ketonunun pozitif olduğu, HBA1c değerinin %14,9 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) negatif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,33, boy SDS -1,44, VKİ SDS +0,33 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu.

Ondan dört yıl sekiz ay sonra tanı alan küçük kardeşi ise dört yaş sekiz aylıkken, hiperglisemi ve ketoz ile tanı almıştı. Tanı döneminde on gündür varolan çok su içme, çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 753 mg/dl, kan ve idrar ketonunun pozitif, HBA1c değerinin %11,7 olduğu, C peptid rezervinin 0,19 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri negatif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,96, boy SDS -0,41, VKI SDS -1,27 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Büyük kardeş term, 3500 gram, normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğmuştu. Anne sütü bir yaşına kadar almıştı. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı. Küçük kardeş term, 2400 gram, NSVY ile doğmuştu. Bir yaşına kadar anne sütü almıştı. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı.

Anne ortaokul, baba ilkokul mezunu idi. Anne ev hanımı, baba çiftçiydi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet ve tiroid bezi hastalığı öyküsü vardı, Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

İlk tanı alan büyük kardeşin hastanede yatış süresi on gün, küçük kardeşin hastanede yatış süresi 15 gündü. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi, balayı dönemi süresi bilinmiyordu. Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu 0,8 Ü/kg/gün idi ve balayı dönemi izlemde olmadı. İki olguda da takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

5. **T-Ç Kardeşler:** Bir kız, bir erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kız kardeş, üç yaşında iken DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir aydır varolan çok su içme çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık yakınması olduğu öğrenildi. Hastanın tanı anındaki bilgilerine ulaşılamadı. Dış merkezde tanı alan ve tanıdan beş yıl sonra takibimize giren hastanın merkezimize başvurusunda glukoz değerinin 266 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif, HBA1c değerinin %11,1 olduğu, C peptid rezervinin <0,01 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Diyabet otoantikorları (anti insülin antikor, anti GAD antikor, adacık antikor) negatif idi. Merkezimize ilk başvurusunda yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,49, boy SDS -1,52, VKİ SDS +0,44 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Ondan dört yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise iki yaş altı aylıkken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir aydır varolan çok su içme çok idrara çıkma, çok yeme yakınması olduğu öğrenildi. Dış merkezde tanı alan hastanın tanıdan beş ay sonra merkezimize başvurusunda glukoz değerinin 539 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, HBA1c

değerinin %10,8 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri negatif idi. Takipte anti GAD antikoru pozitifliği saptandı. İlk başvurusundaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS +2,16, boy SDS +0,32, VKI SDS +2,5 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Büyük kardeş term, 4200 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü sekiz ay almıştı, D vitamini profilaksisi almamıştı. Küçük kardeş term, 4200 gram, NSVY ile doğmuştu. Bir yaşına kadar anne sütü almıştı, D vitamini profilaksisi almamıştı.

Olguların anne ve babası ortaokul mezunu idi. Anne ev hanımı, baba garsondu. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

İlk tanı alan büyük kardeşin dış merkezde yatış süresi 27 gün, küçük kardeşin dış merkezde yatış süresi 17 gündü. Merkezimizde büyük kardeş diyabet eğitimi için 15 gün, küçük kardeş 7 gün süresince yatırıldı. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozu 0,66 Ü/kg/gün idi, balayı süresi bilinmiyordu. Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu 0,85 Ü/kg/gün idi, balayı dönemi tanıdan bir ay sonra başladı ve 1,5 ay devam etti. İkisinde de takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

- 6. Ç- -Ş Kardeşler:** İki erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kardeş, 12 yaş sekiz aylık iken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir gündür varolan halsizlik yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 291 mg/dl, kan ketonunun negatif, idrar ketonunun pozitif, HBA1c değerinin %12,7 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörlerine bakılmamıştı. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -2,43, boy SDS -1,56, vücut VKI SDS -2,17 idi. Başvuruda fizik muayenesinde üfürümü mevcuttu.

Ondan iki yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise dokuz yaşındayken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır varolan çok su içme, çok idrara çıkma, gece ve gündüz idrar kaçırma yakınmaları olduğu, başvuruda glukoz değerinin 689 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif, kan

gazında pH: 7,4 HCO₃: 28,2 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %11,2, C peptid rezervinin 0,8 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri negatif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -1,37, boy SDS -0,56, VKI SDS -1,22 idi. Başvuruda fizik muayenesinde solukluk mevcuttu.

Büyük kardeş term, 3000 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü bir buçuk yaşına kadar almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı.

Küçük kardeş term, 3000 gram, NSVY ile doğmuştu. Bir buçuk yaşına kadar anne sütü almıştı. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı.

Olguların anne ve babası ilkokul mezunu idi. Anne ev hanımı baba işçiydi. Anne baba arasında 1. dereceden kuzen evliliği vardı. Ailede diyabet öyküsü vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

İlk tanı alan büyük kardeşin hastanede yatış süresi 15 gün, küçük kardeşin hastanede yatış süresi 18 gündü. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozuna ulaşamadı. Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi, balayı dönemi altı ay devam etti. İkisinde de takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

7. **A- - -K Kardeşler:** İki erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kardeş, 12 yaşında iken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde 1,5 aydır varolan çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı, çok yemek yeme yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 273 mg/dl, kan ketonunun negatif, idrar ketonunun pozitif, kan gazında pH: 7,46, HCO₃: 22,2 mmol/L, HBA1c değerinin %12,9 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörlerinden anti insülin antikoru ve anti GAD antikoru negatif, adacık antikoru pozitif idi. Takipte anti GAD antikoru pozitif, anti insülin antikoru negatif olarak saptandı. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -2,5, boy SDS -0,1, vücut VKI SDS -3,1 idi. Başvuruda fizik muayenesinde halsizlik mevcuttu.

Ondan beş buçuk yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise 15 yaş 10 aylıkken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde iki haftadır varolan çok idrara çıkma, kilo kaybı, halsizlik, çok yemek yeme yakınmaları olduğu, başvuruda

glukoz değerinin 109 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif, HBA1c değerinin %6,3 olduğu, C peptid rezervinin 1,82 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörlerinden anti insülin antikoru ve adacık antikoru negatif, anti GAD antikoru pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,84, boy SDS -0,06, VKI SDS -0,84 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu.

Büyük kardeş term, NSVY ile doğmuştu. İlk altı ay anne sütü almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı. Küçük kardeş term, NSVY ile doğmuştu. D vitamini profilaksisi almamıştı.

Olguların anne ve babası ilkokul mezunu idi. Anne ev hanımı, baba işçiydi. Anne baba arasında akrabalık vardı. Ailede diyabet ve tiroid bezi hastalığı öyküsü vardı, Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

İlk tanı alan büyük kardeşin hastanede yatış süresi 23 gün, küçük kardeşin hastanede yatış süresi 24 gündü. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozu 0,78 Ü/kg/gün idi, balayı dönemine hiç girmemişti. Küçük kardeşin taburcu olma dönemindeki insülin dozuna ulaşamadı.

Kardeşlerin takibinde Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı. Küçük kardeş 10 yaşından beri günde bir paket sigara içiyordu.

- 8. K- - Ş Kardeşler:** İki erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan küçük kardeş, yedi yaşında iken DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde iki aydır varolan çok su içme çok idrara çıkma, kilo kaybı, gece ve gündüz idrar kaçırma yakınması olduğu öğrenildi. Tanı aldıktan bir yıl sonra merkezimizde takibe giren hastanın merkezimize ilk başvurusunda glukoz değerinin 563 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif, kan gazında pH: 7,38 HCO₃: 22,5 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %14,1 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) negatif idi. Merkezimize ilk başvurusunda yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,43, boy SDS -2,1, VKİ SDS -3,08 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Ondan beş yıl sonra tanı alan büyük kardeşi ise 13 yaş 7 aylıkken, DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır varolan çok idrara çıkma, halsizlik, gece ve gündüz idrar kaçırma yakınması olduğu öğrenildi. Hasta dış merkezde tanı aldığı için ilk başvurusundaki laboratuvar değerlerine ulaşamadı. Tanıdan dört ay sonra merkezimize ilk başvurusunda glukoz değerinin 176 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, HBA1c değerinin %5,04 olduğu, C peptid rezervinin 2,32 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörlerinden anti insülin antikor ve anti GAD antikor pozitif, adacık antikor negatif idi. Merkezimize ilk başvurusunda yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,3, boy SDS -0,2, VKI SDS -0,21 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Küçük kardeş term, 2000 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü iki yıl boyunca almıştı. D vitamini profilaksisi hiç almamıştı. Hidronefrozu mevcuttu.

Büyük kardeş term, 3500 gram, NSVY ile doğmuştu. Altı ay anne sütü almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı.

Olguların annesi ilkokul ve babası lise mezunu idi. Anne ev hanımı, baba güvenlik görevlisi idi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet öyküsü vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

İlk tanı alan küçük kardeşin merkezimizde yatış süresi 11 gün, büyük kardeşin hastanede yatış süresi bilinmiyordu. Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi balayı süresi üç buçuk ay devam etti. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozuna ulaşamadı, ancak balayı dönemi altı ay devam etti. İkisinde de takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

9. **A- - - - - U Kardeşler:** İki kız kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan küçük kardeş, dört yaşında iken DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır çok su içme çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 491 mg/dl, kan ve idrar ketonunun pozitif, kan gazında pH: 7,16 HCO₃: 1,2 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %10,2

olduğu, C peptid rezervinin 0,21 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) negatif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -1,26, boy SDS +1,25, VKI SDS -3,84 idi. Başvuruda fizik muayenesinde tonsilliti mevcuttu.

Ondan yedi yıl dört ay sonra tanı alan büyük kardeşi ise 14 yaş beş aylıkken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir aydır çok su içme, çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı yakınması olduğu, başvuruda glukoz değeri 181 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, HBA1c değeri %7,4 olduğu, C peptid rezervinin 2 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörlerinden anti insülin antikoru ve adacık antikoru negatif, anti GAD antikoru pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -2,3, boy SDS -0,58, VKI SDS -0,53 idi. Başvuruda fizik muayenesinde viral tonsillit mevcuttu.

Küçük kardeş term, 3000 gram, NSVY ile doğmuştu. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı. Büyük kardeş term, 3230 gram, NSVY ile doğmuştu. Üç ay anne sütü almıştı. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı.

Olguların anne ve babası lise mezunu idi. Anne ev hanımı, baba şofördü. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet öyküsü vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

İlk tanı alan küçük kardeşin hastanede yatış süresi 20 gün, büyük kardeşin hastanede yatış süresi dokuz gündü. Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu 1,02 Ü/kg/gün idi balayı süresi olmadı. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi balayı 5 aydır devam etmektedir. İkisinde de takipte Hashimoto tiroiditi saptandı, Çölyak hastalığı saptanmadı.

10. Ç- - - R Kardeşler: İki erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kardeş, 12 yaş altı aylıkken iken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir aydır çok su içme, kilo kaybı, gece ve gündüz idrar kaçırma yakınması olduğu, başvuruda glukoz değeri 269 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, HBA1c değeri %7,4 olduğu, C peptid rezervinin 2,18 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet

otoantikörlerinden anti insülin antikoru ve anti GAD antikoru negatif, adacık antikoru pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -1,67, boy SDS -3,2, VKI SDS -0,18 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu.

Ondan üç yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise sekiz yaş sekiz aylıkken, hiperglisemi ve ketoz ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir aydır çok su içme, çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı, gece ve gündüz idrar kaçırma yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 354 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, kan gazında pH: 7,4 HCO₃: 20,4 mmol/L, HbA1c değerinin %10,5 olduğu, C peptid rezervinin 0,43 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörlerinden anti insülin antikoru ve adacık antikoru negatif, anti GAD antikoru pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -1,5, boy SDS -1,1, VKI SDS -0,1 idi. Başvuruda fizik muayenesinde makrosefali ve üçgen yüz saptandı.

Büyük kardeş term, ~3000 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü bir buçuk yaşına kadar almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı. Küçük kardeş term, 2500 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü ve D vitamini profilaksisi almamıştı.

Olguların annesi ilkokul ve babası üniversite mezunu idi. Anne ev hanımı, baba memurdu. Anne baba arasında akrabalık vardı. Ailede diyabet, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı öyküsü vardı.

İlk tanı alan büyük kardeşin hastanede yatış süresi 20 gün, küçük kardeşin hastanede yatış süresi 17 gündü. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi balayı süresi 15 gün sürdü. Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi, balayı dönemi 16 ay sürdü. İkisinde de takipte Hashimoto tiroiditi saptanmadı. Takipte büyük kardeşte HLA DQ2 pozitif Çölyak hastalığı saptandı.

11. K- - - I Kardeşler: İki kız kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kardeş, 10 yaşındayken iken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde 15 gündür varolan çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı, halsizlik, iştahta azalma yakınması olduğu öğrenildi. Hasta dış merkezde tanı aldığı için tanı

anındaki laboratuvar değerlerine ulaşamadı. Tanıdan üç yıl sonra merkezimize yaptığı ilk başvurusunda glukoz değerinin 325 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, HBA1c değerinin %14,4 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri negatif idi. Merkezimize ilk başvurusunda yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -1,46, boy SDS -1,98, VKI SDS -0,5 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu.

Ondan sekiz yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise 15 yaş dokuz aylıkken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı, çok yeme yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 323 mg/dl, kan ketonunun negatif, idrar ketonunun pozitif olduğu, kan gazında pH: 7,41 HCO₃: 20,9 mmol/L, HBA1c değerinin %10,2 olduğu, C peptid rezervinin 0,71 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri negatif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -3,19, boy SDS -1,77, VKI SDS -2,34 idi. Başvuruda fizik muayenesinde malnutrisyonu mevcuttu.

Büyük kardeş term, 2800 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü dokuz ay almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı. Küçük kardeş term, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü bir buçuk yaşına kadar almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı.

Olguların anne ve babası ilkokul mezunu idi. Anne ve baba işçi idi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabetli birey öyküsü vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı yoktu.

İlk tanı alan büyük kardeş dış merkezde tanı almıştı takibinin dördüncü yılında merkezimizde yatış süresi 16 gün, merkezimizde tanı alan küçük kardeşin yatış süresi 27 gündü. Büyük kardeşin taburculuk sırasındaki insülin dozuna ulaşamadı, balayı süresi bir ay sürdü. Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu 1,3 Ü/kg/gün idi, balayı dönemi geçirmedi. İkisinde de takipte Hashimoto tiroiditi saptandı, Çölyak hastalığı öyküsü saptanmadı.

12. M- -E Kardeşler: İki kız kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kardeş, dokuz yaşındayken iken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde 15 gündür varolan çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı, halsizlik, gece

ve gündüz idrar kaçırmaya, çok yemek yeme yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 595 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, kan gazında pH: 7,37, HCO₃:23,7 mmol/L, HBA1c değerinin %13,9 olduğu, C peptid rezervinin 0,3 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorlarından anti insülin antikoru, anti GAD antikoru negatif, adacık antikoru pozitif idi. Tanıda yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -1,4, boy SDS +0,03, VKI SDS -2,37 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu.

Ondan beş yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise 11 yaş 10 aylıkken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı, çok yemek yeme, halsizlik yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 316 mg/dl, kan ketonunun negatif, idrar ketonunun pozitif olduğu, kan gazında pH: 7,30, HCO₃: 15 mmol/L, HBA1c değerinin %12,3 olduğu, C peptid rezervinin 0,33 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorlarından anti insülin antikoru negatif, anti GAD antikoru ve adacık antikoru pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -1,56, boy SDS -1,58, VKI SDS -1,58 idi. Başvuruda fizik muayenesinde bilateral konjenital kataraktı mevcuttu.

Büyük kardeş term, 3000 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü üç ay almıştı. D vitamini profilaksisi bir yıl almıştı. Küçük kardeş term, 3300 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü bir yaşına kadar almıştı. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı.

Olguların anne ve babası lise mezunu idi. Anne ev hanımı ve baba ayakkabıcı idi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı yoktu. Babada Wilson hastalığı vardı.

İlk tanı alan büyük kardeşin hastanede yatış süresi 21 gün, küçük kardeşin hastanede yatış süresi 12 gündü. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün balayı süresi on ay sürdü. Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0.5 Ü/kg/gün idi, balayı dönemi 15 ay devam etti. İkisinde de takipte Hashimoto tiroiditi saptandı, Çölyak hastalığı öyküsü saptanmadı.

13. D- - K Kardeşler: İki erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kardeş, altı yaş altı aylıkken iken DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde 15

gündür varolan çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı, halsizlik, gece ve gündüz idrar kaçırma, çok yemek yeme yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 444 mg/dl, kan ve idrar ketonunun pozitif olduğu, kan gazında pH: 7,14, HCO₃:6,4 mmol/L, HBA1c değerinin %12,7 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorlarından anti insülin antikor, adacık antikor pozitif, anti GAD antikor negatif idi. Tanıdan bir yıl sonra merkezimize ilk başvurusunda yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,74, boy SDS +0,15, VKI SDS -1,27 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu.

Ondan bir yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise iki yaşındayken, DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır çok idrara çıkma, halsizlik, gece ve gündüz idrar kaçırma yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 412 mg/dl, kan ve idrar ketonunun pozitif olduğu, kan gazında pH: 7,2 HCO₃: 11,8 mmol/L, HBA1c değerinin %9,2 olduğu, C peptid rezervinin 0,28 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorlarından anti insülin antikor ve anti GAD antikor negatif, adacık antikor pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS +0,04, boy SDS +0,42, VKI SDS +0,14 idi. Başvuruda fizik muayenesinde tonsilliti mevcuttu.

Büyük kardeş 38 haftalık, 3450 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü bir buçuk yıl almıştı. D vitamini profilaksisi bir yıl almıştı. Küçük kardeş 35 haftalık, 3250 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü iki yaşına kadar almıştı. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı.

Olguların annesi lise ve babası ilkokul mezunu idi. Anne ev hanımı ve baba özel sektörde çalışıyor idi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet öyküsü vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

İlk tanı alan büyük kardeş dış merkezde tanı almıştı takibinin birinci yılında merkezimizde yatış süresi 13 gün, merkezimizde tanı alan küçük kardeşin yatış süresi 22 gündü. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozuna ulaşamadı, küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu 1,7 Ü/kg/gün idi ve balayı dönemi geçirmediği dosya bilgilerinden belirlendi. İkisinde de takipte Çölyak ve Hashimoto tiroiditi öyküsü saptanmadı.

14. Ö- - L Kardeşler: İki kız kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kardeş, 13 yaş beş aylıkken iken hiperglisemi ile tanı almıştı. Dış merkezde tanı alan hastanın tanı anındaki laboratuvar değerlerine ulaşamadı. Tanıdan sekiz ay sonra merkezimizde takibe giren hastanın ilk başvurusundaki glukoz değerinin 174 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, HBA1c değerinin %5,6, C peptid rezervinin 0,56 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörlerinden adacık antikoru pozitif, anti GAD antikoru negatif idi. Merkezimize ilk başvurusunda yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS +0,09, boy SDS +0,09, VKI SDS -0,14 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu.

Ondan bir yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise sekiz yaş 11 aylıkken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde çok su içme, çok idrara çıkma, halsizlik, iştahsızlık yakınması olduğu öğrenildi. Dış merkezde tanı alan hastanın tanı anındaki laboratuvar değerlerine ulaşamadı. Tanıdan 13 ay sonra merkezimizde takibe giren hastanın ilk başvurusundaki glukoz değerinin 391 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, HBA1c değerinin %7,5, C peptid rezervinin 0,19 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörlerinden anti GAD antikoru ve adacık antikoru pozitif idi. Merkezimize ilk başvurusunda yapılan fizik muayenesinde VA SDS +0,59, boy SDS +0,5, VKI SDS +0,64 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu.

Büyük kardeş term, sezaryen ile doğmuştu. Anne sütü bir yıl almıştı. D vitamini profilaksisi bir yıl almıştı. Küçük kardeş term, 3000 gram, C/S ile doğmuştu. Anne sütü bir yaşına kadar almıştı. D vitamini profilaksisi bir yaşına kadar almıştı.

Olguların anne ve babası lise mezunu idi. Anne hemşire ve baba elektrik teknisyeni idi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet öyküsü vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

Hastalar dış merkezde tanı ve diyabet eğitimi almıştı. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozu bilinmiyor, balayı dönemi olmamıştı. Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi balayı dönemi beş ay devam

etti. İkisinde de takipte Çölyak hastalığı saptanmadı. Küçük kardeşte takipte Hashimoto tiroiditi saptandı.

15. O- -K Kardeşler: İki erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kardeş, 11 yaşında iken DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde çok su içme çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 776 mg/dl, kan ve idrar ketonunun pozitif olduğu, HBA1c değerinin %9,5 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorlarından adacık antikoru negatif, anti GAD antikoru pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,12, boy SDS -0,59, VKI SDS -1,25 idi. Başvuruda fizik muayenesinde ağır dehidratasyonu mevcuttu. Ondan yedi buçuk yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise 13 yaş altı aylıkken DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde 15 gündür varolan çok su içme, çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 847 mg/dl, kan ve idrar ketonunun pozitif olduğu, kan gazında pH: 7,17, HCO3:15,8, HBA1c değerinin %12,8, C peptid rezervinin 0,47 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorlarından anti GAD antikoru ve anti insülin antikoru negatif, adacık antikoru pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -1,8, boy SDS -0,02, VKI SDS -1,79 idi. Başvuruda fizik muayenesinde dehidratasyon mevcuttu. Büyük kardeşin özgeçmiş bilgilerine ulaşılamadı. Küçük kardeş term, 2750 gram doğmuştu. Kardeşlerin soygeçmişlerine ve sosyodemografik özelliklerine ulaşılamadı. İlk tanı alan büyük kardeşin hastanede yatış süresi 25 gün, küçük kardeşin hastanede yatış süresi 17 gündü. Taburcu olurken insülin dozlarına ulaşılamadı. İkisinde de takipte Çölyak ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

16. İ- - - - N Kardeşler: Bir kız bir erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kız kardeş, altı yaşında iken hiperglisemi ile tanı almıştı. Dış merkezde tanı alan hastanın başvuru yakınmaları ve laboratuvar verilerine ulaşılamadı. Tanıdan iki sene sonra merkezimizde takibe giren hastanın glukoz değerinin 338 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, HBA1c

değerinin %12,1 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda bakılan diyabet otoantikörlerine ulaşamadı. Merkezimize ilk başvurusunda yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS +0,67, boy SDS +0,42, VKI SDS +0,66 idi. Başvuruda fizik muayenesinde tonsillit mevcuttu.

Ondan iki yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise dört yaş bir aylıkken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır varolan çok su içme, çok yeme, gece idrar kaçırma yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 359 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, kan gazında pH:7,4, HCO₃:21,1 mmol/L, HBA1c değerinin %10,5 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri negatifti. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,38, boy SDS +0,89, VKI SDS -1,63 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu.

Kardeşlerin özgeçmiş, soygeçmiş ve sosyodemografik bilgilerine ulaşamadı. Ailede diyabet öyküsü vardı.

İlk tanı alan büyük kardeşin hastanede yatış süresi bilinmiyor, küçük kardeşin hastanede yatış süresi sekiz gündü. Taburcu olurken insülin dozlarına ulaşamadı. İkisinde de takipte Hashimoto tiroiditi saptandı, Çölyak hastalığı saptanmadı.

17. A- - - - - K Kardeşler: Bir kız bir erkek kardeş diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kız kardeş, beş yaş bir aylık iken DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde 15 gündür varolan çok su içme çok idrara çıkma, halsizlik, gece ve gündüz idrar kaçırma yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 436 mg/dl, kan ve idrar ketonunun pozitif, kan gazında pH: 7,11 HCO₃: 3,8 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %11,9 olduğu, C peptid rezervinin <0,1 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörlerinden anti insülin antikoru ve adacık antikoru negatif, anti GAD antikoru pozitif idi.

Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -2,08, boy SDS -1,22, VKİ SDS -2,1 idi. Başvuruda fizik muayenesinde tonsilliti mevcuttu.

Ondan beş yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise dört yaş dört aylıkken, DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır varolan çok su içme, çok idrara

çıkma, çok yeme yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 830 mg/dl, kan ve idrar ketonunun pozitif, kan gazında pH 7,22 HCO₃ 12 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %12,1 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörlerinden anti insülin antikoru ve anti GAD antikoru negatif, adacık antikoru pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,8, boy SDS +0,13, VKI SDS -1,66 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Büyük kardeş term, 3300 gram, sezaryen ile doğmuştu. Üç ay süre ile anne sütü almıştı. Bir yaşına kadar D vitamini profilaksisi almıştı. Küçük kardeş term, 3300 gram, sezaryen ile doğmuştu. Altı ay süre ile anne sütü almıştı. Bir yaşına kadar D vitamini profilaksisi almıştı.

Olguların annesi ortaokul ve babası lise mezunu idi. Anne ev hanımı, baba işçi idi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet öyküsü vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı yoktu.

İlk tanı alan büyük kardeşin hastanede yatış süresi 18 gün, küçük kardeşin hastanede yatış süresi 13 gün idi. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozu 0,72 Ü/kg/gün idi balayı dönemi olmadı. Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu 0,92 Ü/kg/gün idi balayı dönemi olmadı. İkisinde de takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

Tüm olguların anne, baba eğitim durumları, meslekleri ve gelir durumları Tablo 15'te sunulmuştur (Tablo 15).

Tablo 15. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Anne, Baba Eğitim Durumları, Meslekleri ve Gelir Durumları

	Anne Eğitim	Anne Meslek	Baba Eğitim	Baba Meslek	Aylık Gelir
1.kardeşler	İlkokul	Ev hanımı	İlkokul	Fırıncı	Asgari ücret
2.kardeşler	İlkokul	Ev hanımı	Okur yazar	İşçi	Asgari ücret
3.kardeşler	---	---	---	---	---
4.kardeşler	Ortaokul	Ev hanımı	İlkokul	Çiftçi	Asgari ücret
5.kardeşler	Ortaokul	Ev hanımı	Ortaokul	Garson	Asgari ücret
6.kardeşler	İlkokul	Ev hanımı	İlkokul	İşçi	Asgari ücret
7.kardeşler	İlkokul	Ev hanımı	İlkokul	İşçi	Asgari ücret
8.kardeşler	İlkokul	Ev hanımı	Lise	Güvenlik	Asgari ücret
9.kardeşler	Lise	Ev hanımı	Lise	Şoför	Asgari ücret
10.kardeşler	İlkokul	Ev hanımı	Üniversite	Memur	2000-3000 TL
11.kardeşler	İlkokul	İşçi	İlkokul	İşçi	Asgari ücret
12.kardeşler	Lise	Ev hanımı	Lise	Serbest	Asgari ücret
13.kardeşler	Lise	Ev hanımı	İlkokul	Özel sektör	2000-3000 TL
14.kardeşler	Lise	Hemşire	Lise	Elektrik teknikeri	~3000 TL
15.kardeşler	---	---	---	---	---
16.kardeşler	---	---	---	---	---
17.kardeşler	Ortaokul	Ev hanımı	Lise	İşçi	Asgari ücret

Olguların tanıda hastanede yatış süreleri ve takipte Hashimoto tiroiditi ve Çölyak hastalığı varlığı Tablo 16’da sunulmuştur (Tablo 16).

Tablo 16. Tip 1 Diyabetli Kardeş Olguların Tanıda Hastanede Yatış Süreleri, Takipte Hashimoto Tiroiditi ve Çölyak Hastalığı Varlığı

		Hashimoto tiroiditi varlığı	Çölyak hastalığı varlığı	Hastanede yatış süreleri (gün)
1. kardeşler	Büyük kardeş*	yok	yok	19
	Küçük kardeş	yok	yok	3
2. kardeşler	İlk tanı alan ikiz eşi*	yok	yok	26
	İkinci tanı alan ikiz eşi	yok	yok	6
3. kardeşler	Büyük kardeş	yok	yok	11
	Küçük kardeş *	yok	yok	15
4. kardeşler	Büyük kardeş *	yok	yok	10
	Küçük kardeş	yok	yok	15
5. kardeşler	Büyük kardeş *	yok	yok	27 /15 **
	Küçük kardeş	yok	yok	17/7 **
6. kardeşler	Büyük kardeş*	yok	yok	15
	Küçük kardeş	yok	yok	18
7. kardeşler	Büyük kardeş *	yok	yok	23
	Küçük kardeş	yok	yok	24
8. kardeşler	Büyük kardeş	yok	yok	--
	Küçük kardeş*	yok	yok	11**
9. kardeşler	Büyük kardeş	var	yok	9
	Küçük kardeş *	var	yok	20
10. kardeşler	Büyük kardeş*	yok	var	20
	Küçük kardeş	yok	yok	17
11. kardeşler	Büyük kardeş *	var	yok	16 **
	Küçük kardeş	var	yok	27
12. kardeşler	Büyük kardeş *	var	yok	21
	Küçük kardeş	var	yok	12
13. kardeşler	Büyük kardeş *	yok	yok	13**
	Küçük kardeş	yok	yok	22
14. kardeşler	Büyük kardeş *	yok	yok	---
	Küçük kardeş	var	yok	---
15. kardeşler	Büyük kardeş *	yok	yok	25
	Küçük kardeş	yok	yok	17
16. kardeşler	Büyük kardeş *	var	yok	---
	Küçük kardeş	var	yok	8
17. kardeşler	Büyük kardeş *	yok	yok	18
	Küçük kardeş	yok	yok	13

*İlk tanı alan kardeş

**Dış merkezde tanı alan hastaların merkezimize başvurularındaki yatış süreleri

Olguların izlem yıllık ortalama HBA1c değerleri Tablo 17’de sunulmuştur (Tablo 17).

Tablo 17. Tip 1 Diyabetli Olguların İzlem Yıllık Ortalama HBA1c Değerleri

		Yıllık ortalama HBA1c değerleri (%)					
		1. yıl	2. yıl	3. yıl	4.yıl	5. yıl	6. yıl
1. kardeşler	Büyük kardeş*	7,8	7,4	6,8	6,7	6,3	
	Küçük kardeş	7,1					
2. kardeşler	İlk tanı alan ikiz eşi*	8,7	8,55	9,7			
	İkinci tanı alan ikiz eşi	7	8,3	9,9			
3. kardeşler	Büyük kardeş	7,4	8,3				
	Küçük kardeş *	8,8	10,3	8,2	9,8		
4. kardeşler	Büyük kardeş *	7,8	8,1	8,3	7,4	6,9	
	Küçük kardeş	7,6	7,7	6,9	7,2		
5. kardeşler	Büyük kardeş *	--	--	--	--	10,2	7
	Küçük kardeş	9,8	9,3				
6. kardeşler	Büyük kardeş*	7	6,4	6,4	6,6	6,5	7,8
	Küçük kardeş	6,7	7,7	7,4	8,4	9,3	
7. kardeşler	Büyük kardeş*	7,3	9,2	8	7,7	9,3	9,3
	Küçük kardeş	5,7	7,2				
8. kardeşler	Büyük kardeş	6,1	7,4				
	Küçük kardeş*	--	11,5	8,4	9,1	9,7	9,5
9. kardeşler	Büyük kardeş	7					
	Küçük kardeş*	7,8	6,7	6,8	6,5	6,6	
10. kardeşler	Büyük kardeş*	5,4	6	5,5	5,6	7	
	Küçük kardeş	5,7	6,5	7			
11. kardeşler	Büyük kardeş*	--	--	9,6	7,6	11,8	10
	Küçük kardeş	11,6	10,7				
12. kardeşler	Büyük kardeş*	5,7	6,5	6,6	6,7	6,1	5,8
	Küçük kardeş	9,6	5,7	6,6			
13. kardeşler	Büyük kardeş*	--	6,7	7,2			
	Küçük kardeş	7	6,8				
14. kardeşler	Büyük kardeş*	6,6	6,8				
	Küçük kardeş	--	6,7	8,7	8,6		
15. kardeşler	Büyük kardeş*	9,5	8,8				
	Küçük kardeş	--					
16. kardeşler	Büyük kardeş*	--	--	8,2	8	8,7	8,4
	Küçük kardeş	9,8	7,9	8,5	7,6	6,8	7,2
17. kardeşler	Büyük kardeş*	6,7	7,6	7,9	8,1	8,1	
	Küçük kardeş	7,3					

*İlk tanı alan kardeş

Olguların başvuru laboratuvar değerleri Tablo 18’de sunulmuştur (Tablo 18).

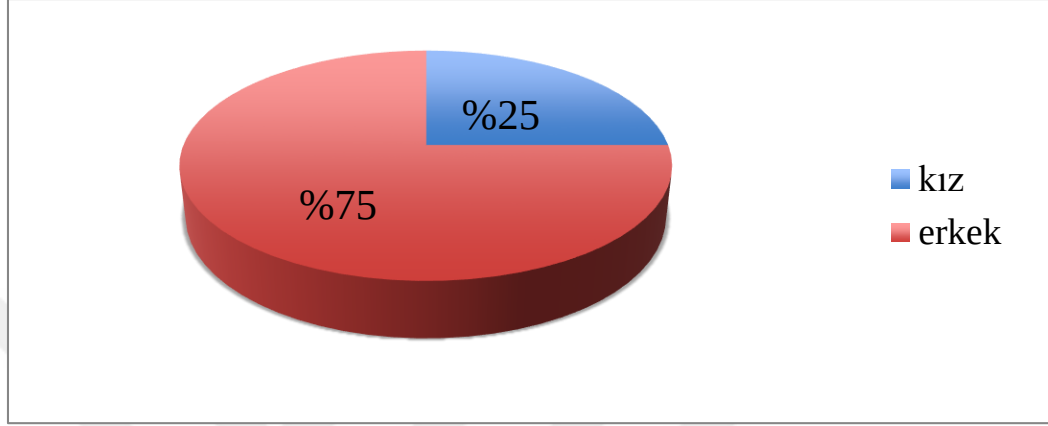
Tablo 18. Tip 1 Diyabetli Olguların Başvuru Laboratuvar Değerleri

Kardeş olgular		Glukoz (mg/dl)	C peptid (ng/ml)	İnsülin (mIU/ml)	HbA1c (%)	Anti insülin ab Tanı/ Takip	Anti GAD ab Tanı/ Takip	Adacık ab Tanı/ Takip
1.kardeşler	Büyük kardeş	1008	0,39		12,6	-/-	-/+	-/ +
	Küçük kardeş	238	1,15	2,27	9	+	+	-
2.kardeşler	1. ikiz eşi	572	0,29	1,04	9,7	+	+	+
	2. ikiz eşi	366	0,72	7,6	5,6	+	+	+
3.kardeşler	Büyük kardeş	278	1,09		10,2	-	+	-
	Küçük kardeş	840			9,2	-	+	-
4.kardeşler	Büyük kardeş	348		1,2	14,9	-	-	-
	Küçük kardeş	753	0,19	<2	11,7	-	-	-
5.kardeşler	Büyük kardeş	266	<0,01		11,1	-	-	-
	Küçük kardeş	539	<0,01		10,8	-	-/ +	-
6.kardeşler	Büyük kardeş	291			12,7			
	Küçük kardeş	689	0,8	1,1	11,2	-	-	-
7.kardeşler	Büyük kardeş	273	0,47	<2	12,9	-	-/ +	+/-
	Küçük kardeş	109	1,82	6,6	6,3	-	+	-
8.kardeşler	Büyük kardeş				5,04	-	-	-
	Küçük kardeş	563	<0,01		14,1		-	-
9.kardeşler	Büyük kardeş	181	2	6,6	7,4	-	+/-	-
	Küçük kardeş	491	0,21	<2	10,2	-	-	-
10.kardeşler	Büyük kardeş	269	2,18	14,9	7,4	-	-	+
	Küçük kardeş	354	0,43		10,5	-	+	-
11.kardeşler	Büyük kardeş	325	0,025	<2	14,4	-	-	-
	Küçük kardeş	323	0,71	8,3	10,2	-	-	-
12.kardeşler	Büyük kardeş	595	0,3	<2	13,9	-	-	+
	Küçük kardeş	316	0,33	2,3	12,3	-	+	+
13.kardeşler	Büyük kardeş	444			12,7	+ / -	-	+
	Küçük kardeş	412	0,28	1,97	9,2	-	-	+
14.kardeşler	Büyük kardeş	174	0,56		5,6		-	+
	Küçük kardeş	391	0,19		7,5		+	+
15.kardeşler	Büyük kardeş	776			9,5		+	-
	Küçük kardeş	847	0,47	<2	12,8	-	-	+
16.kardeşler	Büyük kardeş	338			12,1			
	Küçük kardeş	356			10,5	-	-	-
17.kardeşler	Büyük kardeş	436	<0.1	<2	11,9	-	+	-
	Küçük kardeş	830		0,87	12,1	-	-	+

Tabloda kırmızı ile belirtilen değerler dış merkezde tanı alan hastaların, merkezimize ilk başvurularındaki laboratuvar değerleridir.

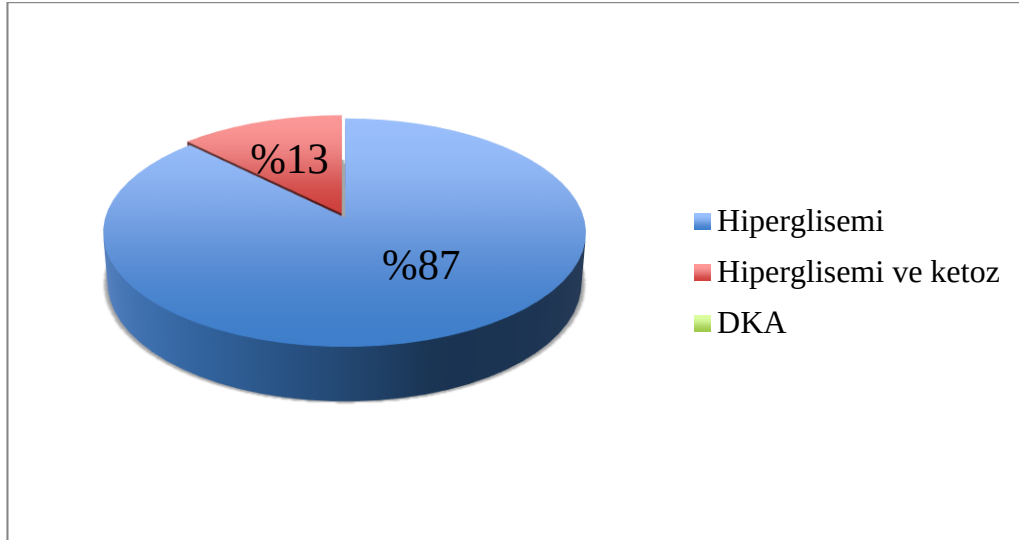
4.5. MODY TANILI KARDEŞ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dört kardeş (toplam sekiz olgu) MODY tanılı olgudan iki olgu (% 25) kız, altı olgu (% 75) erkekti (Şekil 12). Kardeşlerin ikisi (%50) iki erkek kardeş, ikisi (%50) bir kız bir erkek kardeş idi.



Şekil 12. MODY tanılı olguların cinsiyet dağılımlarının grafiksel sunumu

Olguların yedisi (%87,5) hiperglisemi, biri (%12,5) hiperglisemi ve ketoz ile başvurmuştu (Şekil 13).



Şekil 13. MODY tanılı olguların başvuru tanılarına göre grafiksel sunumu

4.5.1. MODY'li Olguların Tanı Yaşları ve Kardeşler Arasında Karşılaştırılması

Olguların tanı yaşları $5,7 \pm 3,6$ (2-13) yıl idi. İlk tanı alan kardeşlerin yaşı $5,9 \pm 2,5$ (4-10) idi. İkinci tanı alan kardeşlerin yaşı $5,5 \pm 4,9$ (2-13) idi.

4.5.2. MODY'li Olguların Doğum Mevsimlerinin Karşılaştırılması

Olguların dördü (%50) kış mevsiminde, ikisi (%25) ilkbaharda ve ikisi (%25) sonbaharda doğmuştu. Olgu sayısı az olduğundan kardeşler arası farklar değerlendirilmedi.

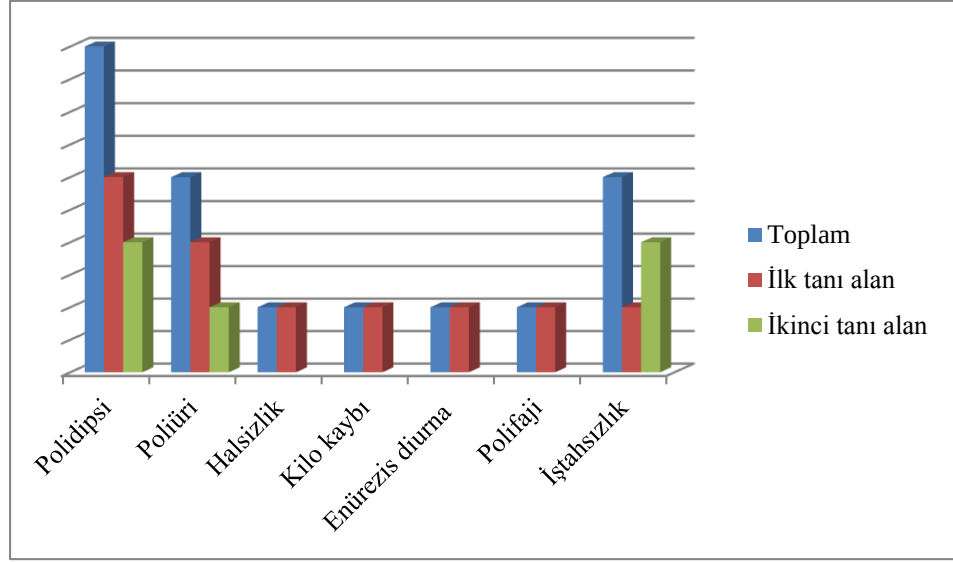
4.5.3. MODY'li Olguların Tanı Aldıkları Mevsimlerin Karşılaştırılması

Olguların ikisi kış mevsiminde, biri ilkbaharda, üçü yaz mevsiminde ve ikisi sonbaharda tanı almıştı. Olgu sayısı az olduğundan kardeşler arası farklar değerlendirilmedi.

4.5.4. MODY'li Olguların Başvuru Şikayetlerine Göre Değerlendirilmesi

Başvuru yakınmalarına göre olguların beşinde (%62,5) çok su içme, üçünde (%37,5) çok idrara çıkma, birinde (%12,5) kilo kaybı, birinde (%12,5) halsizlik, birinde (%12,5) gece ve gündüz idrar kaçırma, birinde (%37,5) çok yeme, üçünde (%37,5) iştahsızlık vardı.

İlk tanı alan kardeşlerden üçünde (%75) çok su içme, ikisinde (%50) çok idrara çıkma, birinde (%25) kilo kaybı, birinde (%25) halsizlik, birinde (%25) gece ve gündüz idrar kaçırma, birinde (%25) çok yeme, birinde (%25) iştahsızlık vardı. İkinci tanı alan kardeşlerden ikisinde (%50) çok su içme, birinde (%25) çok idrara çıkma, çok ikisinde (%50) iştahsızlık vardı (Şekil 14). Tüm olgularda tipik hiperglisemi ve ozmotik diürezin oluşturduğu şikayetler olduğu gözlemlendi.



Şekil 14. MODY tanılı olguların yakınmalarını gösteren sütun grafiği

4.5.5. MODY'li Olguların Tanı Öncesi Yakınma Süreleri ve Kardeşler Arası Tanı Alma Süreleri

Olguların tanı almadan önce yakınma süresi $100,9 \pm 132$ (0-365) gün idi. Birinci tanı alan kardeşlerin tanıdan önce yakınma süresi $140 \pm 170,7$ (0-365) gün idi. İkinci tanı alan kardeşlerin tanıdan önce yakınma süresi $61,7 \pm 83,2$ (0-180) gün idi. İki kardeşin tanısı arasında geçen süre 6 gün ile 4 yıl arasında değişmekte idi.

4.5.6. MODY'li Olguların Özgeçmiş Özellikleri

Olgulardan hepsi zamanında doğmuştu. Altısı (%75) NSVY ile, ikisi (%25) sezaryen ile doğmuştu. Olguların biri (%12,5) hiç anne sütü almamıştı. Üçü (%37,5) altı aydan kısa süre ile, dördü (%50) altı aydan uzun süre ile anne sütü almıştı.

4.5.7. MODY'li Olguların Soygeçmiş Özellikleri

Kardeşlerden ikisinin ailesinde T2DM, birinin babasında OGTT'de bozukluk vardı. Dördünün ailesinde tiroid bezi hastalığı vardı. Hiç bir kardeşin anne ve babası arasında akrabalık yoktu.

4.5.8. MODY'li Olguların Tanıdaki Antropometrik Özellikleri

Olguların VA SDS $-0,6 \pm 0,81$ $[-1,7-(+0,64)]$, boy SDS $-0,41 \pm 1,2$ $[-1,84-(+1,69)]$, VKİ SDS $-0,67 \pm 1,1$ $[-2,6-(+1,1)]$ idi.

4.5.9. MODY'li Olguların Laboratuvar Verileri

Tanıda glukoz değerleri $182,4 \pm 130,5$ (87-449) mg/dl, C peptid rezervleri $1 \pm 0,6$ (0,4-2,1) ng/ml, ortalama HBA1c değeri $\%6,7 \pm 2,6$ (4,9-13,1) idi. İlk tanı alan kardeşin tanıda glukoz değeri $202,2 \pm 165,3$ (97-449) mg/dl, C peptid rezervi $1,1 \pm 0,66$ (0,55-2,07) ng/ml, HBA1c değeri $\%7,5 \pm 3,7$ (4,9-13,1) idi. İkinci tanı alan kardeşin tanıda glukoz değeri $162,5 \pm 106,5$ (87-320) mg/dl, C peptid rezervi $0,9 \pm 0,95$ (0,39-1,85) ng/ml, HBA1c değeri $\%5,9 \pm 0,4$ (5,4-6,3) idi. Olguların tümünde diyabet otoantikoları negatifti. Olgu sayılarının azlığı nedeniyle ilk kardeş ve ikinci kardeşlere ait laboratuvar verileri karşılaştırılmadı. Ancak görece olarak ilk kardeşlerin ikinci kardeşlere göre daha yüksek glukoz ve HBA1c değeri ile tanı aldığı gözlemlendi.

4.5.10. MODY'li Olguların Tanıda Hastanede Yatış Süreleri

Olguların tanı aldıktan sonra hastanede yatış süreleri $6 \pm 4,5$ (2-16) gün idi. İlk tanı alan kardeşlerin ortalama yatış süresi $7,7 \pm 5,5$ (4-16) gün idi, ikinci tanı alan kardeşlerin hastanede yatış süresi $4,2 \pm 2,8$ (2-8) gün idi. Olgu sayısı az olduğundan kardeşler arası farklar değerlendirilmedi, görece olarak ikinci kardeşlerin hastanede yatış sürelerinin ilk tanı alan kardeşlerden kısa olduğu gözlemlendi.

4.5.11. MODY'li Olguların Takipte Hastaneye Yatış Sayısının Değerlendirilmesi

Olguların hastaneye yatış sayısı ortalama 1 (1-3) gün idi.

4.5.12. MODY'li Olguların Sosyodemografik Özellikleri

Kardeşlerin ikisinin annesi ilkokul, birinin lise, birinin üniversite mezunu idi. Kardeşlerin ikisinin babası ortaokul, birinin lise, birinin üniversite mezunu idi.

4.5.13. MODY'li Kardeş Olguların İncelenmesi

- 1. T - - - İ Kardeşler:** İki erkek kardeş MODY'li olgudan önce tanı alan küçük kardeş, dokuz yaş sekiz aylıkken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanıdan önce herhangi bir yakınması yoktu, rastgele bakılan kan şekeri yüksekliği ile tanı aldı. Hastanın başvurusunda glukoz değerinin 126 mg/dl, kan ve idrar

ketonunun negatif, HBA1c değerinin %5,7 olduğu, C peptid rezervinin 0,93 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Diyabet otoantikörleri (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) negatif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -1,38, boy SDS -1,84, VKI SDS -0,53 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Ondan altı gün sonra tanı alan büyük kardeşi ise 12 yaş altı aylıkken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde iki aydır varolan çok idrara çıkma yakınması olduğu öğrenildi. Hastanın başvuru sırasındaki glukoz değerinin 112 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, HBA1c değerinin %5,8 ve C peptid rezervinin 0,56 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri negatif idi. Tanıda fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -1,7, boy SDS -1,7, VKI SDS -1,37 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Küçük kardeş term, 3250 gram, sezaryen ile doğmuştu. Anne sütü bir sene almıştı D vitamini profilaksisi almamıştı. Büyük kardeş term, 3000 gram, sezaryen ile doğmuştu. Bir yaşına kadar anne sütü almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı.

Olguların anne ve babası üniversite mezunu idi. Anne ev hanımı, baba memurdu. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu. Babada bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştı.

Kardeşlerin yatış süresi beş gün idi. Takipte ikisine de insülin başlanması gerekmedi.

2. **S- -A Kardeşler:** Bir kız bir erkek kardeş MODY'li olgudan önce tanı alan büyük erkek kardeş, beş yaş 11 aylıkken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir yıldır varolan çok su içme, halsizlik, gece ve gündüz idrar kaçırma, iştahsızlık yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 137 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif, HBA1c değerinin %6,5 olduğu, C peptid rezervinin 0,86 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Diyabet otoantikörleri (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) negatif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS +0,64, boy SDS -

0,36, VKI SDS +1,12 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Ondan sekiz gün sonra tanı alan küçük kardeşi ise iki yaş sekiz aylıkken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde altı aydır varolan iştahsızlık yakınması olduğu, başvuru sırasındaki glukoz değerinin 131 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif olduğu, HBA1c değerinin %6,3 ve C peptid rezervinin 1,85 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorları negatif idi. Takipte anti GAD pozitifliği saptandı. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,87, boy SDS -1,44, VKI SDS +0,24 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Büyük kardeş term, 3200 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü ve D vitamini profilaksisi bir sene almıştı. Küçük kardeş term, 3200 gram, C/S ile doğmuştu. Dört ay anne sütü almıştı. D vitamini profilaksisi bir yıl almıştı.

Olguların annesi ilkokul ve babası lise mezunu idi. Anne ev hanımı, baba serbest meslekle uğraşıyordu. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet öyküsü vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

Büyük kardeşin hastanede yatış süresi dört gün, küçük kardeşin yatış süresi iki gündü. Büyük kardeşe tanıdan üç yıl sonra, küçük kardeşe tanıdan bir yıl sonra bazal insülin başlandı.

- 3. G- - - -Ü Kardeşler:** Bir kız bir erkek kardeşten, önce tanı alan büyük kız kardeş, dört yaş bir aylıkken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde altı aydır varolan çok su içme, çok idrara çıkma, iştahta artış yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 97 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif, HBA1c değerinin %4,9 olduğu, C peptid rezervinin 2,07 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Diyabet otoantikorları (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) negatif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,9, boy SDS +0,89, VKI SDS -2,6 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Ondan dokuz gün sonra tanı alan küçük kardeşi ise bir yaş sekiz aylıkken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde çok su içme, çok idrara çıkma yakınması olduğu, başvuru sırasındaki glukoz değerinin 87 mg/dl, kan ve

idrar ketonunun negatif olduğu, HBA1c değerinin %5,4 ve C peptid rezervinin 0,81 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri negatif idi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS +0,36, boy SDS +1,69, VKI SDS -1,2 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Büyük kardeş term, 2650 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü 15 gün almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı. Küçük kardeş term, 3100 gram, NSVY ile doğmuştu. Bir ay anne sütü almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı.

Olguların annesi lise ve babası ortaokul mezunu idi. Anne ev hanımı, baba serbest meslekle uğraşıyordu. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet ve tiroid bezi hastalığı öyküsü vardı ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu. Büyük kardeşin hastanede yatış süresi altı gün, küçük kardeşin yatış süresi iki gündü. İki kardeşe de takipte insülin başlanmadı.

- 4. B- -R Kardeşler:** İki erkek kardeşten önce tanı alan büyük kardeş, dört yaş yedi aylıkken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde iki haftadır varolan çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı yakınması olduğu, glukoz 449 mg/dl, kan ve idrar ketonu negatif, HBA1c %13,1 C peptid rezervinin 0,55 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıdan üç yıl sonra merkezimizde takibe giren hastanın diyabet otoantikörleri (anti GAD antikor, adacık antikor) negatif idi. Tanıdan üç yıl sonra merkezimize ilk başvurusundaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,23, boy SDS -0,17, VKI SDS -0,14 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Ondan dört yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise 5 yaş 3 aylıkken, hiperglisemi ve ketoz ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir haftadır devam eden iştahsızlık yakınması olduğu, başvuru sırasındaki glukoz değerinin 320 mg/dl, kan ve idrar ketonunun pozitif olduğu, kan gazında pH: 7,48 HCO₃: 24,5 HBA1c değerinin %6,2 ve C peptid rezervinin 0,39 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikörleri negatif idi. İlk başvurusundaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,74, boy SDS -0,4,

VKI SDS -0,88 idi. Başvuruda fizik muayenesinde pürülan postnazal akıntı ve ateşi mevcuttu.

Büyük kardeş term, 3020 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü altı aydan kısa süre ile almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı. Küçük kardeş term, 3800 gram, NSVY ile doğmuştu.

Olguların annesi ilkokul ve babası ortaokul mezunu idi. Anne ev hanımı, baba çiftçi idi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet ve Çölyak hastalığı öyküsü yoktu. Annede Hashimoto tiroiditi vardı.

Büyük kardeşin hastanede yatış süresi 16 gün, küçük kardeşin yatış süresi 10 gün idi. Büyük kardeşin taburculuktaki insülin dozu 0,99 Ü/kg/gün idi balayı dönemi olmadı. Küçük kardeşe insülin başlanmadı.

Bu kardeşlerden birincisi T1DM tanısına daha uygun olmakla birlikte, diyabet antikorlarının negatif olması ve küçük kardeşinin seyrinin MODY tanısına daha uygun olması nedeniyle, MODY açısından genetik tarama tetkikleri gönderildi, henüz sonuçları çıkmadı. Ancak bu kardeşlerin henüz tanımlanmamış diyabet tiplerinden de olabileceği, klinik seyirlerinin önemli olduğu planı yapıldı.

MODY tanılı olguların cinsiyetleri, tanı yaşları, tanı şekilleri ve kardeşlerin tanı alma sırası Tablo 19’da sunulmuştur (Tablo 19).

Tablo 19. MODY Tanılı Olguların Cinsiyetleri, Tanı Yaşları, Tanı Şekilleri ve Kardeşlerin Tanı Alma Sırası

Kardeş olgular		Cinsiyet	Tanı yaşı	Tanı şekli	Tanı alma sırası
1.kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	12 yaş 6 ay	Hiperglisemi	İkinci
	Küçük kardeş	Erkek	9 yaş 8 ay	Hiperglisemi	İlk
2.kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	5 yaş 11 ay	Hiperglisemi	İlk
	Küçük kardeş	Kız	2 yaş 8 ay	Hiperglisemi	İkinci
3.kardeşler	Büyük kardeş	Kız	4 yaş 1 ay	Hiperglisemi	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	1 yaş 8 ay	Hiperglisemi	İkinci
4.kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	4 yaş 7 ay	Hiperglisemi	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	5 yaş 3 ay	Ketoz	İkinci

MODY tanılı olguların anne-baba eğitim ve meslek durumları ve aylık gelir durumları Tablo 20’de sunulmuştur (Tablo 20).

Tablo 20. MODY Tanılı Olguların Anne-Baba Eğitim ve Meslek Durumları ve Aylık Gelir Durumları

Kardeş olgular	Anne Eğitim	Anne meslek	Baba Eğitim	Baba meslek	Aylık gelir
1.kardeşler	Üniversite	Ev hanımı	Üniversite	Memur	>3000 TL
2.kardeşler	İlkokul	Ev hanımı	Lise	Serbest meslek	Asgari ücret
3.kardeşler	Lise	Ev hanımı	Ortaokul	Serbest meslek	Asgari ücret
4.kardeşler	İlkokul	Ev hanımı	Ortaokul	Çiftçi	2000-3000 TL

MODY tanılı olguların tanıda hastanede yatış süreleri ve laboratuvar tetkikleri Tablo 21’de sunulmuştur (Tablo 21).

Tablo 21. MODY Tanılı Olguların Tanıda Hastanede Yatış Süreleri ve Laboratuvar Tetkikleri

		Hastanede yatış süreleri (gün)	Glukoz (mg/dl)	C peptid (ng/ml)	İnsülin (mIu/ml)	HBA1c (%)
1.kardeşler	Büyük kardeş	5	112	0,56	<2	5,8
	Küçük kardeş	5	126	0,93	3,21	5,7
2.kardeşler	Büyük kardeş	4	137	0,86	7,1	6,5
	Küçük kardeş	2	131	1,85	4,4	6,3
3.kardeşler	Büyük kardeş	6	97	2,07	21,8	4,9
	Küçük kardeş	2	87	0,81	4,81	5,4
4.kardeşler	Büyük kardeş	16	449	0,55		13,1
	Küçük kardeş	8	320	0,39	2,5	6,2

MODY tanılı olguların izlem ortalama HBA1C değerleri Tablo 22’de sunulmuştur (Tablo 22).

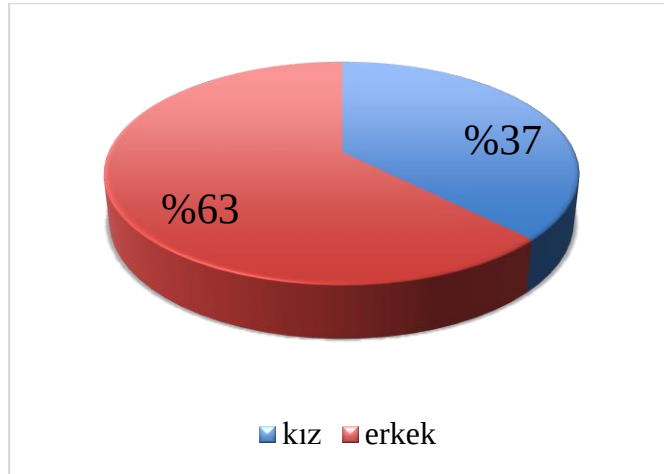
Tablo 22. MODY Tanılı Olguların İzlem Ortalama HBA1C Değerleri

Kardeş olgular		Ortalama HBA1c değerleri (%)					
		1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl	6. yıl
1.kardeşler	Büyük kardeş	5,8	5,6	5	5,5	5,8	5,5
	Küçük kardeş*	5,5	5,4	5,3	5,5	5,3	5,7
2.kardeşler	Büyük kardeş*	6,3	5,5	5,5	5,9	6,4	6,3
	Küçük kardeş	6	5,5	5,3	6	5,8	
3.kardeşler	Büyük kardeş*	5,5					
	Küçük kardeş	5,1					
4.kardeşler	Büyük kardeş*			8,6	9	8,9	8,6
	Küçük kardeş						

*İlk tanı alan kardeş

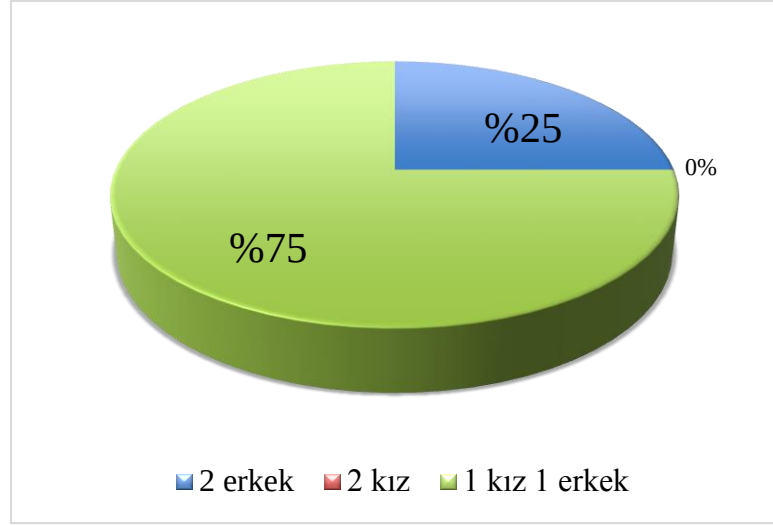
4.6. DIDMOAD TANILI OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Dört kardeş (toplam sekiz olgu) DIDMOAD tanılı olgudan üçü (% 37) kız, beşi (%63) erkekti (Şekil 15).

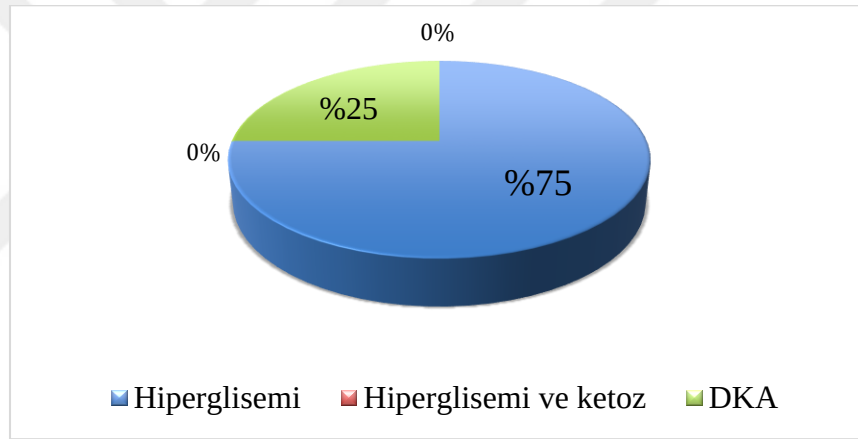


Şekil 15. DIDMOAD tanılı olguların cinsiyete göre dağılımları grafiği

Kardeşlerin biri, iki erkek kardeş, üçü bir kız, bir erkek kardeşti (Şekil 16). Olguların altısı (%75) hiperglisemi, ikisi (%25) DKA ile (iki ayrı kardeş çifti) başvurmuştu (Şekil 17).



Şekil 16. DIDMOAD tanılı olguların kardeşlere göre cinsiyet dağılımları grafiği



Şekil 17. DIDMOAD tanılı olguların başvuru şekillerine göre dağılımları grafiği

4.6.1. DIDMOAD Tanılı Olguların Diyabetes Mellitus, Diyabetes İnsipidus, Optik Atrofi ve Sağırılık Tanı Yaşları

Olguların T1DM tanısı aldıklarında yaşları ortalama $5,9 \pm 3,8$ (1,25-13) yıl idi. İlk tanı alan kardeşlerin T1DM tanı yaşları ortalama $5,4 \pm 3$ (1,25-8) yıl iken, ikinci tanı alan kardeşlerin T1DM tanı yaşı ortalama $6,3 \pm 4,8$ (2,5-13) yıl idi. Olgu sayısı az olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Ancak görece olarak ilk tanı alan kardeşlerin tanı yaşları daha küçük izlenimi vermekte idi.

Olguların DI tanı yaşları ortalama $12 \pm 3,4$ (7,6-17) yıl iken, birinci tanı alan kardeşin DI tanı yaşı ortalama $12 \pm 3,8$ (7,6-17), ikinci tanı alan kardeşin DI tanı yaşı ortalama $11,5 \pm 3,5$ (9-14) idi.

Olgularda optik atrofi saptanma yaşı ortalama $12,3\pm3,2$ (7,3-17) yıl iken, birinci tanı alan kardeşlerde ortalama 12 ± 4 (7,3-17) yaşında, ikinci tanı alan kardeşlerde ortalama $12,6\pm2,5$ (10-15) yaşında optik atrofi saptandı.

4.6.2. DIDMOAD Tanılı Olguların Doğum Mevsimlerinin Değerlendirilmesi

Olguların üçü (%37,5) kış mevsiminde, dördü (%50) yaz mevsiminde ve biri (%12,5) sonbaharda doğmuştu. Birinci tanı alan kardeşlerin ikisi (%50) sonbahar, ikisi (%50) yaz mevsimde tanı almıştı. İkinci tanı alan kardeşlerin ikisi (%50) sonbahar, biri (%25) kış, biri (%25) yaz mevsiminde tanı almıştı. Olgu sayısı az olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

4.6.3. DIDMOAD Tanılı Olguların Tanı Aldıkları Mevsimlerin Değerlendirilmesi

Olguların biri (%12,5) kış mevsiminde, üçü (%37,5) yaz mevsiminde ve dördü (%50) sonbaharda tanı almıştı. Birinci tanı alan kardeşlerin ikisi (%50) sonbahar, ikisi (%50) yaz mevsimde tanı almıştı. İkinci tanı alan kardeşlerin ikisi (%50) sonbahar, biri (%25) kış, biri (%25) yaz mevsiminde tanı almıştı. Olgu sayısı az olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

4.6.4. DIDMOAD Tanılı Olguların Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirilmesi

Olguların beşi (%62,5) çok su içme, beşi (%62,5) çok idrara çıkma, üçü (%37,5) kilo kaybı, dördü (%50) halsizlik, üçü (%37,5) gündüz idrar kaçırma, biri (%12,5) gece idrar kaçırma, ikisi (%25) iştahsızlık, biri (%12,5) çok yemek yeme şikayeti ile başvurmuştu. Birinci tanı alan kardeşlerin üçünde (%75) çok su içme, üçünde (%75) çok idrara çıkma, ikisinde (%50) kilo kaybı, üçünde (%75) halsizlik, birinde (%25) gündüz idrar kaçırma, birinde (%25) iştahsızlık, birinde (%25) çok yemek yeme şikayeti vardı. İkinci tanı alan kardeşlerin ikisinde (%50) çok su içme, ikisinde (%50) çok idrara çıkma, birinde (%25) kilo kaybı, birinde (%25) halsizlik, ikisinde (%50) gündüz idrar kaçırma, birinde (%25) gece idrar kaçırma, birinde (%25)

iştahsızlık şikayeti vardı. Olgu sayısı az olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

4.6.5. DIDMOAD Tanılı Olguların Tanı Öncesi Yakınma Süreleri

Olguların DM tanısı almadan önceki yakınma süresi 45 ± 67 (0-180) gün idi. İlk tanı alan kardeşlerin $97,5\pm116,6$ (15-180) gün, ikinci tanı alan kardeşlerin ise $18,8\pm14,4$ (0-30) gün idi. Olgu sayısı az olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Ancak ikinci tanı alan kardeşlerin yakınma süreleri ilk tanı alanlara göre görece olarak daha kısa izlenimi vermekte idi.

4.6.6. DIDMOAD Tanılı Olguların Özgeçmiş Özellikleri

Olguların ikisinde (%25) prematür doğum öyküsü vardı (biri ilk tanı alan, diğeri ikinci tanı alan farklı kardeş olgular). Beşi (%62,5) zamanında doğmuştu. Bir olgunun gestasyonel hafta bilgisine ulaşılamadı. İkisinin doğum ağırlığı 2500 gram altındaydı (biri ilk tanı alan, diğeri ikinci tanı alan farklı kardeş olgular). Dördü normal vajinal yolla, ikisi sezaryan ile doğmuştu. İkisinin doğum şekli bilgisine ulaşılamadı. İlk tanı alan kardeşlerin ikisi normal vajinal yol ile biri, sezaryan ile doğmuştu, birinin doğum şekli bilgisine ulaşılamadı. İkinci tanı alan çocukların ikisi normal vajinal yol ile, biri sezaryan ile doğmuştu, birinin doğum şekli bilgisine ulaşılamadı. Bir olgu altı aydan kısa süre ile anne sütü almıştı, dördü altı aydan uzun süre ile anne sütü almıştı (Bunlardan biri ilk tanı alan ve altı aydan kısa süre anne sütü alan olgu, dördü ikinci tanı alan ve altı aydan uzun süre anne sütü alan olgular). Dördü bir yaşına kadar D vitamini profilaksisi alırken, dördü D vitamini profilaksisi almamıştı.

4.6.7. DIDMOAD Tanılı Olguların Soygeçmiş Özellikleri

Olguların hepsinin ailesinde diyabet öyküsü vardı. İki ailede tiroid bezi hastalığı öyküsü vardı. Anne ve baba arasında akrabalık iki ailede vardı.

4.6.8. DIDMOAD Tanılı Olguların Tanıdaki Antropometrik Özellikleri

Olguların vücut ağırlığı SDS $-0,49\pm1,4$ [-2,64-(+1,7)], boy SDS $-0,24\pm0,8$ [-1,8-(+0,4)], VKİ SDS $-0,57\pm1,7$ [-2,1-(+2,4)] idi. İlk tanı alan kardeşlerin VA SDS -

1,15±1,4 [-2,6-(+0,2)], ikinci tanı alan kardeşlerin 0,16±1,4 [-0,66-(+1,7)] idi. İlk tanı alan kardeşlerin boy SDS -0,68±1,0 [-1,8-(+0,2)], ikinci tanı alan kardeşlerin 0,19±0,26 [-0,1-(+0,4)] idi. İlk tanı alan kardeşlerin VKİ SDS -1,17±1,6 [-2,1-(+0,6)], ikinci tanı alan kardeşlerin 0,03±2 [-1,15-(+2,38)] idi.

4.6.9. DIDMOAD Tanılı Olguların Başvurudaki Laboratuvar Verileri

Tanıda glukoz değerleri 468,6±171 (280-702) mg/dl, C peptid rezervleri 1,06±0,95 (0,01-2,08) ng/ml, HbaA1c değeri %10,7±2,3 (7-12,8) idi. İlk tanı alan kardeşlerin tanıda glukoz değerleri 607±134,3 (512-702) mg/dl, C peptid rezervleri 0,82±1,14 (0,01-1,63) ng/ml, HBA1c değeri %11,7±1,6 (10,5-12,8) idi. İkinci tanı alan kardeşlerin tanıda glukoz değerleri 376±132 (280-527) mg/dl, C peptid rezervleri 1,3±1,09 (0,53-2,08) ng/ml, HbaA1c değeri %10,14±2,8 (7-12,5) idi. Olguların tanıda birinde anti insülin antikoru pozitif, yedisinde negatif idi. Tüm olgularda anti GAD antikoru ve adacık antikoru negatif idi.

4.6.10. DIDMOAD Tanılı Olguların Tanıda Hastanede Yatış Süresinin Değerlendirilmesi

Olguların tanı aldıktan sonra hastanede yatış süreleri 19,7±13,7 (7-45) gün idi. İlk tanı alan kardeşlerin ortalama yatış süresi 26,3±17 (12-45) gün, ikinci tanı alan kardeşlerin hastanede ortalama yatış süresi 13±7,2 (7-21) gün idi.

4.6.11. DIDMOAD Tanılı Olguların Takipte Hastaneye Yatış Sayısının Değerlendirilmesi

Olguların hastaneye yatış sayısı 2 (1-4) idi. İlk tanı alan kardeşlerin ortalama 3±1,4 (1-4), ikinci tanı alan kardeşlerin 2,5±0,6 (2-3) idi.

4.6.12. DIDMOAD Tanılı Kardeş Olguların İncelenmesi

1. E- - - - - N Kardeşler: Bir kız, bir erkek olgudan önce tanı alan büyük erkek kardeş, 15 aylıkken DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde çok su içme, çok idrara çıkma, halsizlik yakınmaları olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Dış merkezde tanı aldıktan sonra, merkezimize olan ilk başvurusunda glukoz 278 mg/dl, C peptid rezervinin <0,1 ng/ml, HBA1c %7 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda

diyabet otoantikörleri negatif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -2,64, boy SDS -1,79, VKI SDS -2,03 idi. Başvurudaki fizik muayenesinde mikrosefalik ve mental motor retarde görünümde idi.

Ondan beş yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise üç yaşında iken hiperglisemi ile tanı almıştı. İştahsızlık nedeni ile yapılan başvurusunda kan şekeri yüksekliği saptanan hastanın başvuruda glukoz değerinin 280 mg/dl, idrar ve kan ketonunun negatif, HBA1c değerinin %7,04 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda adacık antikoru pozitif, anti GAD antikoru pozitif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS +1,72, boy SDS -0,1, VKI +2,38 idi. Başvurudaki fizik muayenesinde spastisite saptanmıştı.

Büyük kardeş 32 haftalık, 1040 gram, sezaryan ile doğmuştu. 42 gün kadar küvözde takip edildiği, 1500 gram ağırlığına ulaşınca taburcu edildiği ve 15 aylık iken sık enfeksiyon geçirmeye başladığı, bir enfeksiyon döneminde kan şekerinin 850 mg/dl olarak ölçüldüğü ve hastanemize sevk edildiği, diyabet tanısı aldığı, beş yaşına kadar yürümediği ve bu dönemde serebral palsi tanısı aldığı, yedi yaşında yürümeye başladığı öğrenildi. Küçük kardeş 36 haftalık, 2500 gram, sezaryan ile doğmuştu. Altı ay anne sütü almıştı. Gelişim basamakları normal idi.

Kardeşlerin sosyodemografik verilerine ulaşılamadı. Anne baba arası akrabalık vardı. İlk tanı alan büyük kardeşin tanıda hastanede yatış süresi 45 gündü, küçük kardeşin tanı aldığı dönemdeki yatış bilgilerine ulaşılamadı. İkisinde de takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

Birinci tanı alan kardeş 15 aylık iken DM, 12 yaş 6 aylıkken DI, 12 yaş 8 aylıkken optik atrofi tanısı almıştı. İkinci tanı alan kardeş üç yaşında DM, dokuz yaşında DI, 10 yaşında optik atrofi tanısı almıştı.

2. K- - - A Kardeşler: İki erkek kardeşten önce tanı alan büyük kardeş, sekiz yaşındayken hiperglisemi ile tanı almıştı. Hasta merkezimize takibe tanıdan dokuz yıl sonra girdiği için tanı dönemindeki laboratuvar verilerine ulaşılamadı. Diyabet otoantikörleri negatif idi.

Ondan dokuz yıl sonra tanı alan küçük kardeşi altı yaş 10 aylıkken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde bir aydır varolan gece ve gündüz idrar kaçırma yakınması olduğu, glukoz değerinin 527 mg/dl, kan ketonunun negatif, idrar ketonunun pozitif, kan gazında pH:7,44 HCO₃:26,7 mmol/L, HBA1c değerinin

%12,5 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorları negatif idi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,57, boy SDS +0,28, VKİ SDS -1,15 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Kardeşlerin özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine ulaşamadı. Ailede diyabet öyküsü vardı.

Büyük kardeşin tanı anında hastanede yatış süresi bilinmiyordu, küçük kardeşin hastanede yatış süresi 11 gün idi. İkisinde de takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

Birinci tanı alan kardeş sekiz yaşında DM, 17 yaşında DI, (14 yaşından itibaren görmede azalma) 17 yaşında optik atrofi, 17 yaşında yüksek frekanslarda işitme kaybı tanısı almıştı. İkinci kardeş 6 yaş 10 aylıkken DM, 15 yaşında optik atrofi tanısı almıştı.

3. Ö - -N Kardeşler: Bir kız, bir erkek kardeşten önce tanı alan küçük kız kardeş, yedi yaş altı aylıkken DKA ile tanı almıştı. Tanı döneminde 15 gündür varolan çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 702 mg/dl, idrar ve kan ketonu pozitif, kan gazında pH: 7,3, HCO₃: 10,3 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %12,8 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda diyabet otoantikorları negatifti. Takipte anti insülin antikorları pozitifleşti. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS +0,2, boy SDS -0,46, VKİ SDS +0,62 idi. Başvuruda fizik muayenesinde dehidratasyonu mevcuttu. Ondan altı ay sonra tanı alan büyük erkek kardeşi, 13 yaşında hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde 30 gündür varolan çok su içme, çok idrara çıkma yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 322 mg/dl, idrar ve kan ketonunun negatif, kan gazında pH: 7,44, HCO₃: 24,5 mmol/L olduğu, C peptid rezervinin 0,53 ng/ml olduğu, HBA1c değerinin %10,9 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda ve takipte diyabet otoantikorları negatifti. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,66, boy SDS +0,41, VKİ SDS -1,15 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Büyük kardeş term, 3350 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü altı ay süre ile aldı. D vitamini profilaksisi almadı. Küçük kardeş term, 3300 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü üç ay süre ile aldı. D vitamini profilaksisi almadı.

Olguların anne ve babası ilkokul mezunu idi. Anne ev hanımı, baba işçiydi. Anne ve baba arası akrabalık vardı. Ailede diyabet hastalığı vardı, tiroid bezi hastalığı ve Çölyak hastalığı yoktu.

İlk tanı alan küçük kardeşin hastanede yatış süresi 22 gün, büyük kardeşin hastanede yatış süresi 21 gündü. Küçük kardeşin taburcu olurken insülin dozu $<0,5$ Ü/kg/gün idi ve bir yıl bu dozda devam etti. Büyük kardeşin taburculuktaki insülin dozuna ulaşamadı. İkisinde de takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

Birinci kardeş 7 yaş 6 aylıkken DM, 12 yaşında DI, 11 yaşında optik atrofi tanısı almıştı. İkinci kardeş 13 yaşında DM, 14 yaşında DI, 13 yaşında optik atrofi tanısı almıştı.

4. Ç- -L Kardeşler: Bir kız bir erkek kardeşten önce tanı alan büyük kız kardeş, beş yaş bir aylıkken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde altı aydır varolan çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı, halsizlik, gece idrar kaçırma ve iştahta artış yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 512 mg/dl, idrar ketonunun pozitif, kan ketonunun negatif, kan gazında pH: 7,34, HCO₃: 19,3 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %10,5, C peptid rezervinin 1,63 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda ve takipte diyabet otoantikörleri negatifti. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS +0,2, boy SDS -1,01, VKİ SDS -2,1 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Ondan dört yıl sonra tanı alan küçük erkek kardeşi, iki yaş beş aylıkken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde 15 gündür varolan çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı, halsizlik yakınması olduğu, başvuruda glukoz değerinin 512 mg/dl, idrar ve kan ketonunun negatif olduğu, C peptid rezervinin 0,18 ng/ml olduğu, HBA1c değerinin %5,9 olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda ve takipte diyabet otoantikörleri negatifti. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -1,06, boy SDS -1,77, VKİ SDS +0,29 idi. Başvuruda fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Büyük kardeş term, 3200 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü iki yıl süre ile aldı. D vitamini profilaksisi almadı. Küçük kardeş term, 3750 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü iki yıl süre ile aldı. D vitamini profilaksisi almadı.

Olguların anne ve babası ortaokul mezunu idi. Anne ev hanımı, baba işçiydi. Anne ve baba arası akrabalık yoktu. Ailede diyabet hastalığı ve tiroid bezi hastalığı öyküsü vardı, Çölyak hastalığı öyküsü yoktu.

İlk tanı alan küçük kardeşin hastanede yatış süresi 12 gün, büyük kardeşin hastanede yatış süresi yedi gündü. Büyük kardeşin taburcu olurken insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi ve bir yıl bu dozda devam etti. Küçük kardeşin taburculuktaki insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün idi, balayı dönemi iki ay devam etti. İkisinde de takipte Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi saptanmadı.

Birinci kardeş 5 yaş 1 aylıkken DM, 7 yaş 8 aylıkken DI, 7 yaş 4 aylıkken optik atrofi tanısı almıştı. İkinci kardeş 2 yaş 5 aylıkken DM tanısı almıştı. Hasta şu an 4 yaş 6 aylık olup DI ve optik atrofisi bulunmamaktadır.

DIDMOAD Sendromlu olguların cinsiyet, diyabetes mellitus tanı yaşları, başvuru tanıları ve kardeşlere göre değerlendirilmesi Tablo 23'te sunulmuştur (Tablo 23).

Tablo 23. DIDMOAD Sendromlu Olguların Cinsiyet, Diyabetes Mellitus Tanı Yaşları, Başvuru Tanıları ve Kardeşlere Göre Değerlendirilmesi

		Cinsiyet	Tanı yaşı	Başvuru tanı durumu	Tanıda hastanede yatış süresi (gün)	Tanı alma sırası
1.kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	15 ay	DKA	45	İlk
	Küçük kardeş	Kız	36 ay	Hiperglisemi	--	İkinci
2. kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	8 yaş	Hiperglisemi	--	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	6 yaş 10 ay	Hiperglisemi	11	İkinci
3. kardeşler	Büyük kardeş	Erkek	13 yaş	Hiperglisemi	21	İkinci
	Küçük kardeş	Kız	7 yaş 6 ay	DKA	22	İlk
4. kardeşler	Büyük kardeş	Kız	5 yaş 1 ay	Hiperglisemi	12	İlk
	Küçük kardeş	Erkek	2 yaş 5 ay	Hiperglisemi	7	İkinci

DIDMOAD Sendromlu olguların anne ve baba eğitim, meslek durumları ve aile gelir durumları Tablo 24'te sunulmuştur (Tablo 24).

Tablo 24. DIDMOAD Sendromlu Olguların Anne ve Baba Eğitim, Meslek Durumları ve Aile Gelir Durumları

	Anne eğitim	Anne meslek	Baba eğitim	Baba meslek	Aylık gelir
1.kardeşler	--	--	--	--	--
2.kardeşler	--	--	--	--	--
3.kardeşler	İlkokul	Ev hanımı	İlkokul	İşçi	Asgari ücret
4.kardeşler	Ortaokul	Ev hanımı	Ortaokul	İşçi	Asgari ücret

DIDMOAD Sendromlu olguların tanı laboratuvar değerleri Tablo 25’te sunulmuştur (Tablo 25).

Tablo 25. DIDMOAD Sendromlu Olguların İzlem Ortalama HBA1c Değerleri

		Glukoz (g/dl)	C peptid	İnsülin	HBA1c	Anti insülin antikor	Anti GAD antikor	Adacık antikor
1. kardeşler	Büyük kardeş	--	<0,1	--	--	-	-	-
	Küçük kardeş	280	--	5,6	7,04	+	-	-
2. kardeşler	Büyük kardeş	207	2,6	--	10,7	-	-	-
	Küçük kardeş	527	2,08	1,9	12,5	-	-	-
3. kardeşler	Büyük kardeş	322	0,53	--	10,9	-	-	-
	Küçük kardeş	702	--	--	12,8	-/+	-	-
4. kardeşler	Büyük kardeş	512	1,63	--	10,5	-	-	-
	Küçük kardeş	512	0,18	--	5,9	-	-	-

Tabloda kırmızı ile belirtilen değerler dış merkezde tanı alan hastaların, merkezimize ilk başvurularındaki laboratuvar değerleridir

DIDMOAD Sendromlu olguların izlem ortalama HBA1c değerleri Tablo 26’da sunulmuştur (Tablo 26).

Tablo 26. DIDMOAD Sendromlu Olguların İzlem Ortalama HBA1c Değerleri

		Ortalama HBA1c değerleri (%)					
		1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl	6. yıl
1. kardeşler	Büyük kardeş	7,5	9,3	9,6	8,6	8,8	8
	Küçük kardeş	7,2	7,2	6,4	7	6,9	
2. kardeşler	Büyük kardeş	--	--	--	--	--	
	Küçük kardeş	5,6	6	5,7	6,2	7,4	
3. kardeşler	Büyük kardeş	6,5	6,6	6,5	6,6	6,7	
	Küçük kardeş	6,6	7	5,8	6	6,8	6,4
4. kardeşler	Büyük kardeş	5,8	5,7	6	6	6,3	
	Küçük kardeş	6,4	6,3				

4.7. NEONATAL DİYABETLİ OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

İki neonatal diyabetli (toplam dört olgu) kardeşten ikisi kız ikisi erkekti. Olguların ikisi de bir kız bir erkek kardeşti. Olguların tanı yaşları 0-2 (0,73±0,9) idi. Olguların tamamı hiperglisemi ile tanı almıştı.

4.7.1. Neonatal Diyabetli Kardeş Olguların İncelenmesi

1. Ş- - - - İ Kardeşler: Bir kız, bir erkek kardeş neonatal diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kız kardeş, 9 aylık iken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde 10 gündür varolan halsizlik, kilo kaybı yakınması olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Hastanın tanısı dış merkezde koyulduğu için tanı dönemindeki laboratuvar değerlerine ulaşamadı. Tanıdan yedi yıl sonra merkezimize nöbet nedeni ile olan ilk başvurusunda HBA1c %8,8, diyabet otoantikörleri (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) negatif idi. Takipte anti insülin antikoru pozitifliği saptandı. Merkezimize ilk başvurusunda yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,39, boy SDS -1,87, VKİ SDS +0,79 idi. Başvuruda fizik muayenesinde mental retarde görünümde olduğu ve hiperaktivitesi olduğu saptandı. Epilepsi nedeni ile valproik asit kullanmaktaydı.

Ondan üç yıl sonra tanı alan küçük erkek kardeşi ise iki yaşında iken, hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanı döneminde altı aydır varolan çok su içme, çok idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı, çok yemek yeme yakınması olduğu öğrenildi. Tanı dönemindeki laboratuvar verilerine ulaşamadı. Tanıdan iki yıl sonra merkezimize olan ilk başvurusunda glukoz değerinin 643 mg/dl, kan

ve idrar ketonunun negatif, kan gazında pH: 7,42 HCO₃: 24,2 mmol/L olduğu, HBA1c değerinin %10,4 olduğu, C peptid rezervinin <0,1 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. İlk başvurusunda diyabet otoantikörleri (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) negatif idi. Merkezimize ilk başvurusunda yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı SDS -0,69, boy SDS -1,77, VKI SDS +0,48 idi. Fizik muayenesinde mental retarde görünüm ve pürülan postnazal akıntısı vardı. Takibinde nöbetleri görülen olguya valproik asit başlandı.

Büyük kardeş term, 4000 gram, NSVY ile doğmuştu. Anne sütü dokuz ay almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı. Küçük kardeş term, 4000 gram, NSVY ile doğmuştu. İki yaşına kadar anne sütü almıştı. D vitamini profilaksisi almamıştı.

Olguların anne ve babası ilkokul mezunu idi. Anne ev hanımı baba işçiydi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede diyabet öyküsü vardı. Kardeşler, gelişme geriliği, epilepsi, ve ND olması nedeni ile DEND Sendromu olarak değerlendirildi.

2. **Ö- - - K Kardeşler:** Bir kız, bir erkek kardeş neonatal diyabetli olgudan önce tanı alan büyük kız kardeş, üç aylık iken hiperglisemi ile tanı almıştı. Tanıda glukoz değerinin 332 mg/dl, kan ve idrar ketonunun negatif, HBA1c değerinin %9,7 olduğu, C peptid rezervinin 0,02 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi. Tanıda ve takipte diyabet otoantikörleri (anti insülin antikoru, anti GAD antikoru, adacık antikoru) negatif idi. Tanıdaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı 1700 gramdı.

Ondan beş yıl sonra tanı alan küçük kardeşi ise iki aylıkken hiperglisemi ile tanı almıştı. Başvuruda glukoz değerinin 600 mg/dl, HBA1c değerinin %6 olduğu, C peptid rezervinin 0,01 ng/ml olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi.

Büyük kardeş preterm, sezaryen ile doğmuştu. Bir yıl anne sütü almıştı. Küçük kardeş term, sezaryen ile doğmuştu. Olguların anne babaları arasında akrabalık vardı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Dr Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2005-30 Nisan 2017 tarihleri arasında tanı alan veya takip edilen 54 diyabetes mellitus tanılı kardeş olguyu değerlendirdik. Hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Kliniği 1989 yılından beri hizmet vermekte olan, ülkemizin önemli referans çocuk merkezlerindendir. Kliniğimizde izlenen olgu sayısı yıllık yaklaşık 26000'dir ve izlemde diyabetes mellituslu olgu sayısı 806 kadardır.

Kliniğimizde T1DM olguları, tüm olguların %84,4'ünü oluşturmaktaydı; bu bulgu, literatürdeki 20 yaş altı gençlerde tüm diyabet vakalarının %85 veya daha fazlasını T1DM'nin oluşturduğunu bildiren yayınlar ile uyumlu idi (243). T1DM dünya çapındaki tüm diyabet vakalarının ise %5-10'unu oluşturmaktadır (244). Literatürde monogenik diyabetlerin, tüm diyabet vakalarının %1-4'ünü oluşturduğu bildirilse de (220), kliniğimizde tüm diyabetli olguların %8,7'si MODY, %1,7'si DIDMOAD ve %1,7'ü ND idi. Kliniğimizde monogenik diyabetlerin literatürdekinden fazla görülmesi, ülkemizde akraba evliliğinin fazla olması nedeni ile otozomal resesif kalıtılan vakaları açıklasa da, bu hastalık aile içinde dominant, resesif veya non Mendeliyen şekilde de kalıtılabileceği veya de novo mutasyonlara bağlı spontan vakalar şeklinde oluşabileceği için ve MODY vakaları otozomal dominant kalıtıldığı için bu açıklama yetersiz kalmaktadır. Bu durum çalışmamızın saha çalışması olmaması ve sıklık vermek için hastane popülasyonunun uygun olmaması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda kardeş diyabet sıklığı T1DM için %5,9, MODY için %11,4, ND için %28,5, DIDMOAD Sendromu için %57 idi. T1DM multifaktöriyel bir hastalık olmasına rağmen T1DM'li bir olgunun kardeşinde T1DM gelişme riskinin topluma göre 40 kat fazla olması (21) dikkat çekicidir ve bizi merkezimizde bu çalışmayı yapmaya yönlendirmiştir. Mrena S ve ark.(245) tarafından yeni tanı almış 701 T1DM'li çocuğun kardeşlerinde T1DM gelişme ihtimalini öngörmek amacı ile geliştirilen modelde, 15 yıllık izlem süresinde, vakalarının %6,7'sinin kardeşinde de T1DM geliştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, yaş ve T1DM için aile hikayesi

yanında, otoantikör durumu ve seviyeleri, HLA-DR ilişkili hastalık yatkınlığı, insülin sekresyon ve sensitivitesi ile ilgili bilgilerin yeni T1DM tanısı alan çocukların kardeşlerinde T1DM tanısı için geçen süreyi değerlendirme ve kardeşlerin T1DM'ye ilerleme riskini öngörmeye etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmamızda, özgeçmiş (term doğum, doğum ağırlığı, doğum şekli, D vitamini profilaksisi alma durumları) özellikleri, soygeçmiş özellikleri, tanıdaki diyabet otoantikörlerinin incelenmesinde, kardeşler çok çocuklu ailelerin çocukları olmasına rağmen, kardeşte T1DM gelişmesinde benzer bir öngörü oluşturacak faktör (D vitamini düzeyleri ve ikiz olma durumu dışında) saptayamadık. Çalışmamız, diyabet tanılı olgu sayısı tek klinik için oldukça fazla sayıda olan, büyük bir merkezde yapılmış olsa da, kardeş diyabet olgu sayımız bu faktörleri belirlemede yetersiz kalmış olabilir. Çalışmamızın bu tür geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutacak bir pilot çalışma olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızdaki T1DM kardeşlerden biri monozigotik ikiz idi. T1DM'li bir hastanın monozigotik ikizinde diyabet riski %40'tan azken (69, 89); kardeşi için 20 yaşına kadar risk yaklaşık %4 (90, 91) ve 60 yaşına kadar risk %9,6'dır (Bu oran genel popülasyonda %0,5'tir) (73). 15 yaşına kadar kümülatif diyabet riski HLA-identik DR3-DQ2/DR4-DQ8 kardeşlerde %17 ile daha yüksektir (Bir veya daha az haplotip benzerliği olanlarda risk %6) (92). T1DM'li bireyin monozigotik ikiz eşinde dizigotik ikiz eşine göre risk daha yüksektir. Dizigotik ikiz eşlerindeki risk, ikiz olmayan kardeşlerdeki riskle hemen hemen aynıdır (19). İkiz kardeşler diyabet geliştirme açısından yakından takip edilmelidir. Çalışmamız endokrinologlar tarafından bilindik olan bu konunun, özellikle genel pediatristlere hatırlatıcı olması açısından önemli olabilir.

Çalışmamızda 17 kardeş (toplam 34 olgu) T1DM tanılı olgudan 12 (%35) olgu kız, 22 (%65) olgu erkek idi. Kız/erkek oranı; T1DM tanılı kardeşlerde; 0,54 olarak saptandı. Literatürde T1DM'deki cinsiyet dağılımı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Karvonen ve ark.'nın (246) Dünya Sağlık Örgütü'nün DIAMOND Projesi için yaptıkları epidemiyolojik çalışmalarında DM insidansının yüksek olduğu bölgelerde erkeklerde daha sık, insidansın düşük olduğu bölgelerde ise kızlarda daha sık olduğu ifade edilmiştir. Yeşilkaya E. ve ark. (247) tarafından

Türkiye’de çocuklarda T1DM insidans ve prevalansının bildirildiği çalışmada kız/erkek oranı 1,02 olarak bildirilmiştir.

T1DM tanılı kardeşlerden %53’ünün iki erkek kardeş, %23,5’unun iki kız kardeş, %23,5’unun bir kız-bir erkek kardeş olduğu, MODY tanılı kardeşlerin %50’sinin iki erkek kardeş, %50’sinin bir kız bir erkek kardeş olduğu, DIDMOAD Sendromlu kardeşlerin %25’inin iki erkek kardeş, %75’inin bir kız, bir erkek kardeş olduğu, neonatal diyabetli olguların %100’ünün bir kız bir erkek kardeş olduğu saptandı. Cinsiyet dağılımına göre ülkemiz insidans yüksek ile düşük bölgeler sınırında olabilir. Ancak ülkemizde gerçek T1DM sıklığı ve kardeş diyabet sıklığının çalışılmasına ihtiyaç vardır.

T1DM tanılı olguların tanı yaşlarının $8,6\pm4,5$ (1-17) yıl olduğu, ilk tanı alan kardeşlerin tanı yaşlarının $7,9\pm3,6$ (1-13) yıl, ikinci tanı alan kardeşlerin tanı yaşlarının $8,8\pm5,4$ (2-17) yıl olduğu saptandı. İlk tanı alan kardeşlerle ikinci tanı alan kardeşlerin tanı yaşları arasında anlamlı fark olmadığı bulundu. Çocukluk çağında görülen T1DM başlangıç yaşı itibarı ile bimodal dağılım gösterir. 4-6 yaş ve 10-14 yaş arası dönemlerde iki piki vardır (83). Yeşilkaya E. ve ark. (247) tarafından Türkiye’deki çocuklarda T1DM insidans ve prevalansının bildirildiği çalışmada ise, tanıda ortalama hasta yaşının $10,6\pm4,6$ olduğu ve vakaların büyük bir kısmının (%40,6) 10-14 yaş arasında tanı aldıkları bildirilmiştir.

T1DM’li 13 kardeşte ilk olarak büyük kardeş tanı alırken, üç kardeşte ilk tanı alan küçük kardeşti. T1DM’nin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Genetik yatkınlığın, perinatal ve çevresel faktörlerin ve otoimmünitenin süreçteki katkı payları net değildir. Aynı çevresel ortamda büyüyen bazı kardeşlerde hastalığın küçük kardeşte büyük kardeşten yıllar önce saptanması dikkat çekici idi. Bu nedenle ilk olarak küçük kardeşin tanı aldığı kardeşler ayrı ayrı incelendi:

Kendisinden iki yaş büyük olan kardeşinden, beş yıl önce tanı alan bir olgunun; term, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) ile (2000 gram) doğduğu, D vitamin profilaksisi hiç almadığı, ek hastalık olarak hidronefrozu olduğu, iki yıl süre ile anne sütü aldığı saptandı. Oysa büyük kardeş term, gebelik yaşına uygun kiloda (AGA) doğmuş, anne sütü altı ay süre ile almış, D vitamin

profilaksisi almamıştı. T1DM riski ile düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yanında, düşük doğum ağırlığının çocuğu diyabet gelişmesinden koruduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Khan N. ve ark.'nın (248), 232 hasta ile yaptıkları çalışmada düşük doğum ağırlıklı infantların anlamlı şekilde daha erken diyabet başlangıcı gösterdikleri belirtilmiştir. Aynı çalışmada, altı ay ve üzerinde anne sütü ile beslenen infantların doğum kilosundan bağımsız bir şekilde, formula veya anne sütü ve formula ile karışık beslenenlere göre daha geç diyabet başlangıcına sahip oldukları belirtilmiştir (248). Tersine, Dahlquist GG ve ark.'nın (38), Avrupa'da yedi çalışma merkezinde yaptığı çalışmada ise doğum ağırlığının düşük ve doğum boyunun kısa olması durumunda diyabet gelişim riski düşük bulunmuştur. Stene LC ve ark. (39) yaptıkları çalışmada, yüksek doğum ağırlığı ile diyabet riski arasında zayıf, ancak önemli bir ilişki olduğunu ve bunun gebelik süresinden bağımsız olduğu saptamıştır. Aynı çalışmada T1DM gelişiminde, intrauterin dönemde geçirilen enfeksiyonların da etkili olabileceğini belirtmiştir.

Büyük kardeşinden yedi yıl önce tanı alan ikinci olgu incelendiğinde iki kardeşin de term, AGA, normal spontan vajinal yolla doğduğu, ikisinin de bir yaşına kadar D vitamin profilaksisi aldığı görüldü. Kardeşlerin anne sütü alma süreleri arasında fark olup olmadığı incelendiğinde, büyük kardeşin üç ay süre ile anne sütü aldığı fakat küçük kardeşin hiç anne sütü almadığı saptandı. Literatürde anne sütü ile beslenmenin diyabetten koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir. Cardwell ve ark.(52), 43 gözlemsel çalışmadan topladıkları verilere göre anne sütü ile iki haftadan uzun süre beslenmenin T1DM gelişimi üzerine hafif koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Sadauskaite-Kuehn ve ark. (249) ise, 517 İsveç ve 286 Litvanyalı yeni tanı almış T1DM'li çocuk ile yaptıkları çalışmada daha uzun süreli emzirmenin, T1DM için bağımsız bir koruyucu faktör olduğunu belirtmişlerdir. Başka br kohort çalışmasında riskli çocuklarda tahıl ile beslenmeye başlandığı sırada eş zamanlı anne sütü ile beslenmenin koruyucu olabileceği bildirilmiştir (53). Çalışmamızda iki (%6) olgu hiç anne sütü almamıştı. Yedi (%20,5) olgu altı aydan kısa süre anne sütü almıştı. 18 (%53) olgu altı aydan uzun süre anne sütü almıştı. Hiç anne sütü almayan olgulardan biri ailede ilk tanı alan ve büyük olan kardeşken diğeri ikinci tanı alan ve küçük olan kardeşti. Anne sütü alma süresi açısından iki grup arasında fark yoktu, bu konuda daha çok kardeş ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

T1DM tanılı kardeş olguların kardeşler arasında; doğum mevsimleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı. Laron Z. ve ark. (79) tarafından yapılan, homojen ve heterojen toplumlarda T1DM'li çocuk ve adolesanların doğum aylarını incelediği geniş kohort çalışmasında Askenazi Yahudileri, İsrail Arapları, Sardinia ve Canterbury'deki bireyler, Yeni Zelanda ve Afro-Amerikanlar gibi etnik olarak homojen popülasyonlarda mevsimsel patern gözlenirken, Sidney, Pittsburg ve Denver gibi heterojen popülasyonlarda doğum aylarında mevsimsellik saptanmamıştır.

T1DM'li olguların tanı aldıkları mevsimler arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı. Kış (%37,9) ve ilkbahar (%31) mevsimlerinde baskınlık saptandı; ancak mevsimler arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Bu bulgu literatürdeki başka çalışmalarla da uyumludur. EURODIAB Seasonality of Birth Group tarafından 19 Avrupa ülkesini içeren, 2001 yılında tamamlanan kapsamlı bir araştırmada, İngiltere hariç hiç bir Avrupa ülkesinde mevsimsel yatkınlık gözlenmemiş; ancak İskoç, York ve Leicester bölgelerinde kış aylarında belirgin baskınlık saptanmıştır (250). Bideci A ve ark. (251) tarafından yapılan bir çalışmada 1995-1999 yılları arasında başvuran 32 ve 2000-2004 yılları arasında başvuran 41 yeni tanılı T1DM'li hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesinde hastaların hastaneye başvuru mevsimlerinin her iki grupta da kışın yoğunlaştığı, ikinci grupta ilkbaharda başvuru sayısının hafifçe artmakla birlikte istatistiksel olarak anlam taşımadığı görülmüştür. T1DM tanılı kardeş olguların kardeşler arasında; başvuru mevsimleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı. Ancak görece olarak ilk tanı alan kardeşlerde kış mevsiminde tanı almanın fazla olduğu, ikinci tanı alan kardeşlerde yaz mevsimi ve ilkbaharda tanı almanın fazla olduğu gözlemlendi.

T1DM tanılı kardeş olgularda; en sık başvuru yakınmalarının ilk ve ikinci tanı alan kardeş olgularda da çok su içme, çok idrara çıkma olduğu saptandı. İlk tanı alan ve ikinci tanı alan kardeşlerin başvuru yakınmalarının benzer olduğu saptandı. Aileler ilk çocukları nedeniyle diyabet konusunda farkındalık sahibi olsa da; ikinci çocuklarında bu farkındalık ek bir katkı sağlamamakta idi. Ailede bir T1DM'li birey, hem de çocuk birey olmasına rağmen ailenin farkındalığı açısından başvuru

yakınmaları ile ilgili verilerin bilgi vereceğini düşünmüştük, ancak bize başvuru tanılarını gibi niceliksel bir veri sağlamadı.

T1DM tanılı kardeş olgularda; olguların tanı almadan önce yakınmalarının sürelerinin ortalama $15,5 \pm 14,2$ (0-60) gün olduğu, birinci tanı alan kardeşlerin $20,5 \pm 16,9$ (0-60) gün, ikinci tanı alan kardeşlerin ise $11,1 \pm 9,8$ (0-30) gün olduğu saptandı. Yakınma süreleri arasında ilk tanı alan kardeşlerle ikinci tanı alan kardeşler arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi. Yakınma süreleri arasında ilk tanı alan kardeşlerle ikinci tanı alan kardeşler arasında anlamlı fark saptanmaması, ailelerin ilk çocukları ile birlikte diyabet eğitimi almış olmalarına rağmen diyabet semptomlarını erken fark edilebilme yeterliliklerinin olmadığını düşündürmektedir. Bu durumun, aile eğitim ve gelir düzeyinin düşüklüğü ile ilişkili olabileceğini çalışmamız ebeveyn grubu net göstermektedir.

İlk tanı anında T1DM çalışma grubundaki olguların %59'u hiperglisemi, %9'u hiperglisemi ve ketoz ve %32'si DKA tablosu ile hastaneye başvurdu. T1DM'nin tanısında DKA oranı Avrupa ve Kuzey Amerika'da %15-67 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksek olarak bildirilmiştir. İtalya'da öğretmenler, öğrenciler, ebeveynler, pediatristlerin eğitildiği başarılı bir kampanya ile sekiz yılda DKA ile prezentasyon oranı %78'den %12,5'e düşürülmüştür (252). Ülkemizde de Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'mizin öğretmen farkındalığını artırmak üzere benzer çalışması vardır. Dr Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğimiz de Ankara ilinde öğretmen eğitimine katkıda bulunmuştur. Taşkın ve ark. (253) yaptıkları çalışmada, hastaların %12,2'sinin hiperglisemi, %23'ünün ketonemi, % 59,5'inin diyabetik ketoasidoz, % 5,4'ünün ise diyabetik koma tablosu ile hastaneye başvurdıklarını bildirmişlerdir. Bideci ve ark. (251) yaptıkları çalışmada ise 1995-1999 yılları arasında başvuran 32 hastada DKA sıklığını %50 olarak saptarken, 2000-2004 yılları arasında başvuran 41 yeni tanı T1DM'li hastada bu oranı %34,1 olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada ilk başvuruda hiperglisemi sıklığı birinci grupta %21,9 iken, ikinci grupta %43,9 olarak bulunmuştur. Bu veriler öğretmen farkındalık eğitimlerinden önceki verileri yansıtmaktadır. Levy-Marchal C. ve arkadaşlarının (254) Avrupa'daki 24 değişik

merkezi içeren çalışmalarında ilk başvuruda DKA sıklığının %26-40 arasında değiştiği, yaşam ve sağlık hizmetinde yüksek standartlara sahip ülkelerde DKA ile başvurunun daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hindistan'da bir merkezde tanı anında DKA sıklığı %66 olarak bildirilirken, aynı dönemde Almanya'da %26,3 olarak bulunmuştur (255, 256).

T1DM tanılı kardeş olgularda; ilk tanı alan kardeşlerin %53'ü hiperglisemi, %6'sı ketozis, %41'i DKA ile tanı alırken, ikinci tanı alan kardeş olguların %65'i hiperglisemi, %12'si ketozis, %23'ü DKA ile tanı almıştı. İlk tanı alan kardeşler ile ikinci tanı alan kardeşler arasında başvurudaki hiperglisemi/ hiperglisemi ve ketoz ile DKA değerlendirmeleri açısından anlamlı fark saptanmadı. DKA gibi daha ağır bir tablo ile olan başvurunun ailede ilk sırada tanı alan kardeşte %41 iken ikinci tanı alan kardeşte %23'e gerilediği görülmekle birlikte bunun istatistiksel olarak anlamlı olmaması, ailelerin ilk tanı alan çocukları nedeni ile hastanede yattıkları süre boyunca ve rutin poliklinik kontrolleri sırasında diyabet eğitimi almış olmalarına rağmen diyabet semptomlarını erken tanıyamadıklarını düşündürmektedir. Bu durum çalışma popülasyonunun sosyoekonomik koşulları ve eğitim düzeyinin düşüklüğüne bağlı olabileceği gibi, hastanemizin daha ağır tablo ile prezente olan hastaların tedavi edilebildiği referans bir merkez olması ile de ilişkilendirilebilir. Genel olarak ailede ikinci tanı alan kardeşlerde, ilk tanı alan kardeşlere göre hiperglisemi ile tanı almanın daha fazla, DKA ile tanı alma daha az olduğu; ancak, aileler ilk çocukları nedeniyle diyabet konusunda farkındalık sahibi olsa da; ikinci çocuklarında bu farkındalığın ek bir katkı sağlamadığı söylenilebilir.

T1DM tanılı kardeş olgularda; her ikisi de hiperglisemi ile tanı alan kardeş sayısının yedi (%41,2), birisi hiperglisemi diğeri ketoz ile tanı alan kardeş sayısının üç (%17,6), birisi hiperglisemi diğeri DKA ile tanı alan kardeş sayısının üç (%17,6), ikisi de DKA ile tanı alan kardeş sayısının dört (%23,6) olduğu saptandı. Biri hiperglisemi, diğeri DKA ile tanı alan kardeşlerin hepsinde ilk tanı alan kardeşin DKA ile tanı aldığı, ikinci kardeş hiperglisemi ile tanı aldığı; biri hiperglisemi, diğeri ketoz ile tanı alan kardeşlerden ise ikisinde ilk kardeş hiperglisemi ile tanı alırken ikinci kardeşin ketozis ile tanı aldığı saptandı. Ancak kardeş gruplarının dördünde ise her iki olgunun da DKA ile tanı alması dikkat çekici idi.

İlk kardeşin DKA, ikinci kardeşin hiperglisemi ile tanı aldığı kardeş grupları (Grup A) ile her iki kardeşin de DKA ile tanı aldığı kardeş grupları (Grup B) karşılaştırıldığında anne ve baba eğitim durumlarının benzer olduğu (Grup A'da bir ilkokul, bir ortaokul, bir lise mezunu anne, bir ilkokul, bir ortaokul, bir lise mezunu baba; Grup B'de bir ilkokul, bir ortaokul, bir lise mezunu anne, bir ilkokul iki lise mezunu baba); iki grupta da tüm annelerin ev hanımı olduğu, tüm ailelerin aylık gelirinin asgari ücret ve altı olduğu, hiçbir ailede kronik hastalığı olan başka bir birey olmadığı, ailedeki çocuk sayısının Grup A'da bir ailede iki (ikizler), bir ailede üç, bir ailede dört iken; Grup B'de iki ailede iki, bir ailede üç olduğu (bir ailenin verileri yok) saptandı. Grup A'daki çocuklardan hiç birinde eşlik eden hastalık yokken, Grup B'deki bir çocukta hidronefroz vardı. Grup A'daki çocukların tanıları arasında geçen süre beş ay ile yedi yıl arasında değişmekte iken, Grup B'deki çocukların tanıları arasında geçen süre bir yıl ile yedi buçuk yıl arasında değişmekte idi. Grup A'daki kardeşlerin hepsinde ilk tanı alan büyük kardeş iken, Grup B'de ilk olarak küçük olanın tanı aldığı bir kardeş vardı. Gruplardaki anne ve baba eğitim düzeyi ve gelir durumlarının benzer olması nedeni ile iki kardeşin de DKA gibi ağır bir tablo ile tanı alması, ailenin eğitim ve sosyoekonomik düzeyi, ailedeki çocuk sayısı, çocukların tanıları arasında geçen süre ile ilişkilendirilemedi. Bu durum, aile eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum, anne ve babanın birlikte veya boşanmış olması, annenin ev hanımı veya çalışıyor olması, ailedeki çocuk sayısı ve çocukların tanıları arasında geçen süre gibi incelediğimiz faktörler dışında; diyabet hastalığına aile tarafından verilen önem, ailenin hastalıkla baş edebilme ve kabullenmesi, bireysel duyarlılıklar gibi pek çok faktöre bağlı olabilir. Bu nedenle daha heterojen gruplarda, daha çok kardeş ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

T1DM tanılı kardeş olgularda; ailelerde özgeçmiş (term doğum, doğum ağırlığı, doğum şekli, D vitamini profilaksisi alma durumları) özellikleri olarak, ilk ve ikinci tanı alan kardeşler arasında belirgin bir fark olmadığı saptandı. Çalışmamızda olguların sadece üçünün prematür doğum öyküsü vardı. Prematür olguları incelediğimizde bunlardan ikisinin çalışmamızdaki ikiz kardeşler ve diğerinin de her ikisi de DKA ile tanı alan kardeşlerden ikinci sırada tanı alan küçük kardeş olduğunu saptadık. Literatürde de prematüritenin T1DM için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (249). Çalışmamızda prematürite oranı %8,8 saptandı,

olguların 26'sı (%76,4) zamanında doğmuştu. İlk ve ikinci tanı alan kardeşler arasında fark yoktu.

T1DM tanılı kardeş olguların beşinde (%29,4) anne baba arasında akrabalık olduğu, bunların ikisinin birinci derece kuzen evliliği, üçünün üçüncü derece kuzen evliliği olduğu saptandı. T1DM multifaktöriyel bir hastalıktır. T1DM gelişimi ile anne baba arası akrabalık arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. El Mouzan ve ark. (257) tarafından yapılan kesitsel çalışmada, anne baba arası akrabalık ile T1DM gelişimi arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Ülkemizde insülin bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada anne baba arası akrabalık %14,9 olarak bulunmuştur (253).

T1DM vakalarının yaklaşık %10'unda ailesel özellik vardır, ancak geniş aile öyküsü %20'sinden fazlasında pozitifdir (88). Kandemir ve ark. (258) yaptıkları çalışmada diyabetik olguların ailelerinde T1DM prevalansının %5 ve %13 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda T1DM tanılı kardeş olguların; kardeş grupların ikisinde (%12) ailede T1DM'li akraba öyküsü saptandı.

T1DM tanılı kardeş olgularda; 14 ailede anne ve babanın birlikte (evli) olduğu, bir ailede hem anne, hem babanın kaza sonrası kaybedildiği, boşanmış anne baba olmadığı saptandı. Anne ve babaları evli olan çocukların glisemik kontrollerinin anne babası boşanmış çocuklara göre daha iyi olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (259). Ancak bizim çalışmamızda anne ve babası boşanmış olan kardeş yoktu. Bu nedenle glisemik kontrol üzerine etkisi değerlendirilemedi. Ancak pilot çalışmamız; boşanmış aile çocuğu olma faktörünün, kardeş diyabetler üzerinde etkisi olmayacağı yönünde bir ön kanaat oluşturmakta idi.

T1DM tanılı kardeş olgularda; kardeşlerin benzer şekilde; tanıda ortalama boy SDS değerleri ortalamada iken, VA SDS değerleri boy SDS değerlerinden geri bulundu. Bu bulgu, tanıda kilo kaybı ve dehidratasyon olması ile uyumlu idi.

T1DM tanılı kardeş olgularda; ilk tanı alan kardeşlerle ikinci tanı alan kardeşler arasında tanı anındaki glukoz ve C peptid değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, HBA1c değerlerinin ikinci tanı alan kardeşlerde, ilk tanı alanlardan

düşük olduğu saptandı. Aşkar diyabet klinik belirtilerinin, pankreatik beta hücre yıkımının belli bir aşamasından sonra gelişmesi glukoz ve C peptid değerleri arasında fark olmamasını açıklamaktadır. HBA1c'nin ikinci tanı alan kardeşlerde düşük olması ise, her ne kadar çalışmamızda başvuru yakınmaları ve yakınma süreleri arasında fark saptamamış olsak da, ikinci tanı alan kardeşler için ailenin deneyiminin ve farkındalığının artması ile ilintili olabilir. Bu sosyal konuların ayrıca incelenmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

T1DM tanılı kardeş olgularda; kardeş olguların takipteki birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci yıl ortalama HBA1c değerlerinin kardeş olgular arasında farklı olmadığı saptandı. Bu durum; kardeşlerin aynı sofradan benzer gıdalarla beslenmesi, diyabet takibini annenin yapması, annenin diyabetli tek çocuk için gösterdiği bakım ve hassasiyeti başından beri koruması, ebeveyn kontrollerinin yıllar içinde değişkenlik göstermemesi ve kardeşlerin birbirlerine diyabet izleminde yardımcı olması ile ilişkili olabilir. Aynı şekilde T1DM tanılı kardeş olgularda; tanı sonrası ilk beş yıllık izlemde kardeşler arasında hastaneye yatış sayıları arasında fark saptanmaması da benzer glisemik kontrole sahip olmaları ile ilişkilendirilebilir. Yıllar içinde olguların metabolik kontrol düzeyinde anlamlı değişim olmaması, en azından kötüye gidiş olmaması, ailenin kronik hastalık ile baş etme sürecindeki kararlılığını gösterebilir.

İkinci tanı alan kardeşlerin hastanede yatış süresi ilk tanı alan kardeşlere göre anlamlı olarak kısaydı. Bu durum, başvurudaki tablonun ağırlığından bağımsız olarak ailelerin daha önce diyabet eğitimi almış olmaları ile ilişkilendirilebilir.

Beta hücre otoimmünesinin serolojik göstergesi olan diyabet ilişkili otoantikörler glutamik asit dekarboksilaz 65 otoantikörü (GAD), tirozin fosfataz benzeri insülinoma antijeni (IA2), insülin otoantikörü (IAA) ve β -hücre spesifik çinko transporter 8 otoantikörü (ZnT8)'dir (30). Bu otoantikörlerin varlığı, gelişmekte olan otoimmün hastalığı gösterir ve diyabet ortaya çıkmadan yıllar önce serumda bulunabilir (31). Otoantikörlerin ekspresyonu yaşa bağımlıdır. On yaşın altındaki çocuklarda IAA ve ZnT8 ekspresyonu daha fazla görülürken, GAD ve IA-2 daha ileri yaşlarda görülür ve GAD kadınlarda daha fazladır (32). Literatürde tanı

anında olguların %70-75'inde anti GAD antikorları, %58'inde IA-2 antikorları saptandığı bildirilmiştir (25, 31, 33). Bizim çalışmamızda, tanı anında anti insülin antikor pozitifliği dört (%11,8) olguda, anti GAD antikoru pozitifliği 12 (%35,3) olguda, ve adacık antikoru pozitifliği 12 (%35,3) olguda saptandı. Ancak antikor pozitifliğinin kardeşlerde benzer olması beklenirken, farklı saptadık.

T1DM tanılı kardeş olgularda; iki kardeş grubunda tanıda bir kardeşte anti-insülin antikoru pozitif, diğer kardeşte negatif idi. Sekiz kardeş grubunda, tanıda bir kardeşin anti-GAD antikoru pozitif, diğerinin negatif idi. Dört kardeş grubunda, tanıda bir kardeşte anti-adacık antikoru pozitif, diğerinde negatif idi. Kardeşler arasında antikor pozitiflikleri açısından farklılıklar olduğu gözlemlendi. Mrena S ve ark.(245) tarafından yeni tanı almış T1DM'li çocuğun kardeşlerinde T1DM gelişme ihtimalini öngörmek amacı ile geliştirilen modelde, otoantikor durumu ve seviyelerinin, riski öngörmede etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya alınan 701 yeni tanı almış T1DM'li çocuktan 47'sinin kardeşinde T1DM geliştiği ve bunların 38'inin başlangıçta en az bir diyabet ilişkili otoantikor pozitifliği olduğu, başlangıçta otoantikor negatif olan yedi kardeşin tanıdan önce otoantikorlarının pozitifleştiği bildirilmiştir.

Tip 1 DM olan hastaların otoimmün hastalıklarla ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. 1940'lı yıllarda ilk olarak Althausen tarafından diyabet ile hipertiroidi arasında genetik bağlantı olduğu ileri sürülmüştür (260). T1DM tespit edilen hastaların hipotiroidi gelişimi açısından takibi önemlidir (193). Semiz ve ark. (261) tarafından yapılan çalışmada T1DM'li çocuklarda ilk başvuruda %38'inde saptanan tiroid fonksiyon bozukluğunun kontrolde %14'e gerilediği görülmüştür. Şimşek ve ark. (262) tarafından, Türkiye genelinde yapılan diyabet bakımı, glisemik kontrol, komplikasyonlar ve eşlik eden otoimmün hastalıkların incelendiği çok merkezli çalışmada T1DM'li çocuklarda kronik lenfositik tiroidit oranı %12 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise diyabet tanısı koyulduğunda bakılan TFT 22 (%64,7) hastada normal, üç (%8,8) hastada bozuktur. Tanı anında TFT'de bozukluk olan hastalardan ikisinde takipte Hashimoto tiroiditi saptandı. Takipte toplam dokuz (%26,5) olguda Hashimoto tiroiditi saptandı. Bu olguların sekizi (%88,9) kız, biri (%11,1) erkekti. Bu olgulardan altısı, üç kız kardeşti. Ayrıca kardeşlerin üçünün

(%17,6) ailesinde tiroid bezi hastalığı öyküsü (ikisinin annesinde, birinin babaannesinde tiroid bezi hastalığı saptandı) vardı. Fakat ailesinde tiroid bezi hastalığı olan kardeşlerde takipte Hashimoto tiroiditi saptanmadı. Hashimoto tiroiditinin T1DM'ye eşlik etmesi açısından, açısından kardeş olma durumunun ek katkı sağlamadığını saptadık.

Tip 1 DM'li hastalarda biyopsi ile kanıtlanmış Çölyak hastalığının küresel prevalansı Finlandiya'da 2,4 iken Cezayir'de 16,4 olarak bildirilmiştir (263). Farklı coğrafik konumlarda Çölyak hastalığı prevalansındaki bu farkın, HLA genotiplerinin dağılımındaki farklılığa, çevresel ve konakçı immünolojik faktörlerindeki kompleks etkileşime bağlı olduğu düşünülmüştür (264). Hindistan'da yapılan bir başka çalışmada ise T1DM'li hastalarda Çölyak hastalığı için pozitif seroloji %34,1 olarak ve onaylanmış Çölyak hastalığı %13,4 olarak bildirilmiştir. T1DM ve Çölyak hastalığının birlikte görüldüğü hastaların %23,5'inde otoimmün tiroidit de saptanmıştır (265). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise T1DM'li çocuklarda Çölyak hastalığı sıklığı %4,3 olarak bildirilmiştir (262). Çalışmamızda diyabet tanısı alındığı sıradan yapılan testlerde EMA pozitifliği bir olguda, dTG IgA pozitifliği altı olguda, dTG IgG pozitifliği iki olguda saptandı. Ancak diyabet tanısı ile eş zamanlı olarak Çölyak hastalığı tanısı alan olgu olmadı. Takipte EMA pozitifliği ve dTG Ig A pozitifliği olan olgu yoktu, dTG IgG pozitifliği olan iki olgu vardı. Takipte olgulardan yalnızca biri Çölyak hastalığı tanısı aldı (HLA DQ2 pozitifliği). Çölyak hastalığının T1DM'ye eşlik etmesi açısından, kardeş olma durumunun ek katkı sağlamadığını saptadık.

T1DM tanılı kardeş olgularda; tanı döneminde; 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin ortalama $18,8 \pm 10,6$ (9,4-51,2) olduğu, ilk tanı alan kardeşlerin $23,1 \pm 12,6$ (10,6-51,2) olduğu, ikinci tanı alan kardeşlerin ise $14,1 \pm 5,5$ (9,4-26,2) olduğu saptandı. Tanı döneminde ikinci tanı alan kardeşlerin D vitamin düzeylerinin ilk tanı alan kardeşlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p=0,036$). Yedi Avrupa ülkesini içeren bir çalışmada süt çocukluğunda verilen D vitamini desteğinin T1DM gelişimini önlediği gösterilmiştir (57). Benzer koruyucu etki 10000'den fazla çocuğun takip edildiği doğum kohort çalışmasında da gösterilmiştir. Düzenli olarak günlük 2000 ünite D vitamini verilen çocuklarda T1DM riski, vitamin almayanlara

göre düşük bulunmuştur (58). Zipitis ve arkadaşlarının (266) dört vaka-kontrol ve bir kohort çalışmasını değerlendirdikleri meta analizde, D vitamini takviye edilen infantlarda D vitamin takviyesi yapılmayanlara göre T1DM gelişme riski anlamlı olarak düşük bulundu. Bu çalışmaların aksine, Danimarka’da 13 yıl süre ile yeni T1DM tanısı alan çocuklar ve bu çocukların sağlıklı kardeşlerinin D vitamini düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, kardeşlerin D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (267).

Literatürde çocuklarda D vitamini reseptöründeki FokI, BsmI, ApaI ve TaqI polimorfizmleri ve T1DM yatkınlığını inceleyen, farklı sonuçların bildirildiği çalışmalar mevcuttur. Şahin ve ark. (268) yaptıkları çalışmada, BsmIBB, BsmIBb ve TaqIIt polimorfizmlerinin artmış T1DM riski ile ilişkili olduğunu, BsmIbb ve TaqITT polimorfizmlerinin ise çocuklarda T1DM gelişimi için koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Japonya’da aynı konuda yapılan bir çalışmada da yine BB genotipi taşıyıcılarında T1DM’nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (269). Sonuç olarak ailede bir kardeş DM tanısı aldıktan sonra diğer kardeşlerin D vitamini düzeylerinin yeterli düzeylerde tutulması gerektiği söylenebilir. Literatürde otoimmünite-T1DM-D vitamini ve immünmodülasyon üzerine çalışmalar olsa da kardeşlerin D vitaminlerinin iyi bir düzeyde tutulması yönünde net bir öneri sunan makaleye rastlayamadık. Bu açıdan ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Olguların sosyoekonomik özellikleri ile metabolik kontrol arasındaki ilişki incelendi. T1DM tanılı kardeş olgularda; kardeşlerin %41,1’inin annesi ilköğretim mezunu olduğu, %17,6’sının ortaokul mezunu, %23,5’unun lise mezunu olduğu, %70,5’unun ev hanımı olduğu; %41,1’inin babasının ilköğretim mezunu, %5,9’unun babasının ortaokul, %29,4’ünün babasının lise ve %5,9’unun babasının üniversite mezunu olduğu saptandı. Anne ve babaların eğitim düzeyi ile metabolik kontrol (tanıdan sonraki beşinci yıla kadar olan yıllık HbA1c değerleri) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Sonuç olarak olguların aile eğitim düzeyleri düşüktü ve beklenenin aksine aile eğitim düzeyi arttıkça metabolik kontrolde iyileşme saptanmadı. Bu durumun kliniğimiz diyabet eğitiminde her anne ve babanın eğitim düzeyine dikkat edilerek buna uygun diyabet eğitimi verilmesi ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Ayrıca çalışma grubumuz ebeveynlerinin eğitim düzeylerinin ortalamasının altında olması da bunu etkileyebilir. Bizim çalışmamızın aksine, SEARCH çalışma grubunun 3947 T1DM'li çocuk ile yaptığı bir çalışmada ise aile eğitim düzeyi azaldıkça metabolik kontrolün bozulduğu bildirilmiştir (110).

T1DM tanılı kardeş olgularda; anne ve baba eğitim düzeyi ile diyabet tanısı alındığı sıradaki klinik tablonun ciddiyeti (hiperglisemi, ketozis ve ketoasidoz durumları) arasında bir korelasyon saptanmadı.

T1DM tanılı kardeş olgularda; anne ve baba eğitim düzeyi ile tanıdan sonra hastanede yatış süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak yüksek okul, üniversite, doktora eğitilmiş anne de bulunmamaktaydı. İlkokul mezunu annelerin çocuklarının, ortaokul ve lise mezunu annelerin çocuklarına göre anlamlı olarak daha fazla defa hastaneye yattıkları saptanırken ($p=0,03$), baba eğitim düzeyi ile izlemde hastaneye yatış sayıları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Diyabet izleminde annenin rolünün daha fazla olduğu gözlemlendi.

Düşük gelir düzeyi ve yaşam koşullarının kötü olması glisemik kontrolü olumsuz olarak etkilemektedir (110, 270). Aile ekonomik stress altında olduğunda, barınma, yiyecek, giyim gibi temel ihtiyaçlar ön plana çıkmakta ve diyabet bakımı arka plana itilmektedir. Oysa ki kan şekeri regülasyonunu sağlamak karışık bir süreçtir ve geniş zaman dilimi gerektirmektedir. Bir çok çalışmada düşük sosyoekonomik seviyenin kötü glisemik kontrolle ilişkili olduğu gösterilmiştir (111, 116, 123). Bizim çalışmamızda T1DM tanılı kardeş olgularda; 10 ailenin aylık gelirinin asgari ücret ve altında olduğu, dördünün ise üzerinde olduğu saptandı. Aile gelir düzeyi ile birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci yıl ortalama HBA1c düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olmadığı belirlendi. Literatür ile uyumlu olmayan bu durum, genellikle düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastaların başvurduğu merkezimizde diyabet eğitiminin ailelerin gelir düzeyi ve yaşam koşullarına göre verilmesinin yanında, düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastaların aynı kararlılıkta diyabet ile baş etmeye çalışması ile ilişkilendirilebilir. Glisemik kontrolde belirleyici olan sosyoekonomik durum değil bireylerin hastalık ile baş etme becerileridir.

Çalışmamızda otoimmün orijinli T1DM ve genetik orijinli MODY, ND ve DIDMOAD olgularını da değerlendirdik. Amacımız, kliniğimizin tüm kardeş diyabetlerini değerlendirmek ve aradaki farklara dikkat çekmek, genel pediatristlere diyabet tipleri ile ilgili farkındalık kazandırmak idi. Ancak tek gen hastalığına bağlı kardeş vaka sayımız T1DM’li kardeş sayımızdan azdı. MODY için tanımlanmamış yeni genler, kliniğe başvurusu olmamış ve tanı alamamış vakalar olsa da, DIDMOAD ve neonatal diyabetlerin mutlaka tanı alıp izleme gireceğini öngörürsek, kliniğimizdeki sayılar oldukça azdı. Bu konuda ülke genelinde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

MODY tanılı olguların tanı yaşlarının $5,7\pm3,6$ (2-13) yıl olduğu, ilk tanı alan kardeşler için tanı yaşının $5,9\pm2,5$ (4-10) yıl, ikinci tanı alan kardeşler için tanı yaşının $5,5\pm4,9$ (2-13) yıl olduğu saptandı.

MODY tanılı olguların; doğum mevsimleri, tanı mevsimleri, başvuru yakınmaları benzer iken, tanı öncesi yakınma sürelerinin ikinci tanı alan kardeşlerde görece olarak kısa olduğu, iki kardeşin tanısı arasında geçen sürenin 6 gün ile 4 yıl arasında değiştiği, özgeçmişlerinde farklı özellik bulunmadığı, tanıda VA SDS ve boy SDS değerlerinin normal olduğu, tanıda C peptid rezervlerinin yeterli düzeyde olduğu, tanıda görece olarak ilk kardeşlerin ikinci kardeşlere göre daha yüksek glukoz ve HBA1c değeri ile tanı aldığı, tanıda hastanede yatış sürelerinin ilk tanı alan kardeşlerden görece olarak kısa olduğu, kardeşler arası klinik seyrin farklı olabildiği saptandı. MODY klasik olarak 25 yaşından önce başlayan, insülin bağımlı olmayan, otozomal dominant kalıtmı bir diyabettir ve tek başlık altında toplanmasına rağmen genetik bozuklukları ve klinik seyirleri değişkenlik gösterir.

DIDMOAD Sendromlu olguların diyabetes mellitus tanı yaşlarının $5,9\pm3,8$ (1-13) yıl olduğu, olgu sayısı az olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamasa da; görece olarak ikinci tanı alan kardeşlerin tanı yaşlarının daha büyük olduğu, olguların doğum mevsimleri, tanı mevsimleri, başvuru yakınmaları açısından kardeşler arası fark olmadığı, DM yakınma sürelerinin ikinci tanı alan kardeşlerde ilk tanı alanlara göre görece olarak daha kısa olduğu iki olguda (%25) prematür doğum öyküsü olduğu, olguların hepsinin ailesinde diyabet öyküsü olduğu, anne ve baba

arasında akrabalığın iki ailede olduğu, tanıda VA-boy-VKİ SDS değerlerinin normal olduğu, tanıda hiperglisemi ile birlikte yüksek HBA1c değerleri olmasına rağmen, C peptid rezervlerinin yeterli olduğu saptandı.

DIDMOAD Sendromlu olgularda birinci tanı alan kardeşin ortalama $5,4\pm3$ (1,25-8) yaşında diyabetes mellitus, ortalama $12,3\pm3,8$ (7,6-17) yaşında DI, ortalama 12 ± 4 (7,3-17) yaşında optik atrofi tanısı aldığı; ikinci tanı alan kardeşlerin ortalama $6,3\pm4,8$ (2,5-13) yaşında diyabetes mellitus, ortalama $11,5\pm3,5$ (9-14) yaşında DI, ortalama $12,6\pm2,5$ (10-15) yaşında optik atrofi tanısı saptandı. Literatürde DIDMOAD olgularında progresif optik atrofinin 16 yaşından önce başladığı (234), non otoimmün insülin eksik DM'nin hastalığın ilk tezahürü olduğu ve erken infant dönemden itibaren herhangi bir dönemde görülse de ortalama altı yaşta saptandığı (235), hastalığın diğer belirtileri olan DI ve sağırılığın ise aynı aile içinde bile farklı sıralarda ortaya çıktığı belirtilmiştir. DIDMOAD olan birçok hasta başlangıçta T1DM tanısı almaktadır; tanıdan yaklaşık dört yıl sonra oluşan görme kaybı, diyabetik retinopati olarak yanlış tanı alabilir (237, 238). Ailede bir birey DIDMOAD Sendromu tanısı aldı ise, kardeşlerin de bu sendrom açısından taranmasının gerekli olacağı kanaatine ulaşıldı.

Neonatal diyabetli kardeş olguların; tanı yaşlarının $0,73\pm0,9$ (0-2) olduğu, özgeçmiş özelliklerinin anlamlı bir fark göstermediği, olguların tamamının hiperglisemi ile tanı aldığı, neonatal diyabetin başka sendromların parçası olabileceği (DEND Sendromu gibi), tanıda glukoz değeri çok yüksek, C peptid rezervi çok düşük olmasına rağmen belirgin DKA gelişmediği saptandı.

Sonuç olarak çalışmamız; takipteki diyabetli hasta sayısının oldukça yüksek olduğu referans bir merkezde yapılmış olması, literatürde kardeş diyabetler ile ilgili detaylı bir değerlendirmenin bulunmaması, kardeş diyabetli olguların tanı alma şekli, tanı alma sırası, klinik, laboratuvar ve izlem verilerinin değerlendirildiği kapsamlı bir pilot çalışma olması nedeni ile önemlidir. Konu ile ilgili daha fazla sayıda kardeş olgu ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız sonucu; kardeş diyabetli olgularda özellikle D vitamini düzeylerinin ve diyabet izleminde kardeşler arası yardımlaşma durumunun değerlendirmeye değer konular olduğu

izlenimi edinilmiştir. Ayrıca ailede DIDMOAD Sendromu ve MODY tanılı olgu varsa; kardeşlerin bu sendromlar taranmasının gerekli olacağı kanaatine ulaşılmıştır.



6. SONUÇLAR

1. Hastanemiz endokrin kliniğinde izlemde olan toplam 806 diyabetes mellituslu olgunun 680'sinin (%84,4) T1DM, 70'sinin (%8,7) MODY, 14'ünün (%1,7) neonatal diyabet, 14'ünün (%1,7) DIDMOAD, 28'sinin (%3,5) T2DM tanısı ile izlenmekte olduğu; bunların 40'ının T1DM, 8'inin MODY, 4'ünün neonatal diyabet, 8'inin DIDMOAD Sendromu tanılı kardeş olgular olduğu, kliniğimizin kardeş diyabet sıklığının T1DM için %5,9, MODY için %11,4, ND için %28,5, DIDMOAD Sendromu için %57,1 olduğu saptandı
2. Hastanemizde izlenmekte olan 60 diyabetes mellituslu olgudan, tanı ve izlem verileri olan toplam 27 kardeştin; 17'sinin (kardeş olguların %63) T1DM, dördünün (kardeş olguların %14,8) MODY, dördünün (kardeş olguların %14,8) DIDMOAD, ikisinin (kardeş olguların %7,4) ND tanılı olduğu saptandı.
3. Kız/erkek oranı; T1DM tanılı kardeşlerde; 0,54, MODY tanılı kardeşlerde; 0,25, DIDMOAD Sendromlu kardeşlerde 0,37, neonatal diyabetli kardeşlerde 0,5 olarak saptandı.
4. T1DM tanılı kardeşlerden % 53'ünün iki erkek kardeş, % 23,5'inin iki kız kardeş, % 23,5'inin bir kız-bir erkek kardeş olduğu, MODY tanılı kardeşlerin %50'sinin iki erkek kardeş, %50'sinin bir kız bir erkek kardeş olduğu, DIDMOAD Sendromlu kardeşlerin %25'inin iki erkek kardeş, %75'inin bir kız, bir erkek kardeş olduğu, neonatal diyabetli olguların %100'ünün bir kız bir erkek kardeş olduğu saptandı.
5. T1DM tanılı olguların tanı yaşlarının $8,6 \pm 4,5$ (1-17) yıl olduğu, ilk tanı alan kardeşlerin tanı yaşlarının $7,9 \pm 3,6$ (1-13) yıl, ikinci tanı alan kardeşlerin tanı yaşlarının $8,8 \pm 5,4$ (2-17) yıl olduğu, 13 kardeşte ilk olarak büyük kardeşin tanı aldığı, bir kardeşin ikiz olduğu saptandı. İlk tanı alan kardeşlerle ikinci tanı alan kardeşlerin tanı yaşları arasında anlamlı fark olmadığı bulundu.
6. T1DM tanılı kardeş olguların kardeşler arasında; doğum mevsimleri ve tanı aldıkları mevsimler arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı. Ancak görece olarak ilk tanı alan kardeşlerde kış mevsiminde tanı almanın

fazla olduğu, ikinci tanı alan kardeşlerde yaz mevsimi ve ilkbaharda tanı almanın fazla olduğu gözlemlendi.

7. T1DM tanılı kardeş olgularda; en sık başvuru yakınmalarının ilk ve ikinci tanı alan kardeş olgularda çok su içme, çok idrara çıkma olduğu saptandı. İlk tanı alan ve ikinci tanı alan kardeşlerin başvuru yakınmalarının benzer olduğu saptandı.
8. T1DM tanılı kardeş olgularda; olguların tanı almadan önce yakınmalarının sürelerinin ortalama $15,5 \pm 14,2$ (0-60) gün olduğu, birinci tanı alan kardeşlerin $20,5 \pm 16,9$ (0-60) gün, ikinci tanı alan kardeşlerin ise $11,1 \pm 9,8$ (0-30) gün olduğu saptandı. Yakınma süreleri arasında ilk tanı alan kardeşlerle ikinci tanı alan kardeşler arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi.
9. T1DM tanılı kardeş olgularda; ilk tanı alan kardeşlerin %53'ünün hiperglisemi, %6'sının ketozis, %41'inin DKA ile tanı aldığı, ikinci tanı alan kardeş olguların %65'inin hiperglisemi, %12'sinin ketozis, %23'ünün DKA ile tanı almış olduğu gözlemlendi.
10. T1DM tanılı kardeş olgularda; her ikisi de hiperglisemi ile tanı alan kardeş sayısının yedi (%41,2), birisi hiperglisemi diğeri ketoz ile tanı alan kardeş sayısının üç (%17,6), birisi hiperglisemi diğeri DKA ile tanı alan kardeş sayısının üç (%17,6), ikisi de DKA ile tanı alan kardeş sayısının dört (%23,6) olduğu saptandı. Ancak biri hiperglisemi, diğeri DKA ile tanı alan kardeşlerin hepsinde ilk tanı alan kardeşin DKA ile tanı aldığı, ikinci kardeş hiperglisemi ile tanı aldığı, biri hiperglisemi, diğeri ketoz ile tanı alan kardeşlerden ikisinde ilk kardeş hiperglisemi ile tanı alırken ikinci kardeşin ketozis ile tanı aldığı da saptandı. Ailede ikinci kardeşlerde; hiperglisemi ile tanı almanın ilk tanı alan kardeşlere göre daha fazla, DKA ile tanı almanın daha az olduğu belirlendi.
11. T1DM tanılı kardeş olgularda; iki kardeşin tanısı arasında geçen süre $4,4 \pm 2,9$ (0,4-9) yıl idi. İki kardeşin tanısı arasında geçen sürenin üç (%17,7) kardeşte 12 ay ve daha kısa (ikiz kardeşler bu grupta), sekiz (%47) kardeşte 13 ay-5 yıl, altı (%35,3) kardeşte beş yıldan daha uzun olduğu, sıklıkla T1DM tanısı alan kardeşlerin beş yıl içinde tanı aldıkları, ancak en uzun tanı alma aralığının dokuz yıl olduğu gözlemlendi.

12. T1DM tanılı kardeş olgularda; ailelerde özgeçmiş (term doğum, doğum ağırlığı, doğum şekli, D vitamini profilaksisi alma durumları) özellikleri olarak, ilk ve ikinci tanı alan kardeşler arasında belirgin bir fark olmadığı saptandı
13. T1DM tanılı kardeş olguların; beşinde (%29,4) anne baba arasında akrabalık olduğu, bunların ikisinin birinci derece kuzen evliliği, üçünün üçüncü derece kuzen evliliği olduğu saptandı.
14. T1DM tanılı kardeş olguların; kardeş grupların ikisinde (%12) ailede T1DM'li akraba öyküsü saptandı.
15. T1DM tanılı kardeş olguların; 14'ünde anne ve babanın birlikte (evli) olduğu, bir ailede hem anne, hem babanın kaza sonrası kaybedildiği, boşanmış anne baba olmadığı saptandı.
16. T1DM tanılı kardeş olguların; üç çocuklu ailelerin dördünde ilk iki çocukta, iki ailede en büyük ve en küçük çocukta, bir ailede, ilk çocuk sağlıklı, ikinci ve üçüncü çocuklarda T1DM geliştiği, dört çocuklu ailelerin birinde ilk iki çocukta, bir ailede son iki çocukta, bir ailede ikinci ve dördüncü çocuklarda, altı çocuklu bir ailede ise birinci ve üçüncü çocuklarda T1DM geliştiği saptandı.
17. T1DM tanılı kardeş olgularda; kardeşlerin benzer şekilde; tanıda ortalama boy SDS değerleri ortalamada iken, VA SDS değerleri boy SDS değerlerinden geri bulundu.
18. T1DM tanılı kardeş olgularda; ilk tanı alan kardeşlerle ikinci tanı alan kardeşler arasında tanı anındaki glukoz ve C peptid değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, HBA1c değerlerinin ikinci tanı alan kardeşlerde, ilk tanı alanlardan düşük olduğu saptandı.
19. T1DM tanılı kardeş olgularda; kardeş olguların takipteki birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci yıl ortalama HBA1c değerlerinin kardeş olgular arasında farklı olmadığı saptandı.
20. T1DM tanılı kardeş olgularda; iki kardeş grubunda tanıda bir kardeşte anti-insülin antikoru pozitif, diğer kardeşte negatif idi. Sekiz kardeş grubunda; tanıda bir kardeşin anti-GAD antikoru pozitif, diğerinin negatif idi. Dört kardeş grubunda tanıda bir kardeşte anti-adacık antikoru pozitif, diğerinde

negatif idi. Kardeşler arasında antikor pozitiflikleri açısından farklılıklar olduğu gözlemlendi.

21. T1DM tanılı kardeş olgularda; tanıda hiç bir kardeş olguda Çölyak hastalığı eşlik etmezken, takipte sadece bir olguda Çölyak hastalığı geliştiği belirlendi.
22. T1DM tanılı kardeş olgularda; dokuz olguda takipte Hashimoto tiroiditi geliştiği bu olguların sekiz kız ve bir erkek olduğu belirlendi. Dokuz Hashimoto tiroiditli olgunun altısının üç kız kardeş olduğu, ikisinin bir kız bir erkek kardeş olduğu, diğerinin ise T1DM tanılı kız kardeşinde Hashimoto tiroiditi olmayan bir kız olgu olduğu saptandı.
23. T1DM tanılı kardeş olgularda; tanı döneminde; 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin ortalama $18,8 \pm 10,6$ (9,4-51,2) olduğu, ilk tanı alan kardeşlerin $23,1 \pm 12,6$ (10,6-51,2) olduğu, ikinci tanı alan kardeşlerin ise $14,1 \pm 5,5$ (9,4-26,2) olduğu saptandı. Tanı döneminde ikinci tanı alan kardeşlerin D vitamin düzeylerinin ilk tanı alan kardeşlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p=0,036$).
24. T1DM tanılı kardeş olgularda; olguların tanı aldıktan sonra hastanede yatış sürelerinin ortalama $17 \pm 6,5$ (3-27) gün olduğu, ilk tanı alan kardeşlerin ortalama yatış süresinin 20 ± 5 (10-27) gün, ikinci tanı alan kardeşlerin hastanede yatış süresinin $14,6 \pm 6,7$ (3-27) gün olduğu, ikinci tanı alan kardeşlerin hastanede yatış sürelerinin ilk tanı alan kardeşlere göre anlamlı kısa olduğu saptandı ($p=0,027$).
25. Tüm olguların taburcu olurken insülin dozları ortalama $0,65 \pm 0,4$ (0,23- 1,7) Ü/kg/gün, ilk tanı alan kardeşlerin taburcu olurken insülin dozları ortalama $0,56 \pm 0,28$ (0,28-1,02) Ü/kg/gün, ikinci tanı alan kardeşlerin taburcu olurken insülin dozu $0,7 \pm 0,47$ (0,23-1,7) Ü/kg/gün idi. Balayı süreleri tüm olgularda $5,3 \pm 7,6$ (0-24) ay, ilk tanı alan kardeşlerde $3,5 \pm 7,4$ (0-24) ay, ikinci tanı alan kardeşlerde $6,7 \pm 7,7$ (0-24) ay idi.
26. T1DM tanılı kardeş olgularda; tanı sonrası ilk beş yıllık izlemde kardeşler arasında hastaneye yatış süreleri arasında fark saptanmadı.
27. T1DM tanılı kardeş olgularda; kardeşlerin %41,1'inin annesi ilkokul mezunu olduğu, %17,6'sının ortaokul mezunu, %23,5'unun lise mezunu olduğu, %70,5'unun ev hanımı olduğu saptandı.

28. T1DM tanılı kardeş olgularda; anne eğitim düzeyi ile diyabet tanısı alındığı sıradaki klinik tablonun ciddiyeti (hiperglisemi, ketozis ve ketoasidoz durumları) arasında bir korelasyon saptanmadı.
29. T1DM tanılı kardeş olgularda; anne eğitim düzeyi ile tanıdan sonra hastanede yatış süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak yüksek okul, üniversite, doktora eğitilmiş anne de bulunmamaktaydı. Ancak ilköğretim mezunu annelerin çocuklarının, ortaokul ve lise mezunu annelerin çocuklarına göre anlamlı olarak daha fazla defa hastaneye yattıkları saptandı ($p=0,03$). Anne eğitim düzeyleri ile birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci yıl ortalama HBA1c düzeyleri arasında da korelasyon saptanmadı.
30. T1DM tanılı kardeş olgularda; kardeşlerin %41,1'inin babasının ilköğretim, %5,9'unun babasının ortaokul, %29,4'ünün babasının lise ve %5,9'unun babasının üniversite mezunu olduğu, baba eğitim düzeyi ile diyabet tanısı alındığı sıradaki klinik tablonun ciddiyeti (hiperglisemi, ketozis ve ketoasidoz durumları) arasında bir korelasyon olmadığı bulundu.
31. T1DM tanılı kardeş olgularda; baba eğitim düzeyi ile tanıdan sonra hastanede yatış süresi arasında, izlemde hastaneye yatış sayıları arasında, birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci yıl ortalama HBA1c düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
32. T1DM tanılı kardeş olgularda; 10 ailenin aylık gelirinin asgari ücret ve altında olduğu, dördünün ise üzerinde olduğu saptandı. Aile gelir düzeyi ile birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci yıl ortalama HBA1c düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olmadığı belirlendi.
33. T1DM tanılı kardeş olgularda; olguların tek tek incelenmesinde ikiz kardeşlerin beş ay ara ile tanı aldıkları, ilk kardeşlerin anne sütü alım sürelerinin kısa olduğu, ilk tanı alan kardeşlerde daha sık tanı anında enfeksiyon öyküsü olduğu, kardeşler arasında özgeçmiş özellikleri ve tanıdaki otoimmünite durumları açısından anlamlı bir ortak faktör bulunmadığı, T1DM tanısına makrosefali, hidronefroz, konjenital katarakt, boy kısalığı gibi durumların eşlik ettiği, ikiz kardeşlerin diyabet geliştirme açısından yakın izlenmesi gerektiği, ailede bir kardeş diyabet tanısı aldıktan

- sonra diğer kardeşlerin D vitamini düzeylerinin yeterli düzeylerde tutulması gerektiği, diyabet izleminde annenin rolünün daha fazla olduğu gözlemlendi.
- 34.** MODY tanılı olguların tanı yaşlarının $5,7\pm3,6$ (2-13) yıl olduğu, ilk tanı alan kardeşler için tanı yaşının $5,9\pm2,5$ (4-10) yıl, ikinci tanı alan kardeşler için tanı yaşının $5,5\pm4,9$ (2-13) yıl olduğu saptandı.
- 35.** MODY tanılı olguların; doğum mevsimleri, tanı mevsimleri, başvuru yakınmaları benzer iken, tanı öncesi yakınma sürelerinin ikinci tanı alan kardeşlerde görece olarak kısa olduğu, iki kardeşin tanısı arasında geçen sürenin altı gün ile dört yıl arasında değiştiği, özgeçmişlerinde farklı özellik bulunmadığı, tanıda VA SDS ve boy SDS değerlerinin normal olduğu, tanıda C peptid rezervlerinin yeterli düzeyde olduğu, tanıda görece olarak ilk kardeşlerin ikinci kardeşlere göre daha yüksek glukoz ve HBA1c değeri ile tanı aldığı, tanıda hastanede yatış sürelerinin ilk tanı alan kardeşlerden görece olarak kısa olduğu, kardeşler arası klinik seyrin farklı olabildiği saptandı.
- 36.** DIDMOAD Sendromlu olguların DM tanı yaşlarının $5,9\pm3,8$ (1-13) yıl olduğu, ilk tanı alan kardeşlerin $5,5\pm3,1$ (1-8) yıl, ikinci tanı alan kardeşlerin $6,3\pm4,9$ (2-13 yaş) yıl olduğu saptandı. Olgu sayısı az olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamasa da; görece olarak ikinci tanı alan kardeşlerin tanı yaşlarının daha büyük olduğu gözlemlendi. Olguların doğum mevsimleri, tanı mevsimleri, başvuru yakınmaları arasında fark olmadığı saptandı.
- 37.** DIDMOAD Sendromlu olguların DM tanısı almadan önceki yakınma süresi 45 ± 67 (0-180) gün, ilk tanı alan kardeşlerin $97,5\pm116,6$ (15-180) gün, ikinci tanı alan kardeşlerin ise $18,8\pm14,4$ (0-30) gün idi, ikinci tanı alan kardeşlerin yakınma sürelerinin ilk tanı alanlara göre görece olarak daha kısa olduğu saptandı.
- 38.** DIDMOAD Sendromlu olguların; ikisinde (%25) prematür doğum öyküsü olduğu, olguların hepsinin ailesinde diyabet öyküsü olduğu, anne ve baba arasında akrabalığın iki ailede olduğu, tanıda VA-boy-VKİ SDS değerlerinin normal olduğu saptandı.
- 39.** DIDMOAD Sendromlu olguların tanıda hiperglisemi ile birlikte yüksek HBA1c değerleri olmasına rağmen, C peptid rezervlerinin yeterli olduğu saptandı.

- 40.** DIDMOAD Sendromlu olgularda birinci tanı alan kardeşin ortalama $5,4\pm3$ (1,25-8) yaşında diyabetes mellitus, ortalama $12,3\pm3,8$ (7,6-17) yaşında DI, ortalama 12 ± 4 (7,3-17) yaşında optik atrofi tanısı aldığı; ikinci tanı alan kardeşlerin ortalama $6,3\pm4,8$ (2,5-13) yaşında DM, ortalama $11,5\pm3,5$ (9-14) yaşında DI, ortalama $12,6\pm2,5$ (10-15) yaşında optik atrofi tanısı saptandı.
- 41.** DIDMOAD Sendromlu olguların tek tek incelenmesi sonrası ise; ailede bir birey DIDMOAD Sendromu tanısı aldı ise, kardeşlerin de bu sendrom açısından taranmasının gerekli olacağı kanaatine ulaşıldı.
- 42.** Neonatal diyabetli kardeş olguların; tanı yaşlarının $0,73\pm0,9$ (0-2) olduğu, özgeçmiş özelliklerinin anlamlı bir fark göstermediği, olguların tamamının hiperglisemi ile tanı aldığı, neonatal diyabetin başka sendromların parçası olabileceği (DEND Sendromu gibi), tanıda glukoz değeri çok yüksek, C peptid rezervi çok düşük olmasına rağmen belirgin DKA gelişmediği saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. Edition 20 / ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 2760-2790.
2. Sperling MA. Pediatric Endocrinology, Second Edition. Bl: 12. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2002: 323-53.
3. Lifshitz F. Pediatric Endocrinology, Fifth Edition. New York: Informa Healthcare. 2006:57-124.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2005; 28 Suppl 1:37-42.
5. Craig ME, Jones TW, Silink M, Pink YJ. Diabetes care, glycemic control, and complications in children with type 1 diabetes from Asia and the Western Pacific Region. J Diabetes Complications 2007 Sep;21(5):280-7.
6. Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the child and adolescent. In Pediatric Endocrinology. 4th ed. Lifshitz F. Ed. New York, Marcel Dekker, 2004;(25-27) 611-651.
7. Rosenbloom AL. Diabetes in the child and adolescent: Diagnosis and Classification. In: Lifshitz F., editor. Pediatric Endocrinology. 5 ed. New York, USA: Informa Healthcare; 2007. p 57-62.
8. Chaing J, Kirkman S, Laffel L, et al: Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association, Diabetes Care 2014;37:2034-2054.
9. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, Spillar RP. Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. N Eng J Med 1987;316:285-91.
10. Banerji MA. Impaired beta-cell and alpha-cell function in African-American children with type 2 diabetes mellitus--"Flatbush diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15 Suppl 1:493-501.
11. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. Diabetes Care 2000;23:381-9.
12. Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. In: Sperling MA, editor. 2 ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Science ; 2002. p. 374-421.

13. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331:1428-36.
14. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 4–17.
15. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009; 41: 703–707.
16. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1134–1148.
17. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4037–4043.
18. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* 2013; 62: 2135–2140.
19. Redondo MJ, Rewers M, Yu L, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 1999; 318:698-702.
20. Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell* 1996; 85:291-7.
21. Winter WE. Diabetes Autoimmunity. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5 edn. New York, USA: Informa Healthcare; 2007. p. 83-99.
22. Erlich H, Valdes AM, Noble J et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57: 1084–1092.
23. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371:130-6.
24. Barratt BJ, Payne F, Lowe CE, et al. Remapping the insulin gene/IDDM2 locus in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1884-9.

25. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004; 36:337-8.
26. Kavvoura FK, Ioannidis JP. CTLA-4 Gene Polymorphisms and susceptibility to Type 1 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2005; 162:3-16.
27. Le Bras S, Geha RS. IPEX and the role of FOXP3 in the development and function of human Tregs. *J Clin Invest* 2006;116:1473-5.
28. Çetinkaya S. Çocukluk Çağında Diyabet. In:Cinaz P.,editor. Güncel Çocuk Sağlığı, Pediatrik endokrinoloji. 1 edn. Ankara: RNA Yayıncılık Ltd. Şti.; 2008. p 208-38.
29. Saka HN. Diabetes Mellitus. In:Günöz H., editor. Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p. 415-55.
30. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res* 2014; 164: 110–121.
31. Haller MJ. Type 1 Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5 edn. New York, USA: Informa Healthcare; 2007. p. 63-81.
32. Howson JM, Stevens H, Smyth DJ et al. Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes* 2011; 60: 2635–2644.
33. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes* 1998; 47:566-9.
34. Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, et al. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia* 1993; 36:402-8.
35. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45:926-33.

36. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364: 1699–1700.
37. Hermann R, Knip M, Veijola R et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes—indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 2003; 46: 420–425.
38. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22:1698-702.
39. Stene LC, Magnus P, Lie RT, et al. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001; 322:889-92.
40. Bircan I, Çocuk ve Adolesan Diyabeti. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2008.
41. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 2005; 48: 829–837.
42. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290:1721-8.
43. Hougland B, Ryckenberg K, Selinus O, Dahlquist G. Evidence of relationship between childhood-onset type 1 diabetes and low groundwater concentration of zinc. *Diabetes care*. 1996. p. 873-5.
44. Abacı A. Tip 1 Diabet. *Güncel Pediatri* 2007;5: 1-10.
45. McIntosh ED, Menser MA. A fifty-year follow-up of congenital rubella. *Lancet* 1992; 340: 414–415.
46. Takasu N, Ikema T, Komiya I, Mimura G. Forty-year observation of 280 Japanese patients with congenital rubella syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 2331–2332.
47. Hyoty H, Taylor KW. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1353-61.
48. Yeung G, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus – a systematic review of molecular studies. *Br Med J* 2011; 342: d35.

49. Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia* 1997; 40:53-61.
50. Hyoty H, Hiltunen M, Knip M, et al. A prospective study of the role of Coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995;44:652-7.
51. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1398-404.
52. Cardwell CR, Stene LC, Ludvigsson J et al. Breastfeeding and childhood-onset type 1 diabetes: a pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. *Diabetes Care* 2012; 35: 2215–2225.
53. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290: 1713–1720.
54. Norris JM, Yin X, Lamb MM et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA* 2007; 298: 1420–1428.
55. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Contribution of VDR polymorphisms to type 1 diabetes susceptibility: systematic review of case-control studies and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 143C: 240–249.
56. Raab J, Giannopoulou EZ, Schneider S et al. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression. *Diabetologia* 2014; 57: 902–908.
57. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42:51-4.
58. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
59. Bingley PJ, Colman P, Eisenbarth GS, et al. Standardization of IVGTT to predict IDDM. *Diabetes Care* 1992;15:1313-6.

60. Conget I, Fernandez-Alvarez J, Ferrer J, et al. Human pancreatic islet function at the onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:358-60.
61. George M, Ayuso E, Casellas A, et al. Beta cell expression of IGF-I leads to recovery from type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109:153-63.
62. International Diabetes F. IDF Diabetes Atlas. 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F, 2013.
63. Zeitler P, Fu J, Tandon N et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 26–46.
64. Diamond Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857–866.
65. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013; 310: 427–428.
66. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Mollsten A, Dahlquist G, Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes* 2011; 60: 577–581.
67. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM et al. The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetologia* 2014; 57: 1375–1381.
68. Newhook LA, Penney S, Fiander J, Dowden J. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0-14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climbs to over 45/100,000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes* 2012; 5: 628.
69. Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Horm Res Paediatr* 2011; 76 (Suppl. 1): 57–64.
70. Ilonen J, Reijonen H, Green A et al. Geographical differences within finland in the frequency of HLADQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 225–230.
71. Kukko M, Virtanen SM, Toivonen A et al. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabetes Care* 2004; 27: 676–681.

72. Tajima N, Morimoto A. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 10 (Suppl. 1): 44–50.
73. Zhao Z, Sun C, Wang C et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-2011. *Acta Diabetol* 2014;51(6):947-53.
74. Lin WH, Wang MC, Wang WM et al. Incidence of and mortality from type I diabetes in Taiwan from 1999 through 2010: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e86172.
75. Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Mugishima H. Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 473–476.
76. Urakami T, Yoshida A, Suzuki J et al. Differences in prevalence of antibodies to GAD and IA-2 and their titers at diagnosis in children with slowly and rapidly progressive forms of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 89–93.
77. Imkampe AK, Gulliford MC. Trends in type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med* 2011; 28: 811–814.
78. Skordis N, Efstathiou E, Kyriakides TC et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Cyprus: rising incidence at the dawn of the 21st century. *Hormones (Athens)* 2012; 11: 86–93.
79. Laron Z, Lewy H, Wilderman I et al. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 381–384.
80. Kahn HS, Morgan TM, Case LD et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2010–2015.
81. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B et al. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004; 47: 614–621.

82. Wandell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9: 342–349.
83. Scott C, Smith J, Cradock M, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997;100:84-91.
84. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. 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: 2027–2033.
85. Sipetic S, Maksimovic J, Vlajinac H et al. Rising incidence of type 1 diabetes in Belgrade children aged 0-14 years in the period from 1982 to 2005. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 307–312.
86. Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary – the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 21–25.
87. Furlanos S, Varney MD, Tait BD et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1546–1549.
88. Parkkola A, Harkonen T, Ryhanen SJ, Ilonen J, Knip M. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care* 2012; 36: 348–354.
89. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulindependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988; 31: 747–750.
90. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 563–569.
91. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care* 2005; 28: 296–300.

92. Gillespie KM, Aitken RJ, Wilson I, Williams AJ, Bingley PJ. Early onset of diabetes in the proband is the major determinant of risk in HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 siblings. *Diabetes* 2014; 63: 1041–1047.
93. Gillespie KM, Gale EA, Bingley PJ. High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 210–214.
94. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984; 311: 149–152.
95. Harjutsalo V, Lammi N, Karvonen M, Groop PH. Age at onset of type 1 diabetes in parents and recurrence risk in offspring. *Diabetes* 2010; 59: 210–4.
96. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler A-G, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 18–25.
97. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1553-78.
98. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 2011; 34: 2347-52.
99. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, et al. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* 2006;148:366-71.
100. Sonmez B, Bozkurt B, Atmaca A, et al. Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea* 2005; 24:531-7.
101. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005;6:75-8.
102. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Pediatr* 1994;125:177-88.
103. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, Maahs DM. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 102–14.

104. McCowen MC. Classification and Chemical Pathology. In: Caballero B, editor. Encyclopedia of Human Nutrition. 2nd ed. Oxford, UK: Elsevier; 2005. p. 543-51.
105. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
106. Davis EA, Keating B, Byrne GC, et al. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998; 78: 111-5.
107. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186-212.
108. Jane L. Chiang, M. Sue Kirkman, Lori M.B. Laffel and Anne L. Peters. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014 Jun; dc14-1140.
109. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804-12.
110. Pettit DB, Klingensmith GJ, Bell RA, Andrews JS, Dabelea D, Imperatore G, et al. Glycemic control in youth with diabetes: the SEARCH for diabetes in Youth study. *J Pediatr* 2009 Nov; 155(5): 668-72.
111. Bi Y, Zhu D, Cheng J, Zhu Y, Xu N, Cui S, et al. The status of glycemic control: A cross-sectional study of outpatients with type 2 diabetes mellitus across primary, secondary, tertiary hospitals in the Jiangsu province of China. *Clin Ther* 2010 May; 32(5): 973-83.
112. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, et al. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 2001 Aug; 24(8): 1342-7.

113. Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, Gendrault B, Carel JC, Couvaras O, et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care* 1998 Jul;21(7):1146-53.
114. Factors influencing glycemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland: a population based study (DIABAUD2). *Diabetes Care* 2001 Feb;24(2):239-44.
115. Frey MA, Templin T, Ellis D, Gutai J, Podolski CI. Predicting metabolic control in the first 5 yr after diagnosis for youths with type 1 diabetes: the role of ethnicity and family structure. *Pediatr Diabetes* 2007 Aug;8(4):220-7.
116. Delamater AM, Shaw KH, Applegate EB, Pratt IA, Eidson M, Lancelotta GX, et al. Risk for metabolic control problems in minority youth with diabetes. *Diabetes Care* 1999 May;22(5):700-5.
117. Çakır S. Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Glisemik Kontrolü Etkileyen Faktörler-Özgün Araştırma. *Güncel Pediatri* 2010 Feb 18;8:7-19.
118. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 115–34.
119. Escobar O, Drash A, Becker JB. Management of the child with Type 1 Diabetes. In Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5 ed. New York, USA:Informa Healthcare; 2007. p. 101-24.
120. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, cross over trial in subjects with type1diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 769–75.
121. Home PD, Lindholm A, Riis A, European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000; 17: 762–70.
122. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004; 62: 265–71.

123. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. 2 ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Science; 2002. p.374-421.
124. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:1320-4.
125. Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AK, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care* 2011; 34: 2368–73.
126. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004; 145: 380–4.
127. Bolli GB, Kerr D, Thomas R et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal oncedaily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes:a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1170–6.
128. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003;26:799-804.
129. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008; 51: 1594–1601.
130. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabetin Uzun Dönem İzlemi. *Güncel Pediatri* 2008;8:111-8.
131. Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004;114:1601-5.

132. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, et al. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1277-81.
133. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
134. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986;315:215-9. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986;315:215-9.
135. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M et al. Twoyear prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15: 246–251.
136. Akirav E, Kushner JA, Herold KC. Beta-cell mass and type 1 diabetes: going, going, gone? *Diabetes* 2008; 57: 2883–2888.
137. Böber E, Dundar B, Büyükgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 435–441.
138. Mortensen HB, Hougaard P, Swift P et al. New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1384–1390.
139. Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 197–201.
140. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27:1554-8.

141. Smart CE, Annan F, Bruno LPC, Higgins LA, Acerini CL. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 135–153.
142. Craig ME, Twigg SM, Donaghue K, Cheung NW et al, for the Australian Type 1 Diabetes Guidelines Expert Advisory Group. National Evidence-Based Clinical Care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults. Canberra: Australian Government, Department of Health and Aging, 2011.
143. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jørgensen K. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia* 2008; 51: 554–61.
144. Øverby N, Flaaten V, Veierød M et al. Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia* 2007; 50: 307–16.
145. Sandoval DA, Guy DLA, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of low and moderate exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1798-806.
146. Cody D. Infant and toddler diabetes. *Arch Dis Child* 2007 Aug;92(8):716-9.
147. Bilginturan N, Şimşek E. Tip 1 diyabetin uzun süreli tedavi ve takibi esnasında görülen problemler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18:69-75.
148. Kara C. Çocuklarda Diyabet Ketoasidozu. In: Cinaz P.,editor. *Güncel Çocuk Sağlığı, Pediatrik Endokrinoloji*. 1 edn. Ankara:RNA Yayıncılık Ltd. Şti.; 2008. p. 208-38.
149. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, Lee WWR, Mungai LNW, Rosenbloom AL, Sperling MA, Hanas R. A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 154–79.
150. Sassa M, Yamada Y, Hosokawa M, Fukuda K, Fujimoto S, Toyoda K, et al. Glycemic instability in type 1 diabetic patients: Possible role of ketosis or ketoacidosis at onset of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 Aug;81(2):190-5.

151. Saudek CD. Dietary Management. In: Caballero B, editor. Encyclopedia of Human Nutrition. 2 edn. Oxford, UK: Elsevier; 2005. p.551-65.
152. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
153. Urban AD, Grey M. Type 1 diabetes. Nurs Clin North Am 2006; 41: 513-30.
154. Norris A, Wolfsdorf J. Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. USA: Blackwell Publishing; 2005.p.436-73.
155. Massin P, Erginay A, Mercat-Caudal I, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type-1 diabetes attending summer camps in France. Diabetes Metab 2007; 33: 284-9.
156. Kernell A, Dedorsson I, Johansson B, Wickstrom CP, Ludvigsson J, Tuvemo T, Neiderud J, Sjostrom K, Malmgren K, Kanulf P, Mellvig L, Gjotterberg M, Sule J, Persson LA, Larsson LI, Aman J, Dahlquist G. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. A population-based multicentre study. Diabetologia 1997; 40: 307-10.
157. Poulaki V, Miller JW. Diabetic Retinopathy. In: Mantzoros C (eds). Obesity and Diabetes. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc; 2006.p. 291-318.
158. Hietala K et al. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 1315-19.
159. Maguire A et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. Diabetes Care 2005; 28: 509–13.
160. Soffer B et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. Am J Hypertens 2003; 16: 795–800.
161. Maguire A et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents: response to Stefansson. Diabetes Care 2006; 29: 178–9.
162. Anonymous. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. Ophthalmology 1978; 85: 82–106.

163. Harvey JN, Allagoo B. The long-term renal and retinal outcome of childhood-onset Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:26-31.
164. Danne T, Kordonouri O, Enders I, et al. Factors modifying the effect of hyperglycemia on the development of retinopathy in adolescents with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Horm Res* 1998; 50 Suppl 1:28-32.
165. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, Salem M, Raza J, Hofman PL, Craig ME. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 257–69.
166. Lin DY et al. The sensitivity and specificity of single- field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 204–13.
167. Mogensen CE et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080–4.
168. Twyman S, Rowe D, Mansell P, Schapira D, Betts P, Leatherdale B. Longitudinal study of urinary albumin excretion in young diabetic patients-- Wessex Diabetic Nephropathy Project. *Diabet Med* 2001; 18: 402-8.
169. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1735-53.
170. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285-93.
171. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2842-9.
172. Schultz CJ et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 495–502.

173. Tesfaye S et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–93.
174. Breiner A et al. Does the prevailing hypothesis that small-fiber dysfunction precedes large-fiber dysfunction apply to type 1 diabetic patients? *Diabetes Care* 2014; 37: 1418–24.
175. Maser RE et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895–1901.
176. Tang M et al. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 239–48.
177. Karavanaki K, Baum JD. Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:411-22.
178. Hyllienmark L, Brismar T, Ludvigsson J. Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1995; 38:685-92.
179. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109(14):1750-5.
180. Stamler J et al. Diabetes, other risk factors, and 12- yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–4.
181. Larsen J et al. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2637–41.
182. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002;98:33-9.
183. Chiarelli F, Pomilio M, Mohn A, et al. Homocysteine levels during fasting and after methionine loading in adolescents with diabetic retinopathy and nephropathy. *J Pediatr* 2000;137:386-92.

184. Maahs DM, Maniatis AK, Nadeau K, et al. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005;147:544-6.
185. Maahs DM, Wadwa RP, McFann K, et al. Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007;150:146-50.
186. Grey M, Cameron ME, Lipman TH, Thurber FW. Psychosocial status of children with diabetes in the first 2 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1995;18:1330-6.
187. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002;287:2511-8.
188. Cucchiara S, Franzese A, Salvia G, et al. Gastric emptying delay and gastric electrical derangement in IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:438-43.
189. Verrotti A, Chiarelli F, Amerio P, Morgese G. Necrobiosis lipoidica diabetorum in children and adolescents: a clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatr Dermatol* 1995; 12:220-3.
190. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS, Foster MB. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med* 2000;45:1-5.
191. Yuksel H, Darcan S, Kabasakal C, et al. Effect of enalapril on proteinuria, phosphaturia, and calciuria in insulin-dependent diabetes. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:648-50.
192. Lipton R, Good G, Mikhailov T, et al. Ethnic differences in mortality from insulin-dependent diabetes mellitus among people less than 25 years of age. *Pediatrics* 1999;103:952-6.
193. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Menon PSN, Aanstoot HJ, Craig ME. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 270–278.
194. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, Chi DV, Craig ME. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 47–64.

195. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011; 34: 1878–84.
196. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturityonset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975; 24: 44–53.
197. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 200–13.
198. Giuffrida FMA, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:318-26.
199. Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:171-85.
200. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia* 2002; 45: 798–804.
201. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1):81–90.
202. Cinaz P ve ark., Çocuk Endokrinolojisi, Nobel Tıp Kitabevi,14.basım, Bölüm 15: 461-68.
203. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes* 2006; 55: 1895–98.
204. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 111–16.
205. Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 322–25.
206. Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP. Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediate DEND syndrome: extending the age of KCNJ11 mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 203–7.

207. Fletchner I, Vaxillaire M, Cave H, Scharfmann R, Froguel P, Polak M. Neonatal hyperglycemia and abnormal development of the pancreas. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;22(1):17-40.
208. Gicquel C, Le Bouc Y. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl. 3): 28–33.
209. Ellard S, Bellane-Chantelot C, Hattersley A. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51: 546-53.
210. Vaxillaire M, Froguel P. Genetic basis of maturity onset diabetes of the young. *Endocrinology& Metabolism Clinics of North America* 2006;35:372-84.
211. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L et al. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1210–16.
212. Feigerlova E, Pruhova S, Dittertova L et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 446–52.
213. Prisco F, Iafusco D, Franzese A, Sulli N, Barbetti F. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of “neonatal diabetes”? *Diabetologia* 2000; 43: 1331–2.
214. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One* 2013; 8: e65326.
215. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45: 427-35.
216. Stride A, Shields B, Gill-Carey O et al. Crosssectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 2014; 57: 54–6.
217. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48: 878–85.

218. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: 467–73.
219. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med* 2010; 27: 157–61.
220. Pihoker C, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4055–62.
221. Stride A, Ellard S, Clark P et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care* 2005; 28: 1751–56.
222. Hamilton AJ, Bingham C, McDonald TJ et al. The HNF4A R76W mutation causes atypical dominant Fanconi syndrome in addition to a beta cell phenotype. *J Med Genet* 2014; 51: 165–9.
223. Pearson ER, Boj SF, Steele AM et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007; 4: e118.
224. Flanagan SE, Kapoor RR, Mali G et al. Diazoxideresponsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 987-92.
225. Kapoor RR, Locke J, Colclough K et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes* 2008; 57: 1659–63.
226. Byrne MM, Sturis J, Menzel S et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. *Diabetes* 1996; 45: 1503–10.
227. Malecki MT, Mlynarski W. Monogenic diabetes: implication for therapy of rare types of diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:607-16.
228. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1993; 16: 1254–61.

229. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med* 2009; 26: 437–41.
230. Winter WE. Molecular and biochemical analysis of the MODY syndromes. *Pediatric Diabetes* 2000;1:88-117.
231. Bingham C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2703–8.
232. Ulinski T, Lescure S, Beaufils S et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 497–503.
233. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006; 43: 84–90.
234. Domenech E, Gomez-Zaera M, Nunes V. Wolfram/DIDMOAD syndrome, a heterogenic and molecularly complex neurodegenerative disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3: 249–57.
235. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1458–63.
236. Marshall SL, Edidin D, Sharma V, Ogle G, Arena VC, Orchard T. Current clinical status, glucose control, and complication rates of children and youth with type 1 diabetes in Rwanda. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 217–26.
237. de Heredia ML, Cleries R, Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med* 2013; 15: 497–506.
238. Zmyslowska A, Borowiec M, Fichna P et al. Delayed recognition of Wolfram syndrome frequently misdiagnosed as type 1 diabetes with early chronic complications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 35–8.
239. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998; 20: 143–8.

240. Amr S, Heisey C, Zhang M et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 673–83.
241. Rosenbauer J, et al. Improved Metabolic Control in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes, *Diabetes Care*. 2012 Jan; 35(1): 80–6.
242. Neyzi O, Günozü H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:1-14.
243. Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, 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.
244. Lipton RB, 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.
245. Mrena S, Virtanen SM, Laippala P, Kulmala P, Hannila ML, Akerblom HK, et al, Models for predicting type 1 diabetes in siblings of affected children. *Diabetes Care*. 2006 Mar;29(3):662-7.
246. Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamäki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev*. 1997 Dec;13(4):275-291.
247. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med*. 2017 Mar;34(3):405-410.
248. Khan N, Couper JJ. Low-birth-weight infants show earlier onset of IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 653- 656.
249. Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z, Jasinskiene E, Samuelsson U. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Mar-Apr;20(2):150-7.

250. McKinney PA; EURODIAB Seasonality Of Birth Group. Europe and Diabetes. Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European regions. *Diabetologia*. 2001 Oct;44 Suppl 3:B67-74.
251. Bideci A, Demirel F, Çamurdan O, Cinaz P. Tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvuru bulgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006;49:112-116.
252. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. Wolfsdorf JI ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *ARC Dis Child*. 2004; 89: 188-194.
253. Taşkın E, Yılmaz E, Kılıç M, Ertuğrul S. İnsülin bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007; 21(2):75-79.
254. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. Europe and Diabetes. *Diabetologia*. 2001 Oct;44 Suppl 3:B75-80.
255. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children- frequency and clinical presentation. *Pediatric Diabetes*. 2003; 4: 77-81.
256. Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of developing country. *Pediatric Clinical Care Medicine*. 2004; 5: 427-433.
257. El Mouzan M, Al Salloum A, Al Herbish A, Qurachi M, Al Omar A. Consanguinity and major genetic disorders in Saudi children: a community-based cross-sectional study. *Annals of Saudi medicine*, 28(3), 169.
258. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 1994, 36(3):191-195.
259. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. *Pediatrics*. 1999 May;103(5 Pt 1):948-51.
260. Eisenbarth GS. Type 1 DM: A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1360-1368.

261. Semiz S, Candemir M, Karakuş T. Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocuklarda İlk Tanıdaki Tiroid Fonksiyon Anormallikleri: Kalıcı mı? Geçici mi?. *J Curr Pediatr* 2008; 5-9.
262. Simsek DG, Ayca Z, Özen S, Cetinkaya S, Kara C, Abalı S, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(1):20-6.
263. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FH. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: Diagnostic and treatment dilemmas. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010 : 161285.
264. Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: Worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38 : 226-45.
265. Singh P, Seth A, Kumar P, Sajjan S. Coexistence of celiac disease & type 1 diabetes mellitus in children. *Indian J Med Res*. 2017 Jan;145(1):28-32.
266. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008 Jun;93(6):512-7.
267. Thorsen SU, Mortensen HB et al. No difference in vitamin D levels between children newly diagnosed with type 1 diabetes and their healthy siblings: a 13-year nationwide Danish study. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):e157-8.
268. Şahin OA. et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: a meta-analysis. *Endocr Connect*. 2017 Apr;6(3):159-171.
269. Shimada A., et al. Evidence for association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and type 1 diabetes in Japanese. *J Autoimmun*. 2008 Jun;30(4):207-11.
270. Hoey H. Psychosocial factors are associated with metabolic control in adolescents: research from Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009 Dec; 10 Suppl 13:9-14.
271. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A,

- HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4055–62.
272. PA Mc Kinney, on behalf of the EURODIAB Seasonality of Birth Group. Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European regions. Diabetologia 2001-44-Suppl 3: B67-B74.
273. Semiz S, Candemir M, Karakuş T. Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocuklarda İlk Tanıdaki Tiroid Fonksiyon Anormallikleri: Kalıcı mı? Geçici mi?. J Curr Pediatr 2008; 5-9.
274. Cinaz P ve ark., Çocuk Endokrinolojisi, Nobel Tıp Kitabevi, 2014:Bölüm15.4:461-64.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: İrem TURGAY YAMUR

Doğum yeri ve tarihi: Ankara 1989

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: iremtrgy@gmail.com

Yabancı Dili: İngilizce, Fransızca

II- Eğitim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi, 2006

Ankara Özel Tevfik Fikret Okulları, 2003

III- Unvanları: Pediatri Asistanı

IV- Mesleki Deneyimi

Dr Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
(2013-)

Tokat Reşadiye Devlet Hastanesi (Kasım –Aralık 2012)