



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**TİP 1 DİABETES MELLİTUS İLE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİ: EGE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK
HASTANESİNDE BİR OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI**

Yüksek Lisans Tezi

İpek ÇİÇEKLİ

Halk Sağlığı Anabilim Dalı

İZMİR

(2020)

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**TİP 1 DİABETES MELLİTUS İLE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİ: EGE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK
HASTANESİNDE BİR OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI**

Yüksek Lisans Tezi

İpek ÇİÇEKLİ

Danışman

Prof. Dr. Raika DURUSOY

Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Halk Sağlığı Tezli Yüksek Lisans Programı

İZMİR

(2020)

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

Adı Soyadı: İpek ÇİÇEKLİ

İmza:

Başkan (Danışman): Prof. Dr. Raika DURUSOY

Üye : Prof. Dr. Meltem ÇİÇEKLİOĞLU

Üye : Prof. Dr. Tü rkan GÜ NAY

Yüksek Lisans Tezinin kabul edildiği tarih: 14.09.2020

ÖNSÖZ

Değerli okuyucu,

Yapmış olduğumuz bu çalışmanın tohumları 2018’de Nature dergisinde yayımlanan bir makaleye dayanıyor. Tez çalışmam ilk olarak anne sütünün koruyucu mekanizmasına ufak da olsa bir ışık tutabilmek amacıyla, fonksiyonel yapıların kullanılacağı bir müdahale çalışması olarak planlanmıştı. Fakat üniversite olanaklarının yetersizliği ve ardışık iki kez başvurduğumuz proje programında desteklenmemesi sebebiyle iki yıl üzerinde çalıştığımız projemizi olgu-kontrol çalışmasına dönüştürdük ve şimdi bu noktaya gelmiş bulunuyoruz.

Burada sağlık ve yaşam kalitesi üzerinde ciddi sonuçları olan Tip 1 Diabetes Mellitus’un, başta anne sütü alım süresi olmak üzere değiştirilebilir bazı çevresel risk faktörlerinin etkilerini araştırdık. Anne sütünün diğer olası karıştırıcı faktörlerden bağımsız etkisini ortaya koyabilmek adına veri toplama yöntemlerimiz ve araştırma olanaklarımızla sınırlı olarak birçok risk faktörünü inceledik ve değerlendirmelerimizi sizlere sunuyoruz.

Çalışmamızda siz değerli okuyucularımız için yararlı olabilecek bazı sonuçlara ulaştığımızı düşünüyoruz. Gelecekte, ilgili alanlarda yapılacak çalışmalarda bu çalışmanın kaynak olarak yararlanılabileceğini umuyoruz.

İlham vermesi dileğiyle...

İzmir/2020

İpek ÇİÇEKLİ

ÖZET

TİP 1 DİABETES MELLİTUS İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ: EGE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HASTANESİNDE BİR OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI

Giriş ve amaç: Tip 1 Diabetes Mellitus(DM) genellikle çocukluk çağında, pankreasın beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle harap olması sonucu ortaya çıkan insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır.

Diyabet epidemiyolojisini etkileyen genetik risk faktörlerinin yanı sıra diyet antijenleri dahil olmak üzere bir dizi çevresel faktör olduğu ileri sürülmüştür. Yaşamın ilk yılında beslenme modifikasyonunun hastalığı önleme aracı olarak tanımlanması, popülasyon düzeyinde kontrol programı uygulanabilmesine olanak sağlayabilir. Yaşam boyu devam eden Tip 1 DM'nin gelişimini önlemek hatta geciktirmek bile sağlık üzerinde önemli bir etkiye sahip olacaktır.

Bu çalışmanın amacı, Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesine başvuran çocuklarda Tip 1 DM ile ilişkili olabilecek yaşamın ilk yılında beslenme başta olmak üzere önlenabilir çevresel risk faktörlerini araştırmaktır.

Yöntem: Araştırma olgu kontrol çalışmasıdır ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinde yürütülmüştür. Çalışmaya toplam 248 gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmada Tip 1 DM'li çocuklar 122, sağlıklı kontroller 126 gönüllüden oluşmaktadır. Tip 1 DM'li çocuklara Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan; kontrol grubuna aynı hastanede genel pediatri polikliniğine gelen ve DM tanısı almamış çocuklardan ulaşılmıştır.

Veriler SPSS istatistik programı ile analiz edilmiştir. Olgu ve kontrollerin tanımlayıcı değişkenleri Student t, Mann Whitney U ve ki-kare testleriyle karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizleri için normal dağılım uygunluğuna bakılarak Pearson veya Spearman testleri yapılmıştır. Lojistik regresyon analizi önce sadece

yaş ve cinsiyete göre ve daha sonra çoklu analizlerle düzeltilmiş olasılık oranları ve %95 güven aralıkları hesaplanarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırmada olgu grubuna 65 kız, 57 erkek; kontrol grubuna 54 kız ve 72 erkek çocuk dahil edilmiştir($p=0,101$). Yaş ortalamaları Tip 1 DM’li çocuklarda $10,4\pm3,3$ yıl, kontrol grubunda $7,4\pm2,5$ yıl olarak bulunmuştur($p<0,001$). Sadece anne sütü alma, “bebeğin sadece anne sütü aldığı dönem” olarak tanımlanmıştır ve çalışmada başlıca diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak sadece anne sütü alma süresinin her bir aylık artışının Tip 1 DM hastalık riskinde 0,78 kat azalma sağladığı sonucuna varılmıştır.

Tahıllara 6. ay ve öncesinde başlanması diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak Tip 1 DM riskini 3,42 kat arttırdığı saptanmıştır. Ebeveynlerin evde ve çocuğun yanında/yakınında içtiği günlük toplam sigara sayısındaki her bir birimlik artışın Tip 1 DM riskini 1,15 kat arttırdığı saptanmıştır.

Aile öyküsü, annenin gebelik özellikleri, annenin ve çocuğun takviye gıda kullanım durumu, ebeveynlerin eğitim düzeyi, doğum şekli, doğum sırası açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tamamlayıcı besinlere geçiş zamanı, inek sütü, yumurta, meyve ve sebzelere başlanma zamanı ortalamaları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sonuç ve öneriler: Yapılan çok değişkenli regresyon analizleri sonucunda Tip 1 DM’de belirlenen çevresel faktörlerden sadece anne sütü alma süresinin artışı koruyucu faktör olarak bulunmuştur. Tahılların 6. aydan erken diyeteye dahil edilmesi ve ebeveynlerin evde içtiği sigara sayısının artışı önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen popülasyonun tüm evreni temsil etmediği göz önüne alındığında doğum aralığı, doğum ağırlığı, doğum sonrası D vitamini desteği, doğum sonrası ilk yıl beslenme ve diğer stres faktörlerinin Tip 1 DM gelişimi ile ilişkisinde riskleri belirlemede geniş çaplı kohort çalışmaların yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: diyabet; risk faktörleri; emzirme; beslenme durumu

ABSTRACT

RISK FACTORS RELATED TO TYPE 1 DIABETES MELLITUS: A CASE-CONTROL STUDY AT EGE UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL

Introduction and aim: Type 1 Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by insulin insufficiency and hyperglycemia, which usually occurs in childhood as a result of the destruction of beta cells of the pancreas due to autoimmune or non-autoimmune reasons. The rapid increase in the incidence of the disease also increases its health and economic burden.

It has been suggested that there are a number of environmental factors, including dietary antigens, as well as genetic risk factors affecting diabetes epidemiology. Defining nutritional modification in the first year of life as a disease prevention tool may enable a control programme to be applied at the population level. Preventing or even delaying the development of Type 1 DM, which continues throughout life, would have a significant impact on health.

The aim of the this study is to investigate potential preventable environmental risk factors, especially nutrition in the first year of life, which may be associated with Type 1 DM among children at Ege University Children's Hospital.

Methods: The research is a case-control study and was carried out in Ege University Medical Faculty Children's Hospital. A total of 248 volunteers were included in the study. The case group was reached from patients diagnosed with Type 1 DM, who applied the Ege University Children's Hospital's Endocrine and Metabolic Diseases outpatient clinic; the control group consisted of non-diabetic children applying to the same hospital's general paediatrics outpatient clinic.

SPSS statistical program was used in the research. Descriptive variables of cases and controls were compared with Student's t, Mann Whitney U and chi-square tests. For correlation analysis, Pearson or Spearman tests were performed according to normality tests. Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated by

adjusting for age and gender by logistic regression analysis and final models including all significant risk factors found at this stage were analysed with multivariate logistic regression.

Findings: The case group consisted of 65 girls and 57 boys; 54 girls and 72 boys were included in the control group ($p=0.101$). The average age was found to be 10.4 ± 3.3 years for children with Type 1 DM and 7.4 ± 2.5 years for healthy controls ($p<0.001$). Exclusive breastfeeding meant that the infant received only breast milk and it was found that each monthly increase in exclusive breastfeeding period, independent of all other risk factors, provided a 0.78 fold decrease in the risk of Type 1 DM disease.

Introduction of cereals in the diet at 6th month or earlier was associated with an increased risk of 3.42 fold. Each unit increase in the total number of cigarettes that parents smoked at home had increased the risk of Type 1 DM by 1.15 times, independent of other risk factors. There was no significant difference between the family history, the pregnancy characteristics of the mother, the status of the mother and the child's supplement use, the education level of the parents, the type of birth, the order of birth. No significant difference was observed in the mean timing of introducing complementary foods, cow's milk, eggs, fruits and vegetables.

Conclusion and suggestions: As a result of the multivariate regression analysis, the increase in the duration of exclusive breastfeeding, which is one of the environmental factors determined in Type 1 DM, was found to be a protective factor. In addition, the introduction of cereals to the diet before the 6th month and the increase in the amount of cigarettes that parents smoked at home are important risk factor. The population included in our study does not represent the entire population, so large-scale cohort studies are needed to determine the risks associated with birth interval, birth weight, vitamin D supplementation, infant nutrition in the first year and other stress factors in the development of Type 1 DM.

Keywords: diabetes mellitus; risk factors; breast feeding; nutritional status

İÇİNDEKİLER

1. Giriş.....	2
1.1. Araştırmanın konusu	2
1.2. Araştırmanın önemi.....	4
1.3. Araştırmanın Amacı	5
1.4. Hipotezler	5
1.5. Sınırlılıklar ve karşılaşılan güçlükler	5
2. Genel Bilgiler	6
2.1. Tanım ve tarihçe	6
2.2. Epidemiyoloji ve küresel diyabet yükü.....	6
2.3. Semptomlar	7
2.4. Komplikasyonlar	7
2.4.1. Mikrovasküler komplikasyonlar	8
2.4.1.1. Diyabetik retinopati.....	8
2.4.1.2. Diyabetik nefropati.....	8
2.4.1.3. Diyabetik nöropati.....	9
2.4.2. Makrovasküler komplikasyonlar.....	9
2.5. Etiyolojik sınıflandırma.....	9
2.5.1. Tip 2 DM.....	9
2.5.2. Bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı.....	10
2.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	10
2.5.4. Tip 1 DM.....	11
2.5.4.1. İntestinal mikrobiyota	13
2.5.4.2. Beslenme faktörleri	14
2.5.4.2.1. Anne sütü.....	14
2.5.4.2.2. İnek Sütü.....	14

2.5.4.2.3. Gluten ve tahıllar	14
2.5.4.2.4. D vitamini.....	15
2.5.4.2.5. Doğum ağırlığı ve büyüme eğrisi.....	15
2.5.4.3. Beta hücre stresi	15
2.5.4.4. Enfeksiyonlar	16
3. Yöntem	17
3.1. Araştırmanın tipi.....	17
3.2. Araştırmanın uygulama yeri ve zamanı	17
3.3. Araştırmanın evreni.....	17
3.4. Araştırmanın örnekleme.....	17
3.4.1. Örnek büyüklüğü hesabı	17
3.4.2. Örnek seçimi	17
3.4.2.1. Araştırmada yer alan bireylerin dahil edilme ve dışlama kriterleri....	18
3.4.2.1.1. Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	18
3.4.2.1.2. Kontrollerin çalışmaya dahil edilme kriterleri	18
3.4.2.1.3. Araştırmada yer alan bireylerin çalışmadan dışlanma kriterleri .	18
3.5. Araştırmanın değişkenleri	19
3.5.1. Bağımlı Değişken	19
3.5.2. Bağımsız değişkenler.....	19
3.5.2.1. Olgu ve kontrol gruplarında sorgulanan değişkenler	19
3.5.2.2. Sadece olgu grubunda sorgulanan değişkenler	24
3.6. Veri toplama	25
3.7. İstatistiksel analiz	26
3.8. Etik kurul onayı ve araştırma yeri izin belgesi.....	27
4. Bulgular.....	28
4.1. Olgu ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri, sorgulanan değişkenler ve iki grupta tek değişkenli karşılaştırmalar	28

4.1.1. Olgu ve kontrol gruplarında çocukların özellikleri ve karşılaştırılması ...	28
4.1.2. Beslenme özellikleri	32
4.1.3. Çocukların hastalık/ko-morbid hastalık öyküsü	36
4.1.4. Doğum sonrası takviye gıda kullanımı	37
4.1.3. Olgu ve kontrol gruplarında aile özellikleri ve karşılaştırılması	37
4.1.4. Annelerin maternal özellikleri	39
4.1.5. Maternal takviye gıda kullanımı	41
4.1.6. Pre-natal ve post-natal sigara maruz kalımı.....	41
4.1.7. Aile DM öyküsü.....	43
4.2. Sadece olgu grubunda sorgulanan değişkenler.....	45
4.3. Tanı anında çocuğun yaşı ile korelasyon analizi	46
4.4. Tip 1 DM riskiyle ilişkili çok değişkenli analizler	47
6. Tartışma.....	53
6.1. Çocukların bazı özellikleri	53
6.2. Anne sütü.....	54
6.3. Formül mama kullanımı ve Tip 1 DM'nin gelişimini etkileyebilecek ve bazı besinlere başlanma zamanı	57
6.4. Enfeksiyon ve diyare öyküsü	60
6.5. Maternal özellikler	61
6.6. D vitamini ve probiyotik takviye gıda.....	62
6.7. Aile özellikleri.....	63
6.8. Aile öyküsü	64
6.9. Sigara.....	65
6.10.Psikolojik stres	66
7. Sonuç ve öneriler.....	68
Kaynaklar	70
Ekler	78

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. DM Tanı kriterleri.....	8
Tablo 2. GDM Tanı kriterleri.....	11
Tablo 3. Tip 1 DM evreleri	12
Tablo 4. Adacık otoimmünitesini etkileyen tetikleyici, koruyucu ve gelişimini hızlandıran çevresel faktörler	13
Tablo 5. Yaşamın ilk yılında beta hücresi otoimmünitesi ve Tip 1 DM riskini artıran veya azaltan beslenme ile ilgili maruz kalımların olası mekanizmaları	16
Tablo 6. Gönüllülerin gruplara göre dağılımı	28
Tablo 7. Gruplara göre cinsiyet, yaş dağılımı	29
Tablo 8. Çocuk özelliklerinin gruplara göre dağılımı.....	30
Tablo 9. Gruplara göre ağırlık, boy ve BKİ persentil değerleri ortalamaları.....	31
Tablo 10. Gruplara göre persentil değeri sınıflaması.....	31
Tablo 11. Hastalık/ko-morbid hastalık durumu	32
Tablo 12. Çocuklarda Tip 1 DM'nin ortaya çıkmasını etkileyebilecek bazı besinlere başlama zamana göre dağılımı	33
Tablo 13. Çocukların hastalığın ortaya çıkmasını etkileyebilecek bazı besinlere başlama zamanı ortalamaları.....	34
Tablo 14. Çocukların anne sütü alımı ve tamamlayıcı besine geçiş zamanına göre dağılımı	35
Tablo 15. Formül mama kullanımı.....	36
Tablo 16. Çocuğun enfeksiyon ve diyare öyküsü	36
Tablo 17. Çocuğun doğum sonrası ilk yıl D vitamini ve probiyotik takviye durumları	37
Tablo 18. Ebeveynlerin eğitim düzeyleri	38
Tablo 19. Çocukların ebeveynleri ile birlikte yaşama durumu	38
Tablo 20. Olgu ve kontrol gruplarında çocukların annelerinin maternal özellikleri..	40
Tablo 21. Annelerin gebelik döneminde takviye edici gıda kullanım durumu ve süresi	41

Tablo 22. Annelerin gebelik ve emzirme döneminde sigara içme durumu ve miktarı	42
Tablo 23. Evde sigara içilme durumu ve ebeveynlerin içtiği sigara sayısı	43
Tablo 24. Aile DM öyküsü	44
Tablo 25. Olgu grubundaki çocukların tanı anındaki yaş, persentil ve HbA1c ortalamaları	45
Tablo 26. Olgu grubundaki çocukların tanı öncesi zamana kadar sigara maruz kalımı	46
Tablo 27. Tanı anında çocuğun yaşı ile korelasyon analizi	46
Tablo 28. Risk faktörlerinin tek başına yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş lojistik regresyon analizi	47
Tablo 29. Risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon analizi model 1.....	49
Tablo 30. Risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon analizi model 2.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Araştırma akış şeması	19
--------------------------------------	----



KISALTMA LİSTESİ

ABIS: Güneydoğu İsveç'teki tüm bebeklerle yapılan çalışma (All Babies in Southeast Sweden)

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

APG: açlık plazma glikozu

BAG: Bozulmuş açlık glikozu

BGT: Bozulmuş glikoz toleransı

BKİ: Beden kitle indeksi

dL: Desilitre

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESPGHAN: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği

FMF: Ailevi Akdeniz ateşi

g: Gram

GA: Güven aralıkları

GADA: Glutamik asit dekarboksilaz antikorları

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

HbA1c: Hemoglobin A1c (glikozillenmiş hemoglobin)

IA-2A: Protein tirozin fosfatazla ilgili adacık antijeni-2 antikorları

IAA: İnsülin otoantikorları

IADPSG: Diyabet ve gebelik çalışma grubu

ICA: Adacık hücresi antikorları

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

mg: Miligram

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

OR: Olasılıklar oranı (odds ratio)

ORF: Olgu Rapor Formu

SD: Standart sapma

SE: Standart hata

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

TBSA: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

TNSA: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

Th1:Yardımcı T1 hücresi

UNICEF: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu

vd.: Ve diğerleri

ZnT8A: Çinko taşıyıcı-8 otoantikorları

1. Giriş

1.1. Araştırmanın konusu

Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) genellikle çocukluk çağında, pankreasın beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle harap olması sonucu ortaya çıkan insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. İnsülin tedavisi ömür boyu kullanılan tek medikal tedavi yöntemidir. Diyabetin kontrol altına alınabilmesi için tedavinin diğer temel taşlarını sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz oluşturur. Etiyolojik olarak her yaşta ortaya çıkabilir ancak çocuklukta gelişmeye eğilimlidir. Bugün itibariyle, dünya genelinde yaklaşık 425 milyon kişi diyabet hastasıdır ve bunların %5-10'unu Tip 1 DM oluşturur (International Diabetes Federation, 2017)

Son yirmi yılda diyabet prevalansı artarak 21. yüzyılın en büyük küresel salgınlarından biri haline gelmiştir. Birbirinden farklı coğrafi değişkenlere rağmen her yıl Tip 1 DM'li hasta artışının %3 olduğu tahmin edilmektedir (International Diabetes Federation, 2017). Hastalığın insidansının hızlı artışı sağlık sistemleri ve ekonomisi üzerine yükünü arttırmaktadır. Çünkü hastalık, hem sağlık hem de yaşam kalitesi üzerinde büyük etkisi olan, hastalık boyunca sistemik komplikasyonlar ile sonuçlanabilen ve yaşam boyu süren bir patofizyolojiyi barındırmaktadır.

Diyabet komplikasyonlarından retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalıkların riski Tip 1 DM'li bireylerde diyabetik olmayan bireylere kıyasla 10 kat daha yüksektir ve komplikasyonlar sonucunda Tip 1 DM'li bireyler başarı seviyesi daha düşük tedavi sonuçlarıyla karşı karşıya kalmaktadır. Geniş organizasyonel, araştırmacı ve finansal yatırımlara rağmen önleyici stratejiler yeterli olmamaktadır.

Tip 1 DM epidemiyolojisini etkileyen genetik risk faktörlerinin yanı sıra diyet antijenleri dahil olmak üzere bir dizi çevresel faktör olduğu ileri sürülmüştür (Piescik-Lech, Chmielewska, Shamir ve Szajewska, 2017). Göçmenler üzerinde yapılan çalışmalarda Tip 1 DM insidansının düşük olduğu bölgeden, insidansı yüksek olan bölgeye göç edenlerde Tip 1 DM insidansının arttığı gösterilmiş, çevresel koşulların etkisi vurgulanmıştır. Bu veriler, daha düşük genetik yatkınlığa

rağmen artan çevresel tetikleyicilerin, klinik Tip 1 DM gelişimini hızlandıran çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (Knip ve Simell, 2012).

Hastalık ile ilişkili gösterilen diyet antijenleri, immün sistemi yaşamın ilk yılında, çocukluk dönemine göre daha fazla etkilemektedir. Artan yaşla birlikte barsaktaki spesifik ve non-spesifik savunma mekanizmaları olgunlaşmakta böylece barsağın immünojenik proteinlere geçirgenliği azalmaktadır. Dolayısıyla anne sütü dışındaki proteinlerine karşı immün yanıtları da zayıflamaktadır.

Tip 1 DM risk faktörlerinin yaşamın ilk yılında diyet modifikasyonu ile elimine edilmesi beta hücre otoimmünitesi ile ilişkilendirilmiştir ve diyet müdahalesi için en doğru zaman olarak görülmektedir (Åkerblom vd., 2002). Özellikle yaşamın ilk yılında beslenme modifikasyonunun hastalık önleme aracı olarak tanımlanması, popülasyon düzeyinde uygulanabilmesine olanak sağlayabilir. Yaşam boyu devam eden Tip 1 DM'nin gelişimini önlemek, hatta geciktirmek bile sağlık üzerinde önemli bir etkiye sahip olacaktır. Bu nedenle doğum sonrası erken ve doğru beslenme müdahalelerinin Tip 1 DM'nin gelişimini önleyebileceği düşüncesi önemli bir seçenektir (Piescik-Lech vd., 2017). Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır ancak yeterli kanıt için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşamın ilk 6 ayında sadece anne sütü ile beslenmeyi ve 2 yaşına kadar anne sütünü önermektedir. Bununla birlikte, özel sadece anne sütü alma süresi prevalansı çoğu ülkede önerilenden daha düşük düzeylerde ve anne sütü en çok inek sütü proteinleri bazlı formül mamalarla ikame edilmektedir (Hummel vd., 2017).

Tip 1 DM ile yaşamın ilk yılında inek sütü maruz kalımını araştıran birçok çalışmada farklı bulgular ortaya koyulmuştur: Bir meta-analiz çalışması, inek sütüne erken maruz kalmanın Tip 1 DM riskini arttırabileceğini ortaya koymuştur, başka bir meta-analiz çalışması ise sadece çalışma yanlılığından etkilenmiş olabilecek zayıf bir ilişki olduğunu öne sürmüştür (Hummel vd., 2017). Yenidoğan döneminde anne sütü dışındaki proteinlere erken maruz kalımın ileri çocuklukta bağışıklık sisteminin programlanmasını ve otoimmün yanıtları etkileyen bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bağırsakla ilişkili lenfoid dokular, insan organizmasındaki en büyük immün sistem bileşenini temsil etmektedir ve çalışmalar bağırsakla ilişkili

lenfoid dokunun, diyabet ile ilişkili hastalık süreçlerinde rol aldığını göstermektedir (Akerblom, Vaarala, Hyöty, Ilonen ve Knip, 2002b)

Geniş çaplı bir meta analiz çalışması (43 çalışma, Tip 1 DM'li 9874 hasta), yaşamın ilk haftalarında >2 hafta sadece anne sütü alma süresi ile Tip 1 DM gelişimi arasında zayıf bir koruyucu ilişki (%15 risk azalması) olduğunu göstermiştir. Emzirme süresi <2 hafta ile emzirme süresi >6 ay ile Tip 1 DM riski arasında ilişkili bulunmamıştır (Piescik-Lech vd., 2017). Bunun yanı sıra birçok çalışma, diyetle inek sütü proteinlerine erken maruz kalmanın Tip 1 DM riskini arttırdığını göstermektedir (Akerblom vd., 2002b).

Başka bir çalışmada altı aylık emzirme, yaşamın ilk yılında D vitamini desteği, yüksek fiziksel aktivite ile Tip 1 DM'nin gelişimi arasında koruyucu bir etki olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca sezaryen ile doğumun, yine aynı çalışmada Tip 1 DM riskini arttırdığı gözlenmiştir (Patelarou vd., 2012). Sistematik bir derleme çalışmasında kısa süreli emzirmenin (<6 ay) veya emzirmemenin Tip 1 DM gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Anne sütünün koruyucu etkisi, çok çeşitli mikroorganizmalara karşı koruma sağlayan etkili antimikrobiyal maddeler içeriği ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada ayrıca yaşamın ilk yılındaki D vitamini desteğinin, Tip 1 DM'ye karşı önemli bir koruyucu faktör olduğu bulunmuştur (Awadalla, Hegazy, El-Salam ve Elhady, 2017).

Bazı çalışmalarda, yenidoğan döneminde oral D vitamini takviyesinin daha sonraki dönemlerde Tip 1 DM riskini azalttığı ileri sürülmüştür. Avrupa'da 7 merkezde yapılan bir vaka kontrol çalışması D vitamini desteğinin Tip 1 DM riskinde azalmayı (OR:0.67) sağladığını göstermiştir (Knip, Virtanen ve Akerblom, 2010). D vitamini desteğinin koruyucu etkisi, agresif otoimmün yanıtı azaltabilmesi ile açıklanmıştır (Awadalla vd., 2017).

Carwell vd. (2012) çalışmasında yalnızca yaşamın ilk haftalarında emzirme ile çocukluk dönemi Tip 1 DM riskinin %15 azaltılabileceğini gösterilmiştir. Önceki çalışmalarda anne sütünün bağırsak geçirgenliğini azaltarak Enterovirüs enfeksiyonlarını önleyebildiği ve böylece Tip 1 DM riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak daha uzun süreli özel veya özel olmayan emzirme döneminin koruyucu bir etkisi olduğuna dair düşük seviyede kanıt sunulmuştur. Anne sütünün koruyucu mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır ancak araştırmacılar

emzirmenin bağırsak geçirgenliğini azaltarak Tip 1 DM'ye karşı koruyucu olabileceğini düşünmektedir. Bahsedilen çalışmada sadece anne sütü alma süresi ve Tip 1 DM arasında gözlenen ilişkide, maternal diyabet, doğum ağırlığı, gebelik yaşı, anne yaşı, doğum sırası veya sezaryen doğum dahil olmak üzere diyabet için belirlenmiş risk faktörlerinin karıştırıcı değişken olabileceği öne sürülmüştür (Chris R. Cardwell, Stene, vd., 2012).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 2008 yılında, anne sütü alan bebeklerde glutene 4. aydan önce kesinlikle başlanmaması ancak gluten başlangıcının 7. aydan sonraya bırakılmaması belirtilmiş ve glutene 4-7. ay arası başlanması önerilmiştir. Emzirme ile çölyak hastalığı, Tip 1 DM ve gluten enteropatisi risklerinin azaltılabileceğini vurgulanmıştır. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, yaşamın ilk yılında diyetle gluten eklenmesinin Tip 1 DM gelişme riskini kesin olarak arttırdığını göstermemektedir. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Piescik-Lech vd., 2017).

1.2. Araştırmanın önemi

Okul çağındaki çocuklarla yapılan çalışmalarda, diyabetli çocukların sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek stres ve depresyona eğimli olduğu gösterilmiştir (Streisand ve Monaghan, 2014). Dolayısıyla hastalığın bireylere olan etkilerinin ötesinde bireylerin ailelerini ve tüm toplumları da etkileyen geniş sosyo-ekonomik sonuçlara sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca diyabete sıklıkla diğer hastalıkların eşlik ettiği, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde ulusal üretkenliği ve ekonomileri tehdit ettiği göz önüne alınmalıdır (World Health Organisation, 2019).

Ülkemizdeki çocuklar ile yapılmış Tip 1 DM ve çevresel faktörler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar oldukça azdır. Tip 1 DM'de değiştirilebilir çevresel risk faktörlerinin bilgisi, yetkililerin hastalık yükünü azaltmak için önleyici politikaları planlama ve uygulamalarında yardımcı olabilir. Bu çalışmanın sonuçları, doğumdan sonra başta anne sütü alım süresi olmak üzere diğer potansiyel risk faktörlerinin çocukluk döneminde Tip 1 DM hastalığı ile ilişkisinin değerlendirilmesinde literatüre katkı sağlayacaktır.

1.3. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın temel amacı, Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesindeki Tip 1 DM'li ve sağlıklı çocuklar arasında başta anne sütü olmak üzere Tip 1 DM'nin gelişimi ile ilişkili olabilecek potansiyel çevresel risk faktörlerini araştırmak ve bu faktörlerin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak hastalık ile ilişkisini belirlemektir.

1.4. Hipotezler

- 1) Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak anne sütü alma süresi tek başına Tip 1 DM riskini azaltabilir.
- 2) 0-3 yaş arası enfeksiyonlar Tip 1 DM gelişiminde etkilidir.
- 3) Tahılların diyetle ilk defa eklenme zamanı Tip 1 DM gelişiminde etkilidir.
- 4) Anne sütü alma süresinin artışı Tip 1 DM tanı yaşını geciktirebilir.

1.5. Sınırlılıklar ve karşılaşılan güçlükler

Çalışmanın birçok sınırlılığı bulunmaktadır. Bu çalışmada, veri toplama formları araştırmacı tarafından ebeveynlere yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır. Araştırmanın sınırlılıklarından biri, soruların hatırlanmaya dair olarak sorulmasıdır. Dolayısıyla hatırlama yanlılığı bulunmaktadır. Araştırmanın bir diğer sınırlılığı ise örneklemin yalnızca İzmir'de tek bir merkezden seçilmiş olmasıdır. Tek bir şehirde yürütüldüğü için ve aynı zamanda olgularla kontrollerin üçüncü basamak bir hastaneden seçildiği için kontrol grubu sağlıklı kontrolleri temsil edememiş olabilir.

Çalışmada ayrıca annelerin doğumda gestasyon haftası sorgulanmamıştır bu nedenle doğum ağırlığının gestasyon yaşına göre normal olup olmadığı değerlendirilememiştir. Ayrıca çocuklarda aşılama durumu bilinmemektedir, aşılanmanın enfeksiyon risklerini azaltarak immüniteyi olumlu etkileyeceği düşünülürse aşı, otoimmünite aracılığı ile Tip 1 DM'nin gelişiminde önemli rol oynamış olabilir. Ayrıca doğum aralığı ve doğum sırası sorgulanırken küretaj durumları sorgulanmamıştır, çalışmada küretajlar karıştırıcı faktör olabilir. 0-3 yaş aralığında geçirilen enfeksiyonlar anamnezle sorgulandığı için bakteriyel/viral durumu öğrenilememiş ve enterovirüsler ile ilişkisi araştırılamamıştır. Dolayısıyla bu değişkenler ile Tip 1 DM arasındaki bulgular sonucu doğru yansıtmayabilir.

2. Genel Bilgiler

2.1. Tanım ve tarihçe

Diyabet; protein, karbonhidrat ve lipid metabolizması bozuklukları ile eşlik eden hiperglisemi ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır (Türkiye Diyabet Vakfı, 2017). DM'nin kökeni ve etiyolojisi kişiden kişiye büyük ölçüde değişmektedir ancak her zaman insülin sekresyonu, insülin yanıtı veya her ikisinde bozulma ile ortaya çıkmaktadır (Baynest, 2015).

DM muhtemelen insanoğlunun bildiği en eski hastalıklardan biridir. DM benzeri klinik özellikler ilk defa 3000 yıl önce eski Mısırlılar tarafından tanımlanmıştır (Ahmed, 2002). Hastalık, M.Ö. 1500 yıllarında antik çağlarda Mısır el yazmalarında “çok fazla idrar boşaltımı” olarak betimlenmiştir. Hintli bir hekim karıncaları çektiği için hastalığa “madhumeha” (şekerli idrar) adını koymuştur (Lakhtakia, 2013). Yunanca “sifon” anlamına gelen “diyabet” terimi ilk olarak Kapadokya Araetus tarafından üretilmiştir. Daha sonra “mellitus” (tatlı şeker) kelimesi 1675 yılında ilk defa hastaların idrarının ve kanının tatlılığını yeniden keşfettikten sonra Thomas Willis (İngiltere) tarafından eklenmiştir (ilk olarak eski Hintliler tarafından fark edilmiştir). Dobson (İngiltere), 1776'da idrarın tatlılığının kanda aşırı şekerin varlığının bir nedeni olarak bulmuştur. Claude Bernard 1857'de diyabet tarihinde kilometre taşı olan glikojenezde karaciğerin rolünü belirlemiş ve diyabetin aşırı glikoz üretiminden kaynaklandığını ortaya çıkarmıştır. Mering ve Minkowski (Avusturya) tarafından 1889'da pankreasın diyabet patogenezindeki rolü bulunmuştur. Bu buluş, 1921'de Banting ve Best (Kanada) tarafından insülin izolasyonunun ve insülinin klinik kullanımının temelini oluşturmuştur. Tolbutamid ve karbutamidin 1955'te pazarlanmasıyla oral yoldan verilen hipoglisemik ajan hazırlama denemeleri sona ermiştir (Ahmed, 2002).

2.2. Epidemiyoloji ve küresel diyabet yükü

Son yirmi yılda DM, endişe verici seviyelere ulaşan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bugün dünya çapında yaklaşık yarım milyar insan diyabetle yaşamaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2019 verilerine göre 2000 yılında 151 milyon insan DM hastasıyken 2019 yılı itibarıyla dünyada 463 milyon kişi DM hastasıdır. Bu sayının 2030 yılında 578 milyon ve 2045 yılında ise toplamda

%51 artışla 700 milyon olacağı tahmin edilmektedir (World Health Organisation, 2019).

IDF verilerine göre 2017 yılında yetişkinler için diyabetin yıllık küresel sağlık harcamalarının 850 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmektedir (World Health Organisation, 2019). Türkiye’de Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) verilerine göre toplam sağlık harcamalarının yaklaşık %23’ünü diyabet ve komplikasyonlarının maliyetleri oluşturmaktadır (Sosyal Güvenlik Kurumu, 2013). Ayrıca bu maliyet tahminlere diyabetli birey, hastanın bakımını yapan kişi ve ailenin verimlilik kaybı gibi dolaylı maliyetler hesaba katılmamakta ve maliyet, hastalığın sebep olduğu düşük yaşam kalitesinin psikososyal etkilerini yansıtmamaktadır (Sosyal Güvenlik Kurumu, 2014).

2.3. Semptomlar

DM’nin heterojen etiyolojisi, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluklar ile karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluklarını içerir (World Health Organisation, 2019). DM’de belirgin hiperglisemi belirtileri arasında poliüri, polidipsi, ağırlık kaybı, bazen polifaji ve görüş bulanıklığı bulunmaktadır. Ketoasidoz ve non-ketotik hiperosmolar sendrom kontrolsüz diyabetin akut, hayatı tehdit eden sonuçları arasındadır (American Diabetes Association, 2010).

Diyabet, glikozillenmiş hemoglobin (HbA1C) kriterlerine veya 75 g oral glukoz tolerans testinden (OGTT) sonra açlık plazma glikozu (APG) veya 2. saat plazma glikozu değeri olan plazma glikoz kriterlerine göre teşhis edilmektedir (American Diabetes Association, 2015). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) HbA1C değerinin %5,7-%6,4 arasında olmasını “pre-diyabet”, açlık plazma glikozunun 100-125 mg/dL arasında olmasını “bozulmuş açlık glikozu”, OGTT 2. saat plazma glikozunun 140-199 mg/dL olmasını “bozulmuş glikoz toleransı” olarak tanımlamaktadır. DM tanı kriterleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

2.4. Komplikasyonlar

2019 yılında 20-79 yaş arası yaklaşık 4,2 milyon yetişkinin diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmiştir. Bu, her sekiz saniyede bir ölüme denk gelmektedir. Diyabetin tüm nedenlerden kaynaklanan küresel ölümlerin %11,3’ü ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. 20-79 yaş

grubunda diyabetle ilişkili ölümlerin neredeyse yarısını (%46,2) 60 yaş altı ölümler oluşturmaktadır (International Diabetes Federation, 2019).

Tablo 1. DM Tanı kriterleri (International Diabetes Federation, 2019)

	Bozulmuş Açlık Glikozu²	Bozulmuş Glikoz Toleransı³	Diabetes Mellitus⁴
Açlık plazma glikozu	110-125 mg/dL	<126 mg/dL	≥126 mg/dL
2. saat plazma glikozu ¹	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	≥200 mg/dL
HbA1c			≥% 6,5
Rastgele plazma glikozu			>200 mg/dL

¹ 75 g OGTT test sonrası, ²Tanı için kriterlerin ilki veya her ikisine sahip olmak gerekir, ³Tanı için kriterlerin her ikisine sahip olmak gerekir, ⁴Tanı için kriterlerin bir veya daha fazlasına sahip olmak gerekir.

Diyabetli insanlar kalp, periferik arter ve serebrovasküler hastalık, obezite, katarakt, erektil disfonksiyon ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi diğer hastalıklara karşı daha fazla risk altındadır (World Health Organisation, 2019). Hipergliseminin zarar verici etkileri makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara ayrılmaktadır.

2.4.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

2.4.1.1. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati, gözlerde görüş kaybına yol açan diyabetin en ciddi ve en sık görülen komplikasyonudur. Retinopati diyabetli bireylerin üçte birinden fazlasını etkilemektedir. Hastalığın teşhisi ile birlikte ortaya çıkabilmektedir (Matuszewski vd., 2020) ve hatta özellikle Tip 2 DM’li hastalarda tanıdan 7 yıl önce gelişmeye başlayabilmektedir (Fowler, 2008). Retinada meydana gelen proliferasyon devam ederse görme kaybı oluşabilmektedir. Bu nedenle diyabetli hastalarda retinopatinin gelişimi için yakın sürveyans çok önemlidir (Fowler, 2008).

2.4.1.2. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati, Amerika Birleşik Devletleri’nde böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden biri sayılmıştır. Diyabetli bireyde 24 saat içinde proteinürinin 500 mg’dan fazla olması nefropati olarak tanımlanmaktadır. Nefropati gelişmeden önce düşük proteinüri veya mikroalbüminüri meydana gelmektedir. Proteinüri, Tip 1 DM’li hastaların %15-40’ında görülürken, Tip 2 DM’li hastalarda %5-20 arasında görülmektedir (Chawla, Chawla ve Jaggi, 2016). DM’de mikroalbüminürinin önlenmesi için proteinürinin izlenmesi önemli bir adımdır (Fowler, 2008).

2.4.1.3. Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati, ADA tarafından “diğer nedenler dışlandıktan sonra diyabetli kişilerde periferik sinir disfonksiyonu semptomları ve/veya bulgularının varlığı” olarak tanımlanmıştır (Fowler, 2008). Yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olan diyabetik nöropati, hem periferik hem de otonom sinirleri harap ederek diyabetik popülasyonun neredeyse yarısını etkilemektedir (Chawla vd., 2016).

2.4.2. Makrovasküler komplikasyonlar

Makrovasküler hastalıktaki merkezi patolojik mekanizma olan ateroskleroz süreci, vücutta arter duvarlarının çapının daralmasına yol açmaktadır. Aterosklerozun kronik enflamasyonla periferik veya koroner vasküler sistemdeki arteriyel duvarın harabiyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Fowler, 2008). Tip 2 DM’li hastalar, %150-400 risk artışı ile Tip 1 DM’ye göre çok daha yüksek inme riskine sahiptir ancak Tip 1 DM’li hastalar da yüksek bir koroner kalp hastalığı yükü taşımaktadır. Gözlemsel çalışmalarda, Tip 1 DM’li hastalarda serebrovasküler mortalite oranının her yaşta arttığı gösterilmiştir.

2.5. Etiyolojik sınıflandırma

DM hastaların büyük çoğunluğu, mutlak insülin eksikliğinden kaynaklanan Tip 1 DM veya insülin direnci ile karakterize edilen Tip 2 DM olarak iki geniş kategoride sınıflandırılmaktadır. Gebelik döneminde gelişen diyabet Gestasyonel DM (GDM) olarak ayrılmıştır. Ayrıca enfeksiyonlar, ilaçlar, endokrinopatiler, pankreas yıkımı ve genetik defektlerin neden olduğu nadir görülen birçok diyabet türü bulunmaktadır (Solis-Herrera, Triplitt, Reasner, DeFronzo ve Cersosimo, 2018).

2.5.1. Tip 2 DM

Tip 2 DM; insülin direnci, azalan insülin üretimi ve pankreas beta hücresi yetmezliğinin bir sonucu olarak insülin duyarsızlığı ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. İnsülin mekanizmasındaki bu süreç karaciğere, kas hücrelerine ve yağ hücrelerine glikoz taşınmasında bir azalmaya yol açarak plazmada hiperglisemi durumunu ortaya çıkarmaktadır (Olokoba, Obateru ve Olokoba, 2012). Hiperglisemi, Tip 2 DM’de temel semptom sayılmaktadır ve poliüri, polidipsi, yorgunluk, kilo kaybı ve idrarda glikoz diğer tipik semptomlar arasında bulunmaktadır. Tip 2 DM genellikle plazma glikoz kriterlerine göre teşhis edilmektedir ve en yaygın kabul gören tanı testi OGTT’dir (International Diabetes Federation, 2019). Hastalarda

insülin direnci ve genellikle göreceli (mutlak olmayan) endojen insülin yetersizliği görülmektedir. Bu nedenle genellikle başlangıçta ve sıklıkla yaşamları boyunca, hayatta kalmak için bu bireylerin insülin tedavisine ihtiyacı yoktur (American Diabetes Association, 2010). Bazı yaşam tarzı faktörlerin, Tip 2 DM'nin gelişimi için önemli olduğu bilinmektedir. Bu faktörlerin başında hareketsiz yaşam tarzı, sigara ve fazla alkol tüketimi gelmektedir. Özellikle obezitenin Tip 2 DM vakalarının yaklaşık %55'ine katkıda bulunduğu çalışmalarda belirtilmiştir (Olokoba vd., 2012).

2.5.2. Bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı

Bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) plazma glikoz seviyelerinin normal aralığın üzerinde ve diyabet teşhis eşiğinin altındaki artışların sebep olduğu hiperglisemidir. “Pre-diyabet”, “diyabetik olmayan hiperglisemi”, “orta seviyede hiperglisemi” terimleri alternatif olarak kullanılmaktadır (National Cardiovascular Intelligence Network, 2015). BGT ve BAG'nin üç temel önemi vardır: ilki, Tip 2 DM'nin gelişimi için bir risk olduğunu gösterir; ikincisi artmış kardiyovasküler riski gösterir; üçüncüsü, erken dönemde tespitleri Tip 2 DM'nin önlenmesine yol açabilecek müdahalelere kapı açar. BGT veya BAG tanısından beş yıl sonra Tip 2 DM progresyonunun kümülatif insidansının %26-50 arasında olduğu tahmin edilmektedir (International Diabetes Federation, 2019).

2.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel DM (GDM), gebelik sırasında OGTT'de anormal plazma glikozu ile karakterizedir. Post-partum (doğum sonrası) dönemde kan glikoz düzeyleri normale dönebilmektedir veya anormal düzeyde seyretmeye devam edebilmektedir. GDM'nin tüm gebeliklerde prevalansı %18'dir ve çalışmalarda tanı konulmamış veya tedavi edilmemiş GDM'nin hastalığın tüm seviyelerinde perinatal hastalık ve ölüm risklerini önemli derecede arttırdığı gösterilmiştir (Malamed ve Orr, 2015). ADA'nın standartlarına göre 24-28. haftada tüm gebelere 75 gramlık OGTT testi yapılması önerilmektedir (American Diabetes Association, 2014). GDM gelişen gebelerin %10'undan fazlası postpartum Tip 2 DM tanısı alabildiğinden GDM tanısı alan gebelere post-partum 6-12 haftalar arasında Tip 2 DM taraması yapılmalıdır. GDM tek aşamalı OGTT tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. GDM Tanı kriterleri (International Diabetes Federation, 2019)

TEK ADIMLI TANI¹	
75 gram OGTT	
Zaman	Plazma Glikozu
Açlık	≥95 mg/dl (5.1 mmol/L)
1.saat	≥180 mg/dl (10.0mmol/L)
2.saat	≥155 mg/dl (8.5 mmol/L)

¹ Tanı için herhangi bir değerin anormal düzeyde olması gerekir (ADA ve IADPSG Konsensus).

ADA: Amerika Diyabet Birliği **IADPSG:** Diyabet ve gebelik çalışma grubu **OGTT:** Oral Glikoz Tolerans Testi

2.5.4. Tip 1 DM

Tip 1 DM genellikle çocukluk çağında, pankreasın beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle harap olması sonucu ortaya çıkan insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. İnsülin tedavisi ömür boyu kullanılan tek medikal tedavi yöntemidir. Diyabetin kontrol altına alınabilmesi için tedavinin diğer temel taşlarını sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz oluşturur. Etiyolojik olarak her yaşta ortaya çıkabilir ancak çocuklukta gelişmeye eğilimlidir. Bugün itibarıyla, dünya genelinde yaklaşık 425 milyon kişi diyabet hastasıdır ve bunların %5-10'unu Tip 1 DM oluşturur (International Diabetes Federation, 2017).

Tip 1 DM'de hastaların yaklaşık %90'ında otoimmün, %10'unda otoimmün olmayan pankreas beta hücre yıkımı bulunmaktadır. Genetik yatkınlığı olan hastalarda (risk altındaki HLA grupları), çevresel bağışıklık faktörleri (virüsler, toksinler, duygusal stres, vb.) ile otoimmünite aktive edilir ve progresif beta hücre yıkımı başlar. Klinik diyabet semptomları beta hücre rezervi %80-90 azaldığında ortaya çıkmaktadır. Tip 1 DM'nin erken evrelerinde, adacık otoantikorları kanda pozitif bulunmaktadır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2019) ve bu otoantikorlar, humoral beta hücreli otoimmünitenin belirteçleri sayılmaktadır. Klasik adacık hücresi antikorları (ICA), insülin otoantikorları (IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GADA), protein tirozin fosfatazla ilgili adacık antijeni-2 antikorları (IA-2A) ve çinko taşıyıcı-8 otoantikorlarının (ZnT8A) Tip 1 DM'yi öngördüğü çalışmalarla kanıtlanmıştır (Siljander vd., 2009). Adacık otoantikorları genellikle üçüncü evrenin başlangıcına kadar pozitif kalmaya devam etmektedir ve genellikle klinik teşhisin ilk yılının sonunda kandan kaybolmaktadır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2019). Otoimmün Tip 1 DM klinik aşamaları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Tip 1 DM evreleri (Solis-Herrera vd., 2018)

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Fenotip özellikler	-Otoimmünite -Normoglisemi -Pre-sempomatik	-Otoimmünite -Disglisemi -Pre-sempomatik	-Yeni başlayan hiperglisemi -Semptomatik
Tanı kriteri	- İki veya daha fazla adacık antikoru -Bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş glikoz toleransı	-İki veya daha fazla adacık antikoru -Disglisemi: Bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı: APG 100-125 mg/dL ve/veya 2 saat tokluk PG 40-199 mg/dL HbA1c: %5,7-6,4 veya HbA1c'de %10 artış	-Klinik semptomlar -Diyabet standart kriterleri

Tip 1 DM'de hastalar genellikle zayıf veya normal ağırlıkta olabilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda ağırlıklı olarak insülin dirençli Tip 2 DM'ye fenotipik olarak benzeyen aşırı kilolu/obez bireylerde spesifik bir Tip 1 DM formu tanımlanmıştır ve buna “çift diyabet”, “hibrit diyabet”, “ikili diyabet” veya “tip 3 diyabet” tanımları kullanılabilmektedir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2019).

Tip 1 DM tüm yaş gruplarını etkilese de bireylerin çoğu ya 4-5 yaşlarında ve erken yetişkinlik dönemlerinde teşhis edilmektedir. Hastalıkta genetik yatkınlığa katkıda bulunan en önemli genler, kromozom 6'nın kısa kolundaki HLA-DQ lokusunda bulunur (Pociot vd., 2010). HLA genlerinin bu hastalık için genetik duyarlılığın yaklaşık yarısını açıkladığı tahmin edilirken, diğer yarısı 50'den fazla HLA dışı genetik polimorfizmden kaynaklanmaktadır (Knip ve Simell, 2012). Dolayısıyla Tip 1 DM sadece yukarıda belirtilen genetik süreç ile açıklanamamıştır ve adacık otoimmünesinin tetiklenmesinde çevresel faktörlerin büyük olasılıkla rol oynadığı düşünülmektedir. Tüm risk genotipleri henüz tanımlanmamış olsa da genetik risk altındaki bireylerin sadece yaklaşık %10-15'i Tip 1 DM geliştirmektedir (Esposito vd., 2019). Bu durum, genetik olarak yatkın olan bireylerde hastalık sürecini tetiklemek ve yönlendirmek için ek faktörlere ihtiyaç olduğu anlamına gelmektedir (Knip ve Simell, 2012).

Deneyssel ve epidemiyolojik çalışmalarda, diyet, D vitamini takviyesi, enfeksiyonlar ve bağırsak mikrobiyotası başta olmak üzere bir dizi faktörün Tip 1

DM gelişiminde rol oynayabileceği bulunmuştur. Tüm bu faktörlerin epigenetik mekanizmalar yoluyla gen ekspresyonunu değiştirebileceği bu nedenle anormal immün yanıtı ve adacık otoimmünitesini indükleyebileceği öne sürülmüş ve epigenetik modifikasyonların Tip 1 DM dahil otoimmün hastalıkları olan bireylerde, anlamlı derecede daha yaygın olduğu bulunmuştur (Esposito vd., 2019). Ancak otoimmünitenin nedeni olarak hangi çevresel faktörlerin önemli olduğu kesin olarak açıklanamamıştır (Esposito vd., 2019). Bununla birlikte çevresel faktörler, Tip 1 DM patogenezinde hem beta hücresi yıkımının tetikleyicileri hem de gelişimini hızlandırıcı olarak uzun zamandır rol oynamaktadır (Akerblom vd., 2002b). Adacık otoimmünitesini etkileyen tetikleyici, koruyucu ve Tip 1 DM'ye ilerlemesini hızlandıran çevresel faktörler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Adacık otoimmünitesini etkileyen tetikleyici, koruyucu ve gelişimini hızlandıran çevresel faktörler (Rewers ve Ludvigsson, 2016)

Prenatal tetikleyiciler	Postnatal tetikleyiciler	İlerlemeyi hızlandıranlar
Konjenital rubella	Enteroviral enfeksiyon	Kalıcı veya tekrarlayan enteroviral enfeksiyon
Maternal enteroviral enfeksiyon	Bozulmuş mikrobiyom	Obezite ve hızlı boy uzaması
Sezaryen doğum	Erken maruz kalım:	Yüksek glisemik yük, fruktoz alımı
Artmış doğum ağırlığı	-Tahıllar	Nitratlar ve nitrozaminler
Geç maternal yaş	-Sebze ve meyveler	Ergenlik
Düşük maternal posa tüketimi	-Yumurta ve inek sütü	Steroid tedavisi
	Hızlı ağırlık kazanımı ve büyüme	İnsülin direnci
	Ciddi yaşam travmaları (anne ölümü vs.)	Psikolojik stres
Prenatal koruyucu faktörler	Postnatal koruyucular	Gelişimi yavaşlatanlar
Gebeliğin sonlarında daha yüksek maternal D vitamini alımı veya konsantrasyonları	Doğum sonrası ilk aylarda probiyotik alımı	Bilinmiyor
	Yüksek omega-3 yağ asitleri konsantrasyonu	
	Tamamlayıcı besinlere 6. aydan sonra geçilmesi	

2.5.4.1. İntestinal mikrobiyota

Tip 1 DM için tetikleyici çevresel faktörlerden bazıları bağırsak mikrobiyomunun gelişimi ve fonksiyonu ile iç içe bulunmaktadır (Rewers ve Ludvigsson, 2016). Barsak mikrobiyotasında bakteri bileşiminde ve metabolik

kapasitesinde dengesizlik olarak tanımlanan disbiyoz (Wilkins, Monga ve Miller, 2019), anormal bağışıklık sistemi gelişimi ve adacık otoimmünitesi ile ilişkilendirilmiştir. Doğum sonrası disbiyoz, doğum şekli nedeniyle ortaya çıkabilmektedir ve sezaryen doğum ile doğan çocuklarda daha yaygın görülmüştür. Ayrıca diyet faktörleri de bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyerek başta gluten ve inek sütünün rolü ile disbiyozise neden olabilmektedir (Esposito vd., 2019).

2.5.4.2. Beslenme faktörleri

2.5.4.2.1. Anne sütü

Prospektif doğum kohort çalışmaları, hücre otoimmünitesinin ilk belirtilerinin yaşamın ilk yılında başlayabileceğini göstermektedir. Özellikle 0-1 yaş arası beslenme bu dönemde ekzojen maruz kalımlara sebep olabilmektedir. Emzirmenin, diyet faktörleri ve Tip 1 DM arasındaki ilişkide koruyucu bir rol oynayabileceğini düşünülmektedir (Rewers ve Ludvigsson, 2016). Anne sütünün koruyucu mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır ancak araştırmacılar emzirmenin bağırsak geçirgenliğini azaltarak Tip 1 DM riskine karşı koruyucu rol oynayabileceğini düşünmektedir. Yapılan çalışmalarda, anne sütü alan çocuklarda bağırsak geçirgenliğinin daha hızlı azaldığı veya artmış diyabet riski ile ilişkili Enterovirüs enfeksiyonları riskini azalttığı göstermiştir (Chris R. Cardwell, Stene, vd., 2012).

2.5.4.2.2. İnek Sütü

İnek sütü proteinlerinin diyetle erken girişi barsak mukoza enflamasyonunu tetikleyebilmekte ve barsak geçirgenliğinin artmasına sebep olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Tip 1 DM hastalarının bağırsak inflamasyonu semptomları geliştirdikleri ileri sürülmüştür. Birçok çalışma yeni teşhis edilen Tip 1 DM'li çocukların özellikle diyet antijenlerine ve inek sütü proteinlerine karşı artan antikor konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir (Knip vd., 2010).

2.5.4.2.3. Gluten ve tahıllar

Deneyisel çalışmalarda glutenin Tip 1 DM gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür ve yaşamın ilk yılında tahılların diyetten çıkarılmasının, hayvanların önemli bir kısmında hastalığı önleyebildiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca glutensiz diyetin standart gluten içeren diyetle göre Tip 1 DM gelişimini anlamlı ölçüde

geciktirebileceği sonucuna varılmıştır (Esposito vd., 2019). Bunun yanı sıra çölyak hastalığı ile Tip 1 DM hastalığının benzerliği dikkat çekmektedir: İki hastalık da otoimmün kaynaklıdır ve gluten, hastalıkları tetiklemektedir. Tip 1 DM hastalarında çölyak hastalığı prevalansı genel popülasyona kıyasla 3-8 kat daha fazladır. Her iki hastalık da, HLA DQ2 ve/veya DQ8 genlerinin kombinasyonunu paylaştıkları için benzer genetik duyarlılık göstermektedir.

2.5.4.2.4. D vitamini

Son 30 yılda, kemik mineralizasyonu ve büyümesi üzerine klasik etkilerine ek olarak, aktif D vitamininin sağlığın korunması için gerekli olan diğer bazı eylemleri gerçekleştirdiği açıkça gösterilmiştir. Bunlar arasında bağışıklığın modülasyonu bulunmaktadır. Pratik olarak D vitamini antijen sunucu hücrelerin ve T ve B lenfositlerinin aktivasyonunu, olgunlaşmasını ve apoptozunu modüle ederek tolerojenik bir ortam sağlamaktadır (Esposito vd., 2019). İki meta-analiz çalışmasında yaşamın ilk yılında D vitamini takviyesinin, daha sonraki dönemlerde Tip 1 DM riskini en az 1,5 kat azalttığı sonucuna varılmıştır (Esposito vd., 2019).

2.5.4.2.5. Doğum ağırlığı ve büyüme eğrisi

Artmış doğum ağırlığı ve özellikle 12-18 yaşlarında hızlı ağırlık kazanımı Tip 1 DM ile ilişkilendirilmiştir. Aşırı ağırlık kazanımının erken çocukluk döneminde insülin direncine yol açarak adacık otoimmünitesine sebep olabileceği ve sonuçta Tip 1 DM'ye yol açabileceği düşünülmektedir. Hipotez için çok az kanıt olmasına rağmen, insülin direnci ve yükselen kan glikozu (glukotoksisite) pankreas beta hücre apoptozunu doğrudan hızlandırabilmektedir veya genetik yatkınlığı olan kişilerde beta hücre neoantijenlerini indükleyebilmektedir (Rewers ve Ludvigsson, 2016). Yaşamın ilk yılında beta hücresi otoimmünitesi ve Tip 1 DM riskini artıran veya azaltan beslenme ile ilgili maruz kalımların olası mekanizmaları Tablo 5'te özetlenmiştir.

2.5.4.3. Beta hücre stresi

Tip 1 DM'nin gelişimini hızlandıran faktörler esas olarak, doğum ağırlığı ve büyüme eğrisi ile ilgili olsa da beta hücre stres hipotezinde; hızlı büyüme, aşırı ağırlık kazanımı, ergenlik, düşük fiziksel aktivite, travma, enfeksiyonlar gibi artan insülin talebine neden olan faktörlerin Tip 1 DM gelişiminde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (Rewers ve Ludvigsson, 2016). Özellikle çocukluk

çağındaki travmalar, Tip 1 DM için potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

Tablo 5. Yaşamın ilk yılında beta hücresi otoimmüitesi ve Tip 1 DM riskini artıran veya azaltan beslenme ile ilgili maruz kalımların olası mekanizmaları (Knip, Virtanen ve Akerblom, 2010)

Faktör	Mekanizma
Emzirme	Azalmış barsak geçirgenliği Erken enterovirüs enfeksiyonlarının sıklığında azalma
İnek sütü proteinlerine erken maruz kalma	İntestinal mukoza enflamasyonu İnek sütü proteinlerine düzensiz bağışıklık yanıtı
Tahıllara erken maruz kalma	Artmış barsak geçirgenliği İntestinal mukoza inflamasyonu
Meyve ve sebzelere erken maruz kalma	Toksik kirleticilerin varlığı
Hidrolize formülasyona maruz kalma	Sığır insülini içeren inek sütü proteinlerine maruz kalma Azalmış barsak geçirgenliği Bağırsak ilişkili lenfoid dokuda düzenleyici T hücrelerinin uyarılması
D vitamini eksikliği	Patolojik Th1 immün yanıtlarının baskılanmasının azalması
Hızlı büyüme eğrisi	Uyarılmış Beta hücre stresi ve insülin direnci

Th1:T helper 1 hücresi

2.5.4.4.Enfeksiyonlar

Erken ekolojik araştırmalar, epidemiyolojik çalışmalar ve olgu sunumları, Tip 1 DM'nin potansiyel bir nedeni olarak viral enfeksiyonlara dikkat çekmiştir. Viral enfeksiyonların yanı sıra bakteriyel enfeksiyonlar da pankreas lezyonlarının bir nedeni olarak görülmektedir (Rewers ve Ludvigsson, 2016). Erken, şiddetli, muhtemelen viral alt solunum yolu enfeksiyonları Tip 1 DM'li çocukların öyküsünde sağlıklı çocuklardan daha sık saptanmaktadır. Tüm virüsler arasında, Tip 1 DM gelişimi ile en yakın ilişki gösteren virüs enterovirüsler olarak gösterilmiştir (Esposito vd., 2019).

3. Yöntem

3.1. Araştırmanın tipi

Araştırma bir olgu kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın uygulama yeri ve zamanı

Araştırmanın verileri 13/01/2020-05/03/2020 tarihleri arasında İzmir'in Bornova ilçesinde bulunan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinde toplanmıştır. Hastanenin genel pediatri ve endokrinoloji/metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan bireyler ve ebeveynleri incelenmiştir.

3.3. Araştırmanın evreni

Araştırmanın evrenini Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesinde Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve Tip 1 DM tanısıyla izlenen çocuklar ile Genel Pediatri polikliniğine başvuran Tip 1 DM tanısı almamış çocuklar oluşturmaktadır.

3.4. Araştırmanın örnekleme

3.4.1. Örnek büyüklüğü hesabı

Minimum örnek büyüklüğü, iki grup için G-power programında t-test grubu kullanılarak, 0,5'lik etki büyüklüğü, 0,05'lik hata payı, %95'lik güçle olgu ve kontrol gruplarının her biri 105 gönüllü olmak üzere toplamda 210 kişi olarak hesaplanmıştır. Bu hesaba %20'lik yedek eklenerek toplam 252 gönüllünün çalışmaya alınması planlanmış ancak toplam 248 gönüllü ile çalışma sonlandırılmıştır. İki araştırma kolundan olgu grubu 122 ve kontrol grubu 126 gönüllüden oluşmaktadır. Örnek büyüklüğü hesabı Ek 1'de gösterilmiştir.

3.4.2. Örnek seçimi

Olgu grubuna 16/01/2020-05/03/2020 tarihleri arasında perşembe günleri (16/01/2020, 23/01/2020, 30/01/2020, 06/02/2020, 20/02/2020, 27/02/2020, 05/03/2020) ve her ayın ilk pazartesi günü (03/02/2020, 02/03/2020) Ege Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine gelen ve Tip 1 DM tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Toplam 9 iş günü boyunca olgu grubunun verileri toplanmıştır. Bu polikliniğin Tip 1 DM'liler

için rutin kontrol zamanları her perşembe günü ve her ayın ilk pazartesi günüdür bu sebeple bu tarihlerde polikliniğe gidilmiş ve hasta verileri toplanmıştır. 13/02/2020 tarihinde kurul toplantısı sebebiyle poliklinik yapılmadığından hastalar gelmemiş ve veriler toplanamamıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalar çalışmaya davet edilmiştir ve dahil edilenler, poliklinik sırasına göre alınmıştır.

Kontrol grubuna ise yine aynı hastanede 13/01/2020-28/01/2020 tarihleri arasında hafta içi pediatri polikliniğine gelen ve Tip 1 DM tanısı olmayan çocuklar dahil edilmiştir. Toplam 9 iş günü boyunca kontrol grubunun verileri toplanmıştır. Çalışma tarihi mevsimsel olarak üst solunum yolu hastalıklarının yoğun olarak görüldüğü kış aylarına denk geldiği için, genel pediatri polikliniği mesai saatleri oldukça yoğun geçmiştir. Bu sebeple mesai saatleri içerisinde mümkün olduğunca gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterlerini sağlayan gönüllüler çalışmaya davet edilmiştir ve dahil edilenler, poliklinik sırasına göre alınmıştır. Çocukların ebeveynleriyle yüz yüze görüşme yapılarak bütün sorular tek tek ve sırasıyla açıklanarak sorulmuştur.

3.4.2.1. Araştırmada yer alan bireylerin dahil edilme ve dışlama kriterleri

3.4.2.1.1. Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takip edilmek
2. Tip 1 DM tanısı almış olmak
3. 4-14 yaş aralığında olmak

3.4.2.1.2. Kontrollerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Genel Pediatri Polikliniğine başvurmuş olmak
2. Tip 1 DM tanısı almamış olmak
3. 4-14 yaş aralığında olmak

3.4.2.1.3. Araştırmada yer alan bireylerin çalışmadan dışlanma kriterleri

Soruların yanıtlarını hatırlayamayan veya çalışmaya katılmak istemeyen ebeveynler çalışmadan dışlanmıştır. Araştırma akış şeması Şekil 1’de gösterilmiştir.

3.5. Araştırmanın değişkenleri

3.5.1. Bağımlı Değişken

Hastalık durumu: Tip 1 DM hastası olan ve olmayanlar sırasıyla olgu ve kontrol gruplarına ayrılmıştır.

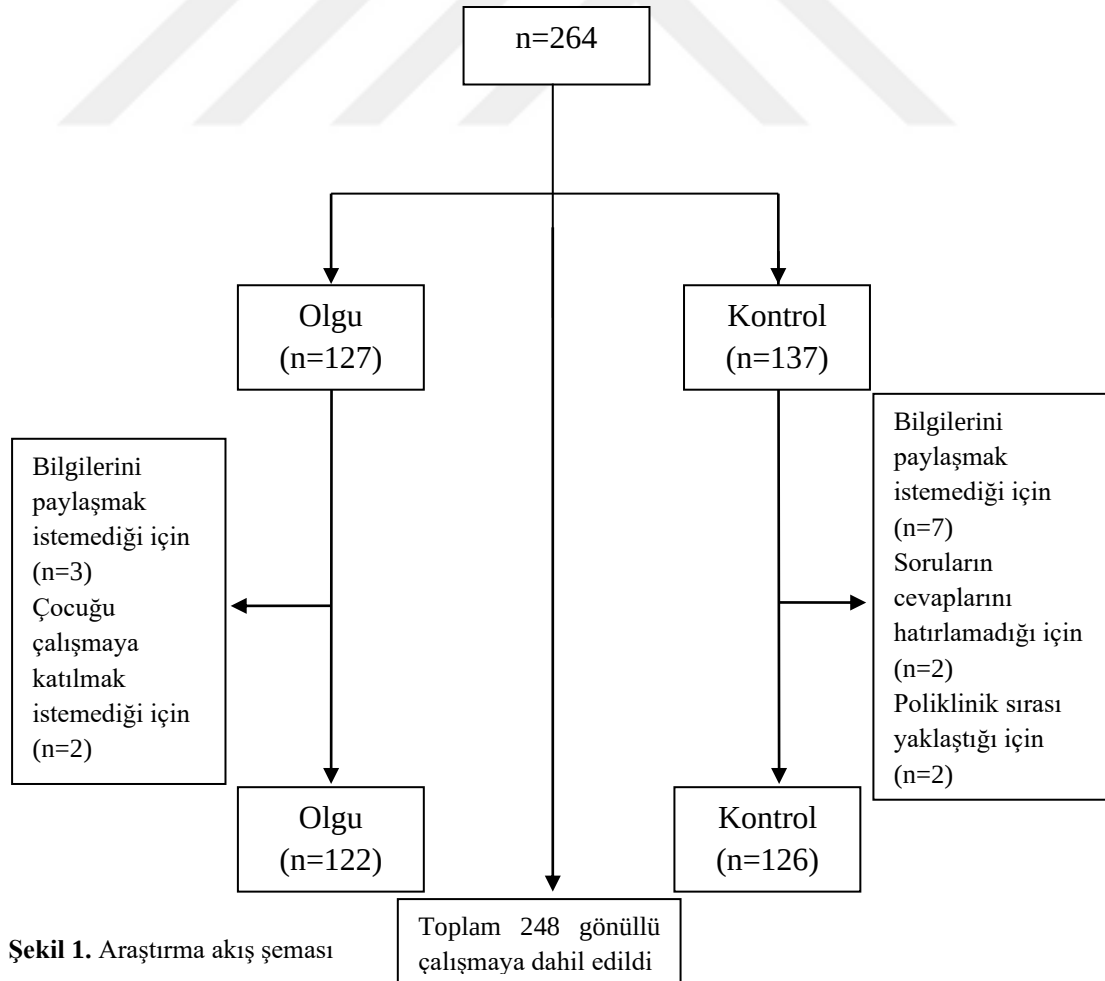
3.5.2. Bağımsız değişkenler

3.5.2.1. Olgu ve kontrol gruplarında sorgulanan değişkenler

Yaş: Çocuğun doğum tarihi sorulmuş ve Olgu Rapor Formu (ORF-Ek 2) tarihi not edilmiştir. Yaş hesaplanırken ORF tarihinden çocuğun doğum tarihi çıkarılmış ve tamamlanmış yıl olarak yazılmıştır.

Cinsiyet: Kız ve erkek olarak sorgulanmıştır.

Çocuğun boyu ve ağırlığı: Her iki poliklinik girişinde çocuk boy-kilo ölçüm odasında ölçülen boy uzunluğu (cm) ve ağırlığı (kg) ebeveynlere sorulmuştur.



Beden kitle indeksi: Beden kitle indeksi (BKİ) değeri, ağırlığın kilogram cinsinden, uzunluğun metre cinsinden karesine bölünmesi (kg/m^2) formülüyle hesaplanmıştır. Çocukların yaşa göre boy, yaşa göre ağırlık ve boya göre ağırlık persentilleri Neyzi vd.'nin persentil değerleri tablosuna bakılarak hesaplanmıştır (Neyzi vd., 2008). Ebeveynlerin BKİ'leri, DSÖ'nün obezite skalasına göre sınıflandırılmıştır. BKİ değerleri ebeveynlerde $18,50 \text{ kg/m}^2$ altında olanlar zayıf, $18,50-24,99 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar normal, $25,00-29,99 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar fazla kilolu, $30,00 \text{ kg/m}^2$ ve üzeri olanlar ise obez olarak değerlendirilmiştir (WHO, 2019).

Persentil değeri: Persentil değeri hesaplanırken Neyzi vd. (2008) persentil eğrileri kullanılmış ve:

- yaşa göre ağırlık,
- yaşa göre boy,
- boya göre ağırlık persentilleri hesaplanmıştır.

Ağırlık persentil değeri 3. persentilin altında olanlar “zayıf”, 3-97. persentil arasında olanlar “normal”, 97. persentil ve üstü olanlar “fazla kilolu” olarak kabul edilmiştir. Boy persentili değeri 3. persentilin altında olanlar “bodur”, 3-97. persentil arasında olanlar “normal”, 97. persentil ve üstü olanlar “fazla büyüme” olarak kabul edilmiştir (Neyzi vd., 2008).

Çocuğun yandaş hastalığı: Çalışmanın başında olgu grubuna Tip 1 DM dışında herhangi bir kronik hastalığı var/yok olarak sorgulanmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir kronik hastalığı var/yok olarak sorgulanmıştır. Her iki grupta da cevap “var” ise hastalığın adının belirtilmesi istenmiştir.

Doğum ağırlığı: Çocuğun doğum sonrasında ölçülen ağırlığı gram cinsinden sorgulanmıştır.

Doğumda annenin yaşı: Doğum sırasında annenin olduğu yaş sorgulanmıştır.

Gebelik öncesi annenin ağırlığı ve boyu: Gebelik dönemi öncesinde annenin vücut ağırlığı kilogram cinsinden, boyu ise metre cinsinden sorgulanmıştır.

Gebelik döneminde kazanılan toplam ağırlık: Gebelik süreci boyunca kazanılan toplam ağırlık kilogram cinsinden sorgulanmıştır.

Gebelikte probiyotik takviye gıda kullanımı: Probiyotik takviye gıdanın açıklaması yapılarak evet/hayır olarak sorgulanmıştır. “Evet” cevabı verenler için kaç ay süre ile kullandıkları sorulmuştur.

Gebelikte demir desteği kullanım durumu: Demir desteği formları açıklanmış ve gebelik döneminde kullanım durumları evet/hayır olarak sorgulanmıştır. “Evet” cevabı verenler için kaç ay süre ile kullandıkları sorulmuştur.

Gebelikte D vitamini desteği kullanım durumu: D vitamini desteği formları açıklanmış ve gebelik döneminde kullanım durumları evet/hayır olarak sorgulanmıştır. “Evet” cevabı verenler için kaç ay süre ile kullandıkları sorulmuştur.

Gebelikte OGTT yapılma durumu: Gebelik döneminde şeker yüklemesi yapıp yapılmadığı evet/hayır olarak sorgulanmıştır.

Gebelik döneminde diyabet varlığı: “Gebelik döneminde şeker yüklemesi yapıldı mı” sorusuna “evet” cevabı verenlerde diyabet varlığı var/yok olarak sorgulanmıştır. Gebe kaldığı zaman hali hazırda DM hastalığı olanlar da bu gruba edilmiştir.

Gebelik döneminde sigara kullanım durumu: Evet/hayır olarak sorgulanmıştır. “Evet” cevabı veren bireylere kaç ay süre ve günlük içilen sigara adedi miktarı sorulmuştur. Gebelik döneminde içilen toplam sigara paket miktarı aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır.

(günlük içilen sigara sayısı X 30 (bir aydaki gün sayısı)) X gebelikte sigara içilen toplam süre (ay)

bir paketteki sigara sayısı =20

Doğum şekli: Normal doğum /sezaryen doğum olarak sorgulanmıştır.

Doğum sırası: Çalışmaya dahil edilen çocuğun kaçınıcı doğum olduğu sorgulanmıştır.

Doğum aralığı: Annenin en son doğumu ile arasındaki zaman farkı yıl olarak sorgulanmıştır.

Doğumdan sonra ilk bir saat anne sütü alım durumu: Evet/hayır olarak sorgulanmıştır.

Doğumdan sonra kolostrum alma durumu: “Doğumdan sonra gelen sarı sütü (1-2 gün) aldı mı” şeklinde evet/hayır olarak sorgulanmıştır.

Sadece anne sütü alma süresi: Anne sütü dışında hiçbir besini (su dahil) almadığı toplam süre ay cinsinden sorgulanmıştır.

Toplam anne sütü alma süresi: Toplam anne sütü alma süresi ay cinsinden sorgulanmıştır.

Tamamlayıcı besinlere başlanma zamanı: Sofralık besinlere başlanma zamanı ay cinsinden sorgulanmıştır.

Formül mama kullanım durumu: Doğumdan sonraki süreçte herhangi bir zamanda formül mama kullanım durumları evet/hayır olarak sorgulanmıştır. “Evet” cevabı verenler mama tercihi ve toplam kullanım süresi (ay) bakımından sorgulanmıştır.

İnek sütüne başlanma zamanı: İnek sütünü tek başına veya herhangi bir besinin içerisinde ilk defa çocuğun diyetine eklenme zamanı ay olarak sorgulanmıştır.

Yumurtaya başlanma zamanı: Yumurtayı tek başına veya herhangi bir besinin içerisinde ilk defa diyetine ekleme zamanı ay olarak sorgulanmıştır.

Tahıllara başlanma zamanı: Tahıl grubundaki besinler açıklanmış ve tahıllardan herhangi birini tek başına veya herhangi bir besinin içerisinde ilk defa diyetine ekleme zamanı ay olarak sorgulanmıştır. Tahıllara başlama zamanı literatürlere bakılarak iki ayrı şekilde sınıflandırılmış ve ayrı ayrı analiz edilmiştir. İlk sınıflandırılma ≤ 6 ay, 7-11. ay ve ≥ 12 .ay şeklinde, ikinci sınıflandırılma < 6 .ay, 6-7. ay, ≥ 8 .ay şeklinde yapılmıştır (Esposito vd., 2019; Frederiksen vd., 2014; Piescik-Lech vd., 2017)

Meyve ve sebzelere başlanma zamanı: Çiğ meyve ve sebzeleri tek başına veya herhangi bir besinin içerisinde ilk defa diyetine ekleme zamanı ay olarak sorgulanmıştır.

Üzümsü meyvelere başlanma zamanı: Üzümsü meyve grubundaki meyveler açıklanmış (çilek, ahududu, böğürtlen, üzüm, kuşburnu, kivi, dut) ve herhangi birinin çocuğun diyetine ilk defa eklenme zamanı ay olarak sorgulanmıştır. Üzümsü meyveler literatürde meyvelerden ayrı olarak Tip 1 DM’de bir risk faktörü olduğu

belirtilmiştir (Knip vd., 2011). Bu nedenle meyvelerden ayrı kategoride sınıflandırılmıştır.

Doğumdan sonra çocuğun ilk yıl D vitamini kullanma durumu: D vitamini desteği formları açıklanmış ve gebelik döneminde kullanım durumları evet/hayır olarak sorgulanmıştır. “Evet” cevabı verenler için kaç ay süre ile kullandıkları sorulmuştur.

Doğumdan sonra çocuğun ilk yıl probiyotik takviye gıda kullanımı: Probiyotik takviye gıdanın açıklaması yapılarak evet/hayır olarak sorgulanmıştır. “Evet” cevabı verenler için kaç ay süre ile kullandıkları sorulmuştur.

Doğumdan sonra çocuğun ilk yıl enfeksiyon geçirme durumu: Evet/Hayır olarak sorgulanmıştır.

Doğumdan sonra çocuğun ilk 3 yıl enfeksiyon geçirme durumu: Evet/hayır olarak sorgulanmıştır.

Doğumdan sonra çocuğun ilk yıl ishal geçirme durumu: Evet/hayır olarak sorgulanmıştır.

Virüslerin adacık otoimmünitesi ve beta hücre hasarını indükleme ve insülin üretimini azaltma potansiyeline sahip olduğu ve klinik Tip 1 DM'ye yol açtığını gösterilmiştir. Bu sebeple enfeksiyon ve diyare değişkenleri sorgulanmıştır. Ebeveynler, çocuklarının yaşamın ilk yıllarında enfeksiyon geçirme durumu ve zamanına göre (ilk bir yıl ve ilk 3 yıl olarak) ayrı ayrı sorgulanmıştır. Ebeveynlere eğer biliniyorsa, enfeksiyonun vira/bakteriyel türü sorulmuştur. Fakat ebeveynler bu ayrımı yapamadığından enfeksiyonlarda viral/bakteriyel ayrımı yapılamamıştır.

Çocuğun ebeveynleriyle yaşama durumu: “Anne ve baba sağ, ikisiyle birlikte yaşıyor”, “anne, baba sağ ve boşanmış”, “ebeveynlerden biri hayatta değil” şeklinde sınıflandırılarak sorulmuştur. Boşanan ailelere kaç yıldır ayrı oldukları sorulmuş, tepki duyulan ebeveynlerde sorgulama bırakılmıştır.

Aile eğitim düzeyi: Anne ve baba ayrı kategorilerde mezun oldukları okul durumuna göre, “okuryazar değil, okuryazar, ilkokul, ortaokul, lise, üniversite” şeklinde 6 grupta sınıflandırılarak sorgulanmıştır.

Annenin emzirme döneminde sigara kullanım durumu: Anneye emzirme sürecinde kendisinin sigara kullanım durumu evet/hayır olarak sorgulanmıştır. “Evet” cevabı veren bireylere kaç ay süre ve günlük içilen sigara adedi miktarı sorulmuştur.

(günlük içilen sigara sayısı X 30 (bir aydaki gün sayısı)) X toplam emzirme süresi
(ay)

bir paketteki sigara sayısı (20)

Evde veya çocuğunuzun bakım için götürüldüğü yerde sigara içilme durumu: “Evin hiçbir yerinde içilmez”, “evde sadece belli bir odada içilir”, “evin herhangi bir yerinde içilir” şeklinde 3 sınıfa ayrılmıştır. Evde sigara içildiğini cevap verenlere ebeveynlerin ayrı ayrı günde kaç adet sigara içtiği ve evde kaç adet sigara içtiği sorgulanarak sırasıyla günlük toplam içilen sigara sayısı ve evde içilen toplam sigara sayısı hesaplanmıştır.

Ailede diyabet öyküsü: Ebeveynlere ailede Tip 1 veya Tip 2 DM’ye sahip bireylerin olup olmadığı var/yok şeklinde sorulmuştur. “Var” cevabı veren bireylere ailede kimde diyabet olduğu ve biliniyorsa diyabetin tipi sorgulanmıştır.

Çocuğun fiziksel aktivite durumu: Çocuğun haftada kaç gün en az 30 dakika yüksek şiddetli fiziksel aktivite yaptığı sorgulanmıştır. Yüksek şiddetli fiziksel aktivite “maksimum kalp atış hızını %70-85 oranında arttıran fiziksel aktiviteler” olarak tanımlanmış (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2017) fiziksel aktivite örnekleri verilmiştir (koşu, basketbol, futbol, tenis, yüzme, ip atlama vb.). “Hiç”, “haftada 1-2 gün”, “haftada 3-5 gün ” ve “her gün” olarak sorgulanmıştır.

İkamet yeri: İl merkezi, merkez olmayan ilçe ve köy olarak sorgulanmıştır.

Okula ulaşım aracı: Yürüyerek, okul servisi, özel araç/otobüs ve bisiklet şeklinde sorgulanmıştır.

3.5.2.2. Sadece olgu grubunda sorgulanan değişkenler

Tip 1 DM tanı tarihi: Hasta dosyasından tanı tarihi geriye dönük incelenmiş ve tanı aldığı gün/ay/yıl olarak kaydedilmiştir. Doğum tarihinden Tip 1 DM tanı tarihi çıkarılarak Tip 1 DM tanı yaşı tamamlanmış yıl olarak hesaplanmıştır. Olgu rapor

formu doldurulduğu tarihteki yaşından Tip 1 DM tanı yaşı çıkarılarak Tip 1 DM tanı süresi tamamlanmış yıl olarak hesaplanmıştır.

Tip 1 DM tanısı aldığı anda boy ve ağırlığı: “Cm” ve “kg” cinsinden tanı zamanındaki ölçülen boy ve ağırlığı hasta dosyalarından geriye dönük incelenmiş ve kaydedilmiştir.

Tip 1 DM tanı anında HbA1c düzeyi: Veri hasta dosyasından geriye dönük incelenmiş ve yüzde olarak kaydedilmiştir.

Tip 1 DM tanı öncesi çocuğun sigara maruz kalımı: Ebeveynlere tanı öncesi çocuğun yanında/yakınında sigara içilme durumu Evet/Hayır olarak sorgulanmış, “evet” cevabı verenlere sigara kullanım süresi ve günlük içilen sigara sayısı sorularak hesaplanmıştır. Tanı öncesi zamana kadar yanında/yakınında içilen toplam sigara paket yılı aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

Sigara paket yılı= (günlük içilen sigara sayısı/ 20 (bir paketteki sigara sayısı)) X
içilen toplam yıl

3.6. Veri toplama

Araştırmaya dahil edilen bireylere ve ebeveynlerine çalışma açıklanarak anlatılmış ve sorular yanıtlanmıştır. Olgulara 13/01/2020-05/03/2020 tarihleri arasında perşembe günleri ve her ayın ilk pazartesi günü Ege Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine gelen ve Tip 1 DM tanısı alan hastalardan ulaşılmıştır. Kontrol grubuna ise yine aynı hastanede 13/01/2020-28/01/2020 tarihleri arasında hafta içi pediatri polikliniğine gelen ve Tip 1 DM tanısı olmayan çocuklardan ulaşılmıştır.

Genel pediatri polikliniğinde araştırmaya katılmak istemeyen 11 kişi araştırmadan dışlanmıştır. Kontrol grubunda araştırmaya 7 kişi bilgilerini paylaşmak istemediği için, 2 kişi çalışma sorularını hatırlamayacağını düşündüğü için, 2 kişi poliklinik sırası yaklaştığı için katılmak istememiştir.

Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde araştırmaya katılmak istemeyen 5 kişi araştırmadan dışlanmıştır. Olgu grubunda 3 kişi bilgilerini paylaşmak istemediği için, 2 kişi çocuğu çalışmaya katılmak istemediği için araştırmaya katılmayı reddetmiştir.

Çalışmada yer alan tüm sorular hastaların ebeveynlerine sorulmuştur. Çocuklar için anlayacakları bir dille “4-14 yaş grubu çocuklar için gönüllü olur formu” (Ek 3) , ebeveynler için anlaşılır ifadelerle “ebeveynler için gönüllü olur formu” (Ek 4) hazırlanmış ve çalışma başlamadan önce bu belgelerle yazılı onamları alınmış, tarih atılmıştır.

ORF’deki tüm sorular poliklinik girişinde yüz yüze sorularak araştırmacı tarafından kaydedilmiş, tarih atılarak numaralandırılmıştır. Olgu ve kontrol grubuna araştırmada belirtilen bağımsız değişkenler açıklanarak sorgulanmıştır. Çocukların boy ve vücut ağırlığı poliklinik girişinde oksoloji odasında sağlık personelleri tarafından ölçülen değerler kaydedilmiştir. Ayrıca araştırmacı olgu grubunun hasta dosyalarını inceleyerek geçmişe dönük tanı tarihi, tanı anında boyu ve vücut ağırlığı, tanı anında HbA1C düzeylerini inceleyerek ORF’ye kaydetmiştir.

3.7. İstatistiksel analiz

Veriler SPSS istatistik programı kullanılarak kaydedilmiş ve verilerin kalitesi randomize seçilen %10 örnekle kontrol edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzdelere hesaplanmış, ortalamalar standart sapmayla gösterilmiş, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir. Veri toplama formundaki değişkenler ORF’de tanımlandığı gibi gruplanarak sınıflandırılmıştır.

Çocukların ebeveynleriyle birlikte yaşama durumu değişkeninde, kategorilerdeki sayıların analizlere girememesi nedeniyle (olgu grubunda 1 çocuğun, kontrol grubunda 2 çocuğun ebeveynlerinden biri hayatta değildir.) anne ve babası ayrı olan çocuklarla birleştirilerek “anne ve baba ayrı veya ebeveynlerden biri hayatta değil” olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Yine aynı şekilde ebeveynlerin evde sigara içme durumu değişkeninde, “Evin herhangi bir yerinde içilebilir” seçeneği ile “evde sadece belli bir odada içilebilir” seçeneği birleştirilmiştir. Ayrıca çocukların fiziksel aktivite durumu değişkeninde Haftada 3-5 gün spor yapanlar ve her gün spor yapanlar birleştirilmiştir.

Olgu ve kontrollerin tanımlayıcı değişkenleri Student t-testi (sürekli değişkenler), Mann Whitney U testi (parametrik olmayanlar), ve ki-kare testiyle (kategorik değişkenler) karşılaştırılmıştır. Anlamlı bulunan parametrelerin Tip 1 DM gelişimi ile ilişkisini diğer etkenlerden bağımsız olarak ortaya koyabilmek için önce

sadece yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş lojistik regresyon analizi yapılmıştır. İki grupta yaş ortalamaları farkı anlamlı bulunduğu için yaş ve cinsiyet değişkenlerinden bağımsız değerlendirilmiştir. Daha sonra çok değişkenli analizlerle diğer risk faktörlerinin düzeltilmiş olasılık oranları (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanarak değerlendirilmiştir. Korelasyon analizleri için normal dağılım uygunluğuna bakılarak Pearson veya Spearman testleri yapılmıştır. Çoklu grup verileri veri özelliğine göre varyans analizi ve Kruskal-Wallis analizleriyle değerlendirilmiştir.

3.8. Etik kurul onayı ve araştırma yeri izin belgesi

Araştırmanın Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesinde yürütülebilmesi için ilgili kurumda Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı ile görüşülmüş, yazılı izin alınmıştır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay belgesi alınmıştır. İlgili belgeler Ek 5 ve Ek 6'da sunulmaktadır.

4. Bulgular

Araştırmaya dahil edilen 248 birey ile Tip 1 DM tanısı alma durumuna göre olgu ve kontrol grupları oluşturulmuştur. Çalışmada kontrol grubu 126 çocuk ile araştırmaya dahil edilen toplam popülasyonun %50,8'ini ve olgu grubu 122 çocuk ile popülasyonun %49,2'sini oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gönüllülerin gruplara göre dağılımı

	n	%
Olgu	122	49,2
Kontrol	126	50,8
Toplam	248	100,0

Aşağıda grupların tanımlayıcı özellikleri, olgu ve kontrol gruplarında sorgulanan değişkenler ve bunların iki grupta tek değişkenli karşılaştırmaları sunulmaktadır. Daha sonra sadece olgu grubunda sorgulanan değişkenler sunulmuştur. Son olarak ölçüm tipi değişkenler arasında yapılan korelasyon analizleri ve risk faktörlerinin lojistik regresyon analizleri sunulmaktadır.

4.1. Olgu ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri, sorgulanan değişkenler ve iki grupta tek değişkenli karşılaştırmalar

4.1.1. Olgu ve kontrol gruplarında çocukların özellikleri ve karşılaştırılması

Araştırmada olgu grubuna 65 kız, 57 erkek; kontrol grubuna 54 kız ve 72 erkek dahil edilmiştir. Olgu grubunda cinsiyeti kız olanlar grubun %53,3'ünü oluştururken, kontrol grubunun %42,9'unu kızlar oluşturmaktadır.

Olgu grubunun yaş ortalamaları $10,44 \pm 3,30$ yıl, kontrol grubunun $7,48 \pm 2,56$ yıl olarak bulunmuştur, iki grup arasında yaş ortalamaları farkı anlamlıdır ($p < 0,001$). Olgu grubunda 4-9 yaş arasında olan çocuklar grubun %33,6'sını oluşturmaktadır. Kontrol grubunun %74,6'sı 4-9 yaş aralığındadır. İki grupta yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gruplara göre cinsiyet, yaş dağılımı

	Olgu	Kontrol	<i>p</i>
Cinsiyet (n=248)			
Kız	65 (%53,3)	54 (%42,9)	0,101
Erkek	57 (%46,7)	72 (%57,1)	
Yaş ort.±SD (n=248)	10,44±3,30	7,48±2,56	<0,001
Yaş sınıflaması (n=246)			
4-9	41 (%33,6)	94 (%74,6)	<0,001
10-14	81 (%66,4)	32 (%25,4)	

Çocukların doğum ağırlığı ve okula ulaşım araçları arasında iki grupta fark gözlenmemiştir. Tip 1 DM’li çocuklar sağlıklı çocuklara göre fiziksel aktivite düzeyi daha fazladır ($p=0,018$). İkamet yeri karşılaştırıldığında, olgu grubunun %68,9’u merkezi olmayan ilçede ikamet ederken, kontrol grubunun %50,4’ü burada ikamet etmektedir. İki grupta çocukların özelliklerinin dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Çocuk özelliklerinin gruplara göre dağılımı

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	<i>p</i>
Doğum ağırlığı (n=243)			
< 2500 g	15 (%12,3)	12 (%9,8)	
2500-3999 g	99 (%81,1)	105 (%86,1)	0,548
> 4000 g	8 (%6,6)	4 (%4,1)	
Fiziksel aktivite (n=243)			
Hiç	68 (%56,2)	89 (%73,0)	
Haftada 1-2	38 (%31,4)	21 (%17,2)	0,018*
Haftada 3 ve daha fazla*	15 (%12,4)	12 (%9,8)	
Okula ulaşım aracı (n=242)			
Okula gitmiyor	11 (%9,1)	11 (%9,1)	
Yürüyerek	56 (%46,3)	61 (%50,4)	
Servis	23 (%19,0)	26 (%21,5)	
Özel araç/otobüs	31 (%25,6)	22 (%18,2)	0,057
Bisiklet	-	1 (%0,8)	
İkamet yeri (n=245)			
İl merkezi	35 (%28,7)	54 (%43,9)	
Merkezi olmayan ilçe	84 (%68,9)	62 (%50,4)	0,011
Köy	3 (%2,5)	7 (%5,7)	

* Haftada 3-5 defa spor yapanlar ve her gün spor yapanlar birleştirilmiştir.

Çocukların yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve BKİ (boya göre ağırlık) persentil ortalamaları Tablo 9'da karşılaştırılmıştır. İki grupta boy ortalamaları ve BKİ persentil arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$). Boy persentil ortalamaları sağlıklı kontrollerde daha yüksek bulunmuştur. BKİ persentil ortalamaları Tip 1 DM'li çocuklarda daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 9. Gruplara göre ağırlık, boy ve BKİ percentil değerleri ortalamaları

	Olgu Ort. $\pm$ SD	Kontrol Ort. $\pm$ SD	<i>p</i>
Ağırlık percentil (n=244)	51,40 $\pm$ 30,36	48,76 $\pm$ 33,68	0,521
Boy percentil (n=242)	45,66 $\pm$ 31,16	58,00 $\pm$ 31,88	0,003
BKİ percentil (n=242)	55,20 $\pm$ 29,86	40,32 $\pm$ 35,02	<0,001

Olgu ve kontrol gruplarının ağırlık percentil ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir fakat ağırlık percentili sınıflandırıldığında Tip 1 DM’li çocukların %90,8’inin ağırlıkları 3.-97. percentil arasındayken, kontrol grubunun %77,4’ünün ağırlıkları bu percentil değerleri arasında bulunmuştur (p=0,017). Yine aynı şekilde BKİ percentil sınıflaması 3. percentilin altında olanlar olgu grubunun %3,3’ünü oluştururken, kontrol grubunun %15,6’sını oluşturmaktadır ve bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0,004). Gruplara göre percentil sınıflaması Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Gruplara göre percentil değeri sınıflaması

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	<i>p</i>
Ağırlık (n=244)			
<3. percentil	4 (%3,3)	10 (%8,1)	
3.-97. percentil	109 (%90,8)	96 (%77,4)	0,017
>97 percentil	7 (%5,8)	18 (%14,5)	
Boy (n=242)			
<3. percentil	4 (%5,8)	7 (%3,3)	
25-97. percentil	104 (%87,5)	105 (%85,2)	0,295
>97 percentil	14 (%6,7)	8 (%11,5)	
BKİ (n=242)			
<3. percentil	4 (%3,3)	19 (%15,6)	
25-97. percentil	109 (%90,8)	94 (%77,0)	0,004
>97 percentil	7 (%5,8)	9 (%7,4)	

Olgu grubunun %89,3'ünün Tip 1 DM'ye eşlik eden kronik hastalığı yoktur, kontrol grubunun %83,3'ünün kronik hastalığı yoktur. Tip 1 DM'li, ko-morbid hastalığı olan çocukların %15,4'ü astım, %7,7'si çölyak, %7,7'si alerji, %53,8'i tiroit hastasıdır. Kontrol grubunda kronik hastalığı olanların %33,3'ü astım, %9,5'i kalp, %14,3'ü alerji, %23,8'i tiroit hastasıdır. Grupların kronik hastalık durumları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastalık/ko-morbid hastalık durumu

	Olgu	Kontrol	<i>p</i>
Hastalığı var mı* (n=248)			
Var	13 (%10,7)	21 (%16,7)	0,169
Yok	109 (%89,3)	105 (%83,3)	
Hastalık (n=34)			
Astım	2 (%15,4)	7 (%33,3)	
Çölyak	1 (%7,7)	-	
Kalp hastalığı	-	2 (%9,5)	
Alerji (gıda)	1 (%7,7)	3 (%14,3)	
Tiroit hastalıkları	7 (%53,8)	5 (%23,8)	
Diğer**	2 (%15,4)	4 (%19,0)	

*Tip 1 DM'li çocukların ebeveynlerine "Tip 1 DM'ye eşlik eden (yandaş) hastalığı var mı", kontrol grubuna "bir hastalığı var mı" olarak sorulmuştur.

**Olgu grubunda "diğer" sınıfında dahil edilen 2 çocuktan; 1 çocuk epilepsi, 1 çocuk kistik fibrozis hastasıdır. Kontrol grubunda 4 çocuktan; 1 çocuk hemofili, 1 çocuk ailevi Akdeniz ateşi (FMF), 1 çocuk gastroözafajiyel reflü, 1 çocuk epilepsi hastasıdır.

4.1.2. Beslenme özellikleri

Çocuklarda Tip 1 DM'nin ortaya çıkmasını tetikleyebilecek 0-1 yaş beslenmesine dair parametreler Tablo 12 ve Tablo 13'te gösterilmiştir. İnek sütü, yumurta, meyve ve sebzeler, üzüksü meyvelere başlama zamanları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

İki grupta tahıllara başlanma zamanı anlamlı farklı bulunmuştur ($p=0,005$). Buna göre tahıllara olgu grubunun %7'si 6. aydan önce, % 16,7'si 8. aydan itibaren başlamıştır. Kontrol grubunda tahıllara 6. aydan erken başlayanlar grubun %3,3'ünü

oluşturmaktadır. Tahıllara 8. ay ve sonrasında başlayanlar olgu grubunun %16,7'sini oluştururken kontrol grubunun %34,4'ünü oluşturmaktadır.

Tablo 12. Çocuklarda Tip 1 DM'nin ortaya çıkmasını etkileyebilecek bazı besinlere başlama zamana göre dağılımı

Besinler	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	<i>p</i>
İnek sütü (n=237)			
0-6 ay	14 (%11,9)	16 (%13,4)	0,900
7-12 ay	76 (%64,4)	77 (%64,7)	
> 12 ay	28 (%23,7)	26 (%21,8)	
Tahıllar (n=236)			
< 6 ay	8 (%7,0)	4 (%3,3)	0,005
6-7 ay	87 (%76,3)	76 (%62,3)	
≥ 8 ay	19 (%16,7)	42 (%34,4)	
Yumurta (n=239)			
< 6 ay	5 (%4,3)	8 (%6,5)	0,266
6-7 ay	65 (%56,0)	78 (%63,4)	
≥ 8 ay	46 (%39,7)	37 (%30,1)	
Meyve ve sebzeler (n=244)			
< 6 ay	22 (%18,2)	16 (%13,0)	0,520
6-7 ay	89 (%73,6)	95 (%77,2)	
≥ 8 ay	10 (%8,3)	12 (%9,8)	
Üzümsü meyveler (n=244)			
< 6 ay	-	16 (%13,0)	0,706
6-7 ay	91 (%75,2)	95 (%77,2)	
≥8 ay	10 (%8,3)	12 (%9,8)	

Tablo 13. Çocukların hastalığın ortaya çıkmasını etkileyebilecek bazı besinlere başlama zamanı ortalamaları

Besinler	Olgu Ort. $\pm$ SD	Kontrol Ort. $\pm$ SD	<i>p</i>
İnek sütü (n=237)	13,42 $\pm$ 6,62	12,88 $\pm$ 5,36	0,490
Yumurta (n=239)	8,23 $\pm$ 3,67	7,51 $\pm$ 3,07	0,101
Tahıllar (n=236)	6,95 $\pm$ 2,07	8,04 $\pm$ 3,29	0,002
Meyve ve sebzeler (n=244)	6,07 $\pm$ 1,37	6,29 $\pm$ 2,09	0,227
Üzümsü meyveler (n=244)	6,10 $\pm$ 1,35	6,30 $\pm$ 2,09	0,202

Çocukların anne sütü alımı ve tamamlayıcı besinlere geçiş zamanı incelendiğinde anne sütünü doğumdan sonra ilk 1 saat içinde alma durumu, kolostrumu alma durumu, toplam anne sütü alma durumu ve tamamlayıcı besinlere geçiş zamanı arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 14).

Sadece anne sütü alma süresi ortalamasının kontrol grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur ($p=0,009$). Sadece anne sütü alma süreleri sınıflandırıldığında olgu grubunda hiç veya 1 aydan daha az süre sadece anne sütü alma oranı %47,5, kontrol grubunda %30,6 bulunmuş, iki grupta istatistiksel anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,040$). Olgu grubunun %15,8'i 3 aydan az, %22,5'i toplam 3-5 ay sadece anne sütü almıştır. 6 ay boyunca sadece anne sütü alma oranı %14,2 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun %22,6'sı 3 aydan az, %24,2'si toplam 3-5 ay sadece anne sütü almıştır. Kontrol grubunda 6 ay boyunca sadece anne sütü alanların oranı %22,6'dır.

Tablo 14. Çocukların anne sütü alımı ve tamamlayıcı besine geçiş zamanına göre dağılımı

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	<i>p</i>
Anne sütü alma durumu			
Doğumdan sonra 1 saat içinde aldı	104 (%86,0)	102 (%82,3)	0,430
Kolostrum aldı	116 (%95,9)	111 (%89,5)	0,057
Sadece anne sütü alma süresi (n=244)			
Hiç veya <1 ay	57 (%47,5)	38 (%30,6)	
1-2 ay	19 (%15,8)	28 (%22,6)	
3-5 ay	27 (%22,5)	30 (%24,2)	0,040
6 ay	17 (%14,2)	28 (%22,6)	
Toplam anne sütü alma süresi (n=246)			
<6 ay	21 (%17,2)	21 (%16,9)	
6-12 ay	29 (%23,8)	27 (%21,8)	
13-18 ay	31 (%25,4)	27 (%21,8)	0,887
19-24 ay	28 (%23,0)	35 (%28,2)	
≥ 24 ay	13 (%10,7)	14 (%11,3)	
Tamamlayıcı besinlere geçiş zamanı (n=245)			
< 6 ay	28 (%23,0)	23 (%18,7)	
6. ay	79 (%64,8)	87 (%70,7)	0,602
> 6 ay	15 (%12,3)	13 (%10,6)	
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	<i>p</i>
Sadece anne sütü alma süresi (ay)	1,88±2,23	2,67±2,38	0,009
Toplam anne sütü alma süresi (ay)	16,05±10,72	16,38±10,08	0,802
Tamamlayıcı besine geçiş zamanı (ay)	5,91±1,37	6,08±2,06	0,436

Çocuklarda her iki grupta da formül mama kullanma oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Formül mama kullanım durumları, başlangıç zamanı ve mama tercihleri Tablo 15'te gösterilmiştir. Olgu grubunun %49,2'sinde, kontrol grubunun %51,2'sinde formül mama kullanılmamıştır. Formül mamaya 6. aydan erken başlayanlar kontrol grubunun %39,8'ini, olgu grubunun %31,7'sini

oluşturmaktadır. Formül mamaya 6. aydan geç başlayanlar olgu grubunun %19,2'sini, kontrol grubunun %8,9'unu oluşturmaktadır. Formül mama tercihleri arasında fark gözlenmemiştir. Tüm gruplar inek sütü bazlı mamaları tercih etmiştir.

Tablo 15. Formül mama kullanımı

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	<i>p</i>
Formül mama kullanım durumu (n=243)			
Mama kullanılmadı	59 (%49,2)	63(%51,2)	
< 6. ay kullanıldı	38 (%31,7)	49 (%39,8)	0,057
≥ 6. ay kullanıldı	23 (%19,2)	11 (%8,9)	
Formül mama tercihi (n=121)			
Aptamil	41 (%67,2)	43 (%71,7)	
Bebelac	7 (%11,5)	8 (%13,3)	0,659
SMA	13 (%21,3)	9 (%15,0)	

4.1.3. Çocukların hastalık/ko-morbid hastalık öyküsü

Çocukların her iki grupta doğum sonrası ilk yıl ve ilk 3 yıl enfeksiyon geçirme ve ilk yıl diyare geçirme durumları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Çocukların enfeksiyon ve diyare öyküsü Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Çocuğun enfeksiyon ve diyare öyküsü

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	<i>p</i>
Doğum sonrası ilk yıl enfeksiyon (n=243)			
Evet	65 (%53,7)	55 (%45,1)	0,178
Hayır	56 (%46,3)	67 (%54,9)	
Doğum sonrası üç yıl enfeksiyon (n=243)			
Evet	111 (%91,7)	107 (%87,7)	0,301
Hayır	10 (%8,3)	15 (%12,3)	
Doğum sonrası ilk yıl diyare (n=191)			
Evet	37 (%44,6)	38 (%35,2)	0,188
Hayır	46 (%55,4)	70 (%64,8)	

4.1.4. Doğum sonrası takviye gıda kullanımı

Çocukların doğum sonrası ilk yıl D vitamini takviyesi ve probiyotik takviyesi alma durumları Tablo 17’de gösterilmiştir. Doğum sonrası ilk yıl olgu grubunun %88,7’si D vitamini ile desteklenmiş olup, kontrol grubundakilerin %89,7’ü D vitamini ile desteklenmiştir. D vitamini kullanım süreleri arasında iki grupta fark gözlenmemiştir. Olgu ve kontrol gruplarının her ikisinde de hiç kimse doğum sonrası ilk yıl probiyotik ile desteklenmemiştir. Ayrıca probiyotik takviye gıda ile ilgili bilgi düzeyi çok sınırlıdır, çoğu annenin (% 99,5) probiyotiğin tanımını bilmediği gözlenmiştir.

Tablo 17. Çocuğun doğum sonrası ilk yıl D vitamini ve probiyotik takviye durumları

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	<i>p</i>
Doğum sonrası ilk yıl D vitamini kullanımı (n=238)			
Evet	102 (%88,7)	110 (%89,4)	0,856
Hayır	13 (%11,3)	13 (%10,6)	
D vitamini kullanım süresi (n=157)			
1-4 ay	18 (%24,7)	25 (%29,8)	0,728
5-8 ay	8 (%11,0)	10 (%11,9)	
9-12 ay	47 (%64,4)	49 (%58,3)	
Doğum sonrası ilk yıl probiyotik kullanımı (n=245)			
Evet	-	-	
Hayır	121 (%100,0)	124 (%100,0)	

4.1.3. Olgu ve kontrol gruplarında aile özellikleri ve karşılaştırılması

Her iki grupta ebeveynlerin eğitim düzeyleri Tablo 18’de gösterilmiştir. Her iki gruptaki çocukların anne ve babalarının eğitim düzeyleri farklı bulunmamıştır.

Tablo 18. Ebeveynlerin eğitim düzeyleri

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	<i>p</i>
Anne eğitim düzeyi (n=241)			
Okuryazar değil	2(%1,7)	3(%2,5)	0,812
Okuryazar	-	-	
İlkokul	35(%29,2)	30(%24,8)	
Ortaokul	15(%12,5)	15(%12,4)	
Lise	33(%27,5)	41(%33,9)	
Üniversite	35(%29,2)	32(%26,4)	
Baba eğitim düzeyi (n=224)			
Okuryazar değil	-	-	0,174
Okuryazar	3(%2,7)	-	
İlkokul	36(%32,7)	27(%23,7)	
Ortaokul	13(%11,8)	15(%13,2)	
Lise	23(%20,9)	33(%28,9)	
Üniversite	35(%31,9)	39(%34,2)	

Olgu grubundaki çocukların %91'i ebeveynleri ile birlikte yaşamaktadır, kontrol grubundaki çocuklarda bu oran %94,3 olarak bulunmuştur. Anne ve babası ayrı veya ebeveynlerinden biri hayatta olmayanlar, olgu grubunun %9'unu kontrol grubunun %5,7'sini oluşturmaktadır. Çocukların ebeveynleri ile birlikte yaşama durumu Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo19. Çocukların ebeveynleri ile birlikte yaşama durumu

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	p
Ebeveynler ile yaşama durumu (n=245)			
Anne ve baba sağ, çocuk ebeveynleriyle birlikte yaşıyor	111(%91,0)	116(%94,3)	0,319
Anne ve baba ayrı veya ebeveynlerden biri hayatta değil*	1(%9,0)	7(%5,7)	

*Olgu grubunda 1 çocuğun, kontrol grubunda 2 çocuğun ebeveynlerinden biri hayatta değildir. Bu çocuklar "anne ve baba ayrı" kategorisiyle birleştirilmiştir.

4.1.4. Annelerin maternal özellikleri

Olgu ve kontrol grubunda annelerin doğumdaki ortalama yaşları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Olgu grubunda annelerin doğumda yaş ortalaması $27,59 \pm 5,33$ yıl iken kontrol grubunda $27,89 \pm 5,41$ yıl olarak bulunmuştur. Olgu ve kontrol grubunda, annelerin gebelik öncesi BKİ ortalamaları farklı bulunmamıştır. Gebelik dönemi süresince olgu grubunda ortalama $14,41 \pm 12,45$ kg ağırlık kazanımı gerçekleşirken, kontrol grubunda $13,06 \pm 8,53$ kg ağırlık kazanılmış, anlamlı fark bulunmamıştır.

Gebelikte DM varlığı, doğum şekli ve doğum sırası açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İki grupta doğum aralığı sarasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,036$). Olgu grubunda doğum aralığı ortalama yılı kontrol grubuna göre daha fazladır ($p=0,027$). Olgu grubunda doğum aralığı 6 yıldan fazla olanlar grubun %20,7'sini oluştururken, kontrol grubunda 6 yıldan fazla doğum aralığı olanların oranı %8,0 olarak bulunmuştur. Annelerin gebelik özellikleri Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Olgu ve kontrol gruplarında çocukların annelerinin maternal özellikleri

	Olgu	Kontrol	<i>p</i>
Doğumdaki yaş (yıl) ort.+SD (n=248)	27,59±5,33	27,89±5,41	0,662
Gebelik öncesi BKİ ort.+SD (n=239)	23,66±4,05	23,33±4,15	0,544
Gebelik öncesi BKİ sınıflama (n=237)			
Zayıf	6 (%5,2)	8 (%6,6)	
Normal	73 (%63,5)	85 (%69,7)	
Fazla kilolu	26 (%22,6)	18 (%14,8)	0,476
Obez	10 (%8,7)	11 (%9,0)	
Gebelikte alınan kg ort.+SD (n=239)	14,41±12,45	13,06±8,53	0,324
Gebelikte şeker yüklemesi (n=245)			
Evet	85 (%71,4)	96 (%76,2)	0,396
Hayır	34 (%28,6)	30 (%23,8)	
Gebelikte DM varlığı* (n=190)			
Var	17 (%18,7)	13 (%13,1)	0,295
Yok	74 (%81,3)	86 (%86,9)	
Doğum şekli (n=246)			
Normal doğum	40 (%33,1)	43 (%34,4)	0,824
Sezaryen	81 (%66,9)	82 (%65,6)	
Doğum sırası ort.+SD (n=246)	1,64±0,74	1,68±0,83	0,666
Doğum aralığı** (n=143)	5,29±3,57	4,10±2,76	0,027
Doğum aralığı (n=246)			
İlk çocuk	49(%40,5)	54(%43,2)	
<3 yıl	20(%16,5)	24(%19,2)	0,036
3-6 yıl	27(%22,3)	37(%29,6)	
>6 yıl	25(%20,7)	10(%8,0)	

* Gebe kaldığı zaman DM olan anneler gebelikte DM hastalığı var olarak kabul edilmiştir. Gebe kaldığı zaman DM hastalığı olmayan anneler, gebelikte OGTT sonrası DM varlığı açısından sorgulanmıştır.

** İlk çocuk olanlar karşılaştırmaya girmemiştir.

4.1.5. Maternal takviye gıda kullanımı

Annenin gebelikte demir kullanım durumu ve süresi, D vitamini kullanım durumu ve süresi arasında iki grupta anlamlı fark görülmemiştir. Olgu grubunda gebelikte hiçbir anne probiyotik takviye gıda kullanmamıştır. Yine kontrol grubundakilerin %98,4'ü gebelikte probiyotik takviye gıda kullanmamıştır. Annenin gebelikte takviye gıda kullanım durumu ve süreleri Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 161. Annelerin gebelik döneminde takviye edici gıda kullanım durumu ve süresi

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	P
Gebelikte demir kullanımı (n=248)			
Evet	100 (%82,0)	97 (%77,0)	
Hayır	22 (%18,0)	29 (%23,0)	0,332
Demir kullanım süresi (n=152)			
1-3 ay	23 (%32,9)	27 (%32,9)	
4-6 ay	30 (%42,9)	31 (%37,8)	0,745
7-9 ay	17 (%24,3)	24 (%29,3)	
Gebelikte D vitamini kullanımı(n=232)			
Evet	62 (%57,9)	75 (%60,0)	0,751
Hayır	45 (%42,1)	50 (%40,0)	
D vitamini kullanım süresi (n=92)			
1-3 ay	16 (%48,5)	26 (%44,1)	
4-6 ay	11 (%33,3)	19 (%32,2)	0,819
7-9 ay	6 (%18,2)	14 (%23,7)	
Gebelikte probiyotik kullanımı (n=248)			
Evet	-	2 (%1,6)	
Hayır	122 (%100,0)	124 (%98,4)	

4.1.6. Pre-natal ve post-natal sigara maruz kalımı

Gebelik ve emzirme dönemlerinde olgu ve kontrol gruplarında sigara içme durumları Tablo 22'de gösterilmiştir. Gebelikte sigara içen annelerin, gebelik dönemi

boyunca içtikleri toplam sigara paket sayısı ortalamaları olgu grubunda 19,69 iken, kontrol grubunda 15,56'dır. Emzirme döneminde sigara içen annelerde, içilen toplam sigara paket sayısı olgu grubunda 106,10±89,91 iken kontrol grubunda 111,84±80,09'dur.

Tablo 22. Annelerin gebelik ve emzirme döneminde sigara içme durumu ve miktarı

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	P
Gebelik döneminde sigara kullanım durumu (n=247)			
Evet	16 (%13,1)	18 (%14,4)	0,769
Hayır	106 (%86,9)	107 (%85,6)	
Emzirme döneminde sigara kullanım durumu (n=243)			
Evet	16 (%13,3)	15 (%12,2)	0,790
Hayır	104 (%86,7)	108 (%87,8)	
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	P
Gebelik sigara kullanım süresi (ay) (n=34)	19,53	15,69	0,164
Gebelik toplam sigara paket sayısı (n=34)	19,69	15,56	0,220
Emzirme sigara kullanım süresi (ay) (n=32)	16,60	16,41	0,955
Emzirme toplam sigara paket sayısı (n=32)	106,10 ± 89,91	111,84± 80,09	0,852

Çocukların şu anki sigara maruz kalma durumları incelendiğinde olgu grubunun %57,9'unun ebeveynleri evde sigara içmektedir (Tablo 23). Kontrol grubunda bu oran %59,5 bulunmuştur. Ebeveynlerin günlük içtiği sigara sayısı ortalamaları iki grupta farklı bulunmuştur. Olgu grubunda ebeveynlerin günlük içtikleri toplam sigara sayısı ortalaması 10,08±12,89 iken kontrol grubunda 7,13±8,57 olarak bulunmuştur (p=0,042). Yine aynı şekilde evde içilen toplam sigara sayısı ortalaması olgu grubunda daha fazla bulunmuştur (p=0,018).

Tablo 23. Evde sigara içilme durumu ve ebeveynlerin içtiği sigara sayısı

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	P
Evde sigara içilme durumu (n=242)			
Evin hiçbir yerinde hiçbir zaman içilmez	51 (%42,1)	49 (%40,5)	0,794
Evde içilmektedir*	70 (%57,9)	72 (%59,5)	
	Ort. $\pm$ SD	Ort. $\pm$ SD	
Ebeveynlerin içtiği sigara sayısı			
Günlük içilen (n=229)	10,08 $\pm$ 12,89	7,13 $\pm$ 8,57	0,042
Evde içilen (n=235)	3,51 $\pm$ 5,41	2,12 $\pm$ 3,28	0,018

*“Evin herhangi bir yerinde içilebilir” seçeneği ile “evde sadece belli bir odada içilebilir” seçeneği birleştirilmiştir.

4.1.7. Aile DM öyküsü

Ailede DM öyküsü ve DM görülen kişiyle akrabalık derecesi açısından iki grupta anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 24). Ancak ailede Tip 1 DM öyküsü iki grupta anlamlı fark saptanmıştır. Olgu grubunun %10,7’sinde Tip 1 DM öyküsü bulunmaktadır. Kontrol grubunda bu oran %0,8 olarak bulunmuştur (p=0,001). Olgu grubunda ailede Tip 1 DM öyküsü bulunanların %53,8’inin birinci derece akrabasında Tip 1 DM hastalığı bulunmaktadır.

Tablo 24. Aile DM öyküsü

	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	P
Ailede DM öyküsü (n=242)			
Yok	44 (%36,1)	44 (%36,7)	0,923
Var	76 (%63,9)	78 (%63,3)	
DM görülen akrabalık derecesi (n=154)			
1.derece	22 (%28,2)	15 (%19,7)	0,424
2.derece	48 (%61,5)	54 (%71,1)	
3.derece	8 (%10,3)	7 (%9,2)	
Ailede görülen DM tipi (n=242)			
Yok	44 (%36,1)	44 (%36,7)	
Yalnızca Tip 1 DM	7 (%5,7)	1 (%0,8)	
Yalnızca Tip 2 DM	65 (%53,3)	75 (%62,5)	
Tip 1 ve Tip 2 DM	6 (%4,9)	-	
Ailede Tip 1 DM öyküsü (n=242)			
Yok	109 (%89,3)	119(%99,2)	0,001
Var	13 (%10,7)	1 (%0,8)	
Tip 1 DM görülen akrabalık derecesi (n=14)			
1.derece	7 (%53,8)	1(%100,0)	
3.derece	6 (%46,2)	-	

4.2. Sadece olgu grubunda sorgulanan değişkenler

Tip 1 DM’li çocukların tanı yaşı ortalamaları $6,30\pm4,03$ yıl ve Tip 1 DM tanı süresi ortalamaları $4,20\pm3,85$ yıl olarak bulunmuştur. Tip 1 DM’li çocukların tanı yaşı ortalamaları ile kontrol grubunun yaş ortalamaları anlamlı farklıdır, kontrol grubunun yaş ortalamaları, olgu grubunun tanı yaşı ortalamalarına göre daha fazladır.

Tanı anında HbA1c düzeyleri ortalamaları $\%10,75\pm2,65$ ’tir. Tanı anında ölçülen yaşa göre ağırlık persentil ortalamaları $43,85\pm35,90$, yaşa göre boy persentil ortalamaları $49,14\pm34,10$ ve boya göre ağırlık persentil ortalamaları $44,70\pm35,48$ ’dir. Olgu grubundaki çocukların tanı anındaki yaş, persentil ve HbA1c ortalamaları Tablo 25’te gösterilmiştir.

Tablo 25. Olgu grubundaki çocukların tanı anındaki yaş, persentil ve HbA1c ortalamaları

	Ort $\pm$ SD
Tanı anında çocuğun yaşı (n=117)	6,30 $\pm$ 4,03
Tip 1 DM tanı süresi (n=117)	4,20 $\pm$ 3,85
Tanı anında HbA1c düzeyi (%) (n=97)	10,75 $\pm$ 2,65
Tanı anında ağırlık persentili (n=102)	43,85 $\pm$ 35,90
Tanı anında boy persentili (n=100)	49,14 $\pm$ 34,10
Tanı anında BKİ persentili (n=100)	44,70 $\pm$ 35,48

Tanı öncesi zamana kadar olgu grubundaki çocukların $\%54,2$ ’sinin yanında/yakınında sigara içilmiştir. Tanı öncesi zamana kadar ebeveynlerin çocuklarının yanında/yakınında günlük içtiği sigara sayısı ortalaması $18,44\pm12,63$ ’tür. Yine olgu grubunda tanı öncesi zamana kadar ebeveynlerin çocuğun yanında/yakınında içtiği sigara paket yılı ortalaması $6,09\pm6,43$ olarak bulunmuştur. Olgu grubundaki çocukların tanı öncesi zamana kadar sigara maruz kalım durumları, ebeveynlerin çocukların yanında/yakınında günlük içtikleri sigara sayısı, sigara paket yılı ortalamaları Tablo 26’da gösterilmiştir.

Tablo 26. Olgu grubundaki çocukların tanı öncesi zamana kadar sigara maruz kalımı

	n (%)
Tanı öncesi zamana kadar çocuğun yanında yakınında sigara içilme durumu (n=118)	
Hayır	54 (%45,8)
Evet	64 (%54,2)
	Ort. $\pm$ SD
Tanı öncesi zamana kadar ebeveynlerin çocuğun yanında/yakınında günlük içtiği sigara sayısı (n=62)	18,44 $\pm$ 12,63
Tanı öncesi zamana kadar içilen sigara paket yılı (n=61)	6,09 $\pm$ 6,43

4.3. Tanı anında çocuğun yaşı ile korelasyon analizi

Parametrik olmayan korelasyon analizleri sonucunda sadece anne sütü alma süresi ve toplam anne sütü alma süresi ile tanı anında çocuğun yaşı ilişkili bulunmamıştır. Tanı anında çocuğun yaşı ile anne sütü alım durumu arasında korelasyon analizi sonuçları Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Tanı anında çocuğun yaşı ile korelasyon analizi

		Sadece anne sütü alma süresi	Toplam anne sütü alma süresi
Tanı anında çocuğun yaşı	r	-0,078	0,085
	p	0,405	0,364
	n	115	117

r: korelasyon katsayısı

4.4. Tip 1 DM riskiyle ilişkili çok değişkenli analizler

Yapılan ki-kare analizlerinde anlamlı bulunan doğum aralığı yaşı ve cinsiyete göre düzeltilmiş regresyon analizinde anlamlılığını yitirmiştir. Yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak sadece anne sütü alma süresinin her bir aylık artışında Tip 1 DM riskini 0,86 (0,76-0,98) kat düşürdüğü görülmüştür (Tablo 28).

Tablo 28. Risk faktörlerinin tek başına yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş lojistik regresyon analizi (referans kategoriler üst simge ile gösterilmiştir.)

Model referans değişken	B	SE	OR (%95 GA)	p	R ²
Tahıllara başlanma zamanı (n=236)				0,313	
7-11 ay ^{ref}				0,006	
≤ 6. ay	0,817	0,340	2,26 (1,16-4,40)	0,016	
≥12. ay	-0,437	0,509	0,64 (0,23-1,75)	0,391	
Doğum aralığı (n=246)					0,284
İlk çocuk ^{ref}				0,214	
< 3 yıl	0,142	0,408	1,15 (0,51-2,56)	0,727	
3-6 yıl	-0,161	0,363	0,85 (0,41-1,73)	0,658	
> 6 yıl	0,848	0,459	2,33 (0,95-5,74)	0,065	
Sadece anne sütü alma süresi ^{sürekli} (n=244)	-0,143	0,063	0,86 (0,76-0,98)	0,023	0,288
Ailede Tip 1 DM öyküsü varlığı (n=246)	2,489	1,092	12,05(1,41-102,54)	0,023	0,298
Evde içilen sigara sayısı ^{sürekli} (n=235)	0,065	0,037	1,06 (0,99-1,14)	0,081	0,272
Baba eğitim düzeyinin liseden düşük olması (n=224)	0,252	0,307	1,28 (0,70-2,35)	0,412	0,276
Anne eğitim düzeyinin liseden düşük olması (n=241)	-0,139	0,299	0,87 (0,48-1,56)	0,641	0,261
Formül mama başlangıç zamanı (n=243)					0,286
Mama kullanılmadı ^{ref}				0,123	
< 6 ay	-0,132	0,317	0,87 (0,47-1,63)	0,678	
≥ 6 ay	0,820	0,459	2,26 (0,92-5,57)	0,074	

OR: Yaş ve cinsiyete düzeltilmiş olasılıklar oranı (odds ratio), (%95 GA): %95 güven aralığı, R²: Nagelkerke R².
p değeri koyu yazılanlar istatistiksel olarak anlamlıdır (<0,05).

Yine Tablo 30'da görüldüğü gibi yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ailede Tip 1 DM öyküsünün varlığı Tip 1 DM hastalık riskini 12,05 (1,41-102,54) kat arttırmaktadır. Ayrıca tahıllara doğumdan sonraki dönemde 7. aydan önce başlanmasının, 7-11. ay arasında başlanmasına göre yaş ve cinsiyetten bağımsız Tip 1 DM riskini 2,26 (1,16-4,40) kat arttırdığı görülmüştür. Tek değişkenli analizlerde olgu ve kontrol grupları arasında fark saptanan değişkenlerin sadece yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş lojistik regresyon analizleri Tablo 29'da gösterilmiştir.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizleri sonucunda diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak sadece anne sütü alma süresinin her bir aylık artışı Tip 1 DM hastalık riskinde 0,78 (0,65-0,93) kat azalma sağlamıştır. Ayrıca 8. ay ve sonrasında başlanmasının, 6-7. aylar arasında başlanma zamanına kıyasla diğer risk faktörlerinden bağımsız Tip 1 DM riskini 0,20 (0,08-0,48) kat azaltmıştır (Tablo 29).

Tablo 29. Risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon analizi model 1 (n=204, R²=0,521; referans kategoriler üst simge ile gösterilmiştir.)

Risk faktörü	B	SE	OR (%95 GA)	p
Yaş	0,397	0,071	1,48 (1,29-1,71)	<0,001
Cinsiyet	-0,306	0,393	0,73 (0,34-1,59)	0,436
Doğum aralığı ^{ilk çocuk}				0,318
<3 yıl	0,514	0,572	1,67 (0,54-5,13)	0,369
3-6 yıl	-0,183	0,521	0,83 (0,30-2,31)	0,726
>6 yıl	0,868	0,619	2,38 (0,70-8,02)	0,161
Sadece anne sütü alma süresi	-0,245	0,090	0,78 (0,65-0,93)	0,007
Tahıllara başlama zamanı ^{6.-7.ay arası}				0,002
<6.ay	-0,457	1,061	0,63 (0,07-5,06)	0,667
≥8. ay	-1,592	0,442	0,20 (0,08-0,48)	<0,001
Anne eğitim düzeyinin lise ve üzeri olması	-0,776	0,482	0,46 (0,17-1,18)	0,107
Baba eğitim düzeyinin lise ve üzeri olması	0,161	0,462	1,17 (0,47-2,90)	0,728
Ailede Tip 1 DM öyküsünün varlığı	1,646	1,124	5,18 (0,57-46,97)	0,143
İkamet yeri ^{il merkezi}				0,021
Merkez olmayan ilçe	0,694	0,408	2,00 (0,90-4,45)	0,089
Köy	-2,110	1,148	0,12 (0,01-1,14)	0,066
Formül mama başlangıç zamanı ^{mama kullanılmadı}				0,023
<6. ay kullanıldı	-0,514	0,445	0,59 (0,25-1,43)	0,248
≥6. ay kullanıldı	1,301	0,598	3,67 (1,13-11,85)	0,030
Ebeveynlerin evde içtiği günlük toplam sigara sayısı	0,142	0,057	1,15 (1,03-1,29)	0,013

Formül mamanın 6. ayda ve sonrasında kullanılmaya başlanması, mama kullanmayanlara kıyasla Tip 1 DM riskini 3,67(1,13-11,85) kat arttırdığı gözlenmiştir. Ebeveynlerin evde ve çocuğun yanında/yakınında içtiği günlük toplam sigara sayısındaki her bir birimlik artışın diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak Tip 1 DM riskini 1,15(1,03-1,29) kat arttırdığı saptanmıştır.

Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan doğum aralığı ve ikamet yeri değişkenleri çok değişkenli regresyon analizinde anlamını yitirmiştir. Risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon analizleri Tablo 30'da gösterilmiştir.

Risk faktörleriyle yapılan bir diğer regresyon analizinde Tablo 29'dan farklı olarak tahıllara başlanma zamanı literatürler dikkate alınarak 6. ay ve öncesi, 7-11. ay arası, 12. ay ve sonrası olarak kategorilere ayrılarak analiz edilmiştir. Tahıllara 12. ay ve sonrasında başlanması ile Tip 1 DM riskinde anlamlı bir değişim göstermemiştir ancak tahıllara 6. ay ve öncesinde başlanması, 7-11. ay arasında başlanmasına kıyasla diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız Tip 1 DM riskini 3,42 (1,42-8,24) kat arttırdığı saptanmıştır. Risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30. Risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon analizi model 2 (n=204, R²=0,517; referans kategoriler üst simge ile gösterilmiştir.)

Risk faktörü	B	SE	OR (%95 GA)	p
Yaş	0,383	0,069	1,47 (1,28-1,68)	<0,001
Cinsiyet	-0,252	0,391	0,78 (0,36-1,67)	0,518
Doğum aralığı ^{ilk çocuk}				0,492
<3 yıl	0,507	0,562	1,66 (0,55-5,00)	0,367
3-6 yıl	-0,009	0,517	0,99 (0,36-2,73)	0,987
>6 yıl	0,788	0,623	2,20 (0,65-7,46)	0,206
Sadece anne sütü alma süresi	-0,246	0,089	0,78 (0,66-0,93)	0,006
Tahıllara başlama zamanı ^{7-11.ay arası}				0,002
≤6.ay	1,231	0,448	3,42 (1,42-8,24)	0,006
≥12. ay	-0,567	0,630	0,57 (0,17-1,95)	0,368
Anne eğitim düzeyinin lise ve üzeri olması	-0,633	0,481	0,53 (0,21-1,36)	0,188
Baba eğitim düzeyinin lise ve üzeri olması	-0,047	0,470	0,95 (0,38-2,40)	0,921
Ailede Tip 1 DM öyküsünün varlığı	1,965	1,185	7,13 (0,70-72,74)	0,097
İkamet yeri ^{il merkezi}				0,015
Merkez olmayan ilçe	0,621	0,404	1,86 (0,84-4,11)	0,124
Köy	-2,262	1,093	0,10 (0,01-0,89)	0,039
Formül mama başlangıç zamanı ^{mama kullanılmadı}				0,024
<6. ay kullanıldı	-0,458	0,445	0,63 (0,26-1,51)	0,303
≥6. ay kullanıldı	1,340	0,601	3,82 (1,18-12,41)	0,026
Ebeveynlerin evde içtiği günlük toplam sigara sayısı	0,136	0,055	1,15 (1,03-1,28)	0,014

Sadece anne sütü alma süresinin Tip 1 DM riskine etkisi Tablo 31'deki ile benzer sonuçlar vermiştir (diğeri tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak sadece anne sütü alma süresinin her bir aylık artışı Tip 1 DM hastalık riskini 0,78 kat azaltmıştır). Ailede Tip 1 DM öyküsünün varlığı diğeri risk faktörlerinden bağımsız Tip 1 DM riskini 7,13 (0,70-72,74) kat arttırmaktadır. Ancak bu risk istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Formül mamanın 6. ayda ve sonrasında kullanılmaya başlanması, mama kullanmayanlara kıyasla Tip 1 DM riskini 3,82 (1,18-12,41) kat arttırdığı gözlenmiştir.

Ebeveynlerin evde ve çocuğın yanında/yakınında içtiğı günlük toplam sigara sayısındaki artışın Tip 1 DM riskine etkisi Tablo 31'deki ile benzer sonuçlar vermiştir. Köyde ikamet etme, il merkezinde ikamet etmeye kıyasla Tip 1 DM riskinde 0,10 (0,01-0,89) kat azalma sağlamıştır. Tek değışkenli analizlerde anlamlı bulunan doğıum aralığı değışkeni çok değışkenli regresyon analizinin bu modelinde de anlamını yitirmiştir (Tablo 32).

6. Tartışma

Tip 1 DM ile ilişkili önlenabilir çevresel risk faktörlerinin ortadan kaldırılması Tip 1 DM'nin önlenmesi için önemli bir adımdır. Fakat hangi faktörlerin rol oynadığı ve faktörlerin ne zaman, hangi durumlarda ortadan kaldırılması gerektiği kesin olarak açıklanamamıştır (Esposito vd., 2019). Bu araştırmada, Tip 1 DM'nin önlenabilir çevresel tetikleyicilerini ve belirleyicilerini dikkate alarak bulgular ortaya koymuş bulunmaktayız.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizleri sonucunda diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak sadece anne sütü alma süresinin her bir aylık artışının Tip 1 DM hastalık riskinde 0,8 kat azalma sağladığı saptanmıştır. Tahıllara başlama zamanının farklı kategorilerle çoklu lojistik regresyon analizi için iki ayrı modelleme yapılmıştır ve tahıllara 8. ay ve sonrasında başlanmasının diğer risk faktörlerinden bağımsız Tip 1 DM riskinde 0,2 kat azalma sağladığı, 6. ay ve öncesinde başlanması, Tip 1 DM riskini 3,4 kat arttırdığı saptanmıştır. Ebeveynlerin evde ve çocuğun yanında/yakınında içtiği günlük toplam sigara sayısındaki her bir birimlik artış Tip 1 DM riskini 1,1 kat arttırmıştır. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan doğum aralığı değişkeni çok değişkenli regresyon analizinde anlamını yitirmiştir.

6.1. Çocukların bazı özellikleri

Artmış doğum ağırlığının erken çocukluk döneminde insülin direncine yol açarak adacık otoimmünesine sebep olabileceği ve sonuçta Tip 1 DM'ye yol açabileceği düşünülmektedir. Sistemik derleme ve meta-analiz çalışmasında düşük doğum ağırlığı (<2,500 g), Tip 1 DM riskinde azalma (OR:0.82) ile ve doğum ağırlığındaki her 1000 g artış, Tip 1 DM riskinde %7 artış ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek doğum ağırlığının Tip 1 DM için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Harder vd., 2009). Başka bir meta-analiz çalışmasında doğumda 3000-3500 g ağırlığındaki çocuklarla karşılaştırıldığında doğum ağırlığı 3500-4000 g arasında olan çocukların diyabet riskinde %6 ve doğum ağırlığı 4000 g üzerinde olan çocukların riskinde %10 artış olduğu gösterilmiştir (Cardwell vd., 2010). Çalışmamızda yukarıdaki çalışmaların aksine doğum ağırlığı ortalamaları Tip 1 DM'li çocuklarda ve sağlıklı kontrollerde farklı bulunmamıştır. Tip 1 DM'li çocukların %10,7'sinin, kontrol grubunun %9,8'inin doğum ağırlığı 4000 g üzerinde bulunmuştur. Düşük doğum

ağırlığı (<2500 g) ve yüksek doğum ağırlığı (<4000 g) yüzdesi Tip 1 DM'lilerde daha fazla bulunmuştur. Ancak her iki grupta da gestasyonel yaş sorgulanmadığı için çocukların gestasyon haftasına göre doğum ağırlığının düşük, normal veya yüksek olduğu yorumu yapılamamaktadır. Bu parametre sorgulandığında yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü gibi doğum ağırlığındaki artış ile Tip 1 DM riski ilişkisi ortaya konulabilir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde Tip 1 DM'li çocukların BKİ ortalamaları kontrol grubuna kıyasla daha fazladır. Tip 1 DM'li çocuklarda boy persentili ortalamaları daha düşük olduğu için BKİ'nin daha yüksek olması tahmin edilebilirdir (BKİ hesabında boy parametresi bölüm kısmında olduğu için). Yine tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan fiziksel aktivite düzeyi olgu grubundaki çocuklarda daha fazladır. Tanı aldıktan sonra hekimin ve diyetisyenin yönlendirmesiyle Tip 1 DM'li çocukların fiziksel aktivite düzeylerinin artırılması ve bu sebeple fiziksel aktivite düzeylerinin daha fazla olabileceği öngörülmüştür.

6.2. Anne sütü

Yenidoğanın ilk besini olan anne sütünün Tip 1 DM'ye etkisi tartışmalı bir konudur. Literatürde koruyucu bir etki, etki ve hatta predispozan etki gösteren çalışmalar vardır (Suvi M. Virtanen ve Knip, 2003). Koruyucu etki, anne sütünün yenidoğan barsak geçirgenliğini azaltması ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda yapılan tek değişkenli analizlerde sadece anne sütü alma süresi kontrol grubunda sadece anne sütü alma süresinin Tip 1 DM'li çocuklara kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.

DSÖ yaşamın ilk altı ayında sadece anne sütü ve iki yaşına kadar anne sütünü önermektedir çünkü çocukların doğumdan sonra ilk altı ay sadece anne sütü ile beslenmesi diyare ve solunum yolu hastalıklarını önlemektedir ve yenidoğanın optimal büyüme ve gelişmesi için ihtiyaç duyduğu tüm besin maddelerini ve sıvıyı sağlamaktadır (Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, 2019). Çalışmamızda hiç anne sütü almayan veya bir aydan daha az sadece anne sütü alanların oranı oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir. Sadece anne sütü alma dönemine ebeveynlerin verdiği önemin düşük olduğu görülmüştür. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'na (TNSA) göre (2019) 6 aydan küçük çocukların %41'i sadece

anne sütü ile beslenmiştir. 36 aydan küçük çocuklarda ortanca anne sütü alma süresi 16,7 ay, ortanca sadece anne sütü alma süresi 1,8 aydır (Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, 2019). Çalışmamızda sadece anne sütü alma süresi ortanca ayı TNSA verilerine yakındır.

Çalışmamızda sadece anne sütü alma süresi ile yapılan çok değişkenli regresyon analizleri sonucunda sadece anne sütü alma süresinin her bir aylık artışının Tip 1 DM hastalık riskinde 0,8 kat azalma sağladığı saptanmıştır ve sadece anne sütü alma süresinin artışı koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur. Tip 1 DM’li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında anne sütü alımı ve tamamlayıcı besinlere geçiş zamanı incelendiğinde, anne sütünü doğumdan sonra ilk bir saat içinde alma durumu, kolostrumu alma durumu, toplam anne sütü alma durumu ve tamamlayıcı besinlere geçiş zamanı arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Anne sütü ve pankreas beta hücre otoimmünitesinin gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir dizi prospektif çalışmada emzirmenin hiçbir etkisi olmadığını bildirilmiştir (Norris ve ark. 2003, Ziegler ve ark. 2003; Virtanen ve ark. 2006). Bununla birlikte Holmberg vd. (2007) alışmasında 4 aydan kısa süreli toplam anne sütü alma süresinin 5 yaş altı çocuklarda beta hücre otoimmünitesi gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (OR:2,09). Yine aynı çalışmada 4 aydan kısa süreli sadece anne sütü alma süresinin beta hücre otoantikorları geliştirme riskini 2 kat arttırdığı sonucuna varılmıştır (Holmberg, Whalberg, Vaarala ve Ludvigsson, 2007). Bir çalışmada, sadece yaşamın ilk haftalarında emzirmeyle bile çocukluk ağında Tip 1 DM riskinin %15 azaltılabileceği gösterilmiştir. Ancak tek başına sadece anne sütü alma ile Tip 1 DM arasında gözlenen ilişki, GDM, doğum ağırlığı, gebelik yaşı, anne yaşı, doğum sırası ve doğum şekli gibi DM için belirli risk faktörlerinden bağımsız olarak açıklanamamıştır (Chris R. Cardwell, Stene, vd., 2012). Çalışmamızda sadece anne sütü alma süresinin her bir aylık artışı Tip 1 DM riskinde 0,8 kat azalma sağladığı grlmştir. Bu sonuç Norris vd. (2003), Ziegler vd. (2003), Virtanen vd.(2006) alışmalarının sonuçları (hiçbir etki bulunmaması) ile ters düşmektedir, çalışmamızda sadece anne sütü alma süresi Tip 1 DM riskine karşı koruyucu olarak bulunmuştur ve Holmberg vd. (2007) alışmasının sonuçları ile uyumludur. Ancak toplam anne sütü alma süresine baktığımızda Tip 1 DM’li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bazı çalışmalarda sadece anne sütü alma süresi ve toplam anne sütü alma süresi karşılaştırılmamış, genel emzirme süresi değişken olarak alınmıştır. Güven ve Aydın (2005) çalışmasında Tip 1 DM’li çocuklarda toplam anne sütü alma süresi ortalaması $6,2\pm4,5$ ay olarak bulunmuştur (Güven ve Aydın, 2005). Çalışmamızda Tip 1 DM’li çocukların toplam anne sütü alma süresi ortalamaları $16,05\pm10,72$ ay olarak bulunmuştur ve bu çalışma ile aralarında önemli bir fark gözlenmiştir (çalışmamıza dahil edilen çocuklar daha uzun süre anne sütü almıştır). Güven ve Aydın (2005) çalışmasında evrenin 26 çocuktan oluşmuştur. İzmir ilinde yapılan Çarkçı ve Altuğ’un (2020) çalışmasında Tip 1 DM’li çocuklarda ilk 6 ay sadece anne sütü alanların oranı %62,1 bulunmuştur (Çarkçı ve Altuğ Özsoy, 2020). Çalışmamızda ilk 6 ay sadece anne sütü alan Tip 1 DM’li çocukların oranı Çarkçı ve Altuğ’un çalışmasından çok daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda ebeveynlere sadece anne sütü alma süresi sorulurken sadece anne sütü alma tanımı “bebeğin oral rehidrasyon çözeltisi veya vitamin, mineral veya ilaçlar/şuruplar haricinde başka sıvı (su dahil) veya katıların verilmediği, sadece anne sütü aldığı toplam süre” olarak açıklanmıştır. Yüz yüze açıklama yapılırken ebeveynler, cevap verdikten sonra “bu sürede hiç su verdiniz mi?” diye tekrardan sorulmuş ve emin olunması istenmiştir. Bu süreçte ikinci sorudan sonra cevaplarını değiştiren ebeveynler olmuştur. Dolayısıyla Çarkçı ve Altuğ (2020) çalışmasında, çalışmamızdan farklı olarak ebeveynlerle telefonda görüşülerek sorular sorulduğundan telefonda yanıt veren ebeveynler, “sadece anne sütü alma” tanımını anlamadan veya araştırmacı tarafından bu tanım yapılmadan cevap vermiş olabilir. Ayrıca seçilen hastanelerden birinin sosyoekonomik düzeyi düşük olan bir konumdan seçilmiş olması sonuçlarda yanlılığa yol açmış olabilir.

Danimarka’da yapılan bir kohort çalışmasında anne sütü alan bebekler, hiç anne sütü almayan bebeklere kıyasla 2,2 kat daha fazla Tip 1 DM riski altında olduğu bulunmuştur. Çalışmada hiç anne sütü almayan bebekler ile yaşamın ilk yılında herhangi bir süre boyunca anne sütü alan bebekler karşılaştırılmış ve anne sütü alma süresi Tip 1 DM ile ilişkili bulunmamıştır (Lund-Blix vd., 2017). Bahsedilen çalışmada emzirme dönemi “bebeğin anne sütü aldığı, vitamin takviyesi ve su bazı içeceklerle izin verildiği ancak formül mama, katı gıda veya yarı-katı gıdalara izin verilmediği dönem” olarak tanımlanmıştır. Lund-Blix vd. (2017) çalışmasında,

çalışmamızın aksine sadece anne sütü alma süresi dikkate alınmamıştır. Toplam anne sütü alma süresinin Tip 1 DM ile ilişkisinin bulunmaması çalışmamızın sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Görüldüğü üzere birçok çalışma sadece anne sütü alma süresi ve toplam emzirme süresi arasında herhangi bir ayırım yapmadan genel emzirme süresine bakmaktadır. Ayrıca hükümetler ve sağlık otoritelerinin emzirme uygulamalarında dikkat çekici farklılıklar çalışmaların sonuçlarında karıştırıcı faktör olabilir. Kamusal alanlarda da dahil olmak üzere emzirmeyi destekleyen ve teşvik eden olumlu sosyal normlar, anneleri emzirmeye teşvik eder (UNICEF, 2017). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 1991 yılında annelerin doğum sonrası anne sütü hakkında bilgilendirilmesi, ilk altı ay sadece anne sütü olmak üzere iki yaşına kadar anne sütünün teşvik edilmesi, annelerin doğru emzirme hakkında bilinçlendirilmesi ve emzirme alışkanlıklarının kazandırılması için Bebek Dostu Hastaneler programı başlatılmıştır. Programda emzirmenin başarılı ve kalıcı hale gelmesini sağlayarak toplumda emzirme oranlarını arttırmak amaçlanmıştır. Çalışmamızda görüldüğü gibi çocukların doğumdan sonra sadece anne sütü alma süreleri oldukça düşüktür ve ebeveynlerin, sadece anne sütü alma dönemine yeterince önem vermediği gözlenmiştir. Topluluklarda emzirmenin sürdürülmesinde doğum sonrası sağlık hizmetleri kadar anneler ve diğer aile üyeleri de dahil olmak üzere eğitilmiş danışmanlardan ve akranlardan alınan destek de anahtar rol oynamaktadır. Erkeklerin, eşlerin ve partnerlerin de desteği bu süreçte göz ardı edilmemelidir (UNICEF, 2017).

6.3. Formül mama kullanımı ve Tip 1 DM'nin gelişimini etkileyebilecek ve bazı besinlere başlanma zamanı

İnek sütü proteinlerine erken maruz kalım, beta hücre otoimmünitesi ve klinik hastalık gelişimi riskleri açısından birçok çalışmada incelenmiştir. İnek sütü proteinlerinin diyetle erken dahil edilmesi barsak mukoza enflamasyonunu tetikleyebilmektedir ve barsak geçirgenliğinin artmasına sebep olabilmektedir. Bazı araştırmalarda inek sütü proteinlerine erken maruz kalımın beta hücre otoimmünitesi ve Tip 1 DM riskini arttırdığı gösterilmiştir. Holmberg vd. (2017) çalışmasında doğum sonrası 1-3 aylık dönemde inek sütü bazlı bebek formülüne başlanması pankreas beta hücre otoantikorlarında %1,3-2,4 artışla ilişkilendirilmiştir bununla birlikte Knip ve Simell (2012) çalışmasında Tip 1 DM ile inek sütü proteinleri

arasında bir ilişki bulunamamıştır. Formül mamaya 6. ay ve sonrasında başlayanların oranı kontrol grubunda daha düşüktür. Formül mamanın 6. ayda ve sonrasında kullanılmaya başlanması, Tip 1 DM riskini 3,6 kat arttırdığı gözlenmiştir. Ancak mama kullanmayanlara kıyasla 6. ay ve öncesinde mama kullanılması ile Tip 1 DM riskinin artması beklenirken, anlamlı bir değişim göstermemiştir. Çalışmamızda olduğu gibi olgu-kontrol çalışmaları daima yanlılık potansiyeline sahiptir. Geçmiş maruz kalımların doğru ve tarafsız verilerini toplamak kolay olmamaktadır. Dolayısıyla bu sonuç üç şekilde yorumlanabilir: İlki; çalışmamızda kontrol grubunun Tip 1 DM'liler ile aynı üçüncü basamak ve üniversite hastanesinden seçilmesinde yanlılık olabilir. Üniversite hastanesine getirilen çocukların hastalıkları düşünüldüğünde formül mamaya daha erken başlanmış olabilir ve sağlıklı kontrol grubunu temsil edememiş olabilir. İkincisi; Tip 1 DM'li çocukların ebeveynleri çocuklarının hastalıklarından dolayı çalışmada yer alan soruları yanıtlarken yanlış veya eksik bilgi vermiş olabilir ve çalışmada yanıtlayan yanlılığı oluşmuş olabilir. Üçüncüsü; Tip 1 DM'li çocukların yaş ortalamaları kontrol grubuna göre daha fazla olduğundan hatırlama yanlılığı olabilir. Potansiyel yanlılık kaynaklarını tanımlamak kolay olmasına rağmen bu yanlılıkların sonuçlar üzerindeki gerçek etkisini tahmin etmek mümkün olmamaktadır.

Bir çalışmada hipoalerjenik bebek formülleri (inek sütü proteinleri içermeyen) ile hidrolize edilmemiş inek sütü bazlı formüllerle karşılaştırıldığında pankreas adacık otoimmünitesi ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (Hummel vd., 2017). Çalışmamızda formül mama tercihleri arasında fark gözlenmemiştir. Tüm gruplar inek sütü bazlı hidrolize bebek formüllerini tercih ettiği için diğer formül mamalar arasında kıyas yapılamamıştır. İkame olarak kullanılan yenidoğan formülleri anne sütü yerine kullanılmaktadır dolayısıyla bebek formülünün yenidoğanın beslenmesine dahil edilmesi sadece anne sütü alma süresini kısaltmaktadır.

Holmberg vd. (2017) çalışmasında da sadece anne sütü alma süresi ile formül mamaya başlanma zamanı arasında pozitif yönde güçlü ilişki bulunmuştur. Bu bakımdan çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Çalışmalarda glutensiz diyetin bağırsak geçirgenliğini azaltarak gliadin peptitlerinin bağırsak bariyerini aşmasını engelleyebileceği ve böylece pankreatik

otoimmüitenin gelişmesini önleyebileceği belirtilmiştir (Esposito vd., 2019). Obez olmayan diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada glutensiz diyet ile T hücrelerinin, enteropatilerin ve otoimmün Tip 1 DM insidansının kontrol grubuna kıyasla azaldığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuç glutensiz diyetin bağırsak geçirgenliğini azaltarak gliadin peptitlerinin bağırsak bariyerini aşmasını engelleyebileceği ve böylece pankreatik otoimmüitenin gelişmesini önleyebileceği hipotezi ile açıklanmıştır (Esposito vd., 2019). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 2008 yılında, anne sütü alan bebeklerde glutene 4.aydan önce kesinlikle başlanmaması gerektiği, ancak gluten başlangıcının 7.aydan sonraya da bırakılmaması gerektiğini, glutene 4-7.ay arası küçük miktarda ve dikkatle başlanmasını önermiştir (Michaelsen vd., 2007). Bir çalışmada tahıllara 4-5. aylar arasında başlanmasına kıyasla, 4. aydan önce başlanmasının Tip 1 DM riskini 1,7 kat ve 6. ay ve sonrasında başlanmasının 3,3 kat arttırdığı bulunmuştur (Frederiksen vd., 2014).

Çalışmamızda tahıllara başlanma zamanı tek değişkenli analizlerde Tip 1 DM’li çocuklarda anlamlı düzeyde daha erken saptanmıştır. Tek değişkenli analizlerde tahıllara 12. aydan önce maruz kalma Tip 1 DM’li çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur. Yapılan çok değişkenli analizlerde tahıllara 8. ay ve sonrasında başlanması Tip 1 DM riskinde 0,2 kat azalma sağlamıştır. Çok değişkenli regresyon analizlerinde yapılan başka bir modellemede tahıllara 12. ay ve sonrasında başlanması Tip 1 DM riskinde anlamlı bir değişim göstermemiştir ancak tahıllara 6. ay ve öncesinde başlanmasının Tip 1 DM riskini 3,4 kat arttırdığı saptanmıştır. Çalışmamızda gluten içeren ve içermeyen tahıllar ayrılmamış, tümü birden sorgulanmıştır ancak Türkiye’de tahıllar arasında buğday üretimi ve tüketimi birinci sırada yer aldığı düşünüldüğünde (Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2015) sofralık besinlere geçiş aşamasında bebeklerin diyetine ilk olarak buğday içerikli (gluten içeren) tahıl ürünü eklenebileceği düşünülmektedir. Yine de spesifik olarak gluten maruz kalımının Tip 1 DM’li grupta daha erken olduğu doğrulanamamıştır fakat tahıl maruz kalımının Tip 1 DM’lilerde daha erken dönemde olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tamamlayıcı besinlerin diyetine ilk defa dahil edilmesi ülkeler ve kültürler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri’ndeki bebeklerin önemli bir kısmının

tamamlayıcı besinlere geçişine tahıllar ile başlanırken, Finlandiya'da bu çok nadir olmaktadır. Bunun yanı sıra tüm resmi yönergeler yaşamın ilk 6 ayında sadece anne sütü önermektedir. Dolayısıyla Michaelsen vd. (2007) çalışmasının sonucunda önerdiği tahıllara 4-5. aylar arasında başlanması DSÖ ve diğer sağlık otoritelerinin önerilerine ters düşmektedir.

Meyve, üzüksü meyve ve sebzelerin diyetle erken dahil edilmesi toksik kirleticilere erken maruz kalım ile ilişkilendirilmiştir ve beta hücre stresi için bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. 1996 ve 2004 yılları arasında Tip 1 DM riski olan 6069 bebeğin alındığı prospektif kohort çalışmasında sebzelerin diyetle 4. aydan erken eklenmesinin beta hücre otoimmünitesi riskini iki katına çıkardığı ve ayrıca yumurtanın diyetle 8. aydan erken eklenmesinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak pankreas beta hücre otoimmünitesi riskini arttırdığı bulunmuştur (S. M. Virtanen vd., 2011). Çalışmamızda Tip 1 DM'li çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında yumurtaya 8. aydan erken başlama ya da geç başlama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sebze ve meyvelerin diyetle eklenme zamanı arasında çalışmamızda anlamlı bir fark gözlenmemiştir; her iki grupta da meyve, üzüksü meyve ve sebze başlangıç ayı ortalamaları 6. ayın üzerindedir. Çalışmamızda grupların, bahsedilen çalışmaya göre çok daha az gönüllüden oluşması sonuçlarda farklılığa yol açmış olabilir.

6.4.Enfeksiyon ve diyare öyküsü

Viral enfeksiyonlar ve Tip 1 DM gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışmada, virüslerin adacık otoimmünitesi ve beta hücre hasarını indüklemeye ve insülin üretimini azaltma potansiyeline sahip olduğu ve klinik Tip 1 DM'ye yol açtığı gösterilmiştir (Esposito vd., 2019). Yeung vd. (2011) meta-analiz çalışmasında yeni tanı almış Tip 1 DM'li çocukların öyküsünde enterovirüs enfeksiyonunun son derece yaygın olduğu bulunmuş ve Tip 1 DM'li çocuklarda diyabetik olmayan çocuklardan 10 kat daha yaygın olduğu sonucuna varılmıştır (Yeung, Rawlinson ve Craig, 2011). İn-vivo ve in-vitro çalışmalarda enterovirüslerin pankreas adacıklarına tropizme sahip olduğu gösterilmiştir ve son zamanlarda Tip 1 DM tanısı alan hastaların pankreaslarında enterovirüsler tespit edilmiştir (Rewers ve Ludvigsson, 2016). Bununla birlikte, tüm enterovirüsler aynı patolojik potansiyele sahip değildir. Laitinen vd. (2014) çalışmasında Coxsackievirüslerin Tip 1 DM ile en sık ilişkili

enterovirüsler olduğu ve B grubu Cocksackievirüslerin A2, A4, A16, B1 ve B4 serotiplerinin en tehlikeli olduğu sonucuna varılmıştır (Laitinen vd., 2014). Aşı uygulamasıyla bu enfeksiyonların önlenmesini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalarda aşılardan pankreas beta hücre hasarını tetikleyebilen enfeksiyonları önleyerek Tip 1 DM'nin sadece birincil önlenmesinde değil aynı zamanda ikincil ve üçüncül önlenmesinde de yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (Hyöty, Leon ve Knip, 2018). Tip 1 DM'li çocuklarda olgu-kontrol çalışmaları, yaşamın ilk yılında enfeksiyonların Tip 1 DM gelişiminde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu bulmuştur ancak İngiltere'de yayınlanan başka bir olgu-kontrol çalışmasında, yaşamın ilk yıllarında geçirdiği enfeksiyon ile Tip 1 DM riski arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır (Snell-Bergeon vd., 2012). Çalışmamızda Tip 1 DM'li çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında yaşamın ilk yılında enfeksiyon geçirme, doğum sonrası ilk 3 yıl enfeksiyon geçirme ve doğum sonrası ilk yıl diyare geçirme durumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Olgu ve kontrollere bu parametreler sorgulandığında ebeveynler enfeksiyonun viral veya bakteriyel olduğunu açıklayamamıştır. Bu nedenle enfeksiyon tipi ayrıca kategorize edilememiştir. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda enfeksiyonlar, çocuğun tıbbi kaydında belgelenen hastalıklara dayanmaktadır ve bu nedenle çocuğun pediatri hekimi tarafından görülmediği sık gözlenen rutin hastalıklar hesaba katılmamıştır. Bunun yanı sıra çalışmamızda aşılama durumu sorgulanmamıştır. Aşılamanın enfeksiyon risklerini azaltarak immüniteyi olumlu etkileyeceği düşünülürse otoimmünite aracılığı ile Tip 1 DM'nin gelişiminde önemli rol oynamış olabilir. Bu da araştırmamızın sınırlılıkları arasındadır.

6.5. Maternal özellikler

Bir derleme çalışmasında doğumda anneleri 35 yaşından büyük olan çocukların, anneleri 25-30 yaş arası çocuklara kıyasla Tip 1 DM riskinde ortalama %10 artış olduğu ve maternal yaştaki her 5 yıllık artış için çocukluk döneminde Tip 1 DM riskinde ortalama %5 artış olduğu gözlenmiştir (Chris R. Cardwell vd., 2010). Çalışmamızda Tip 1 DM'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında maternal yaş ortalamaları farklı bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızda doğumdaki yaşı 35 yaşından küçük olan anneler ve doğumdaki yaşı 35 yaş ve üzeri olan anneler arasında iki grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır. İki grupta da doğumdaki yaş ortalaması

yaklaşık 27 olarak bulunmuştur. Çalışmalar arasında anne yaşı ve çocuklukta Tip 1 DM riski arasındaki ilişkide gözlenen varyasyon, farklı popülasyonlardaki veya saptamalarda farklılıklardan kaynaklanabilir. Çalışmamıza dahil edilen annelerden, doğumdaki yaşı 35 yaş ve üzeri olanların oranı oldukça azdır; çalışmanın daha kalabalık olması durumunda sonuçlar farklı olabilir. Ayrıca bahsedilen çalışmada genç annelerin maternal yaşı nedeniyle çalışmalara katılmaması ile sonuçların yanlılığa neden olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamıza katılmayı reddeden sağlıklı çocukların annelerinin maternal yaşları alınamadığından popülasyonda seçim yanlılığı oluşmuş olabilir.

On dört merkezde 2787 Tip 1 DM'li çocuk ile yapılan bir araştırmada son doğum ile arasında 3 yıldan fazla olan annelerden doğan çocuklar ile karşılaştırıldığında 3 yıldan az olan annelerden doğan çocuklarda, çocukluk döneminde Tip 1 DM riskinde %18 azalma gösterilmiştir (Chris R. Cardwell, Svensson, vd., 2012). Çalışmamızda doğum aralığı ortalamaları sağlıklı kontrollerin annelerinde Tip 1 DM'li çocukların annelerine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak yapılan çok değişkenli analizlerde doğum aralığı değişkeni anlamlılığını yitirmiştir. Gönüllü sayısının daha fazla olması durumunda doğum aralığı değişkeninin anlamlılığını koruyabileceği düşünülmektedir.

6.6. D vitamini ve probiyotik takviye gıda

D vitamininin, antijen sunucu hücrelerin ve T ve B lenfositlerinin aktivasyonunu, olgunlaşmasını ve apoptozunu modüle ederek tolerojenik bir ortam sağladığı ve böylece beta hücre otoimmünite riskini azalttığı düşünülmektedir (Esposito vd., 2019). Sorensen vd. (2012) çalışmasında düşük gestasyonel aktif D vitamini seviyelerinin, doğumdan sonraki ilk 15 yıl içinde çocuklarda Tip 1 DM riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Sorensen vd., 2012). Bunun yanı sıra Dong vd. (2013) gebelikte maternal D vitamini veya morina karaciğeri yağı alımı ile çocuklarda Tip 1 DM gelişimi arasında istatistiksel bir ilişki bulamamıştır (Dong vd., 2013). Çalışmamızda doğum sonrası D vitamini kullanım süreleri arasında iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Annenin gebelikte D vitamini kullanım durumu ve süresi arasında da iki grupta anlamlı fark görülmemiştir. Ülkemizde gebelikte ve gebelik sonrasında yenidoğanlara ücretsiz D vitamini desteği uygulaması sonuçlarda anlamlı farklılık bulunmamasında rol oynamış olabilir.

Tip 1 DM için tetikleyici çevresel faktörlerden bazıları bağırsak mikrobiyomunun gelişimi ve fonksiyonu ile iç içe bulunmaktadır. Bağırsaktaki bakteriler, lipid ve glikoz metabolizmasının yanı sıra bağırsak dışındaki bağışıklık ve sistemik enflamasyonu da etkilemektedir. Mariño ve ark. obez olmayan diyabetik farelerde yüksek miktarlarda asetat ve bütirat içeren bir diyetin Tip 1 DM gelişimini önemli ölçüde inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca, yapılan hayvan çalışmaları probiyotik takviyesinin Tip 1 DM'nin kontrolü üzerinde umut verici etkilerinin olabileceğini göstermiştir (Xiao vd., 2018). Bu çalışmalara dayanarak, probiyotiklerin uygulanmasının Tip 1 DM birincil korunmasının bir yolu olabileceği öne sürülmüştür (Esposito vd., 2019). Bir hayvan çalışmasında oral probiyotik takviyesinin tek başına mikrobiyota bileşimini değiştirerek Tip 1 DM'ye karşı koruyucu rol oynayabileceği böylece bağırsak iltihabını azaltarak bağırsak bağışıklık homeostazını, bağırsak mukozası ve pankreatik lenf düğümlerindeki koruyucu Teff/Treg hücre dengesini geri döndürdüğü bulunmuştur. Bu bulgular ile bağırsak florasının modülasyonunun, bağışıklık hücrelerini etkileyerek Tip 1 DM patogenezi kontrol edebileceği sonucuna varılmıştır (Dolpady vd., 2016). Çalışmamızda Tip 1 DM'li çocuklarda ve sağlıklı kontrollerin hiçbiri doğum sonrası probiyotik takviye ile desteklenmemiştir. Tip 1 DM'li çocuklarda gebelikte hiçbir anne probiyotik takviye gıda kullanmamış ve sağlıklı kontrol çocuklarının annelerinin büyük çoğunluğu gebelikte probiyotik takviye gıda kullanmamıştır. Ayrıca probiyotik takviye gıda ile ilgili bilgi düzeyi çok sınırlıdır, çoğu anne probiyotiğin tanımını bilmemektedir.

6.7. Aile özellikleri

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA, 2010) verilerine göre lise ve üzeri eğitim düzeyindeki annelerin doğum sonrası sadece anne sütü ile emzirme süresi ortalaması 4,5 aydır. Okuryazar olmayan annelerin, çocuklarını sadece anne sütü ile emzirme süresi ortalaması 5,9 aydır ve anne eğitim düzeyi arttıkça annelerin, çocuklarını sadece anne sütü ile besleme oranları azalmıştır. Yine lise ve üzeri eğitim düzeyindeki annelerin toplam emzirme süresi ortalaması 13,4 ay olarak bulunmuş, eğitim düzeyi arttıkça ortalama azalmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014). Çalışmamızda TBSA verilerinden göre lise ve üzeri düzeydeki annelerin sadece anne sütü ile emzirme ortalaması daha düşük, toplam emzirme süresi ortalaması daha

yüksek bulunmuştur. Ayrıca TBSA’da çalışmaya dahil edilen 3218 çocuk sayısıyla çalışmamızdaki popülasyondan oldukça fazladır. Dolayısıyla çalışmamıza dahil edilen anneler TBSA’ya göre sosyoekonomik düzeyi ve eğitim düzeyi daha yüksek ve tek bir merkezden seçilmiştir; tüm evreni yansıtmamaktadır. Bu da çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır.

6.8.Aile öyküsü

Artmış Tip 1 DM riski olan (HLA genotipi olan ya da doğumda birinci derece Tip 1 DM akrabası olan) 1183 çocuk arasında yapılmış bir çalışmada herhangi bir tahıl türünün (gluten ve gluten içermeyen) 4-6 aylık yaşam arasında diyetle eklenmesinin adacık otoimmünitesini azalttığı bildirilmiştir. Çalışmada doğum sonrası 0-3 ay arasında tahıllara maruz kalan çocukların (OR:4,32) ve 7 ay veya daha geç maruz kalan çocukların (OR:5,36), 4-6. ay arasında maruz kalan çocuklara kıyasla adacık otoimmünitesi tehlikesini arttırdığı sonucuna varılmıştır (Norris vd., 2003). Almanya’da yapılan bir araştırmada Tip 1 DM riski yüksek olan çocuklar ile kontrol grubu arasında glutene geç maruz kalımın (12. ay ve sonrası) diyabetle ilişkili otoantikorların ve klinik Tip 1 DM’nin kümülatif insidansında anlamlı fark olmadığı ortaya koyulmuştur (Hummel, Pflüger, Hummel, Bonifacio ve Ziegler, 2011).

Çalışmamızda yapılan tek değişkenli analizlerde Tip 1 DM’li çocuklarda ailede Tip 1 DM öyküsü olanların oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur. Yapılan çok değişkenli analizlerde ailede Tip 1 DM öyküsü varlığının yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak Tip 1 DM riskini 12 kat arttırdığı saptanmıştır. Bir çalışmada ailede Tip 1 DM öyküsü olan ve HLA risk genotiplerine sahip olan çocuklarda çocukluk döneminde Tip 1 DM gelişme riski beşte bir daha fazla olduğu ayrıca yaklaşık yirmide bir daha fazla Tip 1 DM risk altında olduğu bulunmuştur (Steck ve Rewers, 2011). ADA’nın raporuna göre ailesinde 1. derece yakınında Tip 1 DM olan çocukların Tip 1 DM riski 8-15 kat daha fazla, ailede 2. derece yakınında Tip 1 DM olanların Tip 1 DM riski 2 kat daha fazla bulunmuştur (Parkkola, Harkkönen, Ryhanen, Ilonen ve Knip, 2013). Çalışmamızda yapılan çoklu regresyon analizlerinde ailede Tip 1 DM öyküsü varlığının diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız Tip 1 DM riskini 7,1 kat arttırdığı saptanmıştır. Bu risk oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakındır. Akrabalık derecesi ile yapılan tek değişkenli

analizlerde Tip 1 DM öyküsü olan akraba ile yakınlık derecesi anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda Tip 1 DM aile öyküsü olan kişi sayısı azdır, grupların daha kalabalık olması durumunda anlamlılığın artabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmalardaki sonuçlara göre koruyucu tedavilerin, artmış Tip 1 DM riski altındaki bireylere diyabet başlangıcından önce veya adacık otoimmünitesi gelişmeden önce bile uygulanabileceği düşünülmektedir.

6.9. Sigara

DM ile ilişkili bir diğer risk faktörü olan sigara kullanımı ve/veya maruz kalımı, pankreasın beta hücresi tarafından salgılanan insülin sekresyonunda değişikliklerle insülin direncine aracılık ederek diyabete yol açabilecek bozulmuş glikoz metabolizmasına sebep olabilmektedir (Sliwinska Mosson ve Milnerowicz, 2017). Bunu doğrulayan veya aksini iddia eden çalışmalar literatürde mevcuttur: Gebelikte sigara kullanımının erken çocukluk döneminde Tip 1 DM gelişimi ile ilişkisini araştıran bir kohort çalışmasında gebelik döneminin 12. haftasından daha uzun süre maternal sigara kullanımının Tip 1 DM riskini azalttığı (OR:0.66) gösterilmiştir (M. C. Magnus vd., 2019). Yine benzer şekilde, Norveç'te yapılan kohort çalışmasında gebeliğin sonunda hala sigara içen annelerin çocuklarında Tip 1 DM riskinin daha düşük (OR:0.65) olduğu gösterilmiştir (P. Magnus ve Stoltenberg, 2014). Başka bir çalışmada gebelik döneminde ebeveyn sigara kullanımı veya çevresel tütün dumanına maruz kalımı ile çocukluk döneminde Tip 1 DM riski arasında hiçbir ilişki gözlenmemiştir (M. C. Magnus vd., 2019). Nikotine prenatal ve postnatal maruz kalımın pankreatik beta hücrelerin fonksiyonu üzerindeki etkisini araştıran bir hayvan çalışmasında nikotin maruz kalımının, mitokondriyal ve/veya apoptoz reseptörleri yolu ile pankreas beta hücre disfonksiyonuna ve beta hücre apoptozunun artışına sebep olabileceği sonucuna varılmıştır (Sliwinska Mosson ve Milnerowicz, 2017). Çalışmamızda ebeveynlerin günlük içtiği toplam sigara sayısı ve evde içtikleri toplam sigara sayısı Tip 1 DM'li çocukların ebeveynlerinde anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Tip 1 DM'li çocukların sigara maruz kalımının sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu görülmektedir. Yapılan çok değişkenli analizlerde ebeveynlerin evde, çocuğun yanında/yakınında içtiği günlük toplam sigara sayısındaki her bir birimlik artışın diğer risk faktörlerinden

bağımsız olarak Tip 1 DM riskini 1,1 kat arttırdığı saptanmıştır. Pre-natal sigara maruz kalımı sağlıklı çocuklarda daha fazladır ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır.

Sigara maruz kalımı 5 yaş altı tanı alma riskini arttırmış gibi görünmektedir ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır.

6.10. Psikolojik stres

Doğum sonrası dönemde herhangi bir özel beslenme faktörü veya tek başına bir besinin Tip 1 DM gelişiminde kesin bir rol oynadığı gösterilmemiştir ancak diyet bileşenlerinin Tip 1 DM gelişme riskini arttıran veya hastalığa karşı koruma sağlayan risk faktörleri olabileceğini gösteren veriler bulunmaktadır (Knip vd., 2010). Diyet faktörlerinin yanı sıra beta hücre stresi, özellikle çocukluk çağındaki travmalar, Tip 1 DM’de potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (Nygren, Carstensen, Koch, Ludvigsson ve Frostell, 2015). Psikolojik stres pankreas beta hücrelerinde artan insülin talebi ile insülin direncine sebep olabilmektedir ayrıca artan kortizol konsantrasyonları yoluyla bağışıklık yanıtlarını doğrudan etkileyebilmektedir (Nygren vd., 2015).

Çalışmamızda psikolojik stres parametrelerinden çocuğun ebeveynleri ile birlikte yaşama durumu incelenmiştir. Çocukların ebeveynleri ile birlikte yaşama durumu ile Tip 1 DM riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bir çalışmada çocuğun yaşamın ilk 14 yılının herhangi bir zamanında yaşadığı ciddi bir travmanın (anne ve babanın boşanması, ölümü, hastalığı vb.) Tip 1 ve Tip 2 DM için genetik faktörler, gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı, ebeveynlerin eğitim düzeyi, çocukluk BKİ’si ve annenin çocuğun doğumundan, annenin gebelik döneminin %50’sinden az tam zamanlı çalışıp çalışmadığı gibi faktörlerden bağımsız olarak Tip 1 DM geliştirme riskini 3 kata kadar artırdığı sonucuna varılmıştır (Nygren vd., 2015). Çalışmamızdan farklı olarak bahsedilen çalışmada psikolojik stres parametreleri daha detaylı incelenmiş, ebeveynlerin sosyal desteği, ailenin gelir düzeyi, ebeveynlerin psikolojik stresleri gibi birçok parametre incelenmiştir. Ayrıca çalışma Güneydoğu İsveç’te tüm yenidoğanlarla yapılan bir prospektif kohort çalışmasıdır ve 16.153 gönüllü sayısı ile çalışmamızda dahil edilen toplam kişi sayısına göre oldukça fazladır. Dolayısıyla psikolojik stres parametreleri

Çalışmamızda detaylı ölçülememiştir, çalışılan popölasyonun daha kalabalık olması durumunda sonuçlar farklı olabilir.

7. Sonuç ve öneriler

Sonuç olarak sadece anne sütü alma süresi ve toplam anne sütü alma süresi Tip 1 DM’li çocuklarda tanı yaşı ile ilişkili bulunmamıştır bununla birlikte sadece anne sütü alma süresi Tip 1 DM riskinde diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak 0,78 kat azalma sağlamıştır. Ayrıca baba eğitim düzeyi arttıkça sadece anne sütü alma süresi de artmaktadır ancak genel olarak sadece anne sütü ile emzirmeye ebeveynlerin verdiği önem düşüktür. DSÖ yaşamın ilk 6 ayında tüm yenidoğanlara sadece anne sütü önermesine rağmen çalışmamızda sağlıklı kontrollerin %22’si, Tip 1 DM’li çocukların %14,2’sinin ilk 6 ay sadece anne sütü aldığı görülmüş ve bu oran oldukça düşük bulunmuştur. Dolayısıyla hükümetler ve sağlık otoriteleri tarafından sağlık politikalarının düzenlenmesi, bireysel ve toplumsal eğitim düzeyinin artırılması ve özellikle emzirme sürecinde erkeklerin, eşlerin veya partnerlerin de bu süreçte etkin rol oynaması ile sadece anne sütü alma süresini doğrudan arttırabileceği düşünülmektedir.

Erken dönemde beslenme örüntüsü çevresel faktörlerden yalnızca birini temsil etmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde herhangi bir spesifik diyet faktörünün veya besinin şimdiye kadar Tip 1 DM gelişiminde kesin bir rol oynadığı gösterilmemesine rağmen beslenme bileşenlerinin hastalığın riskini arttıran veya hastalığa karşı koruma sağlayan faktörler olabileceğini gösteren veriler mevcuttur.

Çalışmamızda da örneğin tahıllara erken dönemde maruz kalımının Tip 1 DM riskini arttırdığı saptanmıştır. Bu nedenle klinik Tip 1 DM ile sonuçlanan hastalık sürecine dahil olan erken dönemde beslenme faktörlerini tanımlamak önemlidir. Yüksek riskli yenidoğanlar başta olmak üzere; tüm yenidoğanlarda yaşamın erken dönemlerinde tahıllara 6. aydan önce başlanmaması, formül mama kullanımının azaltılması, sadece anne sütü alma süresinin arttırılması gibi diyet modifikasyonları ile Tip 1 DM gelişimini geciktirmek ve hatta önlemek mümkün olabilir. Ayrıca çalışmamızda çocuğun sigara maruz kalımı riski arttırdığı düşünüldüğünde sigara kullanımlarının bırakılması veya azaltılması, çocukların yanında/yakınında sigara içilmemesi de riskin azaltılmasında önemli bir adım olabilir.

Çevresel faktörlerin ve bunların predispozan ve/veya koruyucu genlerle etkileşimlerinin hastalığa olan katkısının belirlenmesi önleyici politikaların

oluşturulmasında 6nemlidir. Belirleyicilerin tanımlanması, Tip 1 DM'nin güvenli ve etkili bir şekilde primer 6nlenmesine y6nelik pop6lasyon d6zeyinde veya artmış genetik risk altındaki bireylerin alt gruplarında beta h6cresi otoimm6nitesinin gelişimini 6nlemeye y6nelik tedbirler sağlayabilir.

Çalışmamıza dahil edilen pop6lasyonun t6m evreni temsil etmediği ve çalışmanın sınırlılıkları g6z 6n6ne alındığında doğum aralığı, doğum ağırlığı, doğum sonrası D vitamini desteği, doğum sonrası ilk yıl beslenme ve diğer risk fakt6rlerinin Tip 1 DM gelişiminde risklerin belirlenmesinde geniş çaplı kohort çalışmaların yararlı olabileceği d6ř6n6lm6řt6r. Araştırmalarda risk fakt6rlerinin mekanizmaları kesin olarak tanımlanmalı ve epigenomikler gibi yeni yaklaşımlar uygulanmalıdır.



Kaynaklar

- Ahmed, A. M. (2002). History of diabetes mellitus. Saudi Medical Journal. <https://doi.org/10.2337/diab.13.5.542b>
- Akerblom, H. K., Vaarala, O., Hyöty, H., Ilonen, J., Knip, M. (2002a, Mayıs 30). Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10340>
- Akerblom, H. K., Vaarala, O., Hyöty, H., Ilonen, J., Knip, M. (2002b, Mayıs 30). Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10340>
- American Diabetes Association. (2010, Ocak). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. American Diabetes Association. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- American Diabetes Association. (2015). Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care, 38(Supplement 1), S8–S16. <https://doi.org/10.2337/dc15-S005>
- Awadalla, N. J., Hegazy, A. A., El-Salam, M. A., Elhady, M. (2017). Environmental factors associated with type 1 diabetes development: A case control study in Egypt. International Journal of Environmental Research and Public Health, 14(6). <https://doi.org/10.3390/ijerph14060615>
- Baynest, H. W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes and Metabolism, 06(05). <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000541>
- Cardwell, C. R., Stene, L. C., Joner, G., Davis, E. A., Cinek, O., Rosenbauer, J., ... Patterson, C. C. (2010). Birthweight and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies using individual patient data. Diabetologia, 53(4), 641–651. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1648-5>
- Cardwell, Chris R., Stene, L. C., Joner, G., Bulsara, M. K., Cinek, O., Rosenbauer, J., ... Patterson, C. C. (2010). Maternal age at birth and childhood type 1 diabetes: A pooled analysis of 30 observational studies. Diabetes, 59(2), 486–494. <https://doi.org/10.2337/db09-1166>
- Cardwell, Chris R., Stene, L. C., Ludvigsson, J., Rosenbauer, J., Cinek, O.,

- Svensson, J., ... Patterson, C. C. (2012). Breast-feeding and childhood-onset type 1 diabetes: A pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. *Diabetes Care*, 35(11), 2215–2225. <https://doi.org/10.2337/dc12-0438>
- Cardwell, Chris R., Svensson, J., Waldhoer, T., Ludvigsson, J., Sadauskaite-Kuehne, V., Roberts, C. L., ... Patterson, C. C. (2012). Interbirth interval is associated with childhood type 1 diabetes risk. *Diabetes*, 61(3), 702–707. <https://doi.org/10.2337/db11-1000>
- Çarkçı, N. Ş., Altuğ Özsoy, S. (2020). Studying the Epidemiologic Characteristics of Children with Type 1 Diabetes Followed in İzmir. *Journal of Education and Research in Nursing*, 17(1), 24–31. <https://doi.org/10.5222/head.2020.024>
- Chawla, A., Chawla, R., Jaggi, S. (2016, Temmuz 1). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. Medknow Publications. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183480>
- Dolpady, J., Sorini, C., Di Pietro, C., Cosorich, I., Ferrarese, R., Saita, D., ... Falcone, M. (2016). Oral probiotic VSL#3 prevents autoimmune diabetes by modulating microbiota and promoting indoleamine 2,3-dioxygenase-enriched tolerogenic intestinal environment. *Journal of Diabetes Research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7569431>
- Dong, J. Y., Zhang, W. G., Chen, J. J., Zhang, Z. L., Han, S. F., Qin, L. Q. (2013, Eylül 12). Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu5093551>
- Esposito, S., Toni, G., Tascini, G., Santi, E., Berioli, M. G., Principi, N. (2019, Ağustos 28). Environmental factors associated with type 1 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00592>
- Fowler, M. J. (2008, Nisan 1). Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes*. American Diabetes Association. <https://doi.org/10.2337/diaclin.26.2.77>
- Frederiksen, B., Kroehl, M., Lamb, M. M., Seifert, J., Barriga, K., Eisenbarth, G. S., ... Norris, J. M. (2014). Infant Exposures and Development of Type 1 Diabetes Mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) MAIN OUTCOME AND MEASURE-Risk for T1DM diagnosed by a physician.

<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.317>

Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. (2015). Tc. gıda tarım ve hayvancılık bakanlığı gap uluslararası tarımsal araştırma ve eğitim merkezi.

Güven, A., Aydın, M. (2005). Beş yaşından önce tip 1 diyabetes mellitus tanısı alan çocuklarda etiyopatogeneze rol alan faktörler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 48(4), 295–300.

Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018. Tarihinde adresinden erişildi www.hips.hacettepe.edu.tr

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (y.y.). Fiziksel Aktivite Önerileri. Tarihinde 26 Mart 2020, adresinden erişildi <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/fiziksel-aktivite/fiziksel-aktivite1.html>

Harder, T., Roepke, K., Diller, N., Stechling, Y., Dudenhausen, J. W., Plagemann, A. (2009). Birth weight, early weight gain, and subsequent risk of type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. American journal of epidemiology, 169(12), 1428–1436. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp065>

Holmberg, H., Whalberg, J., Vaarala, O., Ludvigsson, J. (2007). Short duration of breast-feeding as a risk-factor for β -cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. British Journal of Nutrition, 97(1), 111–116. <https://doi.org/10.1017/S0007114507210189>

Hummel, S., Beyerlein, A., Tamura, R., Uusitalo, U., Andr en Aronsson, C., Yang, J., ... Norris, J. M. (2017). First infant formula type and risk of islet autoimmunity in the environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY) study. Diabetes Care, 40(3), 398–404. <https://doi.org/10.2337/dc16-1624>

Hummel, S., Pflüger, M., Hummel, M., Bonifacio, E., Ziegler, A. G. (2011). Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. Diabetes Care, 34(6), 1301–1305. <https://doi.org/10.2337/dc10-2456>

Hy ty, H., Leon, F., Knip, M. (2018, Aralık 2). Developing a vaccine for type 1 diabetes by targeting coxsackievirus B. Expert Review of Vaccines. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1548281>

International Diabetes Federation. (2017). IDF Diabetes Atlas 2017. Tarihinde adresinden erişildi <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>

- International Diabetes Federation. (2019). Idf diabetes atlas. Tarihinde adresinden erişildi
https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf
- Knip, M., Simell, O. (2012). Environmental Triggers of Type 1 Diabetes. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 1–15.
- Knip, M., Virtanen, S. M., Akerblom, H. K. (2010). Infant feeding and the risk of type 1 diabetes 1–4, 22, 1506–1513.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28701C.1506S>
- Knip, M., Virtanen, S. M., Becker, D., Dupre, J., Krischer, J. P., A, H. K. (2011). Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR) 1-6. Am J Clin Nutr, 94, 1814S – 20. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000711>
- Laitinen, O. H., Honkanen, H., Pakkanen, O., Oikarinen, S., Hankaniemi, M. M., Huhtala, H., ... Hyöty, H. (2014). Coxsackievirus b1 is associated with induction of β -cells autoimmunity that portends type 1 diabetes. Diabetes, 63(2), 446–455. <https://doi.org/10.2337/db13-0619>
- Lakhtakia, R. (2013). The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos University Medical Journal. Sultan Qaboos University. <https://doi.org/10.12816/0003257>
- Lund-Blix, N. A., Sander, S. D., Størdal, K., Nybo Andersen, A. M., Rønningen, K. S., Joner, G., ... Stene, L. C. (2017). Infant feeding and risk of type 1 diabetes in two large scandinavian birth cohorts. Diabetes Care, 40(7), 920–927. <https://doi.org/10.2337/dc17-0016>
- Magnus, M. C., Tapia, G., Olsen, S. F., Granstrom, C., Mårild, K., Ueland, P. M., ... Stene, L. C. (2019). Parental smoking and risk of childhood-onset type 1 diabetes. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000911>
- Magnus, P., Stoltenberg, C. (2014). The Norwegian mother and child cohort study (MoBa) – past, present and future. Norsk Epidemiologi. Norwegian Epidemiological Society. <https://doi.org/10.5324/nje.v24i1-2.1748>
- Malamed, S., Orr, D. (2015). Medical Emergencies in the Dental Office - E-Book - Stanley F. Malamed - Google Kitaplar (7. baskı). Tarihinde adresinden erişildi
<https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=Tc1sBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=diabetes+mellitus+hyperglycemia+and+hypoglycemia+dental+eme>

- rgency&ots=6dt_MsDc8H&sig=L VtCnE4sGnl3MwHQzxfMQ3Ygb9M&redir_esc=y#v=onepage&q=diabetes mellitus hyperglycemia and hypog
- Matuszewski, W., Baranowska-Jurkun, A., Stefanowicz-Rutkowska, M. M., Modzelewski, R., Pieczyński, J., Bandurska-Stankiewicz, E. (2020). Prevalence of Diabetic Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients in North-East Poland. *Medicina*, 56(4), 164. <https://doi.org/10.3390/medicina56040164>
- Michaelsen, K. F., Moreno, L., Puntis, J., Rigo, J., Shamir, R., Szajewska, H., ... Van Goudoever, J. (2007). Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Tarihinde adresinden erişildi <http://www.who.int/nutrition/databases/infant->
- National Cardiovascular Intelligence Network. (2015). NHS Diabetes Prevention Programme (NHS DPP) Non-diabetic hyperglycaemia Produced by: National Cardiovascular Intelligence Network (NCVIN). Tarihinde adresinden erişildi www.gov.uk/pheTwitter:@PHE_ukFacebook:www.facebook.com/PublicHealth England
- Neyzi, O., Günöz, H., Furman, A., Bundak, R., Gökçay, G., Darendeliler, F., ... Doçenti, E. (2008). Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* (C. 51).
- Norris, J. M., Barriga, K., Klingensmith, G., Hoffman, M., Eisenbarth, G. S., Erlich, H. A., Rewers, M. (2003). Timing of Initial Cereal Exposure in Infancy and Risk of Islet Autoimmunity. *Journal of the American Medical Association*, 290(13), 1713–1720. <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1713>
- Nygren, M., Carstensen, J., Koch, F., Ludvigsson, J., Frostell, A. (2015). Experience of a serious life event increases the risk for childhood type 1 diabetes : the ABIS population-based prospective cohort study, 1188–1197. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3555-2>
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Medical Journal*. Oman Medical Specialty Board. <https://doi.org/10.5001/omj.2012.68>
- Parkkola, A., Harkkönen, T., Ryhanen, S. J., Ilonen, J., Knip, M. (2013). Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly

- diagnosed children. *Diabetes Care*, 36(2), 348–354.
<https://doi.org/10.2337/dc12-0445>
- Patelarou, E., Girvalaki, C., Brokalaki, H., Patelarou, A., Androulaki, Z., Vardavas, C. (2012). Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Nutrition Reviews*, 70(9), 509–519. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00513.x>
- Piescik-Lech, M., Chmielewska, A., Shamir, R., Szajewska, H. (2017). Systematic review: Early infant feeding and the risk of type 1 Diabetes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(3), 454–459.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001293>
- Pociot, F., Akolkar, B., Concannon, P., Erlich, H. A., Julier, C., Morahan, G., ... Nerup, J. (2010, Temmuz). Genetics of type 1 diabetes: What's next? *Diabetes. American Diabetes Association*. <https://doi.org/10.2337/db10-0076>
- Rewers, M., Ludvigsson, J. (2016). HHS Public Access, 387(10035), 2340–2348.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4). *Environmental*
- Siljander, H. T. A., Simell, S., Hekkala, A., Lähde, J., Simell, T., Vähäsalo, P., ... Knip, M. (2009). Predictive characteristics of diabetes-associated autoantibodies among children with HLA-conferred disease susceptibility in the general population. *Diabetes*, 58(12), 2835–2842. <https://doi.org/10.2337/db08-1305>
- Sliwinska Mosson, M., Milnerowicz, H. (2017). The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diabetes and vascular disease research*, 14(4), 265–276. <https://doi.org/10.1177/1479164117701876>
- Snell-Bergeon, J. K., Smith, J., Dong, F., Barón, A. E., Barriga, K., Norris, J. M., Rewers, M. (2012). Early Childhood Infections and the Risk of Islet Autoimmunity The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes Care*, 35, 2553–2558. <https://doi.org/10.2337/dc12-0423>
- Solis-Herrera, C. ., Triplitt, C. P. ., Reasner, C. ., DeFronzo, R. A. ., Cersosimo, E. (2018). Classification of Diabetes Mellitus - Endotext. Endotext. Tarihinde adresinden erişildi <https://www.endotext.org/chapter/pathogenesis-of-diabetes/classification-of-diabetes-mellitus/>
- Sorensen, I. M., Joner, G., Jenum, P. A., Eskild, A., Torjesen, P. A., Stene, L. C. (2012). Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and

- risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes*, 61(1), 175–178. <https://doi.org/10.2337/db11-0875>
- Sosyal Güvenlik Kurumu. (2014). Sosyal Güvenlik Kurumu Bakış Açısıyla Diyabet. Tarihinde adresinden erişildi <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2014/06/2.-Uzm.-Dr.-Alper-SÜZEN.pdf>
- Steck, A. K., Rewers, M. J. (2011). Genetics of Type 1 Diabetes. *Clinical Chemistry*, 57(2), 176–185. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.148221>
- Streisand, R., Monaghan, M. (2014). Young children with type 1 diabetes: Challenges, research, and future directions. *Current Diabetes Reports*. Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0520-2>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2014). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. Tarihinde adresinden erişildi <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>
- Taslipinar, A., Corakci, A., Kaya, A., Uysal, A. R. (2017). TURKDIAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017. Tarihinde adresinden erişildi http://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabet_tani_ve_tedavi__kitabi.pdf
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2019). Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği İZLEM KILAVUZU-2019. Tarihinde adresinden erişildi 6. BASKI
- UNICEF. (2017). Breastfeeding a mother's gift, for every child. Tarihinde adresinden erişildi https://www.unicef.org/publications/index_102824.html
- Virtanen, S. M., Takkinen, H. M., Nevalainen, J., Kronberg-Kippilä, C., Salmenhaara, M., Uusitalo, L., ... Knip, M. (2011). Early introduction of root vegetables in infancy associated with advanced β -cell autoimmunity in young children with human leukocyte antigen-conferred susceptibility to Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 28(8), 965–971. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03294.x>
- Virtanen, Suvi M., Knip, M. (2003, Aralık). Nutritional risk predictors of β cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.6.1053>
- Wilkins, L. J., Monga, M., Miller, A. W. (2019). Defining Dysbiosis for a Cluster of

Chronic Diseases. Scientific Reports, 9(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-49452-y>

World Health Organisation. (2019). Classification of diabetes mellitus. Clinics in Laboratory Medicine (C. 21). https://doi.org/10.5005/jp/books/12855_84

Xiao, L., Van't Land, B., Engen, P. A., Naqib, A., Green, S. J., Nato, A., ... Folkerts, G. (2018). Human milk oligosaccharides protect against the development of autoimmune diabetes in NOD-mice. Scientific Reports, 8(1), 1–15.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-22052-y>

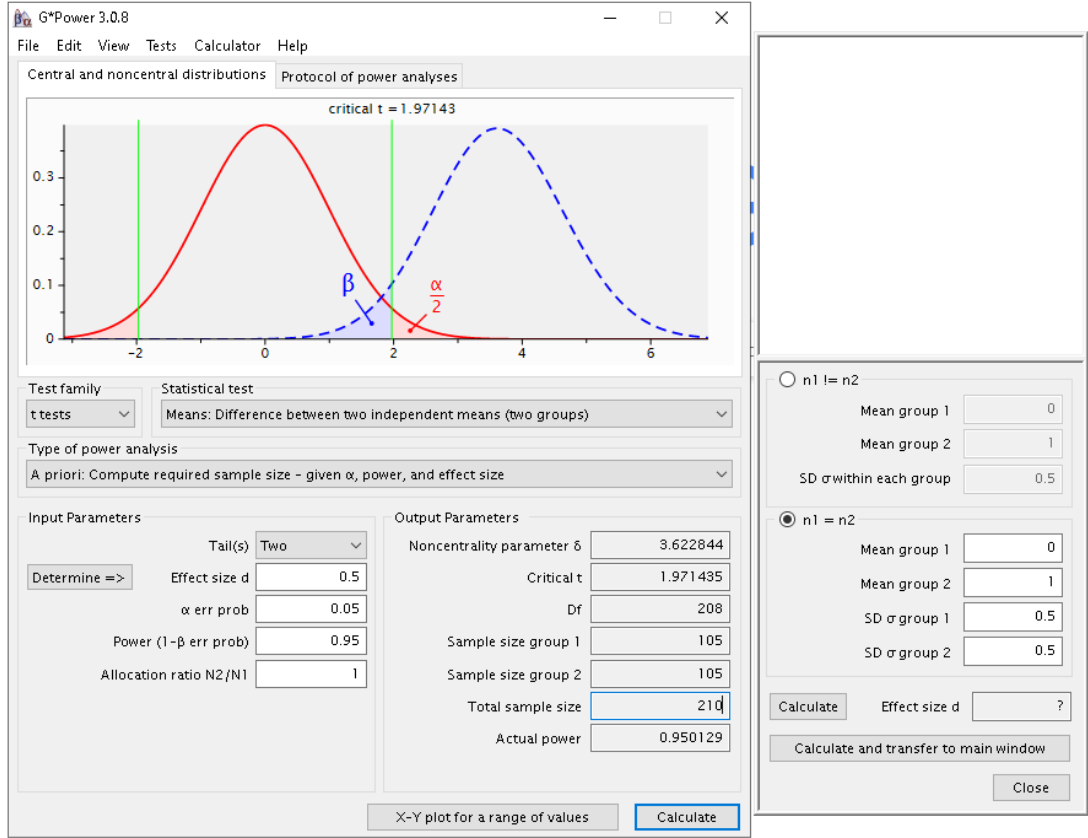
Yeung, W. C. G., Rawlinson, W. D., Craig, M. E. (2011, Şubat 19). Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. BMJ. <https://doi.org/10.1136/bmj.d35>



Ekler

Ek 1

Örnek büyüklüğü hesabı



Ek 2

Olgu rapor formu

Olgu numarası:

...../...../2020

Tarih:

OLGU RAPOR FORMU

- 1) Çocuğunuzun doğum tarihi: /...../.....
- 2) Çocuğunuzun cinsiyeti: 1. Kız 2. Erkek
- 3) Çocuğunuzun vücut kütle indeksi: kg/m²
- 4) Yandaş hastalığı: 1. Var 2. Yok 3. Bilmiyorum
Var ise açıklayınız:
- 5) Çocuğunuzun doğum ağırlığı: kg
- 6) Doğumda annenin yaşı:
- 7) Gebelik öncesi ağırlığınız ve boyunuz : kg m
- 8) Gebelik döneminde toplam kaç kg aldınız? kg
- 9) Gebelikte probiyotik takviye gıda kullandınız mı? 1. Evet 2. Hayır
Evet ise; Kaç ay kullandınız? ay 1. Bilmiyorum
- 10) Gebelikte demir desteği kullandınız mı? 1. Evet 2. Hayır
Evet ise ;Kaç ay kullandınız? ay
- 11) Gebelikte D vitamini desteği kullandınız mı? 1. Evet 2. Hayır
Evet ise; Kaç ay kullandınız? ay
- 12) Gebelikte şeker yüklemesi yapıldı mı? 1. Evet 2. Hayır 3. Bilmiyorum
- 13) Gebelik döneminde diyabet varlığı: 1.Var 2.Yok 3.Bilmiyorum
- 14) Gebelik döneminde sigara kullandınız mı? 1. Evet 2. Hayır 3. Bilmiyorum
Evet ise; Kaç ay ve kaç adet kullandınız? ay / adet
- 15) Doğum şekli: 1. Normal doğum 2. Sezaryen
- 16) Doğum sırası: (kaçıncı çocuk)
- 17) Doğum aralığı:.....yıl
- 18) Doğumdan sonra ilk bir saat anne sütü aldı mı? 1. Evet 2. Hayır
- 19) Doğumdan sonra gelen sarı sütü(1-2 gün) aldı mı? 1. Evet 2. Hayır
- 20) Sadece anne sütü alma süresi: ay

21) Toplam anne sütü alma süresi:.....ay

22) Ek besine başlama zamanı: ay

23) Formül mama kullanıldı mı? 1. Evet 2. Hayır

Evet ise ;

a) Kaçınıcı ayda başladınız?

b) Hangi mamayı(ları) kullandınız?

24) Çocuğunuza inek sütünü kaçınıcı ayda başladınız?.....ay

25) Yumurtaya kaçınıcı ayda başladınız?.....ay

26) Tahıllara kaçınıcı ayda başladınız?.....ay

27) Meyve ve sebzelere kaçınıcı ayda başladınız? ay

28) Üzümsü meyvelere kaçınıcı ayda başladınız? ay

29) Doğumdan sonra çocuğunuz ilk yıl D vitamini desteği kullandı mı? 1. Evet

2. Hayır

Evet ise; Kaç ay kullandı? ay

30) Doğum sonrası çocuğunuz probiyotik takviye gıda kullandı mı? 1. Evet 2.

Hayır

Evet ise; Kaç ay kullandı? ay

31) Doğumdan sonra çocuğunuz ilk yıl enfeksiyon geçirdi mi? 1. Evet 2. Hayır

32) Doğumdan sonra çocuğunuz ilk 3 yıl enfeksiyon geçirdi mi? 1. Evet 2. Hayır

33) Doğumdan sonra çocuğunuz ilk yıl ishal geçirdi mi? 1. Evet 2. Hayır 3.

34) Çocuğun ebeveynleriyle yaşama durumu hangisine uymaktadır?

1. Anne ve baba sağ, ikisiyle birlikte yaşıyor

2. Anne ve baba sağ ve yıldır ayrı, çocuk ile birlikte yaşıyor

3. Ebeveynlerden hayatta değil, ...yıl önce vefat etmiş

35) Aile eğitim düzeyi:

Anne:

1. Okuryazar değil

2. Okuryazar

3. İlkokul

4. Ortaokul

5. Lise

6. Üniversite

Baba:

1. Okuryazar değil

2. Okuryazar

3. İlkokul

4. Ortaokul

5. Lise

6. Üniversite

36) Emzirme döneminde sigara kullandınız mı? 1. Evet 2. Hayır

Evet ise; Kaç ay ve kaç adet kullandınız? ay / adet

37) Evde veya çocuğunuzun bakım için götürüldüğü yerde sigara içme durumu nasıldır?

1. Evin hiçbir yerinde hiçbir zaman içilmez, haftada gün
2. Evde sadece belli bir odada (mutfak, salon vb.) içilir, günde adet, haftada gün
3. Evin herhangi bir yerinde içilebilir, günde adet, haftada gün

38) Ailede diyabet geçmişi var mı? Varsa tipi nedir ve kimde?

1. Yok
2. Var(Tipini/kimde/kimlerde olduğunu belirtiniz):
.....

39) Çocuğunuz haftada kaç gün (yüksek şiddetli) fiziksel aktivite yapar?

1. Hiç
2. Haftada 1-2
3. Haftada 3-5
4. Her gün

40) Nerede ikamet ediyorsunuz?

1. İl merkezi
2. Merkez olmayan ilçe
3. Köy

41) Çocuğunuz okula ulaşımı nasıl sağlıyor?

1. Yürüyerek
2. Okul servisi
3. Özel araç/Otobüs
4. Bisiklet

Sadece olgu grubuna sorulacak ekstra sorular:

42) Tanı tarihi(gün/ay/yıl):... / ... /

43) Tanı aldığı anda vücut kitle indeksi(kg/m²):.....

44) Tanı anında HbA1C düzeyi:

45) Tanı öncesi zamana kadar çocuğunuzun yanında/yakınında sigara içiliyordu mıydı?

Evet ise ; Kaç ay ve kaç adet kullanılıyordu? ay / adet

Ek 3

Çocuklar için bilgilendirilmiş olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

(4-14 yaş grubu çocuklar için)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKU!

Bu çalışmaya katılmak için seni davet ediyoruz. Senin için özel hazırladığımız bu bilgilendirme formunu lütfen dikkatlice oku ve sorularını araştırmacıya sor.

Bu çalışmanın adı ne?

Tip 1 DM ile ilişkili risk faktörleri: Ege Üniversitesinde bir olgu-kontrol çalışması.

Bu çalışmayı neden yapıyoruz?

Bu çalışmayı çocuklar arasında şeker hastalığının gelişimiyle ilgili sebepleri araştırmak için yapıyoruz.

Bu çalışmada nasıl bir uygulama yapacağız?

Senden ve aileden Bilgilendirilmiş Olur Formu'nu doldurup imzalamanızı istiyoruz. Ailene seninle ilgili bazı sorular (doğum şeklin, doğum ağırlığının, fiziksel aktivite düzeyin vs.) soracağız. Ailenin anket formundaki soruları cevaplamasını istiyoruz.

Bu çalışma ne kadar sürecek?

Yaklaşık 20 dakikada tüm soruları sormuş olacağız.

Araştırmada senin gibi çocuklar var mı?

Araştırmada seninle birlikte toplam 252 çocuk katılacak.

Senden yapmanı istediğimiz neler var?

Senden bu formu iyice okuyup, aklına takılan soruları sorduktan sonra imzalamanı

istiyoruz.

Çalışmaya katılırsan sana ne yarar sağlayacak?

Bu çalışmaya katılarak bilimsel bir araştırmaya katkı sağlayabilirsin.

Seni ne zaman araştırmadan çıkarabiliriz?

Bu formu imzalamazsan seni çalışmadan çıkarmak zorunda kalacağız.

Çalışmaya katılmak sana herhangi bir zarar verir mi?

Çalışmaya katılmak sana herhangi bir zarar vermez.

Eğer katılmak istemezsen ne olur?

Katılmak istemezsen araştırmacıya bunu söylemen yeterli.

Bilgilerin gizliliği: Tüm bilgilerin gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacak. Araştırma yayınlansa bile senin ve ailenin ismi gizli kalacak.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

Adı, soyadı: İpek ÇİÇEKLİ

Ulaşılabilir telefon numarası: +90 (549) 5044999

Görev yeri: Ege Üniversitesi Halk Sağlığı A.D.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıdaki bilgileri gösteren 1 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana anlatılanları anladım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana zaman verdiler ben de düşündüm ve bu araştırmaya katılmayı hiçbir zorlama olmadan büyük bir istekle kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
TELEFONU		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
<u>ANNE/EBEVEYN</u>		
ADI & SOYADI		
<u>BABA/EBEVEYN</u>		
ADI & SOYADI		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	İpek ÇİÇEKLİ	
TELEFONU	+90(549)5044999	
TARİH		

Ek 4

Ebeveynler için bilgilendirilmiş olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

(ebeveynler için)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

NOT: Çocuğunuza bu araştırma hakkında anlayacağı şekilde bilgilendirme yapılacak ve araştırmaya katılımı için rızası alınacaktır.

Bu çalışmanın adı nedir?

Tip 1 DM ile ilişkili risk faktörleri: Ege Üniversitesinde bir olgu-kontrol çalışması.

Bu çalışmanın amacı nedir?

Bu çalışmanın ana amacı, çocuklar arasında Tip 1 Diyabet gelişimi ile ilişkili olabilecek potansiyel çevresel risk faktörlerini araştırmaktır.

Size nasıl bir uygulama yapılacak?

Sizden, Bilgilendirilmiş Olur Formu'yla birlikte verilen anket formu sorularını cevaplamanız istenmektedir.

Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?

Rastgele atanma olasılığınız yoktur.

Ne kadar zamanınızı alacak?

Formların tamamını doldurmanız yaklaşık 20 dakikanızı alacaktır.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 252'dir.

Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak?

Biyolojik materyal alınmayacaktır.

Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?

Sizden, formlardaki tüm sorulara dürüstçe cevap vermeniz beklenmektedir.

Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?

Bu çalışmaya katılarak bilimsel bir araştırmaya katkı sağlamış olacaksınız ve bu konuda farkındalık kazanabilirsiniz.

Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?

Soruların cevapsız bırakılması halinde araştırmaya katılım sona erer.

Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?

Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar vermez.

Eğer katılmak istemezseniz ne olur?

Katılmak istemezseniz araştırmacıya bunu bildirmeniz yeterli.

Çalışmada uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Uygulanabilecek alternatif yöntem bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?

Herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa

ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

Adı, soyadı: İpek ÇİÇEKLİ

Ulaşılabilir telefon numarası: +90 (549) 5044999

Görev yeri: Ege Üniversitesi Halk Sağlığı A.D.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	İpek ÇİÇEKLİ	
TELEFONU	+90(549)5044999	
TARİH		

Ek 5

Etik kurul onayı

T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ						
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR Tel : 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.						
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi sorumluluğunda yapılması tasarlanan " Tip 1 Diabetes Mellitus ile ilişkili risk faktörleri: Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde bir olgu-kontrol çalışması				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Profesör Doktor Raika DURUSOY				
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Diyetisyen-Yüksek lisans öğrencisi İpek ÇİÇEKLİ				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı				
	DESTEKLEYİCİ	-				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi				
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-				
	BİLGİLENDİRME FORMU	-				
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	DİĞER	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 20-1T/38	Tarih: 08.01.2020				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyesi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kablim (**)	İmza
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Sadık AKŞİT Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
ASLI GİBİDİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU	İMZA	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi			Sayfa	1/2

Ek 6

Anabilim Dalı izin belgesi

Ege Univ. Evrak Tarih ve Sayısı: 06/01/2020-E.4815



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı



Sayı : 72707009-100
Konu : İpek ÇİÇEKLİ Tez Çalışması Hk.

HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 03/01/2020 tarihli ve 2834 sayılı yazı.

Anabilim Dalınız Yüksek Lisans öğrencilerinden İpek ÇİÇEKLİ'nin " Tip 1 Diabetes Mellitus ile İlişkili Risk Faktörleri: Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesinde Bir Olgu - Kontrol Çalışması" isimli tez çalışmasını Anabilim Dalımızda yapması uygun görülmüştür. Gereğini bilgilerinize arz ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. R.Kaan KAVAKLI
Anabilim Dalı Başkanı

Teşekkür

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden yararlandığım beni sürekli ilerlemeye teşvik eden ve bana güven veren danışmanım, çok değerli hocam Prof. Dr. Raika DURUSOY'a, gösterdiği büyük emek, sabır ve desteğinden dolayı teşekkür ederim.

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU'na, veri toplama aşamasında bana kolaylıklar sağlayan sayın Prof. Dr. Ruhsar Damla GÖKŞEN ŞİMŞEK ve Doç. Dr. Aslı ASLAN'a, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları uzman hekimlerine, sağlık personellerine, eğitim sürecime destek veren Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerine, personellerine ve jüri üyelerine teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yanımda olan, tez sürecim boyunca da beni destekleyen, yolumu aydınlatan canım aileme minnet, sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İzmir/2020

İpek ÇİÇEKLİ

Özgeçmiş

A. Kişisel bilgiler

Adı soyadı: İpek Çiçekli

Doğum tarihi: 03/06/1995

Yabancı dil bilgisi: İngilizce: İyi, Arapça : İyi

E-posta adresi: ciceklipek@gmail.com

B. Eğitim bilgileri

Yüksek Lisans

28/01/2018-14/09/2020

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D./İzmir

Lisans

12/09/2013–05/06/2018

Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik/Aydın

C. Yayınlar ve atıflar

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler

Çiçekli, İ. ve Durusoy Onmuş, I.R., *Potential beneficial health effects of human milk oligosaccharides*, Poster Sunumu, 1. Uluslararası Emzirme Gerçeği Kongresi, 30 Eylül 2019, 03 Ekim 2019.

Yazılan Ulusal/Uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

Çiçekli, İ., *Maternal Obezite ve Beslenme*, YAMAN, Ç. [Editör], Beslenme ve Obezite (107-139), ISBN: 978-605-7594-08-2, TÜRKİYE: Güven Plus Grup A.S. Yayınları, 21 Kasım 2019, Kitapta Bölüm (Uluslararası).