

T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA VİTAMİN D DÜZEYİ VE
VİTAMİN D RESEPTÖR DNA DİZİ ANALİZİNİN VE
POLİMORFİZMLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Muazzez DİDİN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat DOĞAN

VAN - 2014

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlanma fırsatı bulduğum, desteğini her zaman hissettiğim, eğitimimde büyük katkıları olan tezimin hazırlanmasında emeği geçen tez danışmanım Doç. Dr. Murat DOĞAN'a, zorlu asistanlık eğitimim boyunca, klinik tecrübelerini her fırsatta bizlerle paylaşan ve bu meslekte şekillenmemizde çok büyük emeği olan hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Faik Öner, Prof. Dr. Abdurrahman ÜNER, Prof. Dr. Oğuz TUNCER, Doç.Dr. Cihangir AKGÜN, Doç. Dr. Sinan AKBAYRAM, Doç. Dr. Erdal PEKER, Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ, Yrd. Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN, Yrd. Doç. Dr. İbrahim ECE, Yrd. Doç. Dr. Sultan KABA, Yrd. Doç. Dr. Nihat DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Nesrin CEYLAN, Yrd. Doç. Dr. Lokman ÜSTYOL, Uzm. Dr. Keziban BULAN, Uzm. Dr. Gülsüm İclal BAYHAN, Uzm. Dr. Serdar EPÇAÇAN 'a;

Tez yazım aşamasında her türlü destek ve fedakarlığı gösteren Uzm. Dr.Serap KARAMAN, Uzm. Dr. Kamuran KARAMAN, Dr. Perihan TUNÇDEMİR, kardeşim Dr. Fikret ÜNAL'a;

Tezimin istatistik çalışmalarında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Sıddık KESKİN'e tezin finans boyutunda katkılarından dolayı YYÜ Bilimsel Araştırma ve Proje Daire Başkanlığına,

Eğitimim boyunca aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük zevk ve onur duyduğum tüm uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma;

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemin sebebi biricik aileme;

Destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, benim için her türlü fedakârlığa katlanan eşim Cengiz DİDİN'e teşekkür ederim.

ÖZET

DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA VİTAMİN D DÜZEYİ VE VİTAMİN D RESEPTÖR DNA DİZİ ANALİZİNİN VE POLİMORFİZMLERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Prospektif olarak planladığımız çalışmada; 0-18 yaş arası Tip I diabetes mellituslu hastalarda D vitamin düzeyi ile D vitamini reseptör gen Polimorfizmleri arasındaki ilişki, serum D vitamin düzeyi ile tip I diyabetes mellitusun komplikasyonları arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza, “WHO” kriterlerine göre tanı konulmuş eski ve yeni tanılı 0-18 yaş aralığında tip I diabetes mellitus (DM) hastası 101 çocuk ile yaş, cinsiyet olarak eşleştirilmiş 64 çocuk kontrol grubu olmak üzere toplam 165 çocuk alındı. Bütün vakalardan serum Ca, P, PTH, ALP, Mg, albümin, 25-OH vitamin D ve D vitamini reseptör gen polimorfizmleri (BsmI, ApaI, TaqI, FokI ve Cdx-2), ayrıca hasta grubunda insülin, C-peptit, HbA1c düzeyleri çalışıldı. VDR gen polimorfizmleri için DNA izolasyonları hasta ve kontrolden alınan periferik kan örneklerinden elde edildi.

Bulgular: Tip I diyabetli hastaların 43’ü (%42.6) kız, 58’i (%57.4) erkekti. Kontrol grubunun 30’u (%46.9) kız, 34’i (%53.1) erkekti ve yaş ortalaması hasta grubunda 11.69 ± 3.70 iken, kontrol grubunda 10.70 ± 3.08 yıl idi. Tip I DM’li hasta grubunun serum D vitamin düzeyi ortalaması 14.32 ± 6.14 ng/mL iken kontrol grubunun serum D vitamin düzeyi ortalaması 14.17 ± 14.42 ng/mL idi ve iki grup arasında D vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$) tip I DM’li erkek hastaların %82.7’sinde D vitamini düzeyi düşük olup, bu hastaların %55.1’inde D vitamini yetersizliği, %27.5’inde D vitamini eksikliği mevcuttu. Tip I DM’li kız hastaların %81.3’ünde D vitamini düzeyi düşük olup, bu hastaların %39.5’inde D vitamini yetersizliği, %41.8’inde D vitamini eksikliği mevcuttu. Tip I DM’li erkek ve kız hastalar arasında D vitamini düzeyi düşüklüğü açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

VDR gen polimorfizm ile D vitaminin sayısal düzeyi ile ne de kategorik düzenlenmesi ile (eksiklik, yetersizlik, normal) istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmesine rağmen korelasyon analizlerinde kontrol grubunda FokI

polimorfizmi ile yaş, VA, BMI düzeyi açısından anlamlı pozitif korelasyon tespit edildiği için FokI polimorfizmi için hasta ve kontrol grubu yukarıdaki değerlere göre adjustment yapıldığında hasta ve kontrol grubunda FokI polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$). Ayrıca korelasyon analizlerinde FokI ile BsmI arasında ve BsmI ile ApaI arasında pozitif korelasyon bulunurken BsmI ile TaqI ve ApaI ile TaqI arasında negatif korelasyon bulundu. Tip I DM'li hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında D vitamini reseptör gen polimorfizmleri (BsmI, ApaI, TaqI, FokI ve Cdx-2) açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuçlar: Çalışmamızda Tip I DM'li hastalar ile D vitamini reseptör gen polimorfizmleri (BsmI, ApaI, TaqI, FokI ve Cdx-2) arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, BsmI veya ApaI'deki polimorfizm ile TaqI'deki polimorfizm birbirlerini zıt yönde etkiliyor gibi gözükmekteydi. Ayrıca her iki grubun serum D vitamin düzeyi arasında anlamlı fark bulunmazken, hasta grubunda serum D vitamin düzeyi ile metabolik kontrol arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$). Bizim sonuçlarımız ve yapılan diğer çelişkili çalışma sonuçları gösteriyor ki, ileriye dönük tip I DM gelişiminde D vitamini etkisini ve VDR gen polimorfizmini değerlendirmek için aynı popülasyonda yapılacak daha ileri klinik çalışmalara ve daha geniş serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, gen polimorfizmleri, diyabetes mellitus, çocuk

SUMMARY

VITAMIN D LEVEL AND VITAMIN D RECEPTOR DNA IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS STUDYING SEQUENCE ANALYSE AND POLIMORPHISM

Aim: In this prospective planned study, it was aimed to study relationship between vitamin D level and vitamin D receptor gene polymorphism in patients with type 1 DM aged 0-18 years old.

Methods And Materials: We enrolled total 165 children in which 101 new and old diagnosed to WHO criterias T1DM patients from 0-18 years old and 64 children as control group who were matched with gender and age. In all cases serum Ca, P, PTH, ALP, Mg, albumine, 25-OH vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms (BsmI, ApaI, TaqI, FokI and Cdx-2) and also in patients insulin, C-peptide, HbA1c levels were studied. DNA isolations were obtained from patients and control group's peripheral blood samples for VDR gene polymorphism.

Findings: 43 (%42.6) of T1DM patients were female, 58 (%57.4) male. 30 (%46.9) of control group were female, 34 (%56.1). Mean age in patients was 11.69 ± 3.70 in control group was 10.7 ± 6.14 years. Mean vitamin D level in T1DM patients was 14.32 ± 6.14 ng/ml, in control group 14.17 ± 14.42 ng/ml and no statistical difference was found in vitamin D level between two groups ($p > 0.05$). Vitamin D level in %82.7 male T1DM patients was low. %55.1 of these patients were vitamin D insufficient, %27.5 vitamin D deficient. Vitamin D level was low in %81.3 of female patients with T1DM %39.5 of these patients were vitamin D insufficient and % 41.8 vitamin D deficient. No significant difference was found in low level of vitamin D between male and female patients with T1DM ($p > 0.05$).

Although there was no statistical significant difference in VDR gene polymorphisms with neither vitamin D quantitative level nor categorical arrangement (deficient, insufficient and normal), in correlation analyses, significant positive correlation was confirmed between FokI polymorphism and age, body weight and BMI (body mass index) level in control group. For FokI polymorphism when adjustment was done to values above to patient and control groups, there was statistical significant

difference in FokI polymorphism in patient and control groups ($p>0.05$). Also in correlation analyses while positive correlation was found between FokI-BsmI and BsmI-ApaI, negative correlation was found between BsmI-TaqI and ApaI-TaqI. When patients with T1DM compared with control group no statistical significant difference was found in vitamin D gene polymorphism (BsmI, TaqI, ApaI, FokI and Cdx-2) ($p>0.05$).

Results: In our study while there wasn't any relationship between patients with T1DM vitamin D receptor gene polymorphisms (BsmI, TaqI, ApaI, FokI and Cdx-2) it seemed as if polymorphism in BsmI or ApaI and polymorphism in TaqI effected each other adversely. Also while no significant difference was found in serum vitamin D level in both groups, no statistical significant correlation was determined between metabolic control and serum vitamin D level in patient group ($p>0.05$). Our study and other contraversary studies results show that further clinical studies which will be done with same population and larger series are needed to assess anterograde vitamin D effect on T1DM development and VDR gene polymorphism.

Key words: Vitamin D, gene polymorphism, diabetes mellitus, child

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY.....	IV
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
KISALTMALAR	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etyopatogenez.....	6
2.1.4. Genetik Faktörler	6
2.1.5. Otoimmünite	6
2.1.5.1. Otoimmün Etki Mekanizmalar	7
2.1.6. Enfeksiyöz Ajanlar	8
2.1.7. Çocukluk Çağı Aşılamaları.....	8
2.1.8. Perinatal Faktörler	9
2.1.9. Çevresel Faktörler	9
2.1.10. Beslenme Özellikleri	9
2.1.11. Toksik ve Kimyasal Ajanlar	10
2.1.12. Patofizyoloji.....	10
2.2. Tip 1 Diyabette Klinik Belirti ve Bulgular	11
2.2.1. Tip 1 Diyabet Tanı Kriterleri	12
2.3. Tip 1 Diyabet'te İzlem ve Tedavi.....	14
2.3.1. Tedavi	15
2.3.1.1. İnsülin Tedavisi	16
2.3.1.2. Beslenme Planı	18
2.3.1.3. Egzersiz	19
2.3.1.4. Eğitim.....	19
2.4. Tip I Diyabetin Komplikasyonları.....	19

2.4.1. Tip 1 Diyabetli Hastalarda Akut Komplikasyonlar	20
2.4.2. Tip 1 Diyabetli Hastalarda Subakut Komplikasyonlar.....	23
2.4.3. Tip 1 Diyabetli Hastalarda Kronik Komplikasyonlar	24
3. D VİTAMİNİ.....	27
3.1. Tanım	27
3.2. D vitaminin Metabolizması.....	27
3.3. D Vitaminin Düzeyini Etkileyen Faktörler	30
3.3.1. Ultraviyole B Işınları.....	30
3.3.2. Deriye Ait Faktörler	30
3.4. D Vitaminin Kemik Doku Üzerindeki Etkileri	32
3.4.1. Kalsiyum Metabolizması.....	32
3.4.2. Fosfor Metabolizması.....	33
3.4.3. Parathormon (PTH)	34
3.5. RİKETS.....	34
3.5.1. Riketsin Klinik Bulguları.....	35
3.5.2. Laboratuar Değerlendirme.....	36
3.5.3. Tedavi.....	38
3.5.4. Korunma	38
3.6. D Vitamin Reseptörü Geninin Yapısı (VDR)	40
3.7. D Vitaminin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri	41
3.7.1. D Vitamini ve Kazanılmış İmmünite	44
3.7.2. D Vitamini ve Hücrel Proliferizasyon ve Farklılaşmanın Regülasyonu	45
3.7.3. D Vitamini ve Alerji.....	46
3.7.4. D Vitamini ve Enfeksiyon Hastalıkları	47
3.7.5. D Vitamini ve Beyin İşlevleri.....	50
3.7.6. D Vitamini ve Kanser	50
3.7.7. Kalp ve Damar Hastalıkları	51
3.7.8. D Vitamini ve Multipl Skleroz (MS)	52
3.7.9. D Vitamini ve Obesite	53
3.7.10. D Vitamini ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM).....	54
3.7.11. D Vitamini ve Tip 1 Diyabetes Mellitus	56
4. GENETİK, KROMOZOM VE DNA	58
4.1. Mutasyon ve Polimorfizm.....	61
4.1.1. Mutasyon, Tanımı ve Çeşitleri.....	61

4.2. Gen (Nokta) Mutasyonları	62
4.3. Polimorfizm ve Tanımı	63
4.3.1. Genetik Polimorfizmlerin ve Mutasyonların Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemler	64
4.3.2. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP: Single Nuclotide Polymorphism)	65
4.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR: Polymerase Chain Reaction)	65
5. GEREÇ VE YÖNTEM	67
5.1. Çalışmaya Alınan Vakaların Belirlenmesi	67
5.2. Ölçümler	68
5.2.1. Ağırlık ölçümü	68
5.2.2. Boy Ölçümü	68
5.3. Biyokimyasal Parametrelerinin Ölçümü	68
5.4. Serum 25-OH Vitamin D Düzeyi, PTH, C-peptit, İnsülin	69
5.5. HbA1C Ölçümü	69
5.6. Genetik Değerlendirme Protokolü	69
5.7. İstatistiksel Analizler	72
5.8. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam Formu	72
6. BULGULAR	73
6.1. Gözlenen Polimorfizmlerin Farklı Toplumlardaki Sıklıkları ile Karşılaştırılması	85
7. TARTIŞMA	90
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	102
KAYNAKLAR	104
ÖZGEÇMİŞ	123

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D vitamini metabolizması	28
Şekil 2. D Vitamini Kaynakları ve D Vitaminin Vücuttaki Temel İşlevleri	42
Şekil 3. QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.)	70
Şekil 4. ABI 3130 (Applied Biosystems Inc.) Kapiller Elektroforez Cihazı	72
Şekil 5. Tip I diyabetik hastaların cinsiyet dağılımı.....	73
Şekil 6. Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı.....	74
Şekil 7. Çalışmaya alınan tip I diyabetik hastaların yaş dağılımı	74
Şekil 8. Tip I diyabetik hastaların eşlik eden otoimmün hastalıklara göre dağılımı	76
Şekil 9. Tip I diyabetik hastaların komplikasyonlara göre dağılımı	76
Şekil 10. Tip I diyabetik hastaların metabolik kontrollerine göre dağılımı	77
Şekil 11. Tip I diyabetik grup ile kontrol grubu D vitamin düzeyleri.....	78
Şekil 12. Hasta ve kontrol grubunda Cdx-2 polimorfizminin dağılımı.....	80
Şekil 13. Hasta ve kontrol grubunda Fokl polimorfizminin dağılımı	81
Şekil 14. Hasta ve kontrol grubunda Bsml polimorfizminin dağılımı	82
Şekil 15. Hasta ve kontrol grubunda Apal polimorfizminin dağılımı.....	83
Şekil 16. Hasta ve kontrol grubunda Tagl polimorfizminin dağılımı	84

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes mellitusun etyolojik sınıflandırılması.....	3
Tablo 2. Otoimmün Olayın Başlamasında Rol Oynayan Mekanizmalar	7
Tablo 3. Diabetes Mellitus, Bozulmuş Açlık Glisemisi ve Glukoz Tolerans Bozukluğu Tanı Kriterleri.....	12
Tablo 4. Artmış diyabet riskini tanımlayan ölçütler	13
Tablo 5. Diyabetlilerde yaşa göre kabul edilebilir hedef kan şekeri değerleri.....	15
Tablo 6. Diyabetlilerde yaşa göre kabul edilebilir hedef HbA1c değerleri	15
Tablo 7. İnsülinler ve etkileri ile ilgili özellikler	15
Tablo 8. Tip 1 DM'un komplikasyonları.....	20
Tablo 9. Rikets Oluşumunu Kolaylaştıran Nedenler	35
Tablo 10. Plazma D Vitamini Düzeyine Göre D Vitaminin Durumu ve Tanımlanması	36
Tablo 11. D Vitaminin Eksikliğinde Laboratuvar Değişiklikleri	37
Tablo 12. SNaPShot analiziaşağıda detayları sunulan SNP'ler için primer tasarımları yapılmıştır	70
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	75
Tablo 14. Tip I DM ve kontrol grubunda VDR'nin polimorfizmlerinin dağılımı ...	79
Tablo 15. SNP 1 polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı.....	80
Tablo 16. SNP 2 polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı.....	81
Tablo 17. SNP 3 polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı.....	81
Tablo 18. SNP 4 polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı.....	82
Tablo 19. SNP 5 polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı.....	83
Tablo 20. Cdx-2 Polimorfizminin Türk kontrol-tip I DM grubu ile Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması.....	86
Tablo 21. Fok I Polimorfizminin Türk kontrol-tip I DM grubu ile Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması.....	87

Tablo 22. BmsI Polimorfizminin Türk kontrol-tip I DM grubu ile Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması.....	88
Tablo 23. Tag I Polimorfizminin Türk kontrol-tip I DM grubu ile Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması.....	89

KISALTMALAR

25-OH Vit D	: 25-Hidroksivitamin D
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ACE	:Anjiyotensin konverting enzim
ALP	: Alkalen Fosfataz
Ca⁺⁺	: İyonize Kalsiyum
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
DBP	:Vitamin D-Bağlayıcı Protein
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DK	: Dakika
DM	: Diyabetes mellitus
EDTA	: Etilen Diamin Tetraasetik Asit
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ESPE	:Avrupa Çocuk Endokrinoloji Derneği
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
H	: Humalog
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
hCAP-18	:İnsan katelisinidin antimikrobiyal peptid-18
HET	: Heterozigot
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IA-2	: Islet Antigen – 2 Autoantibodies
IAA	: Insulin Autoantibodies
ICA	: Islet Cell Antibodies
IL	:İnterlökin
kg	:Kilogram

Mg	:Magnezyum
MS	:Multiple skleroz
MSX1	: Muscle Segment Homeobox 1
MUT	:Mutant
ng	:Nanogram
NHANES	:Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu
NK	: Doğal Öldürücü
NL	: Novolog
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
P	: Fosfor
PAMPs	:Patojen-ilişkili moleküler paternler
PAX9	: Paired Box 9
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PTH	:Parathormon
RANK	: NF-KB'nin Reseptör Aktivatörü "Receptor Activator of NF-KB"
RANKL	: NF-KB ligand Reseptör Aktivatörü "Receptor Activator of NF-KB ligand"
RNA	: Ribonükleik Asit
SS	: Standart Sapma
SNP	:Tek Nükleotid Polimorfizmi
Th	:Yardımcı T hücre
TNF-α	:Tümör nekrozis faktör- α
Tregs	:Regülâtör T hücre
UVB	:Ultraviyole B

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

WT : Wild Type

µgr : Mikrogram

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) insülinin gerçek veya fonksiyonel eksikliği sonucu ortaya çıkan çocukluk çağıının en sık rastlanılan kronik hastalıklarından biridir. DM insidansının her yıl %2-5 oranında arttığı ve bu artışın önümüzdeki yıllarda da aynı hızla devam edeceği düşünülmektedir (1,2). Hastalığın etyopatogenezinde genetik, otoimmünite ve çevresel birçok faktör rol oynamaktadır (3). Tip I diabetes mellitus ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda özellikle kuzey enlemlerde yaşayanlarda tip I DM'un daha sık görülmesi ve tip I DM'ın mevsimsel özellik göstermesi, bu hastalığın patofizyolojisinde Vitamin D'nin olası rolünü düşündürmüştür (4).

Vücutta çoğu doku ve hücrelerin D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂D bulundurmasının anlaşılmasıyla, D vitaminin pek çok biyolojik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. Kemik dışında hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B lenfositleri, monositler, akciğerler vs.) D vitamin reseptörü (VDR) tespit edilmesi ile D vitamininin kemik metabolizması dışındaki diğer dokuların fonksiyonlarında da önemli rolü olduğu ve tip I DM başta olmak üzere pek çok hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, tüm dünyada 51 ülkede 1990-1994 yılları arasında 14 yaş altında Tip 1 DM insidansı araştırılmış ve UV-B ışını alan bölgelerde insidansın oldukça düşük olduğu görülmüştür, ayrıca UV-B ışınının ciltte 7 dehidrokolesterolü D Vitaminiine dönüştürdüğü ve otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir (5). Bazı çalışmalarda aktif D vitamini ve analoglarının in vivo olarak IL-12 ve Th-1 egemenliğini engellediği, CD4/CD25 ve fox P3 regulatuar T hücre sayılarını arttırarak diyabetin kontrolünde fayda sağladığı, insülin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (6). Epidemiyolojik çalışmalarda bebeklerde D vitamini desteğinin tip 1 DM gelişmesinde daha düşük risk ile ilişkili olabileceği D vitamini etkilerini VDR üzerinden gösterir ve VDR, tip I DM için aday bir gen halini almıştır (7).

İnsan VDR geni, nükleer hormon reseptör familyasına ait olan bir ligand bağımlı transkripsiyon faktörünü kodlar. VDR Tip 1 DM patogenezinde önemli rol oynayan ve immünomodülatör olan D vitamini için spesifik bir reseptördür (8,9). VDR gen polimorfizmi ve Tip 1 DM ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı popülasyonlarda

farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hindistan, Almanya, Japonya ve Tayvan'dan bildirilen çalışmaların meta analizinde VDR gen polimorfizmi ile DM arasında ilişki saptanırken (1,11), Finlandiya, Portekiz ve İngiltere'deki çalışmalarda ilişki bulunamamıştır (12,13). Ülkemizde yapılan 90 Tip 1 DM hastasının VDR polimorfizmi açısından incelendiği çalışmada kontrol grubu ile hasta popülasyonu arasında polimorfizm açısından fark gösterilememiştir (14).

VDR polimorfizmi ve tip I DM ilişkisi bazı çalışmalarda belirtilmiş olsa etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir (15, 16). Bizde Prospektif olarak planladığımız çalışmada; 0-18 yaş arası tip I diabetes mellituslu hastalarda D vitamin düzeyi ile D vitamini reseptör gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunda, insülin etkisinde ya da her ikisindeki yetersizlik nedeniyle oluşan, kronik hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur (17,18). Gelişiminde β hücrelerinin otoimmün hasarından insülin direncine dek değişik patolojik süreçler söz konusu olup, mevcut olan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar, hedef doku üzerinde insülin etkisinin yetersizliğine bağlı gelişir, klasik semptomları aşırı susama, idrar miktarında artış ve kilo kaybıdır. Çocuklarda ve gençlerde görülen Diabetin büyük bölümünü tip I diabetes mellitus oluşturmaktadır (17,18). DM'un etiyolojik sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması (19).

I. Tip I diyabet (tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı)
- immün mekanizma aracılıklı
- idyopatik
II. Tip II diyabet (insülin direnci ve insülin yetersizliğinin çeşitli kombinasyonları)
- tipik
- atipik
III. β -hücre fonksiyonunun genetik defektleri
A- MODY sendromları
1-MODY 1 kromozom 20, HNF-4 α
2-MODY 2 kromozom 7, glukokinaz
3-MODY 3 kromozom 12, HNF-1 α , TCF-1
4-MODY 4 kromozom 13, IPF-1
5-MODY 5 kromozom 17, HNF-1 β , TCF-2
6-MODY 6 kromozom 2q32, neuro-D1/ β -2
B- Mitokondrial DNA mutasyonları
1-Wolfrom sendromunun bir formu
2-Pearson sendromu
3-Kearns-Sayre sendromu
C- Wolfram Sendromu-DİDMOAD (Diyabetes insipidus, Diyabetes Mellitus, optik atrofi, sağırılık)
1-Kromozom 4q22-24-Wolfrom lokus-2
2-Mitokondrial Wolfram
D- Tiamine cevaplı DM
IV. İlaç ve Kimyasal

- A- Antirejeksiyon-siklosporin
 - B- Glukokortikoidler
 - C- L-asparajinaz
 - D- β -adrenajik blokerler
 - E- Vacor
 - F- Fenitoin
 - G- α -interferon
 - H- Diazoksid
 - İ- Nikotinik asit
 - J- Diğerleri
- V. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları
- A- Kistik fibrozis ilişkili diyabet
 - B- Travma-pankreatektomi
 - C- Pankreatit-iyonize radyasyon
 - D- Diğerleri
- VI. İnfeksiyonlar
- A- Kongenital Rubella
 - B- Sitomegalovirus
 - C- Hemolitik-üremik sendrom
- VII. Tip-2 Diyabetin varyantları
- A- İnsülin etkisinin genetik defektleri
 1. Rabson-Mendelhall sendromu
 2. Leprechaunism
 3. Lipoatrofik diyabet sendromları
 4. Tip A insülin direnci-akantozis
 - B- İnsülin etkisinin edinilmiş defektleri
 1. Endokrin tümörler (çocukluk çağında nadir)
 - a- Feokromasitoma
 - b- Cushing
 - c- Diğerleri
 2. Anti-insülin reseptör antikorları
- VIII. Genetik sendromlar (İnsülin direnci/yetersizliği ve diyabet ile ilişkili)
- A- Prader-Willi sendromu-15. Kromozom
 - B- Down sendromu-21. Kromozom
 - C- Turner sendromu
 - D- Klinifelter sendromu
 - E- Diğerleri
 - Bardet-Biedel
 - Alstrom
 - Werner
- IX. Gestasyonel Diyabet
- X. Neonatal Diyabet
- A- Geçici-Kromozom 6q24, KCNJ11, ABCC8
 - B- Kalıcı-Pankreas agenezisi- glukokinaz yetmezliği, homozigot KCNJ11 ve ABCC8

2.1.2. Epidemiyoloji

Tip I DM insidansı, yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimlerle değişkenlik gösterir. Tip I DM, tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte esas olarak çocukluk çağıının (1-18 yaş) hastalığıdır ve yaşamın ilk 6 ayında nadirdir. Başlangıç yaşı değişken olmakla birlikte, ilki 5-7 yaşlarında (okul çocukluğu döneminin başlaması ve enfeksiyöz ajanlarla temasın daha fazla olması) ikincisi 10-14 yaşları arasında (pubertal dönemde gonadal steroidlerin, büyüme hormonu ve emosyonel streslerin artması) olmak üzere görülme sıklığı artar (20,21). On yedi Avrupa ülkesinden elde edilen verileri değerlendiren bir raporda tip 1 DM'nin yıllık artış oranı 0-4 yaş için %5,4, 5-9 yaş için %4,3, 10-14 yaş için %2,9 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde 1983-2003 yılları arasında 15 yıllık süreçte toplam tip 1 DM artış oranı %3,9 bulunmuştur (22).

Tip I DM, beyaz ırkta, özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık olarak görülmektedir. Ülkeler ve bölgeler arasında, hastalığın insidansı açısından 20-60 kata varan farklılıklar bulunmaktadır. En yüksek insidans, Finlandiya'da 34,9/100.000 olarak bildirilmiştir. Kanada'da 20/100.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde 10-16 /100.000'dir. Buna karşılık siyah ırkta (1,3-5,7/100.000) ve Asya ırklarında (İsrail'de 5,9/100.000, Rusya'da 4,5/100.000, Japonya'da 1,3-2,1/100.000) daha seyrektr. Türkiye'de yapılan insidans çalışmasında 8-10/100.000 bulunmuştur. En düşük insidans Pakistan, Kore ve Meksika'dan (0,6-1/100.000) bildirilmiştir. Tip I DM insidansındaki bu coğrafi farklılık, toplumların etnik özellikleri, yıllık ortalama sıcaklık ve bazı viral enfeksiyonların prevelansları ile yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Kız ve erkek çocuklar arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte, Tip 1 DM insidansının yüksek olduğu ülkelerde erkeklerde, düşük olduğu ülkelerde ise kızlarda daha çok görülmektedir. Sosyoekonomik düzey ile belirgin bir birliktelik bulunamamıştır, ancak göçmenlerin, göç ettikleri ülkelerin epidemiyolojik özelliklerini kazandıkları gözlenmiştir. Viral enfeksiyonlar ile hastalık insidansı arasında potansiyel bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Viruslar, diyabet etyolojisinde tetik çekici mekanizmada, direkt ve indirekt olarak rol oynamaktadır (23,24).

2.1.3. Etyopatogenez

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile gelişen, otoimmün hastalık olan Tip I Diabet, pankreasta gelişen inflamasyon sonucunda ilerleyici bir beta hücre harabiyeti ve total insülin yetersizliği ile karakterizedir. Hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan bu faktörler: genetik, otoimmünite ve çevresel nedenler olmak üzere üç grupta toplanır (3).

2.1.4. Genetik Faktörler

Etyopatogenezinde birden fazla gen tanımlanmıştır. Hastalığa yatkınlık ve direnç, 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerindeki “major histokompatibilite kompleksinin” (MHC) polimorfik, HLA olarak bilinen kısmı ile ilişkilidir. Diabet gelişmesinde HLA sınıf-2 lokusu üzerinde bulunan DR ve DQ allellerinin, Diabette rolü önemlidir. HLA-DR antijenlerinden HLA-DR3 veya HLA-DR4’ün tek başına bulunması, tip I Diabet gelişme riskini 2-3 kat, bu antijenlerin ikisinin aynı kişide bulunması, riski 7-10 kat artırmaktadır. Bunun yanında; normal kişilerin % 30-35’inde DR3 veya DR4 varlığı saptanmakta, ancak bu antijenik yapıya sahip olanların % 20-30’unda Diabet gelişmektedir. HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenlerinin birlikte pozitif olduğu kişilerde, hastalık daha ağır klinik seyir göstermektedir (17,25,26). HLA-DQ β zincirinin 57. pozisyonunda aspartik asitin homozigot yokluğu, Tip I Diabet gelişimi için, rölatif riski yaklaşık 100 kat arttırır. Heterozigot yokluğu ise homozigotlara göre daha az olmakla birlikte Diabet gelişme riski artırmaktadır. Diabetes Mellitus gelişimi açısından en riskli lokuslar: DQA1*0301/DQB1*0302, DR4, DQA1*0501/DQB1*0201 ve DR3 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, araştırmalar Tip 1 DM için hayat boyu riskin, monozigot ikizlerde % 70 dizigot ikizlerde ise % 10-15 olduğu göstermiştir (27).

2.1.5. Otoimmünite

Beta hücrelerine yönelik otoimmün saldırı süreci, β hücrelerinin kendi antijenleri, antijen tanıma süresi veya T ve B hücreleri arasındaki etkileşimle ilgili görülmektedir. Antikorlarla oluşan β hücre hasarı, üç farklı etki mekanizması ile oluşur. İlk mekanizmada; antikorlar, β hücre yüzeyindeki antijenlerle birleşip, antikora bağlı sitotoksosite oluşturur. İkinci mekanizmada ise; Doğal Katil (Natural Killer – NK)

hücreler, antikorun Fc reseptörüne tutunarak β hücre hasarını başlatır. Son mekanizmada ise; komplemanın klasik yoldan aktivasyonu, β hücre yıkımı oluşturmakta ya da kompleman, dolaşımdaki solubl antikorlarla immün kompleksler oluşturarak otoimmün olaylar başlatmaktadır (23, 28,29, 30) (Tablo 2).

Tablo 2. Otoimmün Olayın Başlamasında Rol Oynayan Mekanizmalar

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

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

2.1.5.1. Otoimmün Etki Mekanizmalar

Otoimmün olayın başlamasıyla hümmoral ve hücrel immün sistemin komponentleri rol alır. Diabetli hastalar ve Diabet gelişme riski taşıyan yakınlarında saptanan, pankreas dokusuna karşı otoantikorlar, adacık antijenlerine bağlanarak doku yıkımını başlatır. Adacık hücre antikorları (ICA), normal kişilerin % 0.2-4'inde pozitif iken, Diabetli hastaların Diabetli olmayan yakınlarında % 3-5, yeni tanı alan Diabetlilerde % 80-90'da pozitif bulunmuştur. Tanı sırasında β hücresinin kaybına bağlı ICA, serumda azalmaya başlar. Hastanın yaşı küçüldükçe, antikor titresi yükseldikçe risk artmaktadır. Bu antikorlar, prelinik dönemde tanıda yardımcı olabilir. Az bir kısım hastada, hücre yıkımı tamamlandıktan sonra da antikor titresinin yüksekliği devam etmektedir (30,31).

Klinik seyir ile ilişkili diğer antikorlar; IAA, IA-2 ve GAD ları olup, β hücreindeki otoimmün yıkımın göstergesidirler (32).

İnsüline karşı antikor gelişimini tayin etmek ve klinik dönem öncesinde, tip I

Diabet tanısı koymak için kullanılan IAA, yeni tanı alan hastalarda %30-40 oranında pozitifdir. Diabet için duyarlılık ve özgüllük açısından en önemli gösterge; ICA ve IAA'nın ikisinin birden pozitif olmasıdır ve hızlı klinik gidiş ile ilişkilidir (33).

GAD; beyinde inhibitör transmitter ve pankreas adacıklarında parakrin sinyal ileticisi olan gamma aminobütirik asidi sentez eden nöronal bir enzimdir. Pankreas adacıkları, embriyogenez sırasında nöronal krest'ten kaynaklanır. Klinikte GAD, özellikle tip I Diabetin takibinde, hastanın aile bireylerinde preklinik dönemin belirlenebilmesi için yapılan araştırmalarda, tip I Diabete uygulanan immünoterapinin izlenmesinde ve etkinliğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (33, 34).

2.1.6. Enfeksiyöz Ajanlar

Tip I Diabet etyolojisinde viral enfeksiyonların rolü tartışmalı olmakla beraber koksaki A, koksaki B3 ve B4, sitomegalovirus, ekovirus, Epstein-Barr virüs, rubella, kabakulak, retrovirus gibi birçok virüs insan beta hücrelerini enfekte edebilir. Bu virüsler arasında sadece doğumsal rubella enfeksiyonunun diyabete yo açtığı kesin olarak saptanmıştır. Doğumsal rubella ile enfekte hastaların %10-12'sinde tip 1 DM ,%40'ında bozulmuş glikoz toleransı geliştiği bildirilmiştir (35).

Yeni tanı almış tip 1 DM'li çocukların %39'unda Koksaki B virüsüne spesifik IgM saptanmıştır. Bu oran normal çocuklarda %6'dır. Koksaki B4 viral antijeni olan P2-C, duyarlı bireylerde, β hücre antijeni glutamik asit dekarboksilaz ile çapraz reaksiyon vererek otoimmüniteyi de uyarmaktadır. Ayrıca koksaki virüsleri, β hücrelerinde interferon α yapımını uyararak aktivasyonu başlatabilirler. CMV enfeksiyonu sonrası ölen kişilerde yapılan otopsilerde insülitis saptanmıştır (29, 34, 36, 37).

2.1.7. Çocukluk Çağı Aşılamaları

Çocukluk çağı aşılamalarının tip 1 DM gibi kroik hastalıkların gelişmesine neden olabileceği yönünde kaygılar olsa da çocukluk çağı aşılamaları ile DM arasında gösterilmiş net bir ilişki yoktur (38).

2.1.8. Perinatal Faktörler

Maternal yaşın 25 ten fazla olması, preeklamsi, yenidoğanın solunum yolu hastalıkları, yenidoğan sarılığı (özellikle ABO kan grubu uyumsuzluğuna bağlı olan sarılık) tıp 1 DM riskini artıran perinatal faktörlerdir. Düşük doğum ağırlığı ve kısa doğum süresi ise tıp 1 DM riskini azaltır (39).

2.1.9. Çevresel Faktörler

Genetik olarak tip I Diabete yatkın pek çok bireyde hastalık gelişmeyebilir. Genetik olarak yatkın bir bireyde, beslenme alışkanlıkları ve diyet içerikleri, kimyasal maddeler ve toksik ajanlar, emosyonel ve fiziksel stres, enfeksiyöz nedenler gibi çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmün süreç başlamakta, buna bağlı olarak insülin eksikliği ile giden tip I Diabet gelişmektedir (40,1).

2.1.10. Beslenme Özellikleri

Genetik yatkınlığı olan çocuklarda pankreas β hücre harabiyetine yol açan çevresel etkilere karşı anne sütünün koruyucu olduğu düşünülmektedir. İnek sütü ile erken beslenen bebeklerde adezyon molekülleri daha yüksek saptanmış olup, buna bağlı olarak tip I DM gelişme riskinin artabileceği ileri sürülmektedir (41, 27, 29). Süt çocukluğu döneminde verilen D vitamini desteğinin DM riskini azaltacağı belirtilmiştir (42, 43). Diyetle C ve E vitaminleri gibi antioksidan maddelerin eksikliği sonucu oluşan serbest radikaller, adacık hücrelerini tahrip etmekte ve DM gelişimine zemin hazırlamaktadır. Tütsülenmiş et gibi nitrozaminden zengin besinlerin sık tüketilmesinin, içme sularında bulunan yüksek nitrat içeriğinin ve çinkodan fakir beslenmenin Tip 1 DM ile ilişkisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Eser elementlerin eksikliği ise glukoz toleransında bozulmaya ve DM komplikasyonlarının gelişmesine yol açmaktadır (44). Omega-3 yağ asitleri hayvan çalışmaları da adacık hücre destrüksiyonu ile ilişkili enflamatuar cevabı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Norveç'te yapılan bir vaka-kontrol çalışmada tıp 1 DM'li çocukların diyabet olmayanlara göre daha az balık yağı aldığı gösterilmiştir (45).

2.1.11. Toksik ve Kimyasal Ajanlar

Aloksan, pentamidin, streptozotocin, fare zehiri (vacor) gibi ilaçlar β hücrelerine doğrudan toksiktir ve insanlarda, deney hayvanlarında Diabet gelişimine neden olduğu bilinmektedir (39).

2.1.12. Patofizyoloji

Tip I DM’da meydana gelen metabolik değişikliklerin en önemli nedeni, insülin eksikliği veya yokluğudur. İnsülin eksikliğinde hiperglisemi; hücresel glukoz alımı, glikoliz ve glikojen sentezinin bozulması sonucu oluşur. Protein sentezi ve lipogenez azalır, anabolik olaylar bozulur. İnsülin eksikliğinde bu etki bozulur. İnsüline karşıt etki gösteren hormonların etkinliğinin artması ile katabolik olaylar artar (23, 46). Glukagon, karaciğerde glikojenolizi, glukoneogenezi ve ketogenezi uyarır. Epinefrin, kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini inhibe eder, glikojenolizi, glukoneogenezi uyarır. Lipolizi artırır. Büyüme hormonu, lipolizi uyarır ve kas dokusunda glukoz kullanımını azaltır, aminoasitlerin kullanımını sağlar, protein sentezinde insüline benzer etki gösterir. Kortizol, glukoneogenezi uyarır, kas dokusunda glukoz kullanımını azaltır, proteolizisi stimüle eder. Asıl defekt insülin yetmezliği olmasına rağmen, karşıt düzenleyici hormonların plazma düzeylerinin artması ve etkilerinin ortaya çıkması ile birlikte artan hipergliseminin baskın olduğu metabolik bozulmalar, hiperozmolarite ve osmotik diürece yol açmakta, sıvı ve elektrolit kaybı sonucu elektrolit imbalansı ve asidoz oluşmaktadır. Oluşan hipovolemi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızının düşmesi, glukoz ve elektrolit ekskresyonun azalmasına neden olur; bu da organizmanın glukoz yükünün daha da artmasına yol açarak, hiperozmolarite ve hücrel dehidratasyonun artmasıyla sonuçlanır (23, 46).

Yağ metabolizmasında oluşan katabolik süreç sonucu, lipoliz hızlanır böylece dolaşımdaki kolesterol ve serbest yağ asitleri artar. Dolaşımda oluşan fazla miktardaki yağ asitleri; glukagon/insulin oranının artmasıyla başlatılan bir dizi metabolik olayla karaciğerde mitokondri içine taşınarak keton cisimlerine dönüşür ve ketoasidoz tablosunun oluşmasına neden olur. Keton cisimlerinin (asetoasetik asit ve betahidroksibütirik asit) üretiminin artması ile birlikte periferik kullanımının azalması ve hipovolemi nedeniyle böbrekler yoluyla ekskresyonunun azalması, keton artışına

katkıda bulunur. Sistemik asidozun primer sorumlusu; başlangıçta ozmotik diürezle elektrolit kaybına ek olarak asetoasetik asit ve betahidroksibütirik asit gibi keton cisimlerinin fazla üretilmesidir. Diyabetik ketoasidozda (DKA), sistemik asidoza katkısı olan bir diğer faktör laktik asidin fazla sentezidir. DKA'da hipovolemi ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin düşük olması, doku perfüzyon ve oksijenasyonunu bozar, laktik asidin birikimi ve böbrek fonksiyonunun bozulmasına yol açar. Asidoz, dolaşım bozukluğuna sebep olur ve miyokarda zarar verir. Metabolik asidozda hücre dışına çıkan potasyum, osmotik diürez ve keton cisimleriyle birlikte idrar yoluyla kaybedilir. Bunun sonucunda hipopotasemi gelişerek mide dilatasyonu ve ileusa neden olabilir. Zaman ilerledikçe oluşan hipovolemi nedeniyle, böbrek perfüzyonunun bozulması sonucunda, potasyum idrarla atılamayarak kanda yükselir. Ancak vücut total potasyum düzeyi düşüktür (20,46,47).

2.2. Tip 1 Diyabette Klinik Belirti ve Bulgular

Tıp1 DM'li olgular çoğunlukla poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık ve kilo kaybı gibi klasik semtomlarla başvururlar ve başvuru sırasında hiperglisemi, ketoz, ketoasidoz mevcut olabilir (39).

Söz konusu belirtilerin süresi değişken olmakla beraber genelde bir aydan azdır. Glukoz düzeyi 180mg/dl'nin üzerine çıktığında, glukoz için olan renal eşik değeri aşılır ve idrarda glukoz atılımı artar. Glukozüri osmotik diureze, poliüriye ve hipovolemiye neden olur. Poliüri, nakturi, yatak ıslatma, daha önce tuvalet terbiyesi kazanmış çocuğun gece işemesi ilk bulgu olabilir (39).

Sık rastlanan erken bulgular yorgunluk, halsizlik, huzursuzluk, letarji, ekstremiteler krampları, karın ağrısı ve kilo kaybıdır (17,19,20,48). Bazen genç kızlarda kandidal vajinit ve piyogenik cilt enfeksiyonu ilk bulgu olabilir. Başlangıç belirtileri bazen hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir. Tıp 1 DM'li hastaların diyabetik ketoasidozun başlangıç bulgusu olma sıklığı % 15-67 arasında değişir (39). Ketoasidoz belirtileri bulantı, kusma, karın ağrısı, genel halsizlik, baş ağrısı, irritabilite, poliüri, polidipsi ve noktürinin fazlalaşması yanında dehidratasyon, asidoz, uyku hali, şuur bulanıklığı ve komadır. Daha ileri dönemde nefeste aseton kokusu, Kussmaul solunumu oluşur. Abdominal ağrı ve rijidite apandisit ve/veya pankreatiti taklit edebilir.

Hiperosmolaritenin derecesine bağılı olarak beyin ödemi ve koma görülebilir. Laboratuvar bulgusu olarak glukozüri, ketonüri, hiperglisemi, ketonemi ve metabolik asidoz görülür. Lökositöz yaygındır. Serum amilazı yükselebilir, serum lipazı genelde değişmez (17,19,20, 48).

2.2.1. Tip 1 Diyabet Tanı Kriterleri

Tip I Diabetes Mellitus'un tanısı, klasik semptomlar ve biyokimyasal parametrelerle konulur. Poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri, koma gibi semptom ve bulgular tanıyı düşündürür. Hiperglisemi ile birlikte glukozüri ve ketonüriye sıklıkla rastlanır. Diabetes Mellitus, bozulmuş açlık glisemisi ve glukoz tolerans bozukluğu tanı kriterleri Tablo 3'te verilmiştir. Tip I diyabetli hastalarda, henüz hiperglisemi ile seyreden klinik dönem gelişmeden, beta hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesi olan otoantikorların saptanması (ICA, IA-2, IAA, GAD) ile prelinik dönemde tanı koyulabilmesi mümkündür (48,49). Ancak olgular çoğunlukla aşikar hiperglisemi veya DKA tablosunda gelirler.

Tablo 3. Diabetes Mellitus, Bozulmuş Açlık Glisemisi ve Glukoz Tolerans Bozukluğu Tanı Kriterleri (50).

* Açlık plazma glukozu düzeyine göre kavramlar
o Açlık plazma glukozu <5.6 mmol/L (100 mg/dl) = normal açlık glukozu
o Açlık plazma glukozu 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dl) = bozulmuş açlık glisemisi
o Açlık plazma glukozu ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl) = DM tanısı (Tanı mutlaka diagnostikkriterlerle doğrulanmalıdır.)
* Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) (Suda erimiş olan 75 gram veya maksimum 75 gram olmak üzere vücut ağırlığına göre 1.75g/kg kuru glukoz içerikli glukoz yüklemesi) yapıldığında kategorilere karşılık gelen kavramlar
o Yüklemeden 2 saat sonra glukoz <7.8 mmol/L (140 mg/dl) = normal glukoz toleransı
o Yüklemeden 2 saat sonra glukoz 7.8-11.1 mmol/L (140-199 mg/dl) = Bozulmuş glukoz toleransı
o Yüklemeden 2 saat sonra glukoz >11.1 mmol/L (200 mg/dl) = DM tanısı (Tanı mutlaka diagnostik kriterlerle doğrulanmalıdır).

Akut stres sonucu oluşan hiperglisemilerden, renal glukozürilerden, kusma, ishal ve yeterli besin alamamaktan kaynaklanan ketozis ve ketonüriden ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Asidoz ve koma tablosundaki çocukta DM her zaman düşünülmelidir.

ADA, bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı durumlarında 5–10

yıl içerisinde diyabet gelişme riski yüksek bulunduğundan, her ikisini de prediyabet olarak sınıflandırmıştır. Bunların arasından yılda %1,5 ile %7,3 oranında, 5–10 yıl içerisinde ise yaklaşık %33’ünde Tip 2 DM vakası gelişmektedir (51, 52). Karbonhidrat metabolizmasındaki bozulma, kesintisiz bir süreçtir ve diyabet tablosuna doğru yavaş bir gelişim görülmektedir (52, 53).

DM, yaygın bir hastalık olmasına rağmen rutin taramanın risk altındaki kişilere yapılması önerilmektedir. Artmış diyabet riskini tanımlayan bazı ölçütler ADA tarafından tanımlanmıştır. Bu ölçütler Tablo 4 te verilmiştir (39).

Tablo4. Artmış diyabet riskini tanımlayan ölçütler (39)

• Bozulmuş açlık glukozu: Açlık glukozunun 100-125mg/dL (5.6-6.9mmol/L) • Bozulmuş glukoz toleransı: 75 g lık OGTT de 2. saat plazma glukoz değerinin 140-199mg/dL (7.8-11.0 mmol/L) • HbA1c düzeyinin %5.7-6.4 olması
--

Akut stres sırasında hiperglisemi gelişen çocukların çoğu genellikle diyabet hastası değildir. Acil birimlerinde tedavi edilen ve DM hastalığı olmayan çocukların %3,8’inde 150 mg/dl’yi aşan hiperglisemiye rastlanmaktadır. Bu çocuklarda genellikle ciddi hastalık tablosu veya astımlı hastalarda olduğu gibi epinefrin ve steroid kullanımına bağlı geçici hiperglisemi tablosu mevcuttur ve sadece %2’sinde diyabet vardır. Ciddi bir hastalık olmaksızın hiperglisemi görülen hastalar diyabet açısından çok daha büyük risk altındadır (51,54).

Klinik bulguların ve hipergliseminin yanı sıra idrarda glikoz ve keton cisimciklerinin saptanması da (glikozüri, ketonüri) tanı kriterleri içinde yer almaktadır. Çocuklarda renal glikoz eşik değeri olan 180 mg/dl’nin aşılması sonucu glikozüri meydana gelmektedir. Ancak diyabetteki glikozüri bazen glikozüri yapan diğer nedenler (izole renal glikozüri, Fanconi sendromu veya diğer renal tübülopatiler) ve nadiren galaktozemi, pentozüri ve fruktozüri ile karışabilirse de hiperglisemi yokluğu ile DM tanısı kolaylıkla dışlanır. Bazen travma veya enfeksiyona bağlı olarak hafif hiperglisemili glikozüriler görülebilir. Bu vakalar akut hastalık tablosu geçtikten haftalar sonra doğru teknikle yapılmış OGTT ile DM açısından araştırılmalıdır. Bu gibi durumlarda otoantikörlerin tayini de yararlıdır (46, 51).

2.3. Tip 1 Diyabet'te İzlem ve Tedavi

Tedavideki genel amaç metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları azaltmaktır (39).

Genel olarak diyabet eğitimi ve izlenimi iki dönemde incelemek lazım.

1.Başlangıç dönemi

2.Uzun süreli izlem

Başlangıç Dönemi: Bu dönemde diyabetin tanımı,diyabetin nasıl bir hastalık olduğu, nasıl tedavi edilmesi gerektiği öğretilir. Bu dönemde öğretilmesi gereken ana konular insülin uygulamak,kan şekeri ve keton ölçümleri,kayıt sistemi, hipogliseminin tanı ve tedavisi,beslenme programları, ana ve ara öğün zamanları gıdaların karbonhidrat ve yağ içerikleridir (39).

Uzun Süreli İzlem: Bu dönem de bir ekip tarafında yapılır. Ekipte pediatrik endokrinolog,diyabet hemşiresi,diyabet konusunda eğitilmiş beslenme uzmanı ve eğitilmiş psikolog yer almalıdır (39).

Tip 1 DM'nin izleniminde diyabetlinin yaşı dikkate alınmalıdır.Yaşa uygun kan şekeri hedefleri konmalı ve eğitim yaşa uygun olmalıdır. Özellikler süt çocukluğu dönemi ve okul öncesi döneme kadar, yani 5 yaş altı çocuklarda hipoglisemi atakları beyin gelişimini olumsuz etkiler. ADA bu nedenle 6 yaş altı çocuklarda yatmadan önce kan şekeri hedefini 110-200mg/dl arasında, yemek öncesi kan şekeri hedefini 100-180mg/dl arasında ve HbA1c hedefini<%8.5 olarak önermiştir. Okul dönemde çocuklar insülin yapmayı, kan şekeri ölçümü ebeveyn gözetiminde çocuk tarafından yapılmalıdır. Adolesan dönemi adolesanlar kendi bakımlarını yapabilmelerine rağmen yetişkin gözetiminde olmayanların glisemik kontrolünün kötü olduğu bilinmektedir (39).

Diyabetlilerde yaşa göre kabul edilebilir hedef kan şekeri değerleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Diyabetlilerde yaşa göre kabul edilebilir hedef kan şekeri değerleri (39).

Yaş(yıl)	Açlık Kan Şekeri(mg/dl)	Yatış Zamanı Kan Şekeri(mg/dl)
<6	100-180	110-200
6-12	90-180	100-180
13-19	90-130	90-150
>19	90-130	90-150

Diyabetlilerde yaşa göre kabul edilebilir HbA1c değerleri Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Diyabetlilerde yaşa göre kabul edilebilir hedef HbA1c değerleri (39).

Yaş	HbA1c(%)
<6	<8.5
6-12	<8
13-19	<7.5
>19	<7

2.3.1. Tedavi

Tedavi protokolünde amaç hedeflenen kan şekeri düzeylerine ulaşmaktır. Diabetes Control and Complication Trial grubunun 1993 Las Vegas toplantısında yoğun insülin tedavisiyle komplikasyonların azaldığının gösterilmesi, insülin tedavisinin önemini bir kez daha göstermiştir (55).

İnsülinler sağlandığı kaynaklara göre sığır ve domuzdan elde edilen insülinlerde en büyük sorun insüline karşı antikor gelişmesidir. İnsan insülinleri laboratuvar ortamında rekombinant DNA teknolojisi adı verilen moleküler yöntemlerle bakterilerden ve mayadan üretilir (39).

İnsülin çeşitleri ve etki süreleri Tablo 6’da verilmiştir (39).

Tablo 7.İnsülinler ve etkileri ile ilgili özellikler (39).

İnsülin tipi		Etkinin başlaması	Maksimum etki(saat)	Etki süresi(saat)
Hızlı Etkili	Lispro	15 dk	1	2-3
	Aspart	15dk	1	2-3
	Glulizin	15dk	1	2-3
Kısa Etkili	Kristalize	30dk-1saat	2-4	4-6
Orta Etkili	NPH	30-1saat	4-6	8-16
Uzun Etkili	Glarjin	30-1saat	Pik yapmaz	23-26
	Detemir	30-1saat	Pik yapmaz	12-24

2.3.1.1. İnsülin Tedavisi

a) Hızlı Etkili İnsülinler

Hızlı etkili insülinler deri altına enjeksiyondan sonra kısa süre içinde etkisi hemen başlar. Lispro-insülin (Humalog), insülin-aspart (Novorapid), insülin-glulizin (Apidra) hızlı etkili insülinlerdir. Etkileri genelde 15-20 dakikada başlar, 30-90 dakikada doruğa ulaşır ve 3-4 saat sürer. Hızlı etkili insülin analogları öğünden gelen karbonhidratları karşılamak üzere bolus insülin olarak uygulanır. Günlük beslenme dışında alınan karbonhidratları karşılamak için ve yüksek kan şekerini normale getirmek amacıyla da kullanılır (39).

b) Kısa Etkili İnsülinler

Kristalize(Regüler) İnsülin: İnsülin etkisi enjeksiyondan 30-60 dakika sonra başlar, 2-4 saat sonra doruğa ulaşır ve etki süresi 3-6 saat sürer. Kristalize insülin standart tedavilerde orta veya uzun etkili insülinle birlikte günde iki doz (sabah-akşam) kullanılabilir veya yoğun insülin tedavisinde günde 3-4 kez ve orta veya uzun etkili insülinle beraber kullanılabilir (39).

Hızlı etkili insülin analoglarının kristalize insüline göre pek çok üstünlüğü vardır. Regüler insüline göre daha hızlı, ancak daha kısa süreli etki gösteren analogların etki profili fizyolojik postprandiyal insülin sekresyonuna büyük ölçüde benzemektedir. Klinik araştırmalar, öğünden hemen önce uygulanan hızlı etkili analoglar ile daha iyi bir postprandiyal glukoz kontrolünün sağlandığını ve gün içindeki glukoz dalgalanmalarının baskılandığını göstermektedir. Bunun yanı sıra, analog kullanımı ile öğün sonrası hipoglisemi riski azalmaktadır. Öğünden hemen önce uygulanabilir olması hasta yaşam kalitesini yükseltmektedir (39).

c) Orta Etkililer

NPH (Neutral Protamin Hagedorn) ve Lente: Orta etkili insülinler kristalize insüline protamin eklenmesi ile elde edilen etki süresi daha uzun bir insülin dir etkisi 30-60 dakikada başlar, 4-6 saat sonra doruğa ulaşır ve 8-16 saat sürer. NPH insülin etkisi kişiden kişiye farklılık gösterir (39).

d) Uzun etkililer

Ultralente,glarjin: Etkileri 30-60 dakikada başlar ve 23-26 saat sürer. Pik eki etkisi yok. Etki profili normal pankreastan gerçekleşen bazal insülin salınımına benzerlik göstermektedir. Her ne kadar hem insülin glarjin hem de insülin detemirin etkisinin 24 saat kabul edilirse de bazı olgularda günde iki kez uygulaması gerekebilmektedir (39).

1. İnsülin Tedavisi:

Tip 1 diyabette bu hedeflere ulaşılması ancak yoğun insülin tedavisi ile mümkündür. Günlük toplam insülin dozu 0,5-1 Ü/kg dir. İyi bir glukoz regülasyonu sağlamak için günde en az 2 doz (toplam dozunun 2/3'ü sabah kahvaltı öncesi, %30'ü akşam yemeği öncesi ve her uygulamada karışımın 1/3'ü kristalize, kalanı NPH olacak şekilde) verilir. Beslenmeye paralel fizyolojik insülin artışını daha iyi sağlamak için çoğul doz yoğun insülin tedavisi kullanılmaktadır. Bu uygulamanın değişik alternatifleri olmakla birlikte en çok kullanılan modeller sabah kristalize ve NPH insülin karışımı,akşam kristalize insülin ve yatmadan önce NPH şeklinde 3 doz; veya sabah, öğle, akşam kristalize insülin (ufak dozlarda NPH insülin sabah veya öğlene eklenebilir), yatmadan önce NPH insülin şeklinde 4 doz uygulamadır. Diğer alternatifler sabah, öğle, akşam öğünlerde hızlı etkili insülin analogları (her öğünde veya sabah ya da öğlen ufak dozlarda NPH ile birlikte) ve yatmadan önce NPH verilmesi veya yine 3 öğünde hızlı etkili analog ile akşam verilen uzun etkili analog (glarjin) şeklinde olabilir (56, 57, 58). “Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)” çalışması ile yoğun insülin tedavisi normale yakın kan şekeri düzeyleri sağlandığında geç komplikasyonların önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (59).

Yoğun insülin tedavisinin bir diğer uygulama şekli insülin pompalarıdır. İnsülin pompaları ile 24 saat boyunca bazal insülin dozu sağlanır ve öğünlerde bolus insülin verilebilir. Çoğul doz insülin tedavisiyle karşılaştırıldığında pompa tedavisiyle daha esnek bir yaşam sağlandığı, HbA1C düzeylerinin düştüğü ve hipoglisemi sıklığında azalma olduğu bildirilmektedir (60,61). İmplant edilen insülin pompaları, nazal insülinler, oral ve inhale insülinler çeşitli klinik çalışmalarda kullanılan diğer alternatif insülin tedavileridir. İn hale insülinlerin hastalar tarafından iyi tolere edildiği (sigara içenler ve solunum yolu hastalığı olanlar dışında) ve solunum fonksiyonları üzerine etki etmediği belirtilmektedir (60,62).

2.3.1.2. Beslenme Planı

Tip 1 DM’li çocuklar büyüme çağında oldukları için bunlarda kalori kısıtlaması söz konusu değildir. Eğer kalori kısıtlanırsa çocuğun büyümesi duraklar. Tip1 DM’li çocukların beslenmesi; aynı yaş ve cinsteki normal çocukların aldıkları kalori miktarına eşit olmalıdır. Tip1 DM’li hastalarda kan şekerinin dalgalanmasını ve oluşabilecek hipoglisemileri önlemek için üç defa alınan ana öğünlere ek olarak ara öğünler verilmelidir (63). Sağlıklı beslenerek kan şekeri,kolestrol ve trigliserid düzeyleri normale yakın düzeyde tutulmalıdır. Diyebette günlük ihtiyaca uygun miktarda karbonhidrat,yağ,protein tüketilmesi son derece önemlidir.Karbonhidratlar; enerjinin ana kaynağını oluşturur ve ideal olarak total günlük enerjinin %55-60’ını oluşturur (39).

Protein ve yağlar; altı-on yaş arasında günlük total enerjinin %8’inin, adolesanlarda %13’ünün proteinlerden sağlanması önerilmektedir. Diyetteki bitkisel protein,hayvansal protein oranı en az bir olmalı. Hayvansal proteinden zengin gıdalar doymuş yağ asitlerinden zengindirler, LDL-kollesterol sentezini artırır ve insülin hassasiyetini azaltırlar.Yağlar ve protein karbonhidratlar kadar kan glukoz seviyesini yükseltmez. Yağlar karbonhidrat emilimini azalttığından geç kan şeker yüksekliğine sebep olurlar. Fazla miktarda alınan proteinlerin bir kısmı glukozla dönüşebilir ve kan şeker yüksekliğine neden olabilir. Bunu önlemek için protein fazla tüketildiği durumlarda her 100 gram protein 15 gram karbonhidrat kabul edilip bolus insülin dozunun ayarlaması önerilir (39).

Diyabetli hastalarda karbonhidrat sayımı ile ilgili yapılan çalışmalar,alınan karbonhidratın tipinden çok miktarının kan şeker yüksekliğinden sorumlu olduğunu göstermektedir. Yenilecek karbonhidrat miktarları biliniyorsa kan şekerinin ne kadar yükseleceği de öngörülebilir. Karbonhidrat sayımı eğitiminde amaç karbonhidrat alımı ile insülin arasındaki dengeyi kurmak ve kan şekeri regülasyonu sağlamaktır. Bu yöntem etkili, esnek olduğu ve kolay uygulanabildiği için yaygın kullanılmaktadır (39). Karbonhidrat eğitiminde hangi gıdaların karbonhidrat protein ve yağ içerdiği tanıtılır. Porsiyon miktarlarına göre karbonhidrat miktarlarının tahmin edilmesi sağlanır. Ortalama karbonhidrat/insülin oranları 1-6 yaş arasında 20/1, daha büyük prepubertal çocuklarda 10-12/1, pubertal çocuklarda 8-10/1’dir

2.3.1.3. Egzersiz

Organizma, istirahatte primer enerji kaynağı olarak serbest yağ asitelerini kullanırken egzersizde primer enerji kaynağı olarak karbonhidratlar kullanılır. Tip1 DM'li hastalarda düzenli egzersiz ile insülinin hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanmasının artması ve kan glukoz kontrolünde düzelme, vücut yağsız kitlesinde artma, kardiovasküler hastalık gelişiminde azalma, total kolesterol, LDL ve trigliseritte azalma, HDL de artma olur (63).

Kan şekeri egzersiz esnasında düşebileceği ve bu düşüklüğün 24 saat sonrasında kadar uzayabileceğinden diyabetli çocuklar ve aileleri hipoglisemi açısından dikkatli olmalıdır. Fiziksel aktiviteden önce ve sonrasında kan şekeri kontrol edilmeli ani kan şeker düşüklükleri için yanında besin maddeleri ve hızlı etkili şekerli gıdalar bulundurulmalıdır (39).

Egzersiz esnasında su kaybı kan şeker yüksekliğine neden olur. Bu yüzden egzersiz öncesi ve sonrası sıvı alımına dikkat edilmelidir (39).

2.3.1.4. Eğitim

Tedavi hedeflerine ulaşmak için gerekli bilgi, beceri ve alışkanlıkların hastaya verilmesinin yolu eğitimidir. Diyabet tedavisinde gün içindeki aktivitelerin, günlük yaşama uyarlanması gereklidir. Bu nedenle eğitim sadece bilgi ve beceri kazanmak için değil, aynı zamanda yaşam düzenine uyum için yeni alışkanlıklar kazandırmaktır (63).

2.4. Tip I Diyabetin Komplikasyonları

Diyabette çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların büyük bir bölümü, iyi bir izlem ile önlenebilen metabolik bozukluklardır. Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikasyonlardır. Mikrovasküler komplikasyonların kliniği, genellikle diyabetin başlangıcından 10-20 yıl sonra ortaya çıkar. Diyabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikasyonların başlangıcı, çocukluk ve adölesan çağa kadar uzanmaktadır. Bunlar retinopati, nöropati ve son dönem böbrek yetmezliğidir. Özellikle gelişmiş ülkelerde diyabetik retinopati körlüğün önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Diyabet komplikasyonlarının önlenebilmesi, etkili

bir metabolik kontrol ile mümkün olabilmektedir. Diyabetin seyri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar, ortaya çıkış zamanları esas alınarak akut, subakut ve kronik olarak üç gruba ayrılabilir (17,48,49). Tip 1 DM'un komplikasyonları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8.Tip 1 DM'un komplikasyonları

AKUT	SUBAKUT	KRONİK
Diyabetik ketoasidoz	Lipodistrofi	Mikrovasküler komp.
Beyin ödemi	Büyüme geriliği	- Retinopati
Hipoglisemi	Hiperlipidemi	- Nefropati
İnsülin allerjisi	Pubertal ve menstrüel bozukluk	- Nöropati
Enfeksiyonlara eğilim	Osteopeni, kısıtlı eklem hareketi	Makrovasküler komp.
Serebral tromboz	Emosyonel bozukluk	- Kardiyomiyopati
		- MSS nöropatisi

2.4.1. Tip 1Diyabetli Hastalarda Akut Komplikasyonlar

1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik Ketoasidoz (DKA), diyabetik çocukların hastaneye yatışının en sık nedeni olmasının yanında, çocukluk çağında diyabete bağlı ölümlerin de başlıca nedenidir. Yapılan çalışmalarda diyabetli çocuklarda 1 yılda DKA nedeniyle hastaneye yatırılma sıklığı %8.6, ölüm oranı da %1-2 düzeyinde bulunmuştur (64).

DKA tanısı, klasik semptom ve bulguların yanında bir takım biyokimyasal kriterler çerçevesinde konulmaktadır (39).

- 1) Hiperglisemi: Kan şekeri: 200 mg/dl'yi aşması (11 mmol/dl'nin üzerinde)
- 2) Ketonemi ve ketonüri görülmesi (Total vücut keton cisimlerinin>5mmol/dl)
- 3) Metabolik asidoz: Vönöz ph: 7.30'un, Plazma bikarbonat (HCO₃) düzeyinin <15 mEq/L (39).

Diyabetik ketoasidozun, asidoz ve koma yapan diğer nedenlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bunlar hipoglisemi, üremi, metabolik asidozla giden gasrotroenterit, laktik asidoz, salisilat intoksikasyonu, ensefalit ve diğer intrakraniyal olaylardır. DKA, çoğunlukla akut bir stres sonrası ortaya çıkar. Bu travma, enfeksiyon, kusma ve psikolojik bozukluklar şeklindedir. DKA yukarıda belirtilen nedenlerden birinin veya birkaçının gerçekleşmesinden sonra, insülin yetmezliğinin yanında karşıt düzenleyici

hormonların aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağır dekompanse katabolik bir süreçtir (20, 46).

İnsülin eksikliği sonucu kas ve yağ hücrelerine glukoz girişinin bozulmasına bağlı glukozun periferik kullanımı azalır, hiperglisemi gelişir. Bu durumda hücrelere yakıt temini için stres hormonları artar ve karaciğerde glukozdan glikojen yapımı baskılanır ve glukojenoliz, glikoneogenez yolu ile böbrek ve karaciğerde glukoz yapımı artar. Sonuçta karaciğerden kana glukoz mobilize edilir. Ancak bu da hücrelere giremeyeceğinden sadece hipergliseminin artması sağlanmış olur (39).

Lipolizin uyarılması sonucu yağ asidi ve gliserol üretimi %300'lere kadar artar. Normalde lipoliz sonucu açığa çıkan yağ asitleri gliserol-3-fosfat ile reesterifiye edilerek yeniden triaçil gliserole dönüşür. Gliserol-3-fosfat glukozdan sentezlenen bir substrattır. Diabetes Mellitus'ta glukozun hücre içine girememesi sonucu gliserol-3-fosfat sentezi yetersiz olduğundan serbest yağ asitleri artar. Bunların fazlası karaciğere taşınarak oksidasyona uğratılır ve asetil Co-A'ya dönüştürülür. Oluşan asetil CoA'larda mitokondrilerde kullanılmak üzere birleşerek, asetoasetat, beta hidroksibütirat ve aseton gibi keton cisimlerini oluştururlar. Sonuçta keton cisimcikleriyle birlikte oluşan asidoza laktik asidozun da katkısıyla hastada dekompanse derin metabolik asidoz oluşabilir. Klinikte aseton kokusu ve hiperventilasyon ile karşımıza çıkar. Hiperglisemi, osmotik diürez, poliüri ve dehidratasyona, kusmayla birlikte elektrolit kaybına yol açabilir. Bilinç bozuklukları ve komaya kadar giden ağır klinik tablolar oluşturabilir (64).

2. Beyin Ödemi

Beyin ödemi DKA'un en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Sıklığı %0.5-0.9 olarak, mortalite hızı da %21-24 olarak bildirilmektedir (66).

Beyin ödemi riskini arttıran faktörler;erken yaş (<5 yaş), yeni tanı diyabet, semptomların uzun sürmesi asidozun derecesi ile açıklanamayan karbondioksit düşüklüğü, başvuruda artmış kan üre azotu, ağır asidozla başvuru, uygunsuz HCO₃ tedavisi, uzun süreli hiponatremi, özellikle ilk 4 saatte fazla miktarda sıvı verilmesi, yükleme sıvısı ile beraber insulin tedavisinin başlanması (kan şekerinin hızlı düşürülmesi) (39).

Yakın dönem çalışmaları DKA'da beyin ödemi derecesinin başlangıçtaki dehidratasyon ve hiperventilasyonla ilişkili olduğunu, başvurudaki serum osmolaritesi

ve tedavi suresince osmotik değişkenlikle ilişkisinin olmadığını göstermiştir. Bu da beyin ödeminin serebral hipoperfüzyonla ilişkili olduğunu ve osmotik değişkenliğinin birincil derecede rolünün olmadığını göstermiştir (67).

3. Hipoglisemi

İnsulin almakta olan Tip I diyabetli hastalarda hipoglisemi diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Ağır hipoglisemi sıklığı yılda % 17 olarak rapor edilmektedir. Hafif hipoglisemilerde daha çok adrenerjik semptomlar (çarpıntı, terleme, açlık ve halsizlik hissi), ağır hipoglisemilerde ise bunlara ek olarak nöroglukopeni (baş dönmesi, konfüzyon, konvülsiyon, koma) görülür. Hipogliseminin sebepleri arasında ağır egzersiz, yetersiz kalori alımı, ishal ya da fazla insülin alımı sayılabilir. Tedavi sebebe yöneliktir. Ağır hipoglisemide özellikle hastanın bilinci kapalı ise alınacak diğer önlemlerin yanında glukagon verilebilir (68).

Diabetli hastalarda, plazma glikozu sağlıklı kişiler için belirtilen hipoglisemi sınırlarına inmeden (<70 mg/dl) belirti verebilir (39). Metabolik kontrolün iyi olması, beyin glikoz alımında artışa ve stres hormonları yanıtının azalmasına ve belirtisiz hipoglisemilere neden olabilir. Bu yüzden iyi kontrollü hastalarda da özellikle gece asemptomatik hipoglisemilere dikkat edilmelidir (69, 70). Hastalarda hafif hipoglisemi geçici baş dönmesi ya da bilinç bulanıklığından periferik sinirlerde uyarı belirtilerine hatta geçici hemiplejiye kadar değişen tipik geri dönüşümlü nörolojik disfonksiyona neden olabilirken, konvülsiyona neden olan ciddi uzamış hipoglisemi özellikle küçük çocuklarda kalıcı santral sinir sistemi bozukluğına yol açabilir.

Düzensiz diyet alışkanlığı, fiziksel aktivitede değişiklik, insülin dozunda hatalar ve emiliminde değişiklikler gibi rutinin düzensizleşmesi, 6 yaşından küçük olması, HbA1c düşüklüğü, endojen insülinin tam eksikliği, önceden geçirilmiş hipoglisemi atakları, hipogliseminin farkında olmama, glukagon ve katekolamin ile ilgili bozukluklar, adölesanın alkol alması hipoglisemiye neden olabilir (71,72).

4. Enfeksiyona Eğilim

Kronik hiperglisemi sonucunda hastaların immun sistemi baskılanmakta ve enfeksiyonlara eğilimli olmaktadır. Enfeksiyon sırasında insülin ihtiyacı artmaktadır. Kusma ve ishale giden enfeksiyonlarda ise insülin ihtiyacı azalmaktadır (73).

5. İnsülin Allerjisi

İnsülin enjeksiyonlarına karşı oluşan immunolojik bir reaksiyondur. Bunun nedenleri insülinlerin içinde bulunan yabancı maddeler, amino asit yapılarının farklı olması ve insülin içeriğindeki protamin, çinko gibi maddelerdir (64).

2.4.2. Tip 1 Diyabetli Hastalarda Subakut Komplikasyonlar

1. Lipodistrofi

İnsülin enjeksiyon sahalarında önce lipohipertrofi daha sonra, lipoatrofi şeklinde kendini gösteren, lokal immünolojik bir reaksiyondur. Bunun en sık sebebi insülin enjeksiyonlarının aynı alana yapılmasıdır. Lipodistrofiyi önlemenin yolu allerjen özellikli insülin kullanımından kaçınmanın yanında insülini dönüşümlü bölgelere yapmaktır. Böylelikle estetik görünüm bozukluğu, insülin absorpsiyon farklılıkları ve bununla ilgili metabolik bozukluklar da önlenmiş olur (72).

2. Büyüme Geriliği

Tip I diyabette insülinopeni sonucu gelişen intrasellüler enerji teminindeki yetersizliğin büyümekte olan çocuk ve adolesan organizmasını olumsuz etkileyeceği beklenebilir. Modern diyabet bakım ve tedavisiyle daha önceki dönemde görülen büyüme geriliği, hepatomegali, obezite ve gecikmiş puberte ile karakterize Mauriac sendromu gibi problemler artık görülmemektedir. Bununla birlikte Tip I DM'un büyüme ve puberteyi hafif derecede olumsuz etkilediği söylenebilir. Bunun nedeni, insülinle büyüme hormonunun büyümede sinerjistik etkisinin yanında büyüme hormonunun birçok basamakta etkisinin insüline bağımlı olmasıdır (74).

3. Pubertal Gelişim ve Menstruasyon Bozukluğu

Puberteden önce Tip I DM gelişen çocuklarda diyabetin metabolik kontrol dönemi çok kötü değilse, puberteye giriş ve pubertal gelişim minimal olarak olumsuz etkilenmektedir. Ancak kızlarda puberte yaşına yakın bir dönemde diyabet gelişimi cinsel matürasyonu nisbeten geri bırakmaktadır. Bu durumun metabolik kontrolü kötü olan çocuklarda GnRH salgılanmasındaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bir çalışmada diyabetli kızlarda menstruasyon yaşı 14,5 iken kontrol grubunda 13,9 olarak saptanmıştır. Puberteden sonra diyabet gelişen ve metabolik kontrolü iyi olmayan kızlarda ise sekonder amenore gelişebilmektedir (75).

4. Hiperlipidemi

Lipid metabolizma bozuklukları diyabette sık rastlanır. İnsülin eksikliği sonucu lipoliz ve plazmada serbest yağ asitleri artar. Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalması sonucu VLDL ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi güçleşir. Kötü metabolik kontrollü hastalarda plazma LDL düzeyi artmakta, HDL düzeyi azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda lipid metabolizması bozukluklarının mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda rolü olabileceği düşünülmektedir (20).

5. Diğer Subakut Komplikasyonlar

Tip I DM'lu hastalarda kısıtlı eklem hareketleriyle karakterize daha çok bağ dokusunun nonenzimatik yolla glikozilasyonu sonucu fizyolojik elastikiyetin kaybolmasıyla diyabetik artropati gelişebilir. Emosyonel bozukluklar gibi, genelde kötü metabolik kontrollü hastalarda görülen ve çözümü mültidisipliner çalışmaları gerektiren problemler de olabilmektedir. Kemik mineral yoğunluğunda azalma diyabetin erken dönemlerinde gelişebilmektedir (20).

2.4.3. Tip 1 Diyabetli Hastalarda Kronik Komplikasyonlar

Tip I DM'un kronik komplikasyonları, anjiopati temeline dayanır. Mikrovasiküler komplikasyonları, diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonları ise aterosklerotik damar hastalıkları ve bunun yol açtığı inme, miyokard infarktüsü, diyabetik kardiyomiyopati ve ekstremitte gangrenleri gibi problemlerdir. Diyabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikasyonların başlangıcı çocukluk ve adölesan çağına kadar uzanmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde diyabet körlüğün önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Ölüm nedenini ise aterosklerotik damar hastalığı ve onun komplikasyonlarının yanında son dönem böbrek yetmezliği oluşturmaktadır. Diyabetin komplikasyonlarının önlenmesi etkili bir metabolik kontrolle mümkün olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda yoğun insülin tedavi modaliteleriyle kronik komplikasyonların büyük ölçüde önlenilebileceği gösterilmiştir. Oluşan komplikasyonların erken tanısı

noninvaziv birtakım yöntemlerle mümkün olmaktadır (46,42).

1. Diyabetik nefropati

Diabetes mellitus tanılı olan çocuk hastaların %50'sinde diyabetik nefropati gelişmektedir. Diyabetik nefropati gelişiminde HLA-DR4 bölgesi için tanımlanan majör gen etkisinin predispozan rol oynadığı düşünülmektedir (76, 77).

Klinikte tip I DM hastalarındaki ilk renal fonksiyonel değişiklikler glomeruler filtrasyon hızındaki (Glomerular Filtration Rate – GFR) artış ve üriner albumin atılımındaki artıştır. Tip I DM başlangıcından 5-10 yıl sonra bazı hastalarda üriner albumin atılım hızında (AAH) artış olup mikroalbuminüri gelişir. Böbrek hasarına yol açan başlıca risk faktörleri genetik ve ırksal etkiler, hipertansiyon, sigara, lipid düzeylerinde artış ve kötü glisemik kontroldür (78,79).

Tanı başlangıcından sonraki ilk iki yılda albümin atılımının yüksek olup ancak mikroalbuminürik aralıkta olmaması mikroalbumin açısından risk taşır (80).

ADA 10 yaş üzerinde ve 5 yıldır diyabet olan çocuklarda yılda en az bir kez mikroalbuminüri taraması önermektedir (81).

Diabetes Mellitus başlangıcından yaklaşık 15 yıl sonra proteinürinin saptanmasıyla klinik diyabetik nefropati dönemi başlar, belirgin proteinüri (>300-500mg/gün) gelişir. Proteinürinin başlaması ile birlikte GFR genellikle normale döner ki bu, renal fonksiyonlarda ilerleyici bir bozulmanın başlangıcını gösterir. Proteinüri fazının başlangıcından GFR'nin normalin %50'sinin altına düşmesine kadar geçen süre renal yetmezlik periyodu olarak bilinir, yaklaşık 5 yıl sürer. Yaklaşık 3-4 yıl sonra son dönem böbrek hastalığı gelişir (82, 83).

Üriner AAH'yi kötü metabolik kontrol, stres, sistemik veya üriner infeksiyon, ateş, egzersiz, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon arttırırken, malnütrisyon, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar azaltır (82, 83).

2.Diyabetik retinopati

Diabetes Mellitus'un spesifik vasküler komplikasyonlarından biri olan retinopati prevalansı hastalık süresine bağlıdır. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) 30 yaşın altında tanı almış tip I DM hastalarının %3.6'sında

körlük geliştiğini, diyabetik retinopatiye bağlı gelişen körlüklerin %86'sının genç dönemde ortaya çıkan DM dolayısıyla oluştuğunu saptanmıştır (84,85).

Çocuk ve adolesanda retinopati mevcutsa genellikle retinopatinin erken evresi veya evre 2 retinopatidir. Ortalama diyabet başlangıç yaşı 11 olan çocukların katıldığı bir çalışmada ilk retinal değişiklikler ortalama 9 yıl sonra, klinik olarak belirgin retinopati 14 yıl sonra gelişir (86).

Göz muayenesi prepubertal çocuklarda tip I DM tanısından 5 yıl sonra veya pubertenin hemen başlangıcında, adölesanlarda tanı sırasında yapılmalıdır ve her yıl tekrarlanmalıdır (87).

İyi glisemik kontrol ile önce kötüleşme görülürse de zamanla retinopatinin erken evresi geri döndürülebilir. Daha ileri vakalar lazer tedavisi zamanında yapılırsa hastalığın ilerlemesi ve görme kaybı önlenabilir. Hipertansyon mevcutsa ACE inhibitörleri kullanılmalıdır, çünkü bu ilaçlar diyabetik nefropatidekine benzer olarak retinopatinin ilerlemesini önlediği gösterilmiştir (39).

3. Diyabetik nöropati

Erişkin DM hastalarının yaklaşık %50'sinde görülen diyabetik nöropati çocukluk ve adölesan döneminde nadir görülen bir komplikasyondur. Uzun hastalık süresi, kötü metabolik kontrol diyabetik nöropati gelişimi için risk faktörleridir. Diyabetik nöropatinin patogenezinde otoimmünitenin rolü olduğu düşünülmekle birlikte henüz veriler yeterli düzeyde değildir (88).

3. D VİTAMİNİ

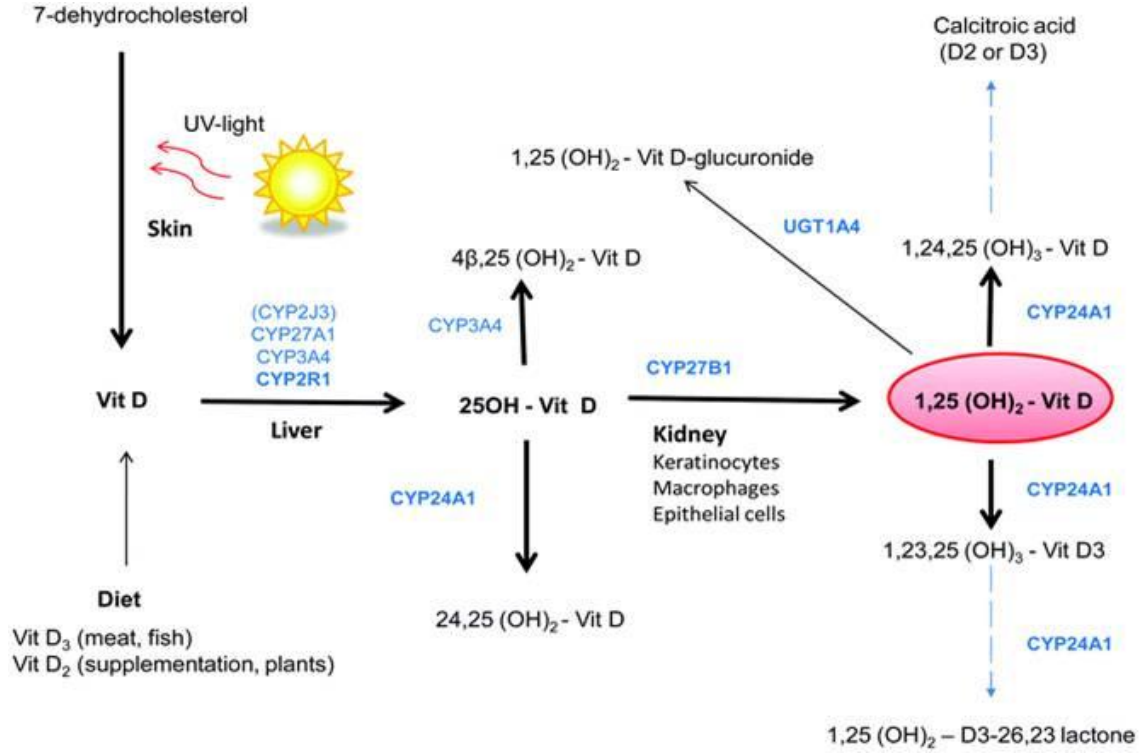
3.1. Tanım

D vitamini, kemik metabolizması ve nöromusküler fonksiyonlar için önemli rolleri olduğu bilinen steroid yapıda bir hormondur (89). D vitamini terimi, hem bitkisel kaynaklı D2 vitamini (ergokalsiferol), hem de ultraviyole ışınlarının etkisi ile cilt altı dokudan endojen olarak sentezlenebilen D3 vitamini (kolekalsiferol) için kullanılır. D2 ve D3 vitaminleri besinlerin vitamin içeriğinin zenginleştirilmesinde kullanılan aktif D vitamini öncül metabolitleridir. D vitaminin her iki formunun da insanlarda etki potansiyeli eşittir (90, 91,92).

3.2.D vitaminin Metabolizması

İnsanlarda vitamin D'nin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3'dür (kolekalsiferol). D2 ve D3'ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olduğundan ortak bir isimle D vitamini olarak adlandırılır. Normal koşullarda D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir (93).

Vitamin D3 deride güneş ışınları ile 7- dehidrokolesterol'den elde edilir. 290-315 dalga boyundaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce previtamin D3'e dönüştürülür. Daha sonra izomerizasyon ile previtamin D3'den vitamin D3 oluşur. Vitamin D3 dışarıdan diyetle özellikle yağlı balıklarla da alınır. Özellikle ringa balığı ve uskumru vitamin D3 açısından zengindir. Vitamin D2 ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur (94). Şekil 1'de D vitamini metabolizması verilmiştir (93).



Şekil 1. D vitamini metabolizması

Derideki provitamin D3'ten vitamin D3 sentezi organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır ve yaklaşık 15 dakika kadar sürede provitamin D3, previtamin D3 dönüşür. Previtamin D3'ün vitamin D3'e dönüşümü ise oldukça yavaş, ısıya duyarlı olarak izomerisasyonla gerçekleşir. Ultraviyole ışığa veya solar radyasyona uzun süre maruz kalması durumunda previtamin D3 biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi fotoliz inaktif yan ürünlerine dönüşür. Yani previtamin D3 ya D3 vitaminine yada yine inaktif metabolitlerine dönüşür. Diğer yandan fazla sentezlenen D vitamini ultraviyole etkisi ile inaktif fotoliz ile yan ürünlere dönüşmesi canlıyı D vitamini intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizması oluşturur (95,96). Serum vitamin D ultraviyole maruziyetten 24-48 saat sonra pik yapar sonra azalmaya başlar, yarılanma ömrü 36-72 saat kadardır. Yağda eriyen vitamin D daha sonra kullanılmak üzere depo edilir ve bu yağ dokusundaki depo edilme özelliği total vücut yarılanma ömrünün 2 ay kadar uzatmaktadır (97). Deriden sentez edilen ve besinlerle alınan D3 ve D2 vitaminleri karaciğerde 25-hidroksi vitamin D3 [25(OH)D3] ve 25-hidroksi vitamin D2'ye [25(OH)D2] dönüştürülür. 25(OH)D (kalsitriol) hem 25(OH)D3 hem de 25(OH)D2'yi tanımlamak için kullanılır. Karaciğerde sentez edilen 25(OH)D vitamini D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. DBP-

25(OH)D vitamin kompleksi renal tübül hücrelerine girer ve burada serbest kalan 25(OH)D vitamini mitokondride sitokrom P450 enzim sistemi birlikteliğinde 1- α -hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan 1-25(OH)₂D'ye dönüştürülür. Eğer 1-25(OH)₂D yeterli ise 25(OH)D'nin bir kısmı 24-25(OH)D'ye dönüştürülür. Bu daha az aktiftir ve katabolize edilir. D vitamini bağlayan protein 25(OH)D, 1-25(OH)₂D ve 24-25(OH)D metabolitlerine yüksek afinite ile bağlanır ve aminoasit yapısı olarak albümine benzerdir (94, 98).

Vitamin D'nin reseptör düzeyindeki etkisi aktif vitamin D sayesinde gerçekleşir ve bu etki ile ya direk gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) ya da daha kısa sürede gerçekleşen iyonların trans-membran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal aktivitelerini aktive ederek gerçekleştirmektedir (nongenomik etki). D vitaminine ait yapılan gen ekspirasyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamin doğru total genomun %0,8-5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, farklılaşma, apoptoz, membran transportu, hücresel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi bir çok olayda görev almasını açıklamaktadır (99).

Genomik yolla D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile dokulara taşınan 1-25(OH)₂D hücre içine girerek vitamin D reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (enflamatuar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır. Non-genomik yolla ise D vitamini plazma membranındaki VDR reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yollarını aktive eder. Bu yolla sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktive edilir. Non-genomik yolla daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolla psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (94, 98).

3.3.D Vitaminin Düzeyini Etkileyen Faktörler

3.3.1. Ultraviyole B Işınlari

Ultraviyole B (UVB) ışınlarının deriye ulaşmasını engelleyen herhangi bir neden D vitamini sentezini azaltır. Bunların başında ozon (O₃) tabakası gelir. Bu tabakadan süzülerek yer yüzüne ulaşan ve deriden optimal D vitamin sentezi için gereken pik UVB dalga boyu 297 nanometredir. Bununla birlikte, hava kirliliği aerosoller, su buharları, havada artan nitrojenler gibi etmenlerde D vitamini sentezinde görev alan bu ışınların yeryüzüne ulaşmasını engeller (97).

D vitaminin deride sentezlemesini etkileyen diğer faktör UVB ışınlarının dünyaya ulaştığı solar zenith açısı'dır. Coğrafi bölge mevsimler solar zenith açısı ile yakından ilişkilidir. Tüm yıl boyunca gün 35 derece kuzey eylemin altındaki tüm coğrafi bölgelerde güneş ışınları D vitamini sentezi için yeterlidir. Bu enlemin üzerindeki lokalizasyonlarda kış aylarında güneş ışınları D vitamin sentezi için etkili bulunmamaktadır. Sözü edilen nedenlerden dolayı UVB ışınlarının ne kadarının deriye ulaştığı ve bunun ne kadarının serum D vitamini düzeyini arttırdığını kestirmek zordur (97). Yapılan model çalışmalarda derinin %25'inde minimal eritem oluşturacak UVB ışınlarının, 1000 ünitelik oral D vitamini alımı ile eşdeğer olduğu bildirilmiştir (100).

3.3.2. Deriye Ait Faktörler

UVB ışınları derideki pro-vitamin D ile reaksiyona girmeden o bireyin giyim tarzı, kullanılan güneş kremleri, derideki melanin pigmenti tarafından etkilenmektedir (93).

Kapalı giyim tarzı UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek ciltteki vitamin D sentezini azaltır (101, 102). Tropikal güneşten koruyucu kremler de UVB ışınlarını absorbe ederek, yansıtarak veya dağıtarak pro-vitamin D (7-hidroksikolesterol) ile etkileşmeye girmeyi engeller.

Koruyucu faktör 8 veya daha üzerinde olan kremler D vitamini sentezini %95'in üzerinde bloke etmektedir (93).

Melanin güneş ışınları açısından etkin bir filtredir, 290 nm ve üzerindeki dalga

boyuna sahip güneş ışınlarını absorbe ederek epidermal provitamin D3 ile UVB fotonları için yarışır. Dolayısı ile UVB fotonlarını etkin olarak emer, prokolekalsiferolün fotosentezini azaltır. Ciltteki melanin pigmentasyonu ne kadar olursa olsun cilt en fazla kendi provitamin D3 içeriğinin % 10-20'si kadar previtamin D3 sentezleyebilir, güneş ışığına uzun süre maruziyette bile previtamin D3 biyolojik olarak inaktif olan iki ürüne, lumisterol ve takisterole dönüşür (89, 102,103).

Yaş arttıkça ciltteki vitamin D prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azalır. Bu da cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır (89,102, 103).

Obezite ve D vitamini ilişkisine bakıldığında: Vitamin D yağda çözünebilir ve vücutta depolanır. Fazla sentezlenen vitamin D vücutta yağ dokusunda depolanır ve kısım kullanılır. Obez bireylerde abdominal yağ dokusunda 4-400 ng/g vitamin D2 ve D3 saptanmıştır. Bu nedenle obez bireylerde vitamin D eksikliği riski daha fazladır (102). Bir çalışmada obezlerde D vitamini düzeyi normal ağırlıktaki kişilere göre daha düşük olduğu ve geniş yağ dokusunun D vitamini sekresyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu, böylece obezlerde D vitamini düzeyi daha düşük olduğu bildirilmiştir (100,104). D vitamini ve karaciğer hastalıkları: Serum D vitamini düzeyinin özellikle hepatobiliyer hastalıklarda azaldığı ve kemik metabolizmasının bozulduğu gösterilmiştir (100). Kolestatik karaciğer hastalıklarında barsaklara safra tuzlarının akmasında bozukluk olduğu için vitamin D emilimi yeterli olmaz. Yine karaciğer parankimal hastalıklarda karaciğerin 25 hidroksilaz enziminin aktivitesinin azalması serum D vitaminin düzeyinde ciddi azalmaya neden olabilir (97). Kronik karaciğer hastalıklarında D vitamininin bağlayıcı protein düzeyinin karaciğerin sentez kapasitesinin azalmasına bağlı olarak azalma gösterdiği ve bunun da D vitamini yarı ömrünü azalttığı, dokular tarafından aktif vitamin kullanımının etkilendiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (100, 105).

D vitamini ve böbrek hastalıkları: Aktif D vitamin sentezini 1- α hidroksilasyonu yapan enzimi renal proksimal tubullerde bulunur. Dolayısı ile renal patolojilerin D vitamini sentezini etkilemesi beklenen bir durumdur. Son dönem böbrek yetmezliğinde aktif D vitamini sentezi ölçülmeyecek düzeye iner. Böbrek hastalıklarında aktif D vitamin düzeyinin azalması parathormon (PTH) düzeyinin artmasına ve kemik dokudan

artan PTH'nın istenmeyen etkileri ile sonuçlanır. Bir yandan azalan D vitamini sonucunda gelişen hipokalsemi, diğer yandan fosfor retansiyonu sonucu gelişen hiperfosfotemi artan PTH sekresyonu ile birlikte kronik böbrek patolojilerindeki osteodistrofiden sorumlu tutulmaktadır (97). Renal patolojilerde gelişen masif proteinüriye bağlı olarak böbrekten D vitamin bağlayıcı protein 25OH vitamin D kompleksinin aşırı atılımı olur. Bu durum böbrek hastalıklarında 25OHD düzeylerinin azalmasından sorumlu tutulan diğer bir etken olarak akılda tutulmalıdır (100).

3.4. D Vitaminin Kemik Doku Üzerindeki Etkileri

3.4.1. Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum (Ca), vücutta en fazla bulunan katyon olup insan iskeletinin ana mineralidir. Total vücut Ca'unun % 99'u iskelet kristallerinde depolanmış olarak bulunur. Vücuttaki Ca'un ancak % 1'i vücut sıvılarındadır ve değişiklik gösteren kısımdır (106). Serum kalsiyum konsantrasyonu karmaşık hormonal bir sistem ile düzenlemektedir. Bu sistem akut dönemde kemikteki büyük kalsiyum deposu ile olur. Kronik dönemde ise gastrointestinal kalsiyum alımı ile idrardan kalsiyum kaybı arasında denge ile ayarlanmaktadır. Vücuttaki kalsiyum artması ve idamesi için gastrointestinal emilim gerekmektedir. Bu emilim ağırlıklı olarak duodenum ve jejunumda görülmektedir. Anne sütünde 300 mg/L, mamalarda 530 mg/L, inek sütünde 1200 mg/L Ca vardır. Günlük Ca ihtiyacı 0 - 6 ay arasında 210 mg, 7 - 12 ay arasında 270 mg, 1 - 3 yaş arasında 500 mg, 4 - 8 yaş arasında 800 mg'dır (107).

Sağlıklı kimselerde total kalsiyum 8,8-10,8 mg/dl iyonize kalsiyum 4,4-5,4mg/dl fizyolojik sınırlardadır (108). Vücut sıvılarında bulunan % 1'lik Ca kısmı hücre membran potansiyeli ve çeşitli biyokimyasal olaylarda koagülasyon, endokrin sekresyon, enzimatik reaksiyonlar gibi önemli rolleri bulunmaktadır (108).

Ca serumda üç fraksiyonda bulunur. % 50'si iyonize, % 40'ı proteine bağlı ve % 10'u sitrat ve fosfat iyonu ile kompleks yapıdadır. Proteine bağlı Ca'un % 90'ı albümine, geri kalan % 10'luk kısım globüline bağlanır. Serum albümin yoğunluğundaki değişiklikler esas olarak total Ca yoğunluğuna yansır (91). Her 1 g albümin yaklaşık olarak 0,8 mg/dl Ca bağlar. Serum pH'sı Ca'un albümine

bağlanmasını etkiler. Akut asidozda Ca'un albümine bağlanması azalarak serum iyonize Ca'u artarken, akut alkalozda Ca'un albümine bağlanması artarak serum iyonize Ca'u düşer ve hipokalsemi semptomlarının ortaya çıkması kolaylaşır (106, 107). Bu nedenle asidoz tedavileri sırasında verilecek bikarbonatın miktarı ve verilmiş hızı dikkatle ayarlanmalıdır. Asidoz veya alkalozda serum total Ca'u etkilenmez (106).

PTH böbrek tübülüslerinden Ca geri emilimini arttırarak, kemikten Ca rezorbsiyonunu arttırarak ve 1,25(-OH)₂D sentezini arttırarak serum Ca'unu yükseltir. 1,25(-OH)₂D temel olarak Ca'un bağırsaklardan emilimini arttırarak serum Ca'unu yükseltir (91). PTH'nın kemik ve böbreğe etkisi kısa süreli iken bağırsağa etkisi daha yavaştır (109). Kalsitonin ise hiperkalsemi durumunda uyarılarak Ca'un böbreklerden atılımını uyarır (107).

3.4.2.Fosfor Metabolizması

Vücut fosforunun % 85'i hidroksiapatit olarak kemikte depo şeklinde bulunur. Kalan kısmı hücre içinde, interstisyel sıvıda veya serumda bulunur. Kemik depo dışındaki fosforun %55'i serbest fosfor anyonları,proteine bağlı %10 kalsiyum veya magnezyum veya sodyumla tümleşik miktar ise %35 oranındadır (110). Fosfor(P) düzeyi yaşla değişir (111).

Normal serum fosfor değerleri:

Yenidoğan dönemi	4.8-8.2mg/dl
1-3 ya ş	3.8-6.5mg/dl
4-11 ya ş	3.7-5.6mg/dl
12-15 ya ş	2.9-5.4mg/dl

Fosfor hemeostazını etkileyen en önemli mekanizma böbrekten P atılımını kontrolüdür. P'un %85'i proksimal, geri kalan distal kıvrımlı tubullerden geri emilir. Tubuler fasfat geri emilimi düşük fosfat alımı ve hipofosfetemi, hiperkalsemi, hücre dışı sıvı kaybı ve metabolik alkaloz ile artar (93).

3.4.3.Parathormon(PTH)

Paratiroid bezlerinden salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. PTH yapım ve salınımı kandaki iyonize kalsiyum miktarı ile ilişkilidir. Hipokalsemi hormon salgısını arttırırken, hiperkalsemi azaltır. PTH, kemik ve böbrek tübülüs hücreleri olmak üzere başlıca iki uç organ üzerine etkilidir (112). Serum Mg düzeyi de PTH düzeyine Ca gibi etki eder. Serum Mg konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda, Ca konsantrasyonu düşük olsa bile PTH salgılanmasında beklenen artış olmaz. Ayrıca PTH reseptör düzeyinde direnç gelişir (91,113). PTH hedef dokuları olan kemik ve böbrekte bulunan PTH- spesifik reseptörlerine bağlanarak adenil siklazı aktive eder. PTH böbreklerde distal tübüllerden Ca reabsorpsiyonunda artış, kemikten Ca rezorpsiyonunda artış, 1,25-OH₂D sentezinde artış yaparak ekstrasellüler Ca konsantrasyonunu düzenler. Tubuler P rearbsorpsiyonunu inhibe ederek plazma P'ünü düşürür (113,106).

3.5. RİKETS

Nutrisyonel Rikets: Rikets, büyüme çağında epifizyal füzyon gerçekleşmeden önce vitamin ve mineral (kalsiyum,fosfor) eksikliği sonucu oluşan anormal osteoid doku artışı epifizyal plağın defektif mineralizasyonu ve deformasyonu ile kendini gösteren generalize metabolik kemik hastalığıdır (114).

Günümüzde nutrisyonel rikets, yeterli güneş görmeyen ülkelerle kalmayıp bol güneş gören ülkelerde de rapor edilmektedir. Bu durum, nutrisyonel rikets sadece gelişmekte olan ülkelerin soru olmaktan çıkarp gelişmiş ülkelerde de mercek altına almasına neden olmuştur (93).

Sıklık: D vitamini sentezi cilt rengi, güneşlenme oranı, ışınların yeryüzüne geliş açısı, giyim tarzı, hava kirliliği gibi birçok faktörden etkilendiği için rikets sıklığında bölgesel farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde nutrisyonel rikets sıklığı önceki yıllarda %1,6-19 arasında bildirilmiş (115). Sağlık Bakanlığı'nın 2005 yılında başlatmış olduğu "1 milyon çocuğa 1 yaşına kadar bedava D vitamini projesi" ile rikets sıklığı azaltılması planlanmıştır (93).

Nutrisyonel rikets sıklıkla 4 ay-3 yaş dönemi çocukları etkilemektedir. Ancak D

vitamini eksikliği olanlarda erken bebeklik döneminde görülebilmekte olup adolesanlarda da rikets sıklığı arttığı gözlenmektedir (93). Riketsi oluşumunu kolaylaştıran nedenler Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9.Rikets Oluşumunu Kolaylaştıran Nedenler (116).

D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı 1) Yetersiz güneş ışını 2) Alınan yiyeceklerin D vitamini içeriklerinin düşük olması 3) Hamilelikte kötü beslenme 4) Koyu cilt rengi
Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi 1) Kolestatik karaciğer hastalıkları 2) Pankreatik yetmezlik 3) Biliyer obstrüksiyon 4) Çölyak hastalığı 5) Kısa bağırsak sendromu
D Vitaminini metabolizması bozuklukları 1) Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu 2) Bozuk 25 hidroksi D vitamini yapımı 3) Diffüz karaciğer hastalığı 4) Düşük 1,25 dihidroksi D vitamini sentezi 5) İlerlemiş renal hastalıklar 6) Herediter renal α -1 hidroksilaz eksikliği (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 1)
1,25 dihidroksi D vitaminine son organ direnci (D vitamini metaboliti reseptörlerinin yokluğu ya da bozuk oluşu: D vitaminine bağımlı raşitizm tip 2)
Yüksek fosfat tüketimi, Alüminyum hidroksit içeren fosfat bağlayıcı antiasitlerin kullanımına bağlı fosfat emiliminin bozulması, Renal tübüllerden aşırı fosfat atılımı (X’e bağlı hipofosfatemik raşitizm)

3.5.1. Riketsin Klinik Bulguları

Rikets büyüyen kemiğin hastalığı olduğu için hangi yaşta ortaya çıkarsa çıksın o dönem en hızlı büyüyen vücut bölgesine ait klinik bulgular ve kemik deformasyonları daha belirgindir (93).

Riketse ait fizik muayene bulguları kraniotabes, sütürlerde genişlik ve önfontanel kapanmasında gecikme, el ve ayak bileklerinde genişleme, kostokondral bileşkelerde genişlik, alt kostalardaki yumuşamaya bağlı diyafragmanın içeriye çekilmesi sonucu Harison Oluğu görünümü, dişlerin çıkması gecikme ve enamel

hipoplazisi, yaş ağaç kırıkları, güvercin göğsü görünümü oluşur (93).

Birinci yıldan sonra deformite, kas zayıflığı ve kemik ağrısı sonucu oluşan bulgular belirgindir. Çocuk yürümeye başladıktan sonra oluşan O-bacak deformitesi kemik ağrısı ve kas zayıflığı sonucudur. Daha büyük çocuklarda halsizlik ve kemik ağrıları ön plandadır. Adolesanlarda ise aynı yenidoğanlarda olduğu gibi radyolojik ve biyokimyasal bulgular siliktir. Hipokalsemik bulgular özellikle tetani ile kendini gösterir. Bu yaşlarda X-bacak deformitesi görülebilir (96).

3.5.2. Laboratuvar Değerlendirme

1.Biyokimyasal bulgular

Dolaşımdaki 25(OH) vitamin düzeyi,15 günlük yarılanma ömrü ile organizmanın D vitamininin durumunu iyi bir şekilde yansıtır (117).

Plazma D vitamini düzeyine göre D vitaminin durumu ve tanımlanması Tablo 10'da özetlenmiştir (118).

Tablo10.Plazma D Vitamini Düzeyine Göre D Vitaminin Durumu ve Tanımlanması

		25(OH) vitamin D
D vitamini	nmol/l	ng/ml
Ciddi eksiklik	≤12.5	≤5
Eksiklik	≤37.5	≤15
Yetersizlik	37.5-50	15-20
Normal	50-250	20-100
Fazla	>250	>100
Zehirlenme	>375	>150

D vitamin eksikliği olan ricketste D vitaminin düşük olması tanıda esastır. D vitamini eksikliğinde tipik olarak kalsidiol düzeyi düşük, ancak kalsitrol düzeyleri normal,yüksek veya düşük olabilir (D vitaminin eksikliğine bağlı olarak) (119). Alkelenfosfataz (ALP) hastalığın aktivitesini gösteren önemli bir belirteçtir (120). Hastalık 3 evrede değerlendirilir.

1.Evre: Ca'un barsaklardan emilememesi ve kemiklerden rezorbe olamaması sonucu hipokalsemi gelişir. Renal P reabsorpsiyonu ve serum P düzeyi normaldir. Kemikteki mineralizasyon yetersizliği ve artmış turnover serum ALP aktivitesinin

artmasına neden olur.

2. Evre: Gelişen sekonder hiperparatiroidi, kemiklerden Ca rezorpsiyonu ve böbreklerden artmış Ca reabsorpsiyonu ile serum Ca düzeyini normale getirir. Artmış PTH'un böbrek üzerine etkisi ile idrarla P atılımı artar ve serum P düzeyi düşer. ALP aktivitesi artmış olarak devam eder.

3. Evre: D vitamini metabolitlerinin tam veya kısmi yetersizliği kemiklerden yetersiz Ca rezorpsiyonu ile sonuçlanır ve serum Ca düzeyi yeniden düşer. Bu dönemde serum P düzeyi düşük olup, ALP aktivitesi artmaya devam eder. Düşük Ca ve P düzeylerinin ve sekonder hiperparatiroidinin devam ettiği bu dönemde kemik değişiklikleri oldukça şiddetlidir. PTH düzeyinin sekonder olarak artmış olması, cAMP atılımında artma ve glisin, serin, treonin, tirozin, glutamin, lizin ve histidin artışı ile karakterize aminoasidüriye neden olur. Genel olarak D vitamini eksikliği hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm, hipofosfatemi ve artmış alkalen fosfataz titresiyle sonuçlanır (121). D vitaminin eksikliğinde laboratuvar değişiklikleri Tablo 11'de belirtilmiştir (119, 122).

Tablo 11. D Vitaminin Eksikliğinde Laboratuvar Değişiklikleri

Evre	Ca	P	ALP	Mg	PTH	Kalsidiol	Kalsitrol
1	↓	N, ↑	N, ↑	N	N	↓	N
2	↓, N	↓	↑	N	↑	↓	↓, N, ↑
3	↓↓	↓↓	↑↑	↓	↑↑	↓↓	↓

2. Radyolojik bulgular:

Radyolojik bulgular başlıca büyüme plağında görülür. Normalde metafizler konvektir. Rikets metafizlerde konkavlaşma (raşitik kadeh) ve fırçalaşma görülür ve en iyi radius ve ulnada, femurun distal, tibianın proksimal ucunda görülür. Kemik dansitesi genel olarak azalmış, uzun kemik korteksleri incelmıştır ve yaş ağaç kırıkları görülebilir. En erken raşitik değişiklik metafiz ve büyüme plağı arasındaki demarkasyon hattının kaybıdır (123). Raşitizm şiddetinin radyolojik olarak değerlendirilmesinde Thacher tarafından geliştirilen bir skorlama sistemi de kullanılmaktadır. Bu skorlama sisteminde diz ve el bileği grafipleri kullanılarak radyolojik değişiklikler skorlanır. Tedaviden sonra kemikler iyi gelişirken kalsifikasyon çizgisi oluşur (124).

3.5.3. Tedavi

Tedavide amaç klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguların düzeltilmesi ve D vitamini depolarının yerine konmasıdır. Rikets için çok farklı tedavi protokolleri mevcut (93).

a) Düşük dozda uzun süreli D vitamin tedavisi: Önerilen tedavi dozu günlük ihtiyaç olan 400 IU'nin 4-5 katı (1600 - 2000 IU/gün) oral verilmesidir. Ancak bu durumda 2000IU/gün D vitamininin 6 ay devamlı kullanması gerekir. Süreyi kısaltmak için daha yüksek dozlarda da kullanılabilir. Hastanın yaşına göre 5000-15000IU/gün D vitamini oral 4 hafta verilebilir (114).

b)Yüksek doz kısa süreli D vitamini tedavisi(stoss tedavisi): Bu tedavi yaklaşımı ile hastanın yaşına göre 150000-600000 IU/gün D vitamini tek seferde oral veya parenteral verilebilir (125, 126).

D vitamin tedavisine ilk 10-15 gün kalsiyum tedavisinin eklenmesi geçici hipokalsemileri önlemek için gereklidir (126).

Tedaviden sonra biyokimyasal bozukluklar genellikle bir kaç haftada normale dönerken $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini bir kaç ay yüksek kalabilir. Normokalsemi sağlanırken PTH normal aralığa düşer (117).

Tedaviden sonra ağrı gibi klinik bulgular 2 haftada düzelir. Uzun kemik distal uçlarındaki genişlemenin düzelmesi genellikle 6 ayda olur (127). Ortopedik problemler özellikle küçük çocuklarda düzelir, ancak bacak deformitelerinin tam düzelmesi 2 yıl gibi uzun bir süre alabilir. Bu yüzden ortopedistlere hastayı sevk etmeden önce hastaya yeterli zaman tanınmalıdır (114, 117, 127).

3.5.4. Korunma

Çocuklarda günlük ihtiyaç için önerilen D vitamini miktarı ülkeler ve organizasyonlara göre değişiklik göstermedir. “Pediatrik Endokrinology Society” 18 yaşına kadar 400UI/gün (118) idame dozu ve serum $25(\text{OH})\text{D}$ vitamin düzeyi hedefinin $\geq 20\text{ng/ml}$ olmasını,İngiltere Sağlık Departmanı ise beş yaş altı çocuklarda 280UI/gün D vitamini idamesini önermektedir (118).

Anne sütünde D vitamini yaklaşık 20-40IU/l olduğu için sadece anne sütü ile

beslenen bebeklerde D vitamini takviyesi gereklidir (125, 126).

Riketsin diğer görülen nadir formları ise:

1.D Vitaminine Bağımlı Rikets Tip 1: Psödovitamin D eksikliği rikets olarak da adlandırılan hastalık 12. kromozomun uzun kolunda (12p14) *CYP7B1* geninde ki bir mutasyonun 1a-hidroksilaz enzim fonksiyonunun kaybı sonucunda oluşur (127). Böylece 25(OH)D'nin 1,25(OH)₂D'ye dönüşümü gerçekleşemez. Ön kol kemiklerinde bükülme,büyüme geriliği,kas güçsüzlüğü ve tetanik nöbetler gibi yakınmalar yaşamın ilk yıllarında başlar. Otozomal resesif kalıtımla geçer. Laboratuarda hipokalsemi ve hipofosfateminin yanı sıra ALP ve PTH düzeylerinde bariz yükseklik görülürken 25(-OH)D vitamini normal olmasına karşın 1,25(-OH)₂D düzeyi de düşüktür(93). Nutrisyonel D vitamini tedavisi ile düzelmeyen klinik, kalsitriole çok iyi yanıt verir. Fizyolojik dozu (10-20 ng/kg/gün 2 doz) arasında kalsitrol tedavisi klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulgularda hızlı bir düzelme ile sonuçlanır (126).

2. D Vitaminine Bağımlı Rikets Tip 2: D vitaminine Dirençli rikets olarak da bilinir, D vitaminin reseptörü (DVR)'inde fonksiyon kaybına yol açan bir mutasyon sonucu oluşur (128). Otozomal resesif kalıtılır başlangıç yaşı genellikle 2 yaşından öncedir. Bununla birlikte hafif formları adolesan ve erişkin çağa kadar tanınmayabilir. Laboratuarda; hipokalsemi, hipofosfatemi, ALP, PTH, 1,25(-OH)₂D düzeyi yüksektir (93). 1,25(OH)₂D çok yüksek olması hidroksilaz enziminin hipokalsemi, hipofosfatemi ve sekonder hiperparatroidizmden oluşan kombine bir uyarmaya maruz kalmasındandır. Ayrıca 24-hidroksilaz enziminin baskılanmasına bağlı olarak,serum 24-25-dihidroksivitamin D düzeyi ise düşük olur (129). Olguların %50'sinden fazlasında doğumdan itibaren total alopesi görülür. Kirpik ve kaşlar da yoktur. Bazı olgularda 7-9 yaşına doğru metabolik kemik hastalığında spontan remisyon gözlenirken, bazı ağır olgularda hipokalsemik konvulziyon ve pulmoner komplikasyonlarla yaşamın ilk üç yılında kaybedilirler. Tedavide kullanılan doz oldukça yüksek, aktif D vitamini analoglarıdır. Kalsitriol 3-6 µg/ gün doza kadar çıkılabilir. En az 3-6 ay süreyle yüksek doz (3g/gün) Ca desteğine ihtiyaç vardır. Hastalar nefrokalsinoz açısından takip edilir. Tedavi sırasında bol sıvı ile diürez sağlanmalıdır (109).

3. Hipofosfatemik Rikets: Riketsin nutrisyonel olmayan en sık rastlanan şekli, ailevi hipofosfatemidir. Bunun da en sık (%80) tipi X'e bağlı dominant hipofosfatemik

riketstir. Bu hastalık X kromozomu üzerinde bulunan dominant bir genle taşınır. X kromozomu üzerindeki P'ı regule eden bozuk gen (PHEX) klonlanmış olup yerleşimi Xp 22.1 olarak belirlenmiştir. Çeşitli PHEX gen mutasyonları gösterilmiştir (130,131). Mutant gen kız taşıyıcılardada hastalığa yol açar. Bu yüzden X'e bağlı dominant bir bozukluk olarak bilinir. Hastalığın sıklığı 1/20000'dır. Renal P kaybı, anormal D vitamini metabolizması ve kemik mineralizasyonunda bozukluk ile karakterizedir (130, 131).

Klinik bulgular genellikle yaşamın ilk yılının sonuna doğru ortaya çıkar. Bacaklar en ciddi etkilenen bölgedir. Dişlerde bozulma ve abse oluşumu sıktır. Tedavi edilmemiş olgularda belirgin boy kısalığı oluşur. Biyokimyasal olarak serum P'u düşük, serum Ca'ı normal, 1,25(-OH)₂D normal ya da düşük, PTH normal ya da yüksektir. Radyolojik olarak infantil dönemde tüm metafizlerde genişleme, çanaklaşma ve fırçalaşma görülürse de en belirgin bulgular diz grafisindedir. Osteopeni görünümü yoktur ve kemik yoğunluğu ölçümleri normaldir (109). Fosfor desteği ve aktif D vitamini analogu verilmesi bugün için optimal tedavide gerekli ajanlardır. Fosfor 50-100 mg/kg/gün olarak günlük 1-4 g verilebilir. Hedeflenen P düzeyi 3 mg/dl'dir. Aktif D vitamini metaboliti olarak kalsitriol 15 - 20 ng/kg/gün dozda başlanıp 40 - 50 ng/kg/gün dozuna kadar arttırılabilir (109).

3.6. D Vitamin Reseptörü Geninin Yapısı (VDR)

VDR, steroid reseptör ailesine dahildir ve birçok farklı genin transkripsiyonuna etki etmek suretiyle aktif metabolit 1,25-dihidroksivitamin D3'ün etkilerini düzenler. VDR tarafından kontrol edilen gen ekspresyonu işlemi sırasıyla reseptöre ligandın bağlanması, retinoid X reseptörü ile (RXR) dimerizasyonu, bu heterodimerin vitamin D reseptörü cevaplayıcı elementine (VDRE) bağlanması ve diğer nükleer proteinlerin transkripsiyon preinisiyasyon kompleksine dahil olmaları ile gerçekleşir (132).

VDR polimorfizmlerinin keşfi, 1990'ların başında, gen lokusunun değişik restriksiyon enzimleriyle kesilmesi ve polimorfik bant paternlerinin Southern Blot hibridizasyonu ile gösterilmesi yoluyla başlamıştır. Bu yöntemle, VDR geninin 3'ucunda ApaI, EcoRV, BsmI, TaqI (Morrison vd., 1994) ve Tru9I restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmleri (RFLP) keşfedilmiştir (133).

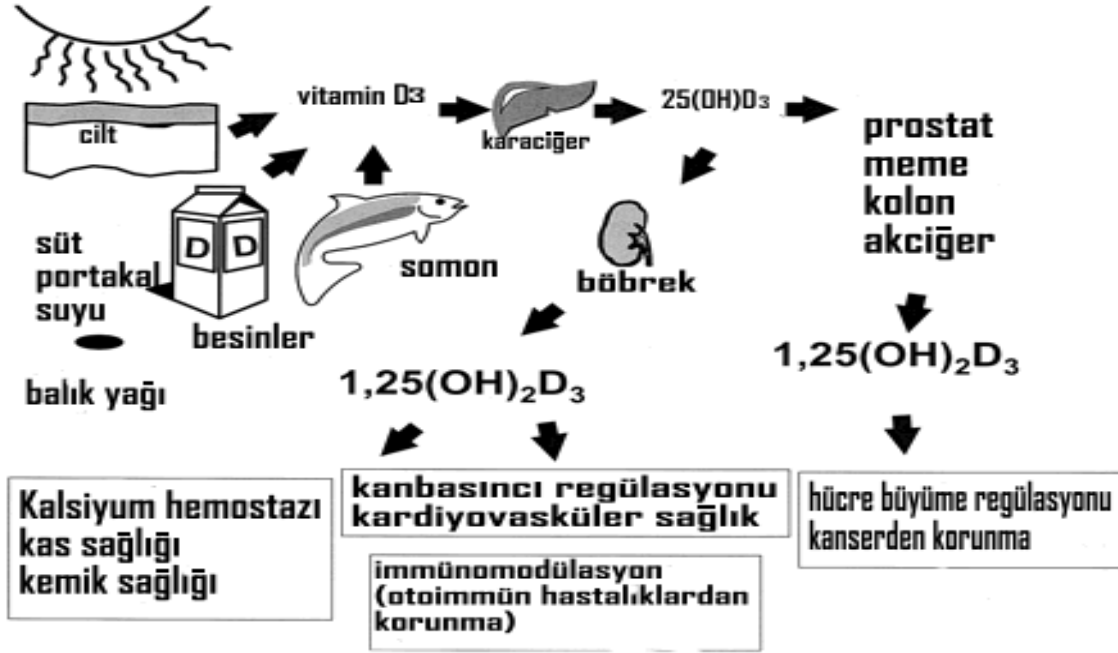
Yapılan daha kapsamlı bir çalışmada VDR geninin dizi analizi yapılmış olan 22 kb'lık bölümünde, ekzon 1f-1c ve ekzon 2-9'un içinde ve yakınlarındaki promotor bölgelerinde ve ayrıca 3'UTR'da 63 polimorfizm saptanmıştır (134). Polimorfizmlerin büyük kısmının kodlayıcı bölgelerden çok, düzenleyici bölgelerde olduğu gözlemlenmiştir. Protein dizilerindeki varyasyon ligandın afinitesinde veya DNA'ya bağlanmasında değişiklikler gibi büyük fonksiyonel etkilere sebep olabileceği için, polimorfik varyasyonların ve dolayısıyla populasyon varyasyonlarının 5' promotor veya 3'UTR bölgesi gibi ekspresyon seviyesini düzenleyen bölgelerde bulunması daha olasıdır. Birçok araştırmacı son yıllarda içinde BsmI RFLP'si, Bsm-Apa-Taq haplotipleri ve 3'UTR'daki polyA VNTR'ını da barındıran anonim polimorfizmleri kullanarak çoklu biyo-cevap parametrelerini analiz etmiştir (135). Polimorfizmlerin fonksiyonelliği farklı seviyelerde (örn. mRNA, protein, hücre ve organizma seviyelerinde) test edilmelidir. Optimal koşullarda bir polimorfizmin tüm bu seviyelerde benzer alelik etkiler göstermesi beklenir, bu da moleküler düzeydeki mekanizmalar ile populasyon seviyesindeki epidemiyolojik veriler arasında bağlantı kurulabilmesini sağlayacaktır. Bu durum Cdx2 ve FokI polimorfizmleri için büyük oranda tanımlanmıştır; fakat BsmI-ApaI-TaqI RFLP'leri ve polyA VNTR polimorfizmleri için kesinlik kazanmamıştır ve sonuçlar oldukça tartışmalıdır (135).

3.7.D Vitaminin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri

DeneySEL ve epidemiyolojik çalışmalar D vitaminin pek çok biyolojik fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. D vitaminin böbrek dışında sentezlediğine dair ilk bildiri 1980'li yıllarda hiperkalsemi saptanan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgularda uygun olmayan şekilde yüksek aktif D vitamini düzeyine dayanarak rapor edilmiştir (95, 96). Şekil 1.D vitaminin yetersizliği veya eksikliğine ait risk faktörleri ve olası ilişkili hastalıklar gösterilmiştir.

Bağırsaklar, böbrekler ve kemik dokusu vitamin D metabolizmasının yer aldığı esas organlardır. Bununla birlikte hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B lenfositleri, monositler vs.) VDR vardır. D vitamini hem kalsiyum metabolizması hem de iskelet dışı etkilerini VDR aracılığı ile yapar. Ayrıca 25(OH)D'nin böbrek dışı dokularda 1- α hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)₂D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir. Tüm bu veriler D vitamininin parakrin ve otokrin

düzenleyici özellikleri olduğunu göstermektedir (94). Ayrıca direk ya da indirekt olarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, hücre proliferasyonunun, diferansiyasyonunun ve apoptozisinin regülasyonunda görev alan genleri kontrol eder. Aynı zamanda adaptif immün sistemin güçlü bir immün düzenleyicisidir. Enfeksiyonlara karşı doğal immün cevabın uyarılmasında rol oynar (136).



Şekil 2. D Vitamini Kaynakları ve D Vitaminin Vücuttaki Temel İşlevleri

D vitaminin immün regülasyondaki önemi giderek artmaktadır. $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin 1α -hidroksilasyonu beyin, meme, kolon, prostat ve enflamasyon bölgesindeki immün sistem hücreleri gibi böbrek dışı bölgelerde de gerçekleşir. Lokal olarak sentezlenen $25(\text{OH})\text{D}$, parakrin etkiyle immün cevabı düzenler. $1-25(\text{OH})_2\text{D}$, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktif T ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri dahil çoğu hücre tipinde yer alan nükleer VDR'lere bağlanır (137).

Doğal immünite invazif patojenlere karşılık veren ilk immün yanıttır. Polimorf nüveli lökositler (PNL), monosit ve makrofajlar kadar, epidermis, akciğer, bağırsak ve mesane gibi organların hücrelerinde bulunan Toll Like resptörlerin (TLR) aktivasyonu yolu ile fonksiyon görür. TLR'nin transmembran patojen mikroorganizma tanıma özelliği vardır ve patojen tarafından bu reseptörün uyarılması konakta doğal immüniteyi uyarır. Böylece anti-mikrobiyal peptitler (defensin, katelisin) ve reaktif oksijen ürünleri uyarılır ki bunlar da mikroorganizmaların ölümüne neden olurlar. Bu

antimikrobiyal peptitler içerisinde katelisidin çok önemlidir. Aktif D vitamini epiteloid, myeloid seri hücrelerinin yanı sıra “naturel killer” hücreleri ve solunum yolunun epitelyal hücrelerinden antimikrobiyal peptit-katelisidin sentezini uyarır. Gerek makrofajlar gerekse epitelyal hücrelerin 25(OH)D’den aktif D vitamini yapabildiği ve vitamin D reseptörü bulundurduğu öteden beri bilinmektedir. Böylece D vitamini sayesinde solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği hastalıkların engellenmiş olabileceği anlaşılmaktadır (138, 115, 6, 139, 140).

D vitamini doğal immüniteye etkisi hem antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek hem de enflamatuvar aktiviteyi baskılayarak olur. İnsan monositlerinin kalsitriol ile tedavisi, toll-like reseptörlerden (TLR) TLR2 ve TLR4’ün ekspresyonunu inhibe eder. TLR erken enflamatuvar immün cevabın başlamasında önemlidir. Kalsitriol ile monositlerdeki TLR ekspresyonunun azalması proenflamatuvar sitokinlerden tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üretimini azaltır. Doğal immün hücrelerin enflamatuvar fonksiyonlarının inhibe edilmesinin yanı sıra vitamin D kazanılmış efektör immün cevabı da azaltır ve antimikrobiyal peptit (AMP) sentezini uyarır. İnsanlarda mevcut tek katelisidin ailesinden AMP olan “İnsan katelisidin antimikrobiyal peptid-18” (hCAP-18), nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir. hCAP-18 geni VDR bağlama bölgesi içerir. Kalsitriol insan monosit, nötrofil, keratinosit ve ayrıca solunum epitelinde hCAP-18 ekspresyonunu artırır. Vitamin D’nin AMP üretimini arttırması vitamin D eksikliği ve enfeksiyonlar arası ilişkiyi açıklamaktadır (141).

Mikroorganizmalar lipopolisakkarit komponenti TLR etkileşmeye girdiğinde; hem VDR, hem de serum 25OHD-1- α hidroksilaz aktive olur. Serum 25OH düzeyi 30ng/mL’in üzerine çıktığında 1- α hidroksilaz için aktif D vitamini sentezi bakımından yeterli substrat ağılanmış olur. Sonra aktif D vitamini nükleusa giderek doğal immüniteyi güçlendirir ve mikroorganizmanın destrüksiyonuna katkı sağlamış olur. Diğer yandan, makrofajlarda lokal olarak üretilen D vitamini: aktive T lenfositlerden bazı sitokinlerin ve aktive B lenfositlerden ise immünglobinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonun lokalize olmasına katkıda bulunur (97).

3.7.1. D Vitamini ve Kazanılmış İmmünite

Kazanılmış immün cevap; makrofajlar ve dentritik hücreler gibi hücreler tarafından sunulan antijenlere karşı T ve B lenfositlerin sırası ile sitokin ve immünglobülinler üreterek egzojen ajanlara karşı spesifik olarak savaşma kabiliyeti ile fonksiyon görür. D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immünglobülin üretimini baskılar ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını süprese eder. Yine D vitamini, T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki yapar (6). DVR'nin timus ve periferik T hücrelerinde bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. B hücrelerinde ise DVR ihmal edilebilecek düzeydedir. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre iki farklı tip T hücreye ayrışır. Bunlar Th1 (enflamatuvar T-hücreler), Th2 (anti-enflamatuvar T-hücreler) (142, 143,144). Th 1 hücreleri; proenflamatuvar sitokinler, IFN-gamma, IL-2 ve TNF alfa, üretirler ve bu sayede kuvvetli hücresel immün cevaptan sorumludurlar. Th-2 hücreleri ise anti-enflamatuvar sitokinler, IL4 ve IL5 üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde çalışacağını gösterir. Yapılan çalışmalarla D vitamininin Th2 hücreleri uyararak anti-enflamatuvar sitokinleri (TGF-beta- 1, IL-1, IL-4, 5) ürettiği; böylece in vivo ve in vitro olarak anti-enflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine D vitamini pro-enflamatuvar Th1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3 ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan proenflamatuvar sitokinler aslında tip 1 DM, Multiple Skleroz (MS), Romatoid Artrit (RA) ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların etiyopatogenezinde de görev almaktadırlar (97).

Yine bir antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler bol miktarda DVR içerirler ve bu hücrelerin olgun şekilleri etkili Th-1 yanıtı için ve bir proenflamatuvar sitokin olan IL- 12 salınımı için gereklidir. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek IL-12 salınımını inhibe ederken, antienflamatuvar sitokin olan IL-10 salınımını arttırır ve dengenin Th2 yönüne kaymasını sağlar. Yine, Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak CD4 T hücreleri, regülatuar (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilir. T regülatuar (Treg) hücreler self toleransın idamesini sağlar. Bu hücrelerin

(Treg) anahtar görevi periferik T hücrelerinin oto-reaktivasyonunu önlemektir. Aktif D vitamini, CD4/CD25, regülatuar T hücrelerinin (Treg) pozitif yönde etkiler. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayısı ve aktivitesi bozulur; Th-1 üzerine blok etkisi kalkar ve söz konusu otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanır. Th17 ise birçok otoimmün süreçte ve transplant rejeksiyonunda görev almaktadır. Aktif D vitamini; Th17 üzerine inhibitör etki yaparak otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde görev aldığı yönünde son zamanlarda yayınlar bulunmaktadır (99, 6, 118, 145).

D vitamini eksikliği durumunda daha güçlü bir Th1 cevabına bağlı olarak immün yanıt bozulur ve lökosit kemotaksisi etkilenir ve enfeksiyonlara eğilim artar. Bir başka deyişle; kazanılmış immün cevabın D vitamini tarafından baskılanması enfeksiyon ajanlarına karşı verilecek cevabın azalmasına da yol açabilmektedir (99).

Sonuç olarak; aktif D vitamininin kazanılmış immüniteyi baskılaması dendritik hücrelerin olgunlaşmasının baskılanması ve böylece CD4 hücrelerine antijen sunumunun azalması, CD4 hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiyasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu ve Th2 ve Treg hücrelerinin üretiminin artması yolu ile olmaktadır (99, 146, 6).

3.7.2. D Vitamini ve Hücresel Proliferizasyon ve Farklılaşmanın Regülasyonu

1981 yılında Colston ve arkadaşları (147) malign melanoma hücrelerinin “doubling time”ının aktif D vitamini ile inkübasyondan sonra arttığını; aynı yıl, Abe ve arkadaşları (148). D vitamini ile inkübasyondan sonra HL 60 lösemi hücrelerinin makrofaj serisine doğru diferansiye olduğunu gösterdi. Sonra, aktif D vitamininin anti-neoplastik aktivitesi lösemi, kolon, meme, prostat gibi dokuları içeren birçok malignanside in vivo ve in vitro olarak kanıtlandı.

D vitamininin anti-neoplastik aktivitesi içinde birçok hücre serisinde gerçekleşebilen proliferasyonun inhibisyonu ve diferansiyasyonun indüksiyonu, programlanmış hücre ölümünün indüksiyonu’nun yanı sıra anjiyogenezis ve invazivitenin inhibisyonu yer almaktadır (138, 149, 115, 99, 142).

D vitamini ile inkübasyondan sonra keratinositlerde ve lösemi hücrelerinde

büyümenin inhibisyonu ile birlikte diferansiyasyonun indüksiyonu da gerçekleşir. Daha sonra, kolon, prostat, melanoma gibi birçok kanserli hücre serilerinde DVR'nin bulunduğu ve bu hücrelerin aktif D vitamini ile inkübe edildiğinde proliferasyonun azaldığı ve farklılaşmanın indüklendiği bildirilmiştir (97). Ne var ki, proliferasyonun kontrol edilmesi ile farklılaşmanın indüklenmesi her zaman birbirini karşılamaz ve bu durum hücre serisine göre değişkenlik gösterir. Fonksiyonel DVR bulunduran birçok hücre serisi aktif D vitamini ile inkübe edildiğinde hücre siklusunun G0/G1 fazında biriktiği saptanmıştır. Özellikle, bu etkiler, p18, p19, p21, p27 gibi hücre siklusu inhibitörlerinin ekspresyonunun D vitamini tarafından uyarılması ile gerçekleşmektedir. Yine, D vitamininin birçok hücre serisinde bir hücre adezyon molekülü olan E-cadherin'in ekspresyonunu sağlaması ve beta-katenin adlı molekülün transkripsiyonel aktivitesini inhibe etmesi ile anti-proliferatif ve prodiferansiyatif etki oluşmaktadır. Aktif D vitamininin anti-proliferatif etkisinin veya hücre siklusunu geciktirici etkisinin gerçekleşmesinde TGF Beta, epidermal growth faktor, IGF ve prostoglandinler'in de görev aldığı rapor edilmiştir. Yine aktif D vitamini, keratinositlerde, UV tarafından oluşturulan DNA zedelenmenin tamirine katkıda bulunur. UV sonrası kısalan yaşam süresini uzatır (147, 148).

Bilindiği üzere solid tümör büyümesi için anjiogenezis temel gereksinimdir. Dolayısı ile D vitamininin antianjiojenik aktivitesi tümör süpresyonunda önemlidir. Bu aktivite, tümör kaynaklı endotelial hücrelerin proliferasyonunun inhibisyonu, VEGF, TNF alfa ve EGF gibi faktörlerin inhibisyonu ile gerçekleşmektedir. Tümörün invazyon göstermesi de D vitamini tarafından inhibe edilmektedir. Bu anti-invazif etkide serin proteinaz (plazminojen aktivatör sistem), metallo-proteinazlar, tenascin C gibi invazyonda görev alan moleküllerin inhibisyonu, E-cadherin ekspresyonun artması işlev görmektedir (138, 149, 115, 99, 142).

3.7.3. D Vitamini ve Alerji

Geniş çaplı doğum kohort çalışmalarda infantil dönemde vitamin D takviyesi ile ileri dönemde alerji ve astım gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır (150). Bunlardan bir tanesi olan Finlandiya doğum kohort çalışmasında hayatın ilk yılında vitamin D takviyesi alanlar uzun dönem izlenmiş ve 31 yaşında alerji ve astım prevelansında artış gözlenmiştir (151). Ancak diğer bazı çalışmalarda gebeliği sırasında daha yüksek

vitamin D alan annelerin çocuklarında üç yaşa geldiklerinde tekrarlayan hışıltı oranı daha az bulunmuştur (152, 153). Bu sonuçlar D vitaminin verilme zamanının alerjik hastalık gelişimde önemli olabileceğini göstermektedir.

3.7.4. D Vitamini ve Enfeksiyon Hastalıkları

Çocuklarda, enfeksiyonlar tüm dünyada en sık morbitide ve mortalite nedenidir. Pek çok epidemiyolojik çalışmada, yetersiz vitamin D düzeyi ile çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları ve/veya hastanede yatma arasında ilişki gösterilmiştir. Najada ve ark.'da solunum yolu hastalığı nedeniyle hastanede yatan infantlarda nütrisyonel rikets insidansını yüksek bulmuştur (154). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise D vitamini eksikliğinin sadece tüberküloz değil, aynı zamanda otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları ve influenza enfeksiyonu için risk oluşturduğu bildirilmiştir (155, 154, 156).

Monosit ve makrofajların D vitamininin bulunduğu bir ortamda kemotaktik ve fagositik özelliklerini artırdığı ve dolayısıyla antimikrobiosidal özelliklerinin güçlendiği gösterilmiştir. Bilindiği üzere; monosit ve makrofajların kazanılmış immünitede olduğu gibi antijen sunucu özelliklerinin yanında çeşitli enfeksiyonların invaziv özelliklerine karşı doğal immünitinin hareketlenmesinde de anahtar rolü oynamaktadırlar (157,99,158). Doğal immünite ile ilişkili olan bu TLR reseptörleri sadece monosit/makrofajlarda değil, aynı zamanda bağırsak, gingiva, mesane akciğerler ve epidermise ait engel hücrelerde de bulunmaktadır. Mikroorganizmanın lipopolisakkarit komponenti TLR aracılığı ile stimüle edildiğinde DVR, 25(OH)D ve 1- α hidroksilaz aktive olur. Serum 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml'in üzerine çıktığında 1- α hidroksilaz için aktif D vitamini sentezi bakımından yeterli substrat sağlanmış olur. Sonra aktif D vitamini nükleusa girerek doğal immüniteyi güçlendiren ve mikroorganizmanın parçalanmasına katkı sağlayan etkisini göstermiş olur. Diğer yandan, makrofajlarda lokal olarak üretilen aktif D vitamini; aktive T lenfositlerden bazı sitokinlerin ve aktive B lenfositlerden ise immünglobinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonun bölgede kontrol edilmesine katkıda bulunur (97). Mikobakteri ile enfekte monosit, 25(OH)D düzeyi düşük (<8 ng/mL) bir ortam ile inkübe edilirse, bu durum monositlerin ölümü ile sonuçlanır. Enfekte monositler 25(OH)D düzeyi yüksek (28 ng/mL) olan bir kan ile inkübe edilirse bu ortam ise bakterilerin ölümüne neden olur. Bu sonuçlar D vitamininin

enfeksiyonların azaltılmasında önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Şekil 11’de D vitamini ile immün sistem ve enfeksiyonlar arasındaki etkileşim gösterilmiştir (154,156).

Vitamin D yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkinin en tipik örneği tüberkülozdur (TB). Son 20 yılda yayınlanmış çalışmalarda serum 25(OH)D düzeylerinde düşüklük ile TB enfeksiyonuna yatkınlık ve hastalığın ağırlığı arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir. Wilkinson ve arkadaşları 2000 yılında yayımladıkları çalışmalarında Londra’da yaşayan Hintlilerde serum 25(OH)D eksikliği oranını (<10 nmol/L) aktif tüberkülozlu olgularda % 67, kontrol grubunda (>11 nmol/L) % 26 oranında saptamışlardır (159).

Son yıllarda VDR, DBP genetik polimorfizmi ile TB’a yatkınlık araştırılmaktadır (160). Yapılan bir çalışmada, TB hastalarına 6 haftalık standart TB tedavisine ek olarak vitamin D veya plasebo verilmiş, vitamin D tedavisi alan grupta, balgam ve radyolojik düzelme (% 100) plasebo grubuna göre (%76,7) daha yüksek oranda tespit edilmiştir (161). Virülent M. tuberculosis enfekte insan makrofajlarında yapılan bir çalışmada, 1,25(OH)₂D eklenmesi ile yaşayan basil sayısında azalma tespit edilmiştir(147). İmmün sistem, Toll-like reseptörler (TLRs) ile M. Tuberculosis gibi birçok patojeni, patojen–ilişkili moleküler paternlerle (PAMPs) tespit edebilmektedir. M. Tuberculosis tarafından sunulan PAMPs’lar makrofajların TLR2/1 dimerleri ile ilişkiye girer ve bu da hem CYP27b1 hem de VDR up-regulasyonu ile sonuçlanır (104, 162). IL 15’in 25(OH)D’nin 1,25(OH)₂D dönüşümünü, VDR aktivasyonunu ve katelisidin indüksiyonunu sağlayan CYP27b1 indüksiyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (163). Katelisidin geni LL-37 (katelisidin) anti-mikrobiyal geni kodlamaktadır. Bu da insanlarda vitamin D cevap elementi içermektedir. Böylece vitamin D bağlanması LL-37 ilişkili M.Tuberculosis öldürülmesini sağlamaktadır (164). Katelisidin geninin solunum epitelyum hücrelerinde eksprese edildiği ve vitamin D kaynaklı katelisidin bronşiyal epitelyum hücreleri gibi birçok hücre serisinde bulunduğu gösterilmiştir (165).

Yine yapılan çalışmalarda, çocuklarda düşük veya yetersiz serum D vitamini konsantrasyonları ile alt solunum yolu enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Muhe ve arkadaşları Etiyopyalı çocuklarda yaptıkları araştırmada

nutrisyonel riketsli olgularda pnömoni arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (166). Wayse ve arkadaşları subklinik D vitamini eksikliği olan vakalarda (<10 ng/ml) alt solunum yolu enfeksiyon sıklığının 11 kat arttığını tespit etmişlerdir (167). Bu konuda yapılan çalışmaların ortak sonucu; D vitamini eksikliğinin enfeksiyonlara zemin hazırladığı ve enfeksiyon belirti veya bulgularının iskelet sistemi bulgularından önce ortaya çıktığını göstermeleridir.

D vitamini eksikliği durumunda, özellikle kış aylarında invaziv pnömokokal enfeksiyonlar, meningeokokal enfeksiyonlar, A grubu streptokokal hastalıklar sık görülmektedir. Bu üç bakteri de D vitamininin indüklediği antimikrobiyosidallere duyarlıdır. Sonuç olarak farmakolojik dozda D vitamininin adjuvan olarak birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin olabilir (168). Bir çalışmada bir yıl süre ile 2000 U vitamin D desteği sağlananlarda soğuk algınlığı ve influenza enfeksiyonun gözlenmediği bildirilmiştir (169).

Viral enfeksiyonların insidansı, özellikle çocukluk yaş grubunda, subkutan D vitamin sentezinin doğal olarak yetersiz olduğu kış aylarında tipik olarak artmaktadır. VDR gen polimorfizmi ile ilgili çalışmalar, D vitamin ve diğer enfeksiyöz hastalıklar arası ilişkiyi desteklemektedir. Janssen ve ark. RSV bronşiyolitine genetik yatkınlık ile VDR ve doğal immün fonksiyonlarla ilgili genlerde bazı tek nukleotid polimorfizmleri (SNPs) arasında önemli ilişkiyi göstermiştir (170). Roth ve ark. hastaneye yatan Kanadalı çocuklarda D vitamin konsantrasyonları ve akut solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) arası ilişkiyi araştırmış, D vitamin durumunun akut ASYE için hastaneye yatma riskiyle ilişkili olmadığını saptamışlardır (164). Ancak Roth ve ark. bu çalışma popülasyonunda TaqI ve FokI restriksiyon endonükleazları kullanarak iki SNPs göstermişlerdir. VDR'nin ff genotipine sahip çocuklarda akut ASYE özellikle RSV bronşiyoliti gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. VDR'nin ff genotipi daha az aktif VDR kodlamakta ve immün hücrelerin antimikrobiyal aktivitesi ve immünmodulator etkisi için vitamin D kullanımı azalmaktadır. Bronşiyolitinin önemli bir sorun oluşturduğu dünyada, vitamin D desteği gibi basit bir tedaviyle hastalığın insidansında azalma sağlanabileceği ileri sürülmüştür (171).

3.7.5. D Vitamini ve Beyin İşlevleri

İnsanlarda D vitamini eksikliğinin erken beyin gelişimi üzerine olan etkisi konusunda yeterli çalışma yoktur. Bununla birlikte, in vitro olarak D vitamininin beyin hücreleri üzerine nöroprotektif olduğu gösterilmiştir. D vitamininin bu etkisinin, nöronal Ca regülasyonu, immün modülasyon, antioksidatif mekanizma, sinir iletiminin ve detoksifikasyon mekanizmalarının arttırılmasına bağlanmaktadır (97). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği olanlarda MMSE skorlama sistemine göre kognitif fonksiyonlarda bozukluk saptanmıştır. Yine depresyon, depresyonun ciddiyeti ve D vitamini eksikliği ve hiperparatiroidizm arasında güçlü ilişkinin olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Maternal D vitamini eksikliğinin çocuklarda şizofreni riskini arttırdığı bulunmuştur. Hayatın ilk yıllarında düzenli ve aralıklı olarak 2000 U/gün veya üzerinde D vitamini uygulanan erkeklerde şizofreni riskinin azaldığı bir çalışmada saptanmıştır. D vitamini eksikliği ile yaşlılarda Alzheimer hastalığı çocuklarda otizm arasında ilişki olduğu klinik çalışmalarda bildirilmiştir (172,173). Sonuç olarak; günümüzde D vitamini ile beyin arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bu konuda fikir veriyor olsalar bile sebep sonuç ilişkisini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.7.6. D Vitamini ve Kanser

Ekvator'dan uzaklaştıkça, kanser riskinde ve insidansında artış gözlemlenmiştir (174). Ayrıca yaz aylarında tanı alan kanserlerin, sağ kalımlarının daha da iyi olduğu gösterilmiştir (175). Kanseri gelişme riskinin artmasının ve daha yüksek enlemlerde daha kötü prognoza sahip olmasının en olası açıklaması vitamin D eksikliğidir (176, 177). Kolon, prostat ve meme kanseri insidansının UV ışınlarının bol olduğu bölgelerde daha düşük olduğu gösterildi. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu klinik çalışmalar olup, güneş ışınlarından yeterince faydalanamayan dolayısıyla D vitamini düzeyi düşük olan ülkelerde yapılmıştır. 1095 erkek olguyu içeren bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin 25 nmol/L nin üzerinde bulunmasının total kanser insidansını %17 oranında azalttığı bildirilmiştir (97).

1,25(OH)2D'nin kansere karşı koruyucu etkisini, hem anti-proliferatif etkiyle hem de hücrelerin differansiyasyonunu düzenleyerek gösterdiği düşünülmektedir.

Vitamin D aynı zamanda tümörün yayılımını kolaylaştıran telomeraz ekspresyonunu, apoptozisi ve anjiyogenezi inhibe etmektedir (178, 179). Ayrıca D vitamini, DNA'yı tamir eden genlerle, genomun bütünlüğünü sağlayan genlerin ekspresyonunu uyarmaktadır (180). Kolon, meme, over ve prostat kanserleri D vitamininin eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. Vitamin D alımının artmasıyla hem meme hem de kolon kanseri riskinde % 50, prostat kanseri riskinde % 49 ve over kanseri riskinde ise % 36 azalma tespit edilmiştir (181).

Sonuç olarak; vitamin D ve kanser sıklığını inceleyen araştırmaların çoğunluğu serum D vitamini düzeyi ile kanser insidansı arasında zayıf bir korelasyonun olduğuna işaret etmektedir. Çalışmalar daha çok D vitamini eksikliği olan bölgelerde serum D vitamini düzeyi ile kanser sıklığı arasında negatif bir ilişkinin olabileceğine işaret etmekle birlikte, serum D vitamini düzeyinin normal olduğu bölgelerde D vitamininin kanser insidansı üzerine olan faydası belirsizdir. Sonuç olarak; total kanser mortalitesi ile bazal serum 25(OH)D konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar çoğunlukla epidemiyolojik veya eksperimental çalışmalara dayandırılmakta olup, büyük seriler tarafından prospektif çalışmalarla desteklenen sonuçlar değildir (157, 99, 142).

3.7.7. Kalp ve Damar Hastalıkları

Vitamin D eksikliği, insülin rezistansı, hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon, enflamasyon ve sol ventriküler hipertrofi gibi kardiyak risklerle ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda vitamin D eksikliği konjestif kalp yetersizliğinin insidansında ve kalp yetersizliği mortalitesindeki artışla ilişki bulunmuştur (182). Vitamin D eksikliği sonucu oluşan primer veya sekonder hiperparatiroidizm (PTH), insülin rezistansı, enflamasyon, artmış karotid intima-media kalınlığı ve kardiyak olaylarla ilişkili bulunmuştur (183). Kardiyovasküler sisteme ait endotelial hücreler, kardiomyositler, vasküler düz kas hücrelerinde DVR bulunur ve aktif D vitamini ile etkileşime girerler. Yapılan bir ön çalışmada aktif D vitamini ile inkübe edilen kardiomyositlerde; hücresel proliferasyonun inhibe olduğu, kardiomyosit formasyonunun arttığı, anti-apoptotik etkinin olduğu ve hücre döngüsünde görev alan genlerin ekspresyonunda azalma olduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliği durumunda Th 1 hücreleri üzerinden interferon gamma salınımına bağlı olarak aktif makrofajlar üzerinden enflamatuvar sitokinlerin (IL-1 Beta, IL-6, TNF- α) düzeylerinde artma olduğu, bu durumun LDL

oksidasyonunu arttırdığı, aterom plağında destabilizasyon ve yırtılma sonucunda tromboz riskinin yükseldiği ileri sürülmektedir (97). Yaşları 12-19 arasındaki 3577 adolesan üzerinde son yıllarda yapılan bir NHANES çalışmasında; düşük D vitamini düzeyinin hipertansiyon, yüksek kan şekeri ve metabolik sendrom ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yaş, cins, ırk ve sosyo-ekonomik durum ve fiziksel aktivite ayırt edildikten sonra serum 25(OH)D düzeyi 15 ng/ml'in altında olan vakaların 26 ng/ml'in üzerinde olanlara göre hipertansiyon, metabolik sendrom ve kan şekeri yüksekliği oranının 2-4 misli yüksek olduğu bildirilmiştir (184).

Nefronlarda bulunan ve renin salgılayan juksta-glomerüler hücreler aktif D vitaminine duyarlıdır (Şekil 12). DVR null farelerde Ca düzeyleri diyetle normale getirilmiş olanlar dahil olmak üzere renin düzeylerinde artma gösterilmiştir. Bu durum plazma anjiyotensin II düzeylerinin artmasına neden olmakta ve sonuçta sistemik hipertansiyon ile sonuçlanmaktadır. DVR delesyonunun indüklediği bu hipertansif etki ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ile bloke edilmektedir. Yine 1- α hidroksilaz eksikliği olan farelerde renin düzeylerinde artma saptanmıştır (6, 185). D vitamini, antikoagülanları artırıp, prokoagülanları ise azaltmaktadır. DVR null farelerde trombosit agregasyonunun ve tromboz riskinin arttığı gösterilmiştir. Dissemine intravasküler koagülasyon oluşturulan farelerde aktif D vitamininin trombozu azalttığı gösterilmiştir (6). Birçok klinik çalışmada D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Geniş bir seride yedi yıl süre ile günde 1 gr Ca ile 400 U D vitamini kullananlarda kardiyovasküler hastalık riskinde artma saptanmamıştır (6,184,186). Özet olarak gerek invitro hücresel çalışmaları, DVR null sıçan çalışmaları ve gerekse klinik çalışmalar dikkate alındığında D vitamini eksikliğin kardiyovasküler hastalıkları predispose ettiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, D vitamin fazlalığı da ektopik yumuşak doku kalsifikasyonuna yol açacağından dikkatli olunmalıdır (97).

3.7.8. D Vitamini ve Multipl Skleroz(MS)

Multipl sklerozlu hastalarda D vitamini desteği proenflamatuar sitokinleri azaltırken antienflamatuar sitokin salınımını arttırmaktadır. Altı ay süre ile günde 1000 U D vitamini desteği yapılan multipl sklerozlu olgularda serum 25(OH)D ile anti-enflamatuar sitokinler (TGFbeta- 1, IL-13) düzeylerinde artma saptanmıştır. Multipl

skleroz prevalansının düşük olduğu güneş gören coğrafyada yaşayanlarda yapılan çalışmalarda multipl sklerozdan korunmak için gerekli optimal serum D vitamini düzeyinin 100 nmol/L (40 ng/ml)'nin üzerinde olması gerektiği bildirilmektedir. Bu serum düzeyine ulaşılabilmesi için güneş ışığından yoksun bir kişinin günde 100 mikrogram D vitamini desteği alması gerekmektedir (142, 6, 187, 188).

3.7.9. D Vitamini ve Obesite

Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve DVR bulundurlar. Dolayısıyla yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. Kemik iliğinden elde edilen DVR null mezankimal hücrelerde adipogenezise ait belirteçlerde artış saptanmıştır. Aktif D vitamini, tercihen mezenkimal hücrelerden osteoblastik hücrelere doğru diferansiyasyonu arttırırken, adipogeneziste inhibisyona neden olmaktadır. Adipogenezis üzerine aktif D vitamini–DVR etkisi, bazı mediyatörler aracılığı ile yönlendirilmekle birlikte, in vivo olarak D vitamini eksikliğinin vücut kompozisyonu üzerine olan etkisinin sonuçları yeni çalışmaları beklemektedir (6).

Alemzadeh ve arkadaşları tarafından obes çocuk ve adolesanlarda D vitamini eksikliği ile adiposite, insülin duyarlılığı, etnisite ve mevsimler arasındaki ilişki araştırılmıştır. D vitamini yetersizliği veya eksikliği olan vakalarda vücut kitle indeksi, olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Yine, bu çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin insülin duyarlılığı ile pozitif, glukozile hemoglobin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar; D vitamini eksikliği olan obes çocuk ve adolesanların vücut yağ dokusundan bağımsız olarak glukoz metabolizmasında bozukluk için D vitamini eksikliğinin bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadırlar. (189). Obesitede artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından D vitamini eksikliği gelişebilir. Diğer yandan, düşük D vitamini düzeyinin de aktivitenin azalmasından dolayı indirek olarak obesiteye yol açabileceği bildirilmiştir. Eşit olarak güneş ışığı ile karşılaşmaya bırakılan obes bireyler, obes olmayan bireylerin yarısı kadar D vitamini üretebilmektedir. Sonuç olarak; diyet veya besinlerle alınan vitamin D, öncelikle, yağ dokusu hücreleri tarafından hemen alınır ve kış aylarında üretimi azaldığında veya oral alımı yetersiz kaldığında dolaşıma salınarak metabolize olur. Bununla birlikte, yağ dokusunun miktarı ile serum vitamin D düzeyleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttur. Obeslerde serum 25OHD düzeyinin normal ağırlıklı olanlara

göre daha düşük olduğu ve geniş yağ dokusunun vitamin D sekestrasyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu ve böylece obezlerde serum 25OHD düzeyin daha düşük olduğu bildirilmiştir (97). Diğer yandan düşük vitamin D düzeyinin kaslarda oluşturacağı hipotonisite ve bunun yaratacağı hipoaktif yaşam da obesiteye katkıda bulunan bir faktör olabilir (104).

3.7.10. D Vitamini ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM)

Glukoz intoleransı ve tip 2 DM gelişme sürecinde; pankreatik beta hücre fonksiyonunda bozulma, insülin duyarlılığında azalma dolayısıyla insülin direnci ve sistemik enflamasyon sıklıkla bulunur. D vitamininin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine olan etkisi doğrudan veya dolaylı olarak gerçekleşebilmektedir. Doğrudan etkiye en önemli kanıtlardan birisi; beta hücrelerinde DVR geni ve 1- α hidroksilaz geni eksprese olmasıdır. D vitamininin glukoz uyarısına cevap olarak insülin salgısını arttırdığı ancak bazal insülinemiye etkilemediği bildirilmiştir. DVR knock-out farelerde insülin sekresyon cevabında bozulma olduğu gösterilmiştir. İnsan insülin promotor geninde DVR'nin bulunması, aktif D vitamini etkisi ile insan insülin geninin transkripsiyonel aktivite kazanması, D vitamini eksikliği durumunda glukozun indüklediği insülin salınımının in vivo ve in vitro olarak inhibe olması ve D vitamini desteğinin insülin sekresyonunda düzelme sağlaması D vitamininin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine olan doğrudan etkileri arasında sayılmaktadır (97). Yapılan çalışmalar incelendiğinde; D vitamini eksikliği olan olgularda glukoz yüklemesine insülin cevabının bozulduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, glukoz intoleransı olan veya tip 2 DM'li olgulara D vitamini uygulamasının sonuçları çelişkilidir. Bazılarında insülin salınımında iyileşme saptanmış iken, bazılarında etkisiz ve bazılarında ise sonuçlarda bozulma bildirilmektedir (190). D vitamininin insülin sekresyonu üzerine olan dolaylı etkilerini; Ca'nın normalizasyonu ve takiben beta hücre'sinde Ca akışının sağlanması ile gerçekleştirmektedir. D vitamini düzeyi normal olan sıçanlarda Ca desteği ile glukoz intoleransı ve insülin sekresyonunda iyileşme sağlanmaktadır. Yine non-diyabetik insanlarda hipokalseminin kendi başına insülin salgısında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Diyabetli hastalarda ise oral Ca yüklemesi ise glukozla bağımlı insülin salınımını attırmaktadır. D vitamini direnci olan olgularda ancak hipokalsemi varsa anormal insülin salınımı olduğu bir çalışmada

bildirilmiştir (191, 6, 192).

Framingham Offspring çalışmasında, 25(OH)D düzeyi en düşük çeyrekte olan hastalarla karşılaştırıldığında, 25(OH)D düzeyi en yüksek çeyrekte olan hastalarda, tip 2 DM insidansında % 40 azalma tespit edilmiştir. Ayrıca en yüksek seviyede vitamin D değerleri olan hastaların açlık glukoz seviyeleri anlamlı derecede düşük saptanırken, daha az oranda insülin rezistansı saptanmıştır (193).Büyüme çağındaki obez Afriko-Amerikan gençler üzerinde yapılan bir çalışmada, 25(OH)D düzeyi 15 ng/mL'nin altında olanlarda, oral glukoz testinde insülin seviyesinin artarak insülin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (194). Yapılan prospektif çalışmalarda, vitamin D tedavisi ile tip 2 DM insidansının azaldığı gösterilmiştir. Örneğin, Nurse's Health çalışmasında, günlük en az 800 IU vitamin D alanların, günlük 200 IU alanlara oranla tip 2 DM insidansının % 33 azaldığı saptanmıştır (195). Finlandiya'da erkekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 25(OH)D düzeyi en yüksek çeyrekte bulunan kişilerde, tip 2 DM insidansında anlamlı derecede azalma tespit edilmiş. Bu ilişkinin, multivaryant analizlerle obezite için düzenlemeler yapıldıktan sonra da devam ettiği saptanmıştır (196).

Bugün için tip 2 DM'li olguların sistemik enflamasyon ile birlikte olduğu iyi bilinmektedir ve enflamasyonun da insülin direnci ile primer ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu süreç sırasında artan proenflamatuar sitokinler beta hücre apoptozunu tetikleyerek beta hücre disfonksiyonunda önemli rol almaktadır. D vitamini, insülin duyarlılığını iyileştirerek veya sitokinlerin etkisini ve oluşumunu doğrudan düzenleyerek beta hücre yaşamı üzerinden etki yapmaktadır (97).

D vitamini ve Ca desteğinin diyabetin önlenmesine ilişkin girişimsel çalışmalardan çıkarılan sonuçlar değerlendirildiğinde; sağlıklı insanlarda tek başına D vitamini desteğinin tip 2 DM'yi önlediğine dair güçlü bir kanıt olmadığı yönündedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar D vitamini (400-1000 U/gün) ile birlikte Ca desteğinin (600-1200 mg/gün) birlikte sağlanmasının özellikle tip 2 DM ve glukoz intoleransı için riskli gruplarda tip 2 DM için önleyici rolü olabileceğini göstermektedir (197).

3.7.11. D Vitamini ve Tip 1 Diyabetes Mellitus

Epidemiyolojik çalışmalarda özellikle kuzey enlemlerde yaşayanlarda Tip 1 DM'un daha sık görülmesi ve Tip 1 DM'ın mevsimsel özellik göstermesi, bu hastalığın patofizyolojisinde Vitamin D'nin olası rolünü düşündürmüştür (4). Yapılan bir çalışmada, tüm dünyada 51 ülkede 1990-1994 yılları arasında 14 yaş altında Tip 1 DM insidansı araştırılmış ve UV-B ışını alan bölgelerde insidansın oldukça düşük olduğu görülmüştür, ayrıca UV-B ışınının ciltte 7 dehidrokolesterolü D Vitaminine dönüştürdüğü ve otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir (5). Tip 1 DM patogeneğinde genetik yatkınlık da önemlidir. 1- α -hidroksilaz ve VDR gen polimorfizmleri Tip 1 DM gelişiminde rol oynayabilir. D vitamini reseptörünün immün sistemde özellikle antijen sunan hücrelerde (makrofaj, dendritikhücre) ve aktive T lenfositlerde gösterilmiş olması D vitamininin immünmodülatuar etkisini ortaya koymuştur (197). Bu hücrelerde 25(OH) vitamin D'yi aktif forma çevirecek 1- α -hidroksilaz enziminin varlığı gösterilmiştir. Bu hücrelerde bulunan 1- α -hidroksilaz, böbrekte sentez edilenle aynı yapıya sahip olmakla beraber, enzimin regülasyonu böbrektekinden farklı olarak immün sinyallerle sağlanmaktadır (198). Dendritik hücreler özellikle CD4+ T lenfositlere antijen sunumunda önemli hücrelerdir. Yapılan birçok çalışmada 1,25(OH) Vitamin D'nin dendritik hücrelerin matürasyonunu inhibe ederek ve matür hücrelerin apoptozunu artırarak bu hücrelerin sayısını azalttığı gösterilmiştir. Bu şekilde 1,25(OH) vitamin D antijen sunumunu azaltmaktadır (199). T lenfositlerde de VDR mevcuttur ve T lenfositlerin aktivasyonu ile bu reseptörler de artmaktadır. Ancak 1,25(OH) Vitamin D'nin T lenfositler üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Th1 sitokinlerini azaltmakla beraber Th2 sitokinleri üzerine etkisi bilinmemektedir (200). Sonuç olarak; Vitamin D tolerojenik dendritik lenfositlerin sayısını arttırmaktadır, eksikliğinde ise bu hücrelerin sayısı azalmakta ve T lenfositlerin pankreas adacık hücrelerini hasarlamaları daha hızlı ve ağır olmaktadır (4). Bir D vitamini analogu olan Ro-262198 erişkin NOD farelerde tip 1 DM'nin kontrolünde etkili olduğu ve hastalığın kliniğinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Bu etkiler; IL-12 süpresyonu, pankreasın Th- 1 hücreleri ile infiltrasyonun inhibisyonu, pankreatik lenf nodlarında Treg hücrelerinin artması immünolojik sürecin baskılanmasına ve böylece NOD farelerde tip 1 DM'nin klinik olarak başlamasının gecikmesine bağlı olarak gerçekleşmektedir (6). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda

kuzey de yaşıyanlarda güneyde yaşıyanlara göre D vitamini eksikliğine paralel olarak tip 1 DM insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (144, 145).Hyppönen arkadaşları 10.366 bebeği yaklaşık 30 yıl sonra tip 1 DM bakımından değerlendiren çalışmalarında; 9124 (%88) bebekte düzenli olarak bir yaşına kadar D vitamini verildiği, bu vakaların 8582'sinin (%94) önerilen oranda (>2000 U/gün) D vitamini aldığı ve bu bebeklerin ileride tip 1 DM gelişmesinin %80 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Bu durum D vitamininin tip 1 DM gelişiminde rolü olduğuna işaret etmektedir (191). VDR gen polimorfizmi ve Tip 1 DM ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı popülasyonlarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hindistan, Almanya, Japonya ve Tayvan'dan bildirilen çalışmaların meta analizinde VDR gen polimorfizmi ile DM arasında ilişki saptanırken (10, 11). Finlandiya, Portekiz ve İngiltere'deki çalışmalarda ilişki bulunamamıştır (12,13). Ülkemizde yapılan 90 Tip 1 DM hastasının VDR polimorfizmi açısından incelendiği çalışmada kontrol grubu ile hasta popülasyonu arasında polimorfizm açısından fark gösterilememiştir (14). İnsan VDR geni kromozom 12q12-q14 de yer almıştır, ve 4 yaygın polimorfizmi tanımlanmıştır (8,201, 10, 202,203, 204). İsimler; FokI (rs10735810), TaqI (rs731236), BsmI (rs1544410) ve ApaI(rs7975232) dir.

Bu 4 polimorfizmin T1DM ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır fakat sonuçlar tatmin edici değildir.

Bununla birlikte, D vitamini ve insülin salınım kinetiğini değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. GENETİK, KROMOZOM VE DNA

Bir bireyin morfolojik ve anatomik özelliklerini nasıl kazandığını, neden kendi türüne ait bireylere diğerlerinden daha çok benzediğini, bu özelliklerini gelecek kuşaklara nasıl aktardığını, bu özelliklerin aktarılışındaki kuralları, doğadaki biyolojik çeşitlenmenin ve dolayısıyla bugün mevcut olan yaklaşık üç milyon türün nasıl meydana geldiğini inceleyen bilim dalı Genetik'tir (205).

İnsan Genom Projesi, 1990 yılında insan DNA'sının baz diziliminin aydınlatılması amacıyla başlatılmış, 24 kromozomun fiziksel haritası çıkarılmış ve böylelikle insanlar arasındaki genetik çeşitlilikleri analiz edebilmek kolaylaşmıştır.

Deoksiribonükleik asit (DNA) polimerik bir nükleik asit makro molekülüdür (polinükleotid). Baz, fosfat ve şekerden oluşan bileşimler nüleotid adını alır. DNA makro moleküllerin temel taşları şeker(deoksiriboz), 4 çeşit baz (A(Adenin), T(Timin), G(Guanin), C(Sitozin)) ve fosfattır. Nükleotidler 5' ve 3' fosfodiester bağları ile birleşerek polinükleotidler oluştururlar. Canlı DNA sınıfının tümüne genom denir (206).

DNA; bilginin uzun süreli saklar, genetik bilginin ana hücreden yavru hücreye aktarmasını ve proteindeki aminoasit dizilişini belirler Kimyasal olarak DNA, nükleotit olarak adlandırılan basit birimlerden oluşan iki uzun polimerden oluşmaktadır. Bu polimerlerin omurgaları, ester bağları ile birbirine bağlanmış şeker ve fosfat gruplarından meydana gelir. Bu iki iplik birbirlerine ters yönde uzanırlar ve her bir şeker grubuna baz olarak adlandırılan dört tip molekülden biri bağlıdır (207).

DNA'nın %80'lik bir kısmı protein kodlamaz. Her bir genin kromozom üzerinde yerleştiği, 'lokus' adı verilen spesifik bir yer mevcuttur (206).

DNA'nın omurgası boyunca bu bazların oluşturduğu dizi, genetik bilgiyi kodlar ve protein sentezi sırasında bu bilgi, genetik kod aracılığıyla okununca proteinlerin amino asit dizisi belirlenir. Bu süreç sırasında DNA'daki bilgi, DNA'ya benzer yapıya sahip başka bir nükleik asit olan RNA'ya kopyalanır. Bu işleme transkripsiyonadı verilmektedir (206).

Hücrelerde DNA, kromozom olarak adlandırılan yapıların içinde yer almaktadır. Hücre bölünmesinden evvel kromozomlar eşlenir, bu sırada DNA ikileşmesi gerçekleşir. Kromozomlarda bulunan kromatin proteinleri (histonlar gibi) DNA'yı

sıkıştırıp organize ederler. Bu sıkışık yapılar DNA ile diğer proteinler arasındaki etkileşimleri düzenleyerek DNA'nın hangi kısımlarının okunacağını kontrol eder(206).

Kromozom(Yunanca, chromos(renk),soma(vücut)); DNA'nın "histon" proteinleri etrafına sarılmasıyla, yoğunlaşarak oluşturduğu, canlılarda kalıtımı sağlayan genetik birimdir. Kromozomlar hücre çekirdeği içinde bulunurlar ve ipliksi yapıdadırlar. Kromozomlar, molekül yapıları çok iyi bilinen DNA (deoksiribo nükleik asit) zinciri ile histon denilen protein zincirinden oluşur. DNA zincirleri de özgül proteinler ile sentezlenmekle görevli gen adı verilen birimlerden oluşmaktadır. Genlerde yan yana duran her üç baz (A-G-T-C) DNA, protein sentezlerken bir aminoasiti kodlamaktadır (üçlü kodon). DNA üzerinde her biri bir proteinin yapısını kodlayan bölgelere gen adı verilir. DNA'nın %5-10'u genlerden oluşur ve insanlarda 21.000 gen olduğu düşünülmektedir. Gen dışı DNA bölgelerinin ise genlerin aktivitesini kontrol ettiği düşünülmektedir. Aynı şekilde genlerde birbirlerinin çalışma hızını kontrol edebilmektedir(206). Protein ve enzimler üretilirken, DNA üzerindeki genlerin harf dizilimi örnek alınarak bu genlere karşılık gelen RNA kopya dizilimleri çıkarılır. Kopyalanan bu RNA'lar (mRNA-haberci RNA) yapılırken, genin harf dizilimi baştan sonra tümüyle okunmaz. Bir kısım dizilim okunup kopyası çıkarıldıktan sonra, uzun bir bölüm okunmadan atlanıp başka bir bölüme geçilir ve oradan devam edilir. DNA'nın okunmadan atlanan bu bölümüne intron adı verilirken intronlar, mRNA ve protein kodlamasına katılmazlar. Genlerin kodlamaya katılmayan bu bölümü, toplam insan genomunun yaklaşık %97'lik bir kısmını oluşturur. Kodlanan kısımlara ise ekzon adı verilmektedir(206).

Hücrede bölünme zamanının dışındaki dönemlerde DNA uzun ve ipliksi şekilde bulunur. Bu şekle "kromatin ağ" denir. Bölünme esnasında kromatin ağ kısalır ve kalınlaşır ve kromozomu oluşturur. Kromozomun yapısında DNA ve protein vardır. Kromozomların şekli, büyüklüğü ve sayısı her tür için farklı ve sabittir. Aynı kromozom sayısına sahip olma iki canlının birbirine benzemesini gerektirmemektedir. Canlıların benzerliği farklılık ve gelişmişlik kromozom sayısına değil DNA'daki bazı dizilişlere bağlıdır. İnsanda 46 adet kromozom bulunur (207). Bir türün bütün bireylerinde kromozom sayısı sabittir. Örneğin insanlarda bu sayı 23, şempanzede 24, amipte 125'tir. Eşeyli üreme gösteren canlılarda gametlerin ihtiva ettiği kromozomlara genom adı verilir. Genomların sayısı 'n' ile gösterilir yani haploittir. Somatik hücreler

gametlerin 2 misli kromozom ihtiva ettiklerinden onların kromozom sayısı da $2n$ 'dir yani diploittir. Canlılarda diploit kromozom sayısının değiştiği saptanmıştır(205).

DNA'nın bir ipliğine tamamlayıcı olan bir RNA molekülü sentezlenir. Sentezlenmiş olan bu RNA molekülü ise üzerinde özel genetik kodlar buluna aminoasitlerin protein zincirine bağlanmasını sağlar. Böylelikle gen ifade olarak da adlandırılabilir "genetik şifremiz" ortaya çıkmış olur(205).

Allel, bir genin değişik biçimlerine genetikte verilen isimdir. Genelde gen ve allel birbirine karıştırılmaktadır. Her ikisi de, belirli bir özelliğin kalıtsal faktörünü ifade ederken, allel sözcüğü, özellikle bir kromozomun bir lokusundaki iki ya da daha fazla seçenekli gen çeşidini anlatmak için kullanılmaktadır. Kromozomlarda bulunan genler, "allel" denilen genlerden oluşmuş çiftler halinde bulunurlar ve her homolog kromozomda her karakter için genin işgal ettiği lokus adı verilen belli bir yer bulunmaktadır. Homolog (eş) kromozomların aynı lokuslarında yer alan, iki veya bazen daha çok sayıda alternatif karakterin genleri allel genler olarak isimlendirilirler. Genlerde aynı karakteristik özelliği kodlayan fakat farklı kodlar taşıdığı için farklı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genlerden her biri alleldir. Örneğin göz rengini belirleyen genin ela rengi ortaya çıkaran versiyonu ile kahverengi rengi ortaya çıkaran versiyonundan her biri aleldir. A kan grubu aleli ve B kan grubu alelini taşıyan bir birey "AB" kan grubuna sahip olur (207).

Allel frekansı ise bir alelin toplum sıklığıdır. Allellerin sıklığını hesaplamak her insanda her genin iki aleli olduğu göz önüne alınarak hesaplama yapılır. Homozigot mutant (MUT) bir bireyde bir değişiklik her iki alelde de vardır. Heterozigot (HET) bir bireyde iki alelin yapısı birbirinden farklıdır, yani biri normale diğeri polimorfik gözlenebilir. Eğer bir toplumda 10 kişi homozigot olarak sık görülen ve normal aleli taşıyorsa (Wild Type), 5 kişi heterozigot ise (HET) ve 2 kişide homozigot olarak polimorfizimli aleli taşıyorsa (MUT) 17 kişilik toplumumuzda 34 alel vardır. Polimorfizimli alel sayısı $(5 \text{ heterozigot birey} \times 1) + (2 \text{ homoozigot birey} \times 2) = 5 + 4 = 9$ 'dur. Yani alel frekansımız $9/34$ 'dür.

4.1. Mutasyon ve Polimorfizm

4.1.1. Mutasyon, Tanımı ve Çeşitleri

Bir canlının sahip olduğu DNA zincirinde çeşitli sebeplerle (X ışını, radyasyon, ultraviyole ışın, bazı ilaç ve kimyasallar, ani sıcaklık değişimleri vb.) yapısal bozulmalar meydana gelebilir. Bu durumda DNA'nın sentezlediği protein veya enzim bozulur. Böylece canlının, proteinden dolayı yapısı, enzimlerinden dolayı metabolizması değişebilir. Bunlar dış görüntüye yani fenotipe etki etmiyorsa 'polimorfizm', fenotipte değişikliğe sebep oluyorsa 'mutasyon' adını alırlar (205).

Mutasyon terimi genellikle;

- 1.Kromozom yapısı değişimleri
- 2.Kromozom sayısı değişimleri
- 3.Genlerin yapısındaki fiziksel ve kimyasal değişimleri ifade etmek için kullanılmaktadır(205).

2. Kromozom Yapısının ve Sayısının Değişmesi

Kromozom yapısı değişimleri kendiliğinden meydana geldiği gibi, X ışınları, ultraviyole ışınlar, gamma ışınları veya çeşitli kimyasal maddeler kullanmak suretiyle yapay olarak da meydana getirilebilir. Krossing-over, homolog kromatidler arasındaki parça değişimine verilen isimdir. Mayoz bölünmenin ilk evrelerinde (interfaz veya erken profaz) krossing-over ile kromozomlardan kopan parçalar yer değiştirip tekrar kromozomlara bağlanabilirler. Bu durum gende rekombinasyona neden olurken, kromozomda yapı değişikliğine neden olmamaktadır. Bazen kromatitler, Krossing-over olmadan da parça değişimine, kaybına veya kazanılmasına neden olabilir. Bu değişimler delesyon, duplikasyon, inversiyon, translokasyon şeklinde gözlenebilir. Bunlara yapısal kromozomal değişiklikler adı verilmektedir (205).

Delesyon: Kromozomun bir parçasının koparak yitilmesidir.

a) Duplikasyon: Bir kromozom krossing-over sırasında belirli genleri vermeyip sadece alırsa o gen bakımından diploit olur.

b) İnsersiyon: Kromozomdan kopan parçanın 180 derece ters dönerek tekrar

aynı yere bağlanmasıdır.

c)Translokasyon: Bu tip değişme homolog olmayan kromozomlar arasında parça değişimiyle gerçekleşir. Yeni gen kombinasyonlarına ve hücrede DNA miktarının değişimine yol açarlar(208). Kromozomlar mitoz ve mayoz bölünme esnasında bazen düzenli olarak ayrılmazlar. Böylece kromozom sayısı farklı hücreler meydana gelir ve kalıtsal açıdan birtakım sorunlar oluşur. Bunlara sayısal kromozomal değişiklikler adı verilir(205).

4.2. Gen (Nokta) Mutasyonları

DNA'nın iki zincirinde birden meydana gelen mutasyonlar DNA için rejenerasyonu oldukça zor olan bozulmalardır. Bu değişiklikler iki zincirden birinde oluştuğlarında düzeltilemez ise rejenerasyona hizmet edecek bilgi her iki zincirde birden kaybolmuş olur. Bu rejenere edilemeyen yani aslına çevrilemeyen değişmiş bölüm kendi başına yeni şekliyle kalır. Eğer hücrenin ölümüne neden olacak bir zarara yol açmamış ise hücreden hücreye nesiller boyu yeni bir karakter gibi iletilir. Bu duruma nokta mutasyonu adı verilmektedir. Yani genin kromozom üzerindeki yerini değiştirmeksizin onun baz moleküllerinde meydana gelebilen değişimler nokta mutasyonu olarak adlandırılırlar(205).

Mutasyonlar, bir DNA zincirindeki bazın (A, T, G, C) başka bir bazla yer değiştirmesi sonucunda ortaya çıkabileceği gibi, zincire bir ya da daha çok bazın eklenmesi veya zincirdeki bazların eksilmesi, dizinin inversiyona uğraması ya da yer değiştirmesi sonucunda da ortaya çıkabilir (208).

Nokta mutasyon ile değişen baz, oluşan üründe bir değişikliğe neden olmuyorsa sessiz mutasyon”silent mutasyon” olarak adlandırılır. Değişen baz, farklı bir aminoasitin kodlanmasına yol açıyorsa yanlış anlamlı mutasyon”missense mutasyon”, erken stop kodon (TAA, TAG, TGA) oluşumuna neden oluyor ise anlamsız mutasyon”nonsense mutasyon”dur (205).

Delesyon yada insersiyon tipi mutasyonlarda eklenen yada kopan baz dizisi 3’ün katları büyüklüğünde ise “non frame-shift mutasyon”, değilse “frame-shift mutasyon”dur (çerçeve kayması mutasyonu) ve yeni “reading frame”ler (okuma çerçeveleri) oluşabilir. Çerçeve kayması türündeki mutasyonlar, aminoasit dizilimini

tamamen değiştirerek protein oluşumunu bozmaktadır (209).

4.3. Polimorfizm ve Tanımı

Tek gen defektleri; mitokondrial genomdaki veya otozomal ya da cinsiyet kromozomları üzerindeki genlerin, bir ya da iki alelinde oluşan mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Polimorfizm olarak adlandırdığımız değişiklikler sıklıkla araştırıldığı popölasyonda (örneğin; insanlar) %1’den daha fazla görölür. Ancak toplumda %1’den fazla görölün mutasyonlar ve %1’den çok daha az sıklıkta gözlenen polimorfizmler olabilir. Mutasyonlar sıklıkla polimorfizmlere göre çok daha nadirdir. Farklı popölasyonlarda polimorfizm sıklığı değişken olabilmektedir. Polimorfizmler bazı kişisel farklılıklardan, kişinin hastalığa yakalanma riski gibi eğilim farklılıklarından, hastalığa verdiği yanıtlardan, ilaçlara karşı gözlenen yan etkilerin farklı olmasından sorumludur (206). Aslında polimorfizmler sıklıkla hastalığa neden olmayan değişiklikler olarak değerlendirilmelidir. Mutasyonlar ise hemen her zaman bir hastalığa neden olurlar. Polimorfizmler ise bir hastalığa yada bulguya neden olabilmek için sıklıkla diğer polimorfizm yada bazı dış çevresel koşullara bağımlıdır. Bazen hastalığa yol açmaz ama hastalığın bulgularını hafifletir veya arttırır. Özetle mutasyon ve polimorfizm arasındaki sınır çok keskin değildir (206).

İnsanlarda yapısal gen lokuslarının en az %30’unun polimorfik olduğu ve tüm lokusların yaklaşık %20’sinde alellerin yapısal olarak farklı polipeptitler için heterozigot olabildiği gösterilmiştir. Farklı etnik gruplardan bireyler mukayese edildiği zaman, proteinlerin büyük bir kısmının tespit edilebilen polimorfizmi gösterdiği saptanmıştır. Bilinen polimorfik protein sistemleri ABO kan grupları ve polimorfik elektroforetik farklılıklar gösteren çoğu plazma proteinlerini (α 1-antitripsin, haptoglobulin, transferrin, seröloplazmin, apolipoproteinler, immünglobulinler) kapsar. Kendi enzimlerini yapan ve özğün gen ürünlerine sahip insan popölasyonları arasında önemli derecede biyokimyasal bireysellik vardır. Birçok biyokimyasal yoldaki ürün etkileşim halindedir. Yani, sağlık durumu her ne olursa olsun, her bir birey genetik olarak kendine özğü kimyasal oluşuma sahiptir ve bu nedenle çevreye, beslenmeye ve farmakolojik etkilere kendine özğü cevap verecektir (210).

4.3.1. Genetik Polimorfizmlerin ve Mutasyonların Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemler

Genetik polimorfizmlerin ve mutasyonların belirlenmesinde;

- PCR-Jel Elektroforezi
- Dizi Analizi (Sanger Metodu)
- Yeni Jenerasyon Dizileme-Next Generation Sequencing
- Multipleks PCR
- Real Time PCR
- STR Analizi (Parental analiz, Kontaminasyon testi, Kimerim analizi,

Mikrosatellit analizi)

- Kantitatif Florasan PCR (QF-PCR)
- SSO/SSB
- Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)
- Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) ve Restriksiyon

Enzim Analizi

- Mini-Sequencing (SNAPSHOT)
- Amplification Refractory Mutation System (ARMS)
- Southern-blot, Dot-blot,
- Reverse hybridizasyon tekniği,
- SSCP (Single Stranded Conformational Polimorphism: tek iplikçik

yapısal çeşitlilik),

- Allel Spesifik Oligonükleotid (ASO) gibi laboratuvar yöntemleri

kullanılmaktadır.

4.3.2. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP: Single Nuclotide Polymorphism)

SNP en basit tanımla iki birey arasındaki belli bir DNA parçasındaki tek baz farklılıklarıdır ve bir popülasyondaki örnek bireyler arasında yüksek yer değiştirme (substitüsyon) oranı gösteren, bir nükleotid olarak da tanımlanabilir (211).

Brookes, tarafından yapılan farklı bir tanımlamaya göre SNP, bazı popülasyonlardaki normal bireylerde bulunan farklı sekans alternatifli (alleli) genomik DNA'lardaki tek baz değişimidir. Sıklıkla ortaya çıkan bu durum SNP'yi nadir nokta mutasyonlarından ayırır ve genetik markır olarak kullanımını daha uygun hale getirir (212).

SNP'ler transisyonlar (bir pürin bazın "A, G" diğer bir pürin bazıyla veya bir pirimidin bazın "C, T" diğer pirimidin bazıyla değişmesi) ve transversiyonlar (bir pürin bazının bir pirimidin bazına değişimi veya tersi) gibi baz değişimlerini içermektedir. Transversiyonun farklı biçimlerinin sayısı (varyantlarının sayısı) transisyonun sayısının iki katından fazla olduğu halde, transisyon sıklığı (1.5-2.5 faktörü) transversiyonun sıklığından daha yüksektir. G>A ve C>T transisyonları, insan genomundaki SNP'lerin %25'ini oluşturmaktadır (212).

İnsan genomu yaklaşık 2.91 milyar baz çiftine ve 21.000 gene sahiptir. Tüm insanların baz diziliminin %99.9'u birbirinin aynıdır. Gen dizilimindeki %0.01'lik farklılık, yani varyasyon insanlar arasındaki çeşitliliğin genetik kökenini açıklar. Bu değişiklikler; zararsız (fenotipteki değişiklikler), zararlı (diyabet, kanser, kalp hastalığı, kansızlık) ya da gizli olabilir (kodlanan ve düzenleyici bölgelerde bulunan değişiklikler). Her bir gendeki değişim belli koşullar altında görünür şekilde ortaya çıkabilmektedir. Örnek olarak, kişinin akciğer kanserine dayanıksız olması verilebilir. İki akraba olmayan birey arasındaki 1250 baz çifti'ndeki 1 farklılık toplam 2.3 milyon farklılık demektir. İnsan genomunda 10-30 milyon arasında SNP vardır (211).

4.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR: Polymerase Chain Reaction)

Bir popülasyonda mevcut olan genetik çeşitlilik olan polimorfizmler, bir restriksiyon enziminin kesim bölgesinin yok olmasına ya da restriksiyon enzimi yeni bir

kesim bölgesinin oluşmasına neden olduğunda kolaylıkla saptanabilirler. PCR, nükleik asitlerin canlı organizma dışında uygun koşullar altında çoğaltılmasına dayanmaktadır. PCR istenilen sayıda tekrarlanabilen döngülerden oluşmakta ve bir PCR döngüsü sırasıyla DNA'nın iki zincirinin yüksek sıcaklıkta birbirinden ayrılması (denatürasyon), sentetik oligonükleotidlerin (primer) hedef DNA'ya bağlanması (hibridizasyon) ve zincirin yeni çift zincirli DNA'lar oluşturacak şekilde uzaması aşamalarından oluşur. PCR ürünlerinin analizinde değişik moleküler teknikler kullanılmaktadır. Bu tekniklerden biri, PCR ürünlerinin restriksiyon endonükleaz enzimleriyle kesimine dayalı restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (restriction fragment length polymorphism, RFLP) analiz yöntemidir (213). PCR ürünlerinin uygun reaksiyon şartlarında restriksiyon enzimi ile muamele edilmesi sonucunda farklı uzunluklarda DNA parçaları oluşur. Bu DNA parçaları jel elektroforezi yöntemiyle birbirlerinden ayrılabilirler. Restriksiyon parçalarının jeldeki sayısı ve göç paternlerine göre polimorfizm tespit edilir. Restriksiyon enzimleri kullanılarak DNA dizisinin kesim noktalarındaki baz değişimlerinin saptanmasını sağlayan RFLP yönteminden sadece polimorfizmlerin analizinde değil, aynı zamanda kalıtsal hastalıkların tanısı, genom haritalama, kriminal amaçlı kullanım ile ebeveyn ve akrabaların tespiti alanlarında da faydalanılmaktadır (213).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışmaya Alınan Vakaların Belirlenmesi

Çalışmaya, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrin polikliniğine başvuran 0-18 yaş arası “WHO” kriterlerine göre tanı konulmuş eski ve yeni tanılı 101 tip I diyabetes mellituslu hasta grubu ile 100 sağlıklı çocuktan oluşan (kontrol grubu) toplam 201 çocuk alındı. Çalışmaya katılan her çocuğa ve veli/vasisine, katılım öncesi çalışmaya ilişkin ayrıntılı bilgi verilerek, aydınlatılmış onam alınmıştır.

Bilinen ciddi veya kronik bir hastalığı bulunmayan, büyüme gelişme izlenmesi için Genel Çocuk Polikliniğine başvuran, yaşları diyabet grubu ile benzer olan 100 çocuk kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunda çalışmaya alınan 100 çocuktan 22 sağlıklı çocuk çalışma dışı bırakıldı. Bu olguların hasta grubumuzu oluşturan olgularla akrabalığının olması ve diyabete yatkınlıkta aile öyküsünün de önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir, bu genetik etki birikimi nedeniyle, diyabetik hastaların non diyabetik aile üyelerine dayanan vaka-kontrol çalışmalarını dahil etmedik. Çalışmamıza dahil edilmeyen 14 hastanın ise takiplerinde altta yatan kronik hastalığının olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Fizik muayeneleri ile ağırlık, boy, boya göre ideal ağırlık ve persentil ölçümleri yapıldı. Tanner pubertal gelişim evremelesine göre çocukların pubertal gelişimleri belirlendi.

Serum Ca, P, PTH, ALP, Mg, albümin, 25-OH vitamin D ve D vitamini reseptör gen polimorfizmleri (BsmI, ApaI, TaqI, FokI ve Cdx-2) çalışılması için, ayrıca hasta grubunda insülin, C-peptit, HbA1c için kan örnekleri alındı ve biyokimyasal parametreler Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya ve Hormon laboratuvarlarında çalışılırken, D vitamini reseptör DNA dizi analizinin ve polimorfizmlerinin için alınan 2 cc serum örneği İntergen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi’nde çalışıldı.

5.2. Ölçümler

5.2.1. Ağırlık ölçümü

NAN tartı cihazı (Türkiye) ile her çocuğun ağırlığı 50 grama duyarlı baskülle ölçüldü. Ölçümü yapılan çocuğun iç çamaşırı kalacak şekilde üst giysileri ve ayakkabıları çıkarıldı. Her tartım öncesi tartı sıfırlandı. Her iki ayağı ile platform merkezine basacak şekilde çocuk tartıya çıkarıldı. Göstergede görülen “kg” olarak okunan sonuç kaydedildi.

5.2.2. Boy Ölçümü

Her çocuğun boyu Holtain Limited boy ölçer cihazıyla (İngiltere) 1 milimetreye(mm) duyarlı düz milimetrik ölçüm göstergesi ile ölçüldü. Ayakkabıları ve üst giysileri ağırlık ölçümü için çıkartılmış olan her çocuğun; boy ölçümü öncesinde, çocuğun omuzlarını dikleştirip ellerini yanlarda tutup, dizlerini kırmadan, ağırlığını her iki ayağında dağılacak şekilde dik durması istendi. Ayrıca boy ölçerin dikey parçasına birleştirmiş olduğu topukların arka kısmı ile temas etmesine dikkat edildi. Her çocuk için boy ölçümü sırasında ideal pozisyon olarak boy ölçerin parçası ile 4 noktada (başın arka oksipital kısmı, sırtı, gluteus maksimus ve topuklar) temas amaçlandı. Amaçlanan pozisyon elde edildikten sonra, boy ölçerin bas parçası aşağıya doğru yavaşça hareket ettirilerek çocuğun başı ile temas etmesi sağlandı. Dikey bölmedeki milimetrik duyarlılıktaki rakamlara göre belirlenen “cm” değerinden sonuçlar kaydedildi. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Tüm vakaların antropometrik ölçümleri, Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk toplumu için oluşturulan yaş ve cinse göre hazırlanmış persentil çizelgesine göre değerlendirildi.

5.3. Biyokimyasal Parametrelerinin Ölçümü

Rutin biyokimya tetkikleri Ca, P, ALP, Mg,albumin antikoagülsüz tüpe alınan numuneler 1500g/dk’da santüfj edilerek elde edilen serumda otoanalizöre uygun ticari kitlerle Abbott, USA, marka Architect C16200 cihazında kolorimetrik yöntemle çalışılmıştır.

5.4. Serum 25-OH Vitamin D Düzeyi, PTH, C-peptit, İnsülin

Antikoagülsüz tüpe alınan numuneler 1500g/dk'da santüfj edilerek elde edilen serumda Abbott, USA, marka Architecti 4000 SR cihazında kemilüminesans yöntem kullanılarak ölçüldü.

5.5. HbA1C Ölçümü

EDTA (Etilen Diamin Tetraasetik asit)'lı tüplerde alınan kan numunesi Japon marka Adams A1c HA-8160 cihazında iyon exchange kromatografik yöntemle çalışılmıştır.

5.6.Genetik Değerlendirme Protokolü

Çalışma grubundan 2 cc EDTA'lı kan örnekleri alınmıştır. Kan toplama işlemi Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi kan alma hemşiresi tarafından yapılmış, alınan kanlar EDTA (Etilen Diamin Tetraasetik asit)'lı tüplerde ve buzdolabında muhafaza edilmiş, genetik analizler İntergen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından yapılmıştır. Genetik değerlendirme için kontrol grubu verileri genel çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı bireylere ait veri havuzundan elde edilmiştir.

DNA izolasyonları, 101 hasta ve 100 kontrolden alınan 200 µl periferik kan örneklerinden, QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.) (Şekil 3) kullanılarak yapılmış ve PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) aşamasına kadar -20⁰C saklanmıştır. VDR genlerindeki Cdx2, FokI, BsmI, ApaI, TaqI polimorfizmlerinin tespiti için ilgili bölgelerin PCR amplifikasyonu ve ardından da SNAPSHOT – Minisequencing yöntemi ile mutasyon analizi yapmak üzere primer ve probler tasarlanmıştır. PCR ürünlerine minisequencing reaksiyonu uygulanarak ABI 3130 cihazında GeneMapper programı kullanılarak fragman analizi yapılmıştır.



Şekil 3.QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.)

Tablo 12. SNaPShot analiziaşağıda detayları sunulan SNP'ler için primer tasarımları yapılmıştır.

SNP	RFLP adı	dbSNP veri tabanı kodu	Aminoasit değişikliği	Gen adı	Normal allel	Mutant allel	Minör Allel Frekansı(MAF)(%)
1	Cdx2	rs11568820	-	VDR	G	A	42
2	FokI	rs2228570	M1T	VDR	C	T	35
3	BsmI	rs1544410	-	VDR	G	A	27
4	ApaI	rs11168271	-	VDR	G	T	50
5	TaqI	rs731236	-	VDR	C	T	26

Tasarlanan primerler ile multipleks PCR yapılmıştır.

PCR karışımına;

10 ng genomik DNA,

0.1 µmol/L her bir primerden (forward ve reverse),

0.4 mmol/L dNTP,

3.0 mmol/L MgCl₂,

10×PCR buffer,

1 U Taq polimeraz (Amplitaq gold)

Final volum 20 µl olacak şekilde ayarlanmıştır.

PCR işlemleri

95°C - 15 minutes,

30 siklus 20 saniye 94°C,

60 saniye 66°C,

30 saniye 72°C,

PCR sonrası purifikasyon işlemi yapıldı. Minisequencing SNaPshot reaksiyonu için;

10 µl reaksiyon volümü içinde

5 µl SNaPshot ready reaction mix (Applied Biosystems, Inc.),

2 µl purifiye PCR ürünü,

0.4 µM primer (Her bir parametre için)

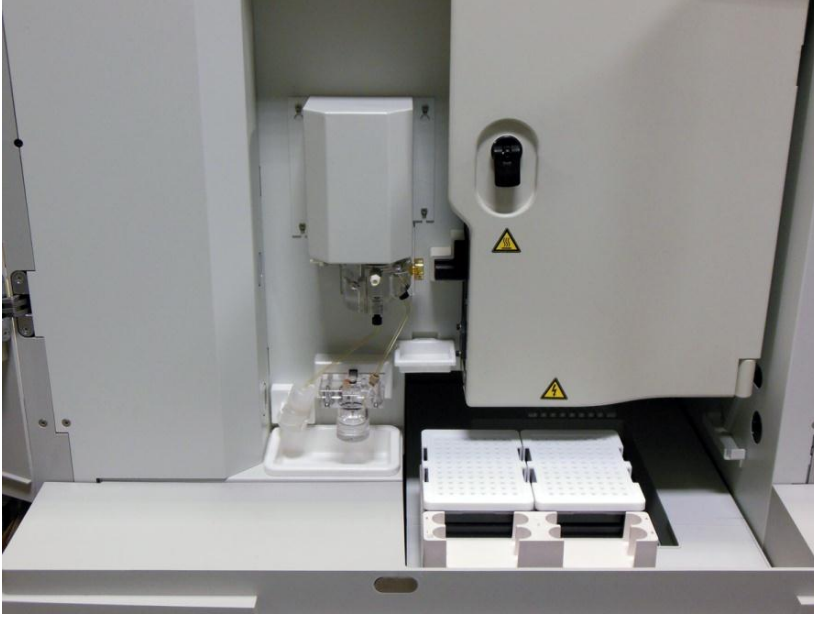
28 siklus PCR işlemi uygulandı. Aşamalar;

96°C - 10 saniye,

annealing 50°C - 5 saniye

uzama 60°C - 30 saniye.

Minisequencing reaksiyonundan sonra, 10 µl son hacim 1 U SAP ile 60 dakika 37 °C'de muamele edildi. Ardından 15 dakika 75°C'de enzim inaktivasyonu yapıldı. Minisequencing ürünleri (0.5 µl) 9 µl of Hi-Di formamid ve 0.5 µl GeneScan- 120 LIZ size standard (Applied Biosystems) ile karıştırıldı ve 95°C'de 5 dakika denatürasyon yapıldı. Floresan işaretli ürünler ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) ile analize edildi. Elde edilen veriler GeneMapper 4.0 software (Applied Biosystems Co. Ltd., USA) ile değerlendirildi.



Şekil 4.ABI 3130 (Applied Biosystems Inc.) Kapiller Elektroförez Cihazı

Genotip oranlarının denge değerlerinden anlamlı sapmalar yapıp yapmadığının belirlenmesi için Hardy Weinberg Dengesi hesaplamaları yapılması öngörülmüştür.

5.7. İstatistiksel Analizler

Normal dağılmayan veya kategorik değişiklikler için nonparamatik testler uygulandı. Bu amaçla Mann-Whitney u testi, Wilcoxon signed-rank testi ve χ^2 -square kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar SPSS (ver:13) istatistik paket programında yapılmıştır.

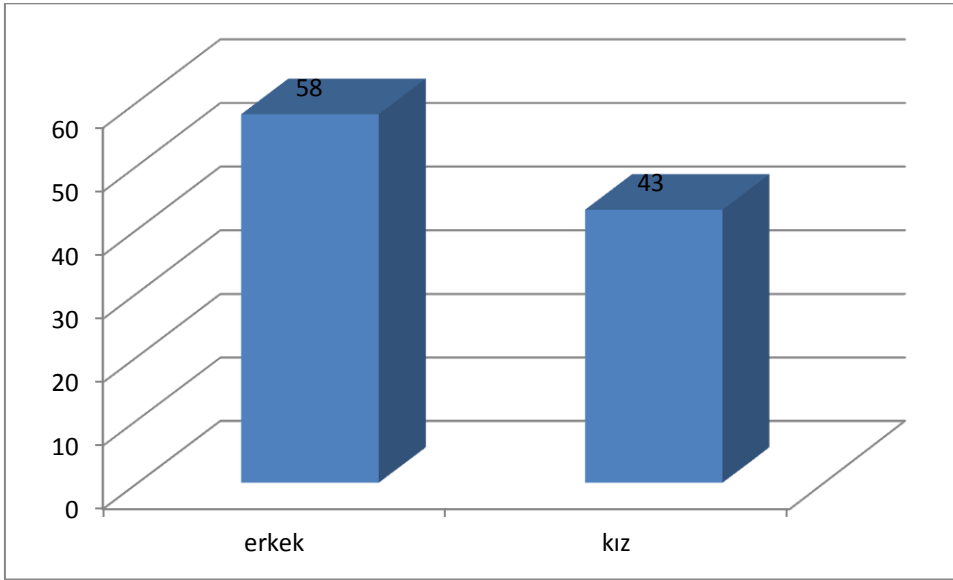
5.8. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam Formu

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Etik Kurul tarafından 08.10.2013 tarihli toplantısında 13 nolu kararla onaylanmıştır. Tezin finansmanı için Yüzüncü Yıl Üniversitesi BAP Koordinatörlüğüne başvuruldu. Proje 2014-TF-U059 nolu kararı ile onaylandı.

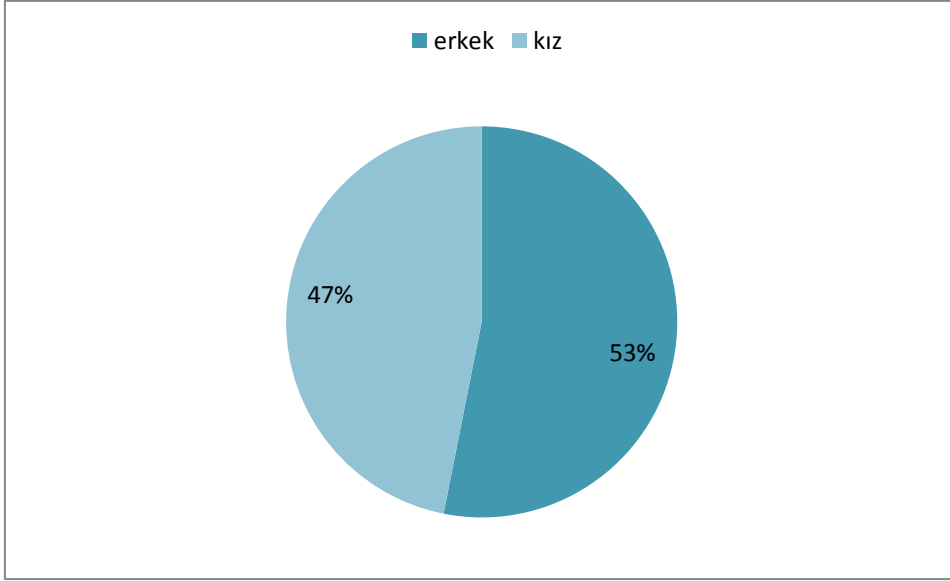
6. BULGULAR

Çalışmamıza, “WHO” kriterlerine göre tanı konulmuş eski ve yeni tanılı 0-18 yaş aralığında tip I diabetes mellitus (DM) hastası 101 çocuk ile yaş, cinsiyet olarak eşleştirilmiş 100 çocuk kontrol grubu olmak üzere toplam 201 çocuk alındı. Kontrol grubundan çalışmaya alınan 100 çocuktan 22 sağlıklı çocuğun, hasta grubumuzu oluşturan olgularla akrabalığının olması ve diyabete yatkınlıkta genetik faktörler bilindiğinden çalışma dışı bırakıldı. 14 hastanın takiplerinde altta yatan ciddi ve/ve ya kronik hastalığının olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Tip I diyabetli hastaların 43’ü (%42.6) kız, 58’i (%57.4) erkekti(Şekil 3). Kontrol grubunun 30’u (%46.9) kız, 34’i (%53.1) erkekti (Şekil 5). Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

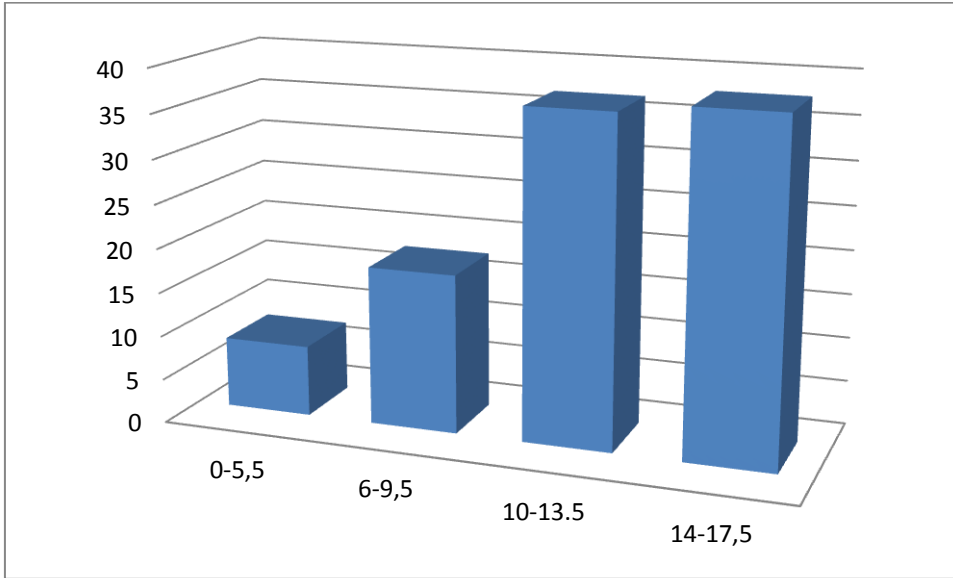


Şekil 5. Tip I diyabetik hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 6.Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Tip I diyabetli hasta grubunun ortalama yaşı 11.69 ± 3.70 iken, kontrol grubunun ortalama yaşı 10.70 ± 3.08 yıl idi, hastalar ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tip I diyabetli hastaların yaş dağılımı Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Çalışmaya alınan tip I diyabetik hastaların yaş dağılımı

Hasta grubunun ağırlık ortalaması 42.08 ± 20.1 kilogram (kg) iken kontrol grubunun ağırlık ortalaması 36.1 ± 13.2 kg idi ve gruplar arasında ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.039$). Boy açısından bakıldığında hasta

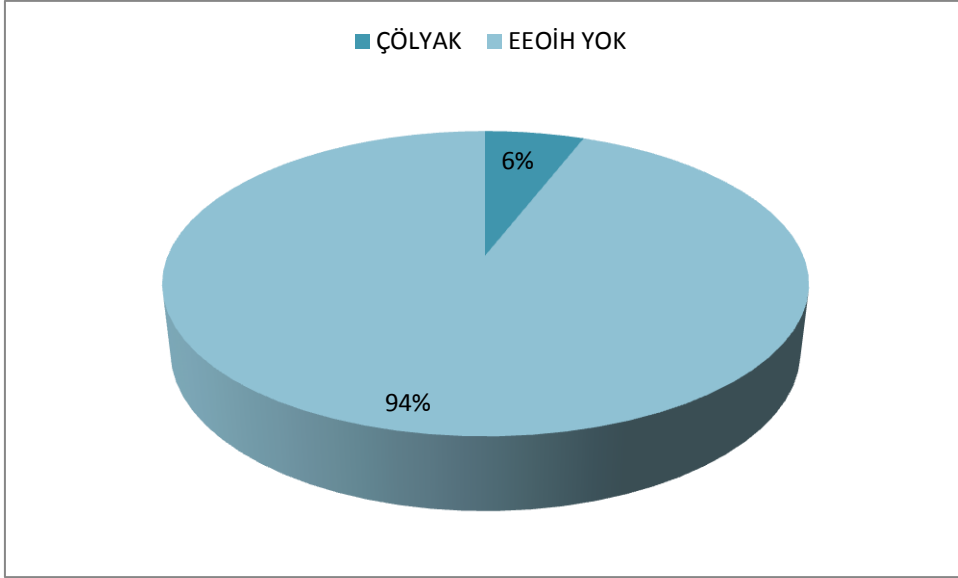
grubunda boy ortalaması 142 ± 25.7 santimetre (cm) iken, kontrol grubunun boy ortalaması 140.8 ± 17.7 cm idi ve gruplar arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Vücut kitle indeksi (BMI) Hasta grubunda BMI ortalaması 18.7 ± 2.93 kg/m² iken kontrol grubunun BMI ortalaması 17.5 ± 2.64 kg/m² idi ve gruplar arasında BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tip I DM tanı yaşı ortalaması 8.3 ± 8.0 yıl (min:1 yıl, max: 16 yıl) idi.

Olguların 116'sı (70.4%) prepubertal, 49'u (29.6%) pubertal dönemde idi. Hasta grubunda 65 (64.4%) hasta prepubertal, 36 (35.6%) hasta pubertal dönemde iken kontrol grubunda 51 (79.7%) hasta prepubertal, 13 (20.3%) hasta pubertal dönemde idi. Çalışılan grupların demografik özellikleri Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

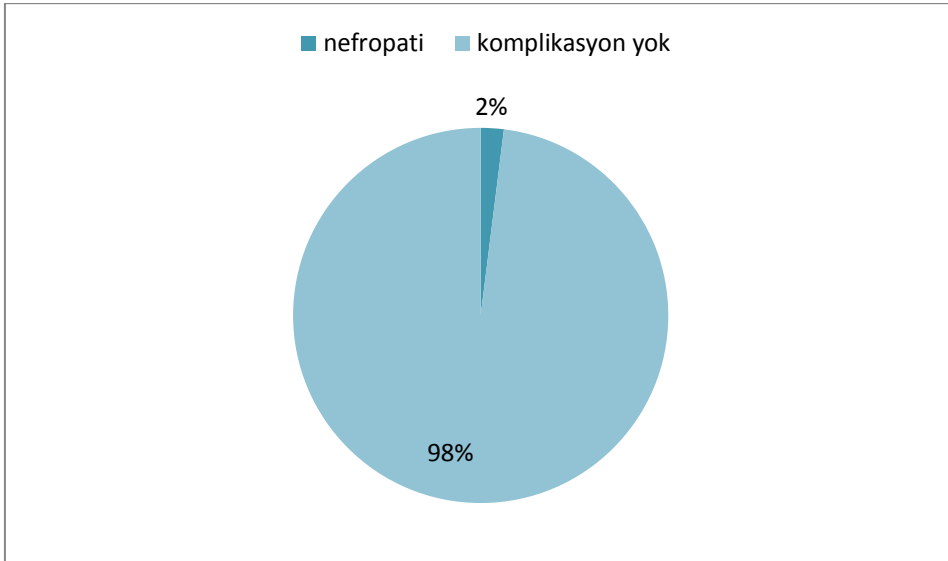
	Tip 1 DM grubu	Kontrol grubu
Sayı	101	64
Erkek/Kız	58/43	34/30
Yaş	11.69 ± 3.70	10.70 ± 3.08
Boy ortalaması	142 ± 25.7	140.8 ± 17.7
VK ortalaması	18.7 ± 2.93	17.5 ± 2.64
Pubertal	36(35.6%)	13(20.3%)
prepubertal	65(64.4%)	51(79.7%)
Ortalama tanı yaşı	8.3 ± 8.0	
D vitamin düzeyi		
normal	18(17.8%)	4(6.5%)
yetersiz	49(48.5%)	38(59.5%)
eksik	34(33.7%)	22(34%)
Metabolik kontrol		
iyi	8 (7.9%)	
orta	29 (28.7%)	
kötü	64 (63.4%)	
Eşlik eden otoimmün hast.		
Çölyak hastalığı	6(5.9%)	
Eşlik eden komplikasyon		
nefropati	2(1.9%)	

Eşlik eden otoimmün hastalıklar (EEOİH) açısından değerlendirildiğinde tip I DM'li grupta 6 kişide (5.9%) çölyak hastalığı tespit edilmişken, 95 kişide (94.1%) eşlik eden herhangi bir otoimmün hastalık saptanmamıştı.



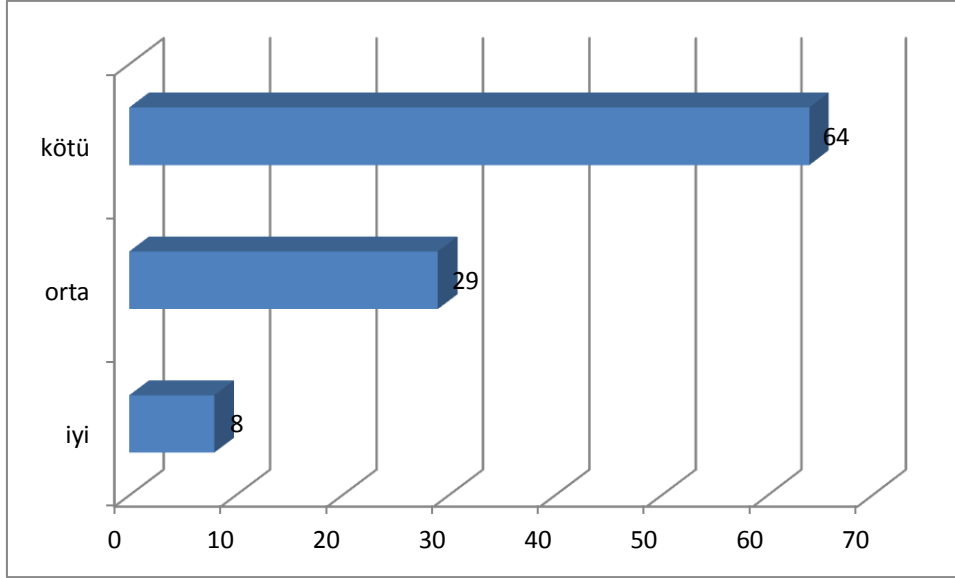
Şekil 8. Tip I diyabetik hastaların eşlik eden otoimmün hastalıklara göre dağılımı

Tip I DM’li çocukların 2’sinde (1.9%) diyabetik nefropati gelişmişken, 99’unda (98.1%) diyabetin herhangi bir kronik komplikasyonu saptanmamıştı (Şekil 9).



Şekil 9. Tip I diyabetik hastaların komplikasyonlara göre dağılımı

Hasta grubunda son bir yıllık ortalama glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeylerine göre metabolik kontrolleri belirlendi. Ortalama HbA1c <7% ise iyi metabolik kontrol, ortalama HbA1c 7-9% arasında ise orta metabolik kontrol, ortalama HbA1c>9% ise kötü metabolik kontrol olarak değerlendirildi. Buna göre hastaların 8’i (7.9%) iyi metabolik kontrollü, 29’u (28.7%) orta metabolik kontrollü, 64’ü (63.4%) kötü metabolik kontrollü olarak tespit edildi (Şekil 10).



Şekil 10. Tip I diyabetik hastaların metabolik kontrollerine göre dağılımı

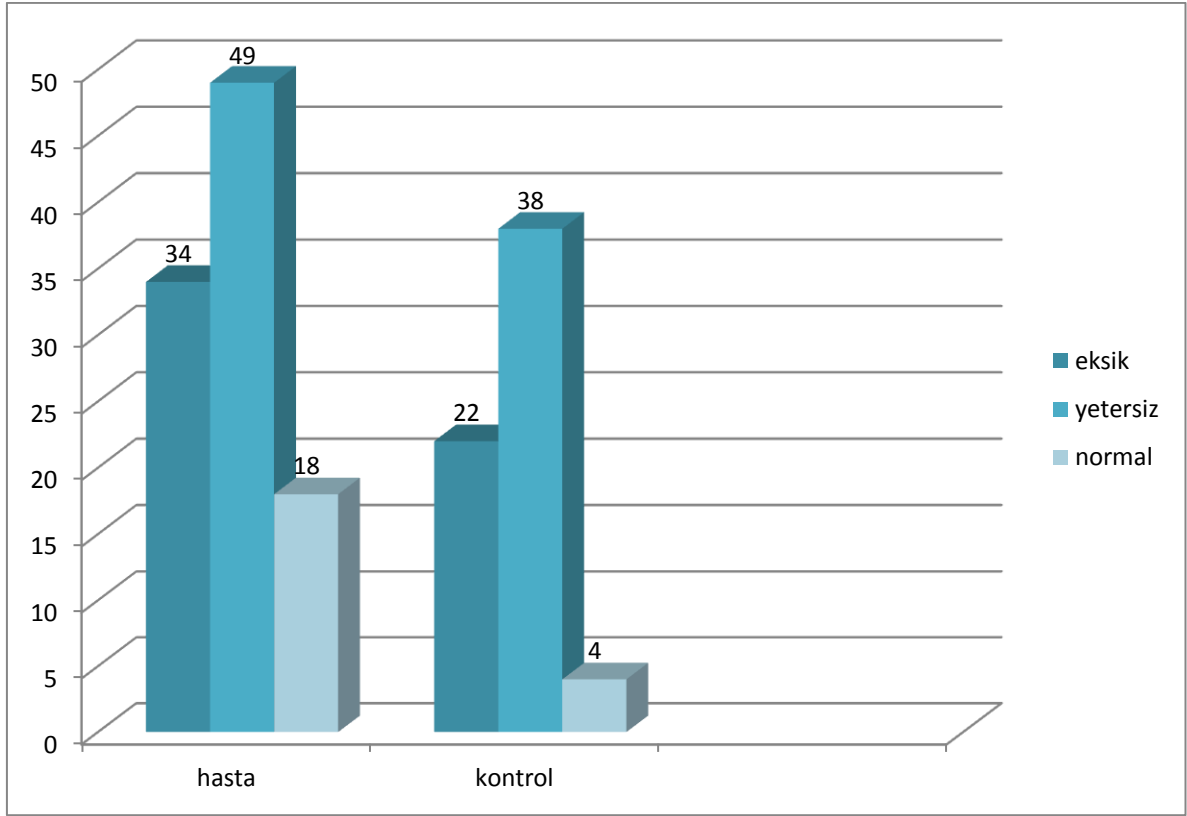
Tip I DM’li hasta grubunun serum D vitamin düzeyi ortalaması 14.32 ± 6.14 ng/mL iken kontrol grubunun serum D vitamin düzeyi ortalaması 14.17 ± 14.42 ng/mL idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışma grubumuz D vitamin düzeylerine göre ayrıntılı değerlendirildiğinde, tip I DM’li hasta grubunda 34 (33.7%) kişide D vitamin eksikliği (serum D vitamin düzeyi ≤ 10 ng/ml) saptanırken, kontrol grubunda 22 (34.4%) kişide eksiklik saptanmıştır. D Vitamin eksikliği tip I DM’li hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tip I DM’li hastaların 49’ünde (48.3%) D vitamin yetersizliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml) saptanırken, kontrol grubunun 38’inde (59.4%) D vitamin yetersizliği görülmüştür. D Vitamin yetersizliği açısından tip I DM’li hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tip I DM’li hasta grubunun 18’inin (17.8%) serum D vitamin düzeyi normal (serum vitamin D düzeyi ≥ 20 ng/ml) iken, sağlıklı kontrol grubun 4’nün (6.3%) D vitamin düzeyi normal idi, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Yeni tanı almış 10 hastamızın tümünde serum D vitamini düzeyleri yetersiz olarak tespit edilmiştir.



Şekil 11. Tip I diyabetik grup ile kontrol grubu D vitamin düzeyleri

Hasta grubunda cinsiyet açısından D vitamini düzeyine bakıldığında; tip I DM’li erkek hastaların %82.7’sinde D vitamini düzeyi düşük olup, bu hastaların %55.1’inde D vitamini yetersizliği, %27.5’inde D vitamini eksikliği mevcuttu. Tip 1 DM’li kız hastaların %81.3’ünde D vitamini düzeyi düşük olup, bu hastaların %39.5’inde D vitamini yetersizliği, %41.8’inde D vitamini eksikliği mevcuttu. Tip I DM’li erkek ve kız hastalar arasında D vitamini düzeyi düşüklüğü açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hasta grubunda serum D vitamin düzeyi ile metabolik kontrol arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, metabolik kontrol ile hastaların D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamız, VDR genindeki 5 major polimorfik bölgenin polimorfizmleri (BsmI (rs1544410), ApaI (rs11168271), TaqI (rs731236), FokI (rs2228570) ve Cdx-2 (rs11568820) bağlanma bölgesi) tip I DM ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Genotip değerlendirmeleri Wild Type (WT), Heterozigot (HT) ve Homozigot Mutant (MUT) olarak gösterilmiştir. Wild Type toplumda yaygın görülen genotipin homozigot

olduğu olguları, mutant toplumda daha az sıklıkta görülen tipin homozigot olduğu durumu, heterozigot ise bir allelde WT diğer allelde mutant genotipin olduğu durumu ifade etmektedir. Hasta ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımları Tablo 14’de gösterilmiştir.

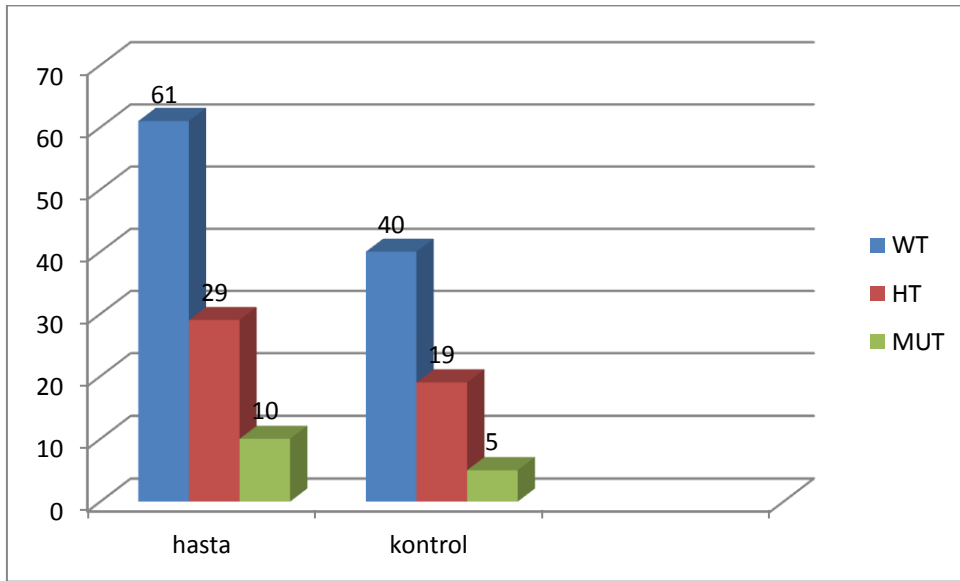
Tablo 14. Tip I DM ve kontrol grubunda VDR’nin polimorfizmlerinin dağılımı

Genotip	Tip I DM Grubu	Kontrol Grubu	MAF(%)	P
Cdx-2				
WT	61(61%)	40 (%62.5)	42	>0.05
HET	29(29%)	19(%29.7)		
MUT	10(10%)	5(%7.8)		
FokI				
WT	52(%51.4)	40(%62.5)	35	>0.05
HET	43 (%42.5)	21 (%32.8)		
MUT	6 (%5.9)	3(%4.6)		
BsmI				
WT	44 (%43.5)	19(%29.6)	27	>0.05
HET	38 (%37.6)	32 (%50)		
MUT	19 (%18.8)	13(%20.3)		
ApaI				
WT	24 (%23.7)	7(%11)	50	>0.05
HET	42(%41.6)	32 (%50)		
MUT	35(%34.7)	25 (%39)		
TaqI				
WT	15 (%14.9)	7 (%10.9)	26	>0.05
HET	36 (%35.6)	30 (%46.9)		
MUT	50 (%49.4)	27(%42.2)		

Tip I DM’li hastalardan birinde Cdx-2 polimorfizmi çalışması bir kaç kez tekrar edilmesine karşın sonuç elde edilememiştir. Kalan 100 tip 1 DM li hastalarda Cdx-2 (SNP1) polimorfizm sıklık dağılımının 61’i (%61) WT, 29’u (%29) HET, 10’u (%10) MUT olarak bulunurken, kontrol grubunun 40’ı (%62.5) WT, 19’u (%29.7) HET, 5’i (%7.8) MUT olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında SNP1 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 15, Şekil 12).

Tablo 15. SNP 1 polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı

	<i>Genotip</i>	<i>Hasta</i>	<i>Kontrol</i>	<i>P</i>
<i>SNP1 WT/HET/HOMO</i>	<i>WT</i>	61	40	>0.05
	<i>HET</i>	29	19	
	<i>HOMO/MUT</i>	10	5	
<i>total</i>		100	64	

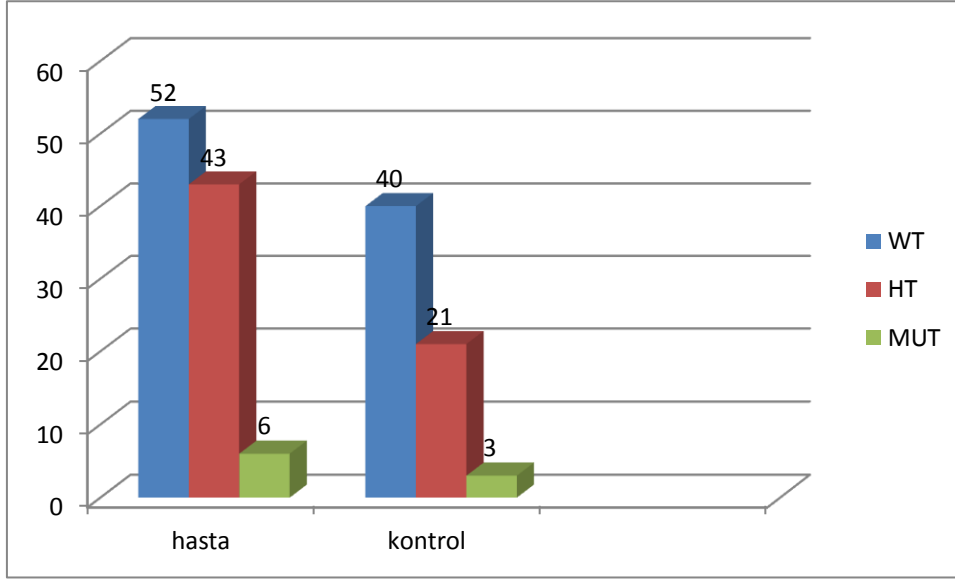


Şekil 12. Hasta ve kontrol grubunda Cdx-2 polimorfizminin dağılımı

Tip I DM’li hastalarda FokI(SNP2)polimorfizm sıklık dağılımı değerlendirildiğinde olguların 52’si (%51.4) WT, 43’ü (%42.5) HET, 6’sı (%5.9) MUT olarak bulunurken, kontrol grubunun 40’ı (%62.5) WT, 21’i (%32.8)HET, 3’ü (%4.6) MUT olarak bulunuldu. Hasta ve kontrol grubu arasında SNP2 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 16, Şekil 13).

Tablo 16. SNP 2 polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı

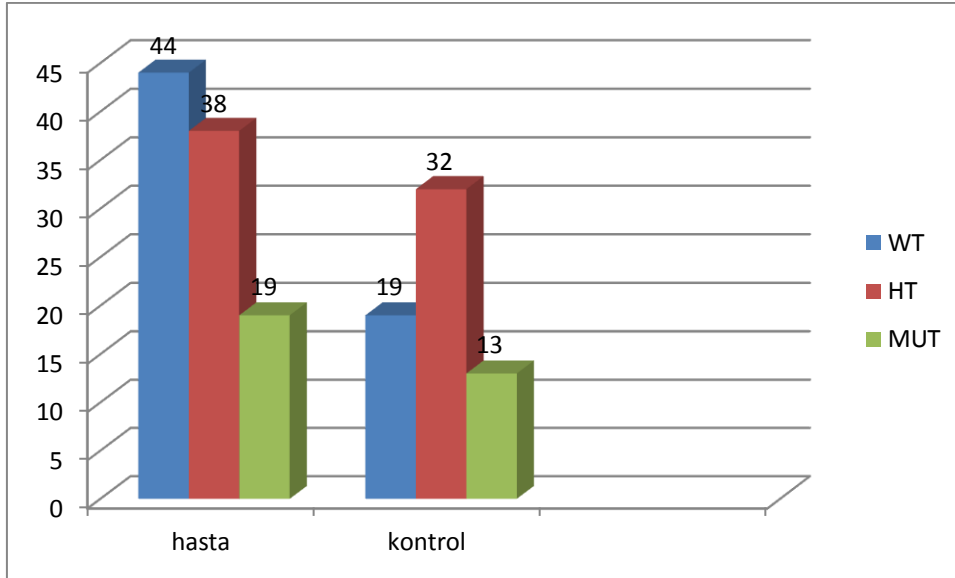
	<i>Genotip</i>	<i>Hasta</i>	<i>Kontrol</i>	<i>P</i>
<i>SNP2 WT/HET/HOMO</i>	<i>WT</i>	52	40	>0.05
	<i>HET</i>	43	21	
	<i>HOMO/MUT</i>	6	3	
<i>total</i>		101	64	

**Şekil 13.** Hasta ve kontrol grubunda Fokl polimorfizminin dağılımı

Tip I DM’li hastalarda BsmI (SNP3) polimorfizm sıklık dağılımı 44 (%43.5) WT, 38 (%37.6) HET, 19 (%18.8) MUT olarak bulunurken, kontrol grubunun 19’u (%29.6) WT, 32’si (%50.1) HET, 13’ü (%20.3) MUT olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında SNP3 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 17, Şekil 14).

Tablo 17. SNP 3 polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı

	<i>Genotip</i>	<i>Hasta</i>	<i>Kontrol</i>	<i>P</i>
<i>SNP3 WT/HET/HOMO</i>	<i>WT</i>	44	19	>0.05
	<i>HET</i>	38	32	
	<i>HOMO/MUT</i>	19	13	
<i>total</i>		101	64	

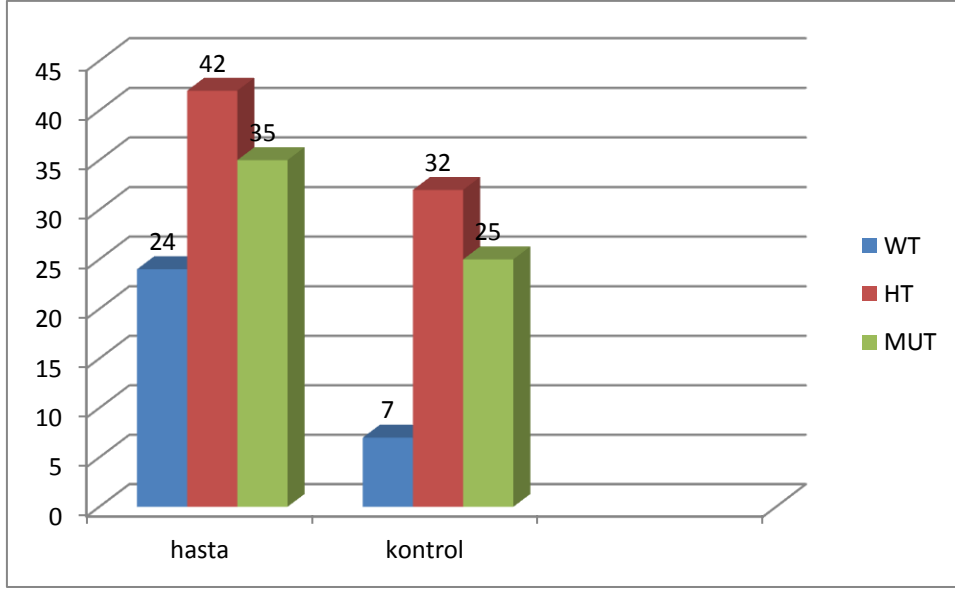


Şekil 14. Hasta ve kontrol grubunda BsmI polimorfizminin dağılımı

Tip I DM’li hastalarda Apal (SNP4)polimorfizm sıklık dağılımında hastaların 24’ü (%23.7) WT, 42’si (%41.6) HET, 35’si (%34.7) MUT olarak bulunurken, kontrol grubunun 7’si (%11) WT, 32’si (%50) HET, 25’i (%39) MUT olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında SNP3 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo19, Şekil 15).

Tablo 18. SNP 4 polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı

	<i>Genotip</i>	<i>Hasta</i>	<i>Kontrol</i>	<i>P</i>
<i>SNP4 WT/HET/HOMO</i>	<i>WT</i>	24	7	>0.05
	<i>HET</i>	42	32	
	<i>HOMO/MUT</i>	35	25	
<i>total</i>		101	64	

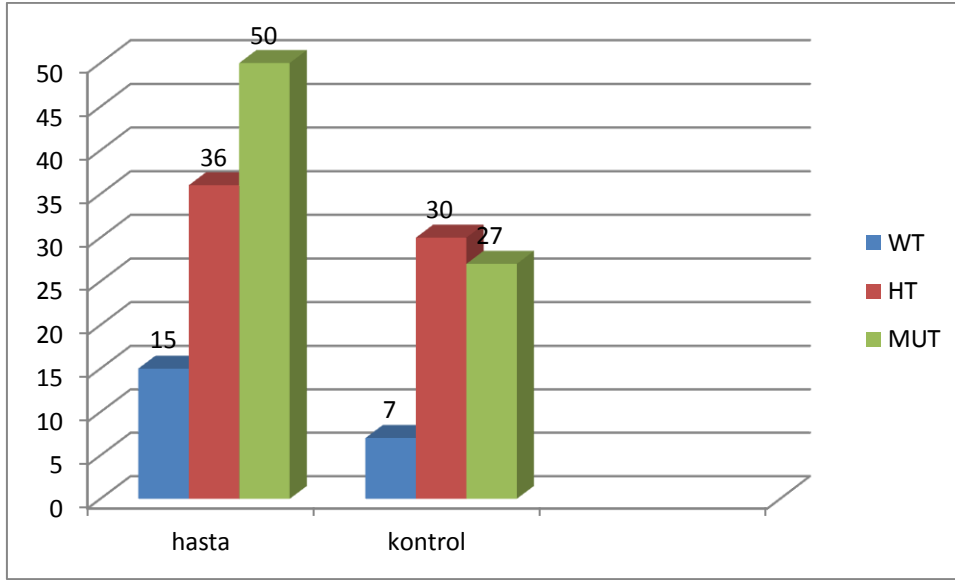


Şekil 15.Hasta ve kontrol grubunda Apal polimorfiziminin dağılımı

Tip I DM’li hastalarda TagI (SNP5) polimorfizm sıklık dağılımı değerlendirildiğinde hastaların 15’i (%14.9) WT, 36’sı (%35.6) HET, 50’si (%49.4) MUT olarak bulunurken, kontrol grubundaki olguların 7’si (%10.9) WT, 30’u (%46.9) HET, 27’i (%42.2) MUT olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında SNP3 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 19, Şekil 16).

Tablo 19. SNP 5 polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı

	<i>Genotip</i>	<i>Hasta</i>	<i>Kontrol</i>	<i>P</i>
<i>SNP5 WT/HET/HOMO</i>	<i>WT</i>	15	7	>0.05
	<i>HET</i>	36	30	
	<i>HOMO/MUT</i>	50	27	
<i>total</i>		101	64	



Şekil 16. Hasta ve kontrol grubunda Tagl polimorfizminin dağılımı

Bizim bulgularımızda tip 1 DM'ye eşlik eden otoimmün hastalıklara yatkınlıkta ya da otoimmün hastalıklardan korumada vitamin D reseptör polimorfizmi ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hastalarımızın 20 tanesi son bir yılda bir kez DKA tanısıyla tedavi edilmiş olup bu hastaların DKA yatkınlıkla VDR polimorfizimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Diyabetin kronik komplikasyonları açısından bakıldığında 2 hastamızda nefropati gelişmişti. Çalışmamızda diyabetik nefropati ile VDR polimorfizimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışma grubumuz VDR genindeki 5 major polimorfik bölgenin polimorfizimleri ile D vitamin düzeyleri ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde ne D vitaminin sayısal düzeyi ile ne de kategorik düzenlenmesi ile (eksiklik, yetersizlik, normal) istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Ancak korelasyon analizlerinde kontrol grubunda FokI polimorfizmi ile yaş, VA, BMI düzeyi açısından anlamlı pozitif korelasyon tespit edildiği için FokI polimorfizmi için hasta ve kontrol grubu yukarıdaki değerlere göre adjusment yapıldığında hasta ve kontrol grubunda FokI polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$). Ayrıca korelasyon analizlerinde FokI ile BsmI arasında ve BsmI ile ApaI arasında pozitif korelasyon bulunurken BsmI ile TaqI ve ApaI ile TaqI arasında negatif korelasyon bulundu. BsmI

veya ApaI deki polimorfizm ile TaqI deki polimorfizm birbirlerini zıt yönde etkiliyor gibi gözükmekteydi.

6.1. Gözlenen Polimorfizmlerin Farklı Toplumlardaki Sıklıkları ile Karşılaştırılması

Çalışmamızda öncelikle Türk toplumunun norm değerleri ile farklı toplumlarda yapılmış 1000 genom çalışması verileri karşılaştırılmıştır. Farklı toplumlardaki allel sıklıkları http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population adlı internet sitesinden elde edildi. Bu karşılaştırmada amacımız Türk toplumunun normal değerlerinin hangi toplumla yakınlık gösterdiğinin belirlenmesidir. Bu sayede daha geniş veri grubuyla karşılaştırma yapabilme şansımız doğmaktadır. Çalışmamızda VDR gen polimorfizmleri ayrı ayrı dünya standartlarının karşılaştırıldı (Tablo 20,21,22,23). Asya kıtasının alt grupları CHB ve CHS Çin toplumlarını; JPT Japon ırkını göstermekte; CEU (Kuzey ve Batı Avrupa), FIN (Finlandiya), GBR (İngiltere ve İskoçya), IBS (İspanya) ve TSI (İtalya) ise Avrupa kıtasının alt gruplarını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda gözlenen polimorfizmlerin değişik toplumlarda elde edilen değerleri ile ülkemizdeki normal toplum verileri değerlendirildiğinde, Cdx-2 polimorfizmi için rakamların Asya toplumlarından elde edilen veriler ile benzerlik gösterir iken Avrupa toplumlarından elde edilen veriler ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmiştir (kontrol grubu için $p=0.034$, diyabetik grup için $p=0.014$). FokI polimorfizm için elde edilen veriler Avrupa ve Asya toplumları ile karşılaştırıldığında benzerlik gösterdiği gözlemlendi. BsmI polimorfizmi için Türk toplumundaki kontrol ve diyabetik grubun ikisi de Avrupa, Asya, toplumları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu saptandı (kontrol grubu için sırası ile $p=0.000$, 0.000 diyabetik grup için sırasıyla $p=0.000$, 0.024). Tag I polimorfizm için rakamlar Asya toplumları ile benzerlik gösterirken, Avrupa toplumları belirgin fark saptandı (kontrol grubu için $p=0.000$, diyabetik grup için $p=0.000$).

Tablo 20. Cdx-2 Polimorfizminin Türk kontrol-tip I DM grubu ile Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

<i>Cdx-2 (SNP 1)</i>		<i>Dünya standartları (%)</i>	<i>Türk Kontrol Grubu (%)</i>	<i>P</i>	<i>Tip I DM Grubu (%)</i>	<i>P</i>
All	Polimorfik Allel	42	37	0.470	39	0.663
	Normal	58	63		61	
AFR	Polimorfik Allel	87	37	0.000	39	0.000
	Normal	13	63		61	
AMR	Polimorfik Allel	20	37	0.008	39	0.003
	Normal	80	63		61	
ASN	Polimorfik Allel	41	37	0.562	39	0.665
	Normal	59	63		61	
EUR	Polimorfik Allel	23	37	0.031	39	0.014
	Normal	77	63		61	
CHB	Polimorfik Allel	42	37	0.470	39	0.666
	Normal	58	63		61	
CHS	Polimorfik Allel	39	37	0.771	39	1.000
	Normal	61	63		61	
JPT	Polimorfik Allel	44	37	0.313	39	0.473
	Normal	56	63		61	
CEU	Polimorfik Allel	24	37	0.046	39	0.022
	Normal	76	63		61	
FIN	Polimorfik Allel	21	37	0.013	39	0.005
	Normal	79	63		61	
GBR	Polimorfik Allel	22	37	0.020	39	0.009
	Normal	78	63		61	
IBS	Polimorfik Allel	21	37	0.013	39	0.005
	Normal	79	63		61	
TSI	Polimorfik Allel	24	37	0.046	39	0.022
	Normal	76	63		61	

Tablo 21. Fok I Polimorfizminin Türk kontrol-tip I DM grubu ile Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

<i>FokI (SNP2)</i>		<i>Dünya standartları (%)</i>	<i>Türk Kontrol Grubu (%)</i>	<i>P</i>	<i>Tip I DM Grubu (%)</i>	<i>P</i>
All	Polimorfik Allel	35	37	0.768	49	0.052
	Normal	65	63		51	
AFR	Polimorfik Allel	17	37	0.001	49	0.000
	Normal	83	63		51	
AMR	Polimorfik Allel	43	37	0.386	49	0.433
	Normal	57	63		51	
ASN	Polimorfik Allel	38	37	0.884	49	0.132
	Normal	62	63		51	
EUR	Polimorfik Allel	40	37	0.663	49	0.224
	Normal	60	63		51	
CHB	Polimorfik Allel	41	37	0.562	49	0.284
	Normal	59	63		51	
CHS	Polimorfik Allel	40	37	0.663	49	0.224
	Normal	60	63		51	
JPT	Polimorfik Allel	33	37	0.553	49	0.025
	Normal	67	63		51	
CEU	Polimorfik Allel	42	37	0.470	49	0.354
	Normal	58	63		51	
FIN	Polimorfik Allel	37	37	1.000	49	0.099
	Normal	63	63		51	
GBR	Polimorfik Allel	40	37	0.663	49	0.224
	Normal	60	63		51	
IBS	Polimorfik Allel	46	37	0.196	49	0.721
	Normal	54	63		51	
TSI	Polimorfik Allel	39	37	0.771	49	0.174
	Normal	61	63		51	

Tablo 22. BsmI Polimorfizminin Türk kontrol-tip I DM grubu ile Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

<i>BsmI (SNP 3)</i>		<i>Dünya standartları (%)</i>	<i>Türk Kontrol Grubu (%)</i>	<i>P</i>	<i>Tip I DM Grubu (%)</i>	<i>P</i>
All	Polimorfik Alel	26	70	0.000	56	0.000
	Normal	74	30		44	
AFR	Polimorfik Alel	28	70	0.000	56	0.000
	Normal	72	30		44	
AMR	Polimorfik Alel	27	70	0.000	56	0.000
	Normal	73	30		44	
ASN	Polimorfik Alel	7	70	0.000	56	0.000
	Normal	93	30		44	
EUR	Polimorfik Alel	40	70	0.000	56	0.024
	Normal	60	30		44	
CHB	Polimorfik Alel	5	70	0.000	56	0.000
	Normal	95	30		44	
CHS	Polimorfik Alel	6	70	0.000	56	0.000
	Normal	94	30		44	
JPT	Polimorfik Alel	11	70	0.000	56	0.000
	Normal	89	30		44	
CEU	Polimorfik Alel	49	70	0.002	56	0.322
	Normal	51	30		44	
FIN	Polimorfik Alel	37	70	0.020	56	0.007
	Normal	63	30		44	
GBR	Polimorfik Alel	35	70	0.000	56	0.003
	Normal	65	30		44	
IBS	Polimorfik Alel	43	70	0.000	56	0.022
	Normal	57	30		44	
TSI	Polimorfik Alel	41	70	0.000	56	0.034
	Normal	59	30		44	

Tablo 23. Tag I Polimorfizminin Türk kontrol-tip I DM grubu ile Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

TagI (SNP5)		<i>Dünya standartları (%)</i>	<i>Türk Kontrol Grubu (%)</i>	<i>P</i>	<i>Tip I DM Grubu (%)</i>	<i>P</i>
All	Polimorfik Alel	74	89	0.006	85	0.054
	Normal	26	11		15	
AFR	Polimorfik Alel	73	89	0.004	85	0.037
	Normal	27	11		15	
AMR	Polimorfik Alel	72	89	0.002	85	0.025
	Normal	28	11		15	
ASN	Polimorfik Alel	93	89	0.323	85	0.071
	Normal	7	11		15	
EUR	Polimorfik Alel	40	89	0.000	85	0.000
	Normal	60	11		15	
CHB	Polimorfik Alel	96	89	0.060	85	0.008
	Normal	4	11		15	
CHS	Polimorfik Alel	94	89	0.312	85	0.067
	Normal	7	11		15	
JPT	Polimorfik Alel	89	89	1.000	85	0.400
	Normal	11	11		15	
CEU	Polimorfik Alel	51	89	0.000	85	0.000
	Normal	49	11		15	
FIN	Polimorfik Alel	63	89	0.000	85	0.000
	Normal	37	11		15	
GBR	Polimorfik Alel	66	89	0.000	85	0.002
	Normal	34	11		15	
IBS	Polimorfik Alel	57	89	0.000	85	0.000
	Normal	43	11		15	
TSI	Polimorfik Alel	59	89	0.000	85	0.000
	Normal	41	11		15	

Asya kıtasının alt grupları CHB ve CHS, Çin toplumlarını; JPT Japon ırkını, göstermekte; CEU (Kuzey ve Batı Avrupa), FİN (Finlandiya), GBR (İngiltere ve İskoçya), IBS (İspanya) ve TSI (İtalya) ise Avrupa kıtasının alt gruplarını oluşturmaktadır. Normal olarak ifade edilen allel toplumda yaygın olarak gözlenen alleli göstermektedir.

7. TARTIŞMA

Tip I DM insülin üreten pankreatik beta hücrelerinde yıkıma yol açan otoimmün bir hastalıktır (214). Tip 1 DM'nin patogenezindeki moleküler mekanizmalar henüz tam aydınlatılamamıştır. Pankreasın beta hücresinin destrüksiyonundan bir çok efektör mekanizma sorumlu tutulmaktadır: Bunlar; CD8 T lenfositler ve makrofajlar üzerinden IL-12 bağımlı olarak Th1 diferansiyasyonu ve böylece proenflamatuar sitokinlerin aktivasyonu, Th1 hücre aktivasyonu ve spesifik hücrel oto-antijenler yolu ile oto-reaktif T hücre klonlarının ortaya çıkması ve böylece periferik hücrelere karşı self tolerans kaybolması, IL-12 sentezinin artması ve süpresör mekanizmaların yetersizliğidir (215,6). İmmün sistem hücrelerinde VDR'lerin gösterilmesi ve bu reseptörlerin uyarılması ile bu hücrelerde bazen stimülasyon bazen inhibisyon etkilerinin olması D vitamini ve immün sistem ilişkisini gündeme getirmiştir (216,217).Yapılan çalışmalarda aktif D vitamini ve analoglarının in vivo olarak IL-12 ve Th-1 egemenliğini engellediği, CD4/CD25 ve fox P3 regülatuar T hücre sayılarını arttırarak diyabetin kontrolünde fayda sağladığı, insülin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (6).

VDR, D vitamini metabolizmasında önemli rol oynar ve birtakım hormonlara yanıt veren genlerin transkripsiyonundan sorumlu olan nükleer reseptörlerin steroid hormon ailesine dahildir. VDR polimorfik olup son zamanlarda VDR gen polimorfizmleri ile bazı hastalıklar arasında yakınlık saptanmaya çalışılmıştır. Bu gendeki polimorfizm D vitamini salınımını ve mRNA dengesini önemli ölçüde etkilemektedir (8, 201, 218, 202, 203, 204).

Literatürde tip 1 DM'nin ortaya çıkmasında yakınlık oluşturan, düşük D vitamini düzeyi ve VDR gen polimorfizminin katkısını gösteren çalışmalar değerlendirildiğinde, sonuçlar farklılık göstermektedir. Bizde çalışmamızda; serum D vitamini düzeyinin, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin tip1 DM gelişimi üzerine olan etkisini araştırdık. Ayrıca VDR gen polimorfizmi üzerinde birçok genetik ve çevresel faktörün rolü olduğu bilindiğinden, Doğu Anadolu Bölgesi'nde tip 1 DM'li hastalarda vitamin D düzeyi ve beş bilinen (Fokl (rs2228570), Bsm1(rs1544410), Apal(rs11168271), Taq1(rs731236) ve Cdx-2(rs11568820) VDR SNP'leri arasında olabilecek genetik ilişkiyi inceledik. Çalışmamız Doğu Anadolu Bölgesi'nde yapılan

benzer çalışma olmaması nedeniyle önemlidir. Ayrıca Türkiye ve dünya genelinde yapılan VDR gen polimorfizmi ile ilgili çalışmaların çoğunda; FokI, BsmI, ApaI, TaqI gen tip 1 DM ile ilişkisi araştırılmıştır. Biz çalışmamızda bu SNP'ler ek olarak, Cdx-2 SNP ile tip1 DM arasındaki ilişkiyi de inceledik. Çalışmamız Cdx-2 bağlanma bölgesi polimorfizmi ve tip 1 DM'e yatkınlık arasındaki ilişkiyi inceleyen nadir çalışmalardan biridir.

Tip 1 DM gelişimi üzerinde, D vitamin eksikliğinin rolünü araştıran bir çalışmada; özellikle kuzey enlemlerde yaşayanlarda, güneyde yaşayanlara göre D vitamini eksikliğine paralel olarak tip 1 DM gelişim insidansında artış olduğu saptanmıştır (144, 145).

Yine 51 ülkede 1990-1994 yılları arasında 14 yaş altında tip 1 DM insidansı araştırılmış ve UV-B ışını alan bölgelerde insidansın oldukça düşük olduğu görülmüştür (5). D vitamini tedavisi ile tip 1 DM gelişimi arasında ilişkiyi değerlendiren Hyppönen ve ark. 10366 bebeği yaklaşık 30 yıl sonra tip 1 DM bakımından değerlendirmiş; 9124 (%88) bebekte düzenli olarak bir yaşına kadar D vitamini verildiği, bu vakaların 8582'sinin (%94) önerilen oranda (>2000 U/gün) D vitamini aldığı ve bu bebeklerin ileride tip 1 DM gelişmesinin %80 oranında azaldığını bildirmişlerdir (191). Yapılan hayvan çalışmasında, Tip 1 DM için hayvan modeli olan NOD farelere yüksek doz aktif D vitamini verilmesinden sonra insülitis ve diyabet gelişiminin azaldığı gözlenmiştir (219,220). Prediyabetik NOD farelerde de benzer etki görülmüş ve D vitamininin immünmodülatuar etkisiyle diyabet gelişiminin yavaşladığı sonucuna varılmıştır (221).

Serum vitamin D düzeyinin tip1 DM gelişimi üzerine etkisini araştıran Pozzilli ve ark. nın 2005 yılında İtalya'da yaptıkları bir çalışmada; son bir hafta içinde tip 1 DM tanısı almış 88 hasta ile 57 sağlıklı çocuğun D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tip 1 DM'li hasta grubunda D vitamini eksikliği ve yetersizliği kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (222). Littorin ve ark. tarafından 2006 yılında yayınlanan, İsviçre'de 15-34 yaş arası 459 genç erişkin tip 1 DM'li hasta ile yürüttükleri çalışmalarında da; hastaların tanı anında D vitamin düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (hasta grubunda ortalama 81.5 ± 2.6 nmol/l; kontrol grubunda ortalama 96.7 ± 2.0 nmol/l). Bu çalışmada sekiz yıl sonra tip 1 DM'li hastalarda D vitamini düzeyi tekrar bakılmış ve D vitamini düzeyinin daha düşük

olduğu tespit edilmiştir (ort 77.9 ± 2.8 nmol/l) (223). Borker ve ark.'nın 2010 yılında yaşları 6-12 yaş arasında değişen tip 1 DM tanılı 50 çocuk ve 50 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yürüttükleri çalışmalarında, tanıdan sonraki 1 hafta içinde bakılan D vitamini düzeyinin, tip 1 DM'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık ve vitamin D ortalaması anlamlı derecede düşük bulunmuştur (ortalama 20.02 ± 10.63 ng/ml; ortalama 26.16 ± 12.28 ng/ml p:0.009). Diyabetik grubun 29'unda (%58) kontrol grubunun ise 16'sında (32%) D vitamin düzeyi eksikti. Tüm olgulara bakıldığında ise, diyabetik grubun %86'sında, kontrol grubunun %76'sında D vitamini düzeyi yetersizliği veya eksikliği görülmekteydi (224). 2010 yılında Svaren ve ark. Birleşik Arap Emirlikleri'nin Doğu kesiminde 128 tip 1 DM'li çocukla yürüttükleri çalışmada ise tip 1 DM'li hastaların %75'inde D vitamini düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir (225).

Jannera ve ark. 2010 yılında yayınlanan İsveçli eski ve yeni tanı almış tip 1 DM'li çocukla yaptıkları çalışmada, D vitamini düşüklüğünün yazın %78, kışın ise %84.1 olduğu belirtilmiştir. Ancak tip 1 DM'nin kontrolüyle, D vitamini düzeyi arasında hiçbir ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır (226). Somia H. Abd-allah ve ark. tarafından 2013 yılında tip 1 DM'li 120 hasta ve 120 kişilik kontrol grubunu oluşturan Mısır'lı çocuklarla yürüttükleri benzer bir çalışmada ise D vitamini düzeyinin hasta grubunda belirgin düşük olduğu saptanmıştır. Tip 1 DM'li hastaların %70'inde, kontrol grubunun %30'unda D vitamini düşüklüğü saptanmıştır (227). Chen-yen yang ve ark.'nın 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında da D vitamini yetersizliği ve eksikliğin tip 1 DM ve diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (214).

Bizim çalışmamızda tip 1 DM'li grubun serum ortalama vitamin D düzeyi (14.32 ± 6.14 ng/ml) ile kontrol grubu (14.17 ± 14.4 ng/ml) arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Tip 1 DM'li grubun %48.5'inde D vitamini yetersizliği saptanırken, kontrol grubunun %59.3'ünde D vitamini yetersizliği saptanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Tip 1 DM'li grubun %33.7'sinde D vitamini eksikliği saptanırken, kontrol grubunun %34.3'ünde saptanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Çalışmamızın sonuçları literatürde yayınlanan İtalya'da (222), İsveç'te ki çalışmalarla uyumlu bulunuldu (223,226.)

Birleşik Arap Emirlikleri'nde (225), Mısır'da (227) yapılan çalışmalarla uyumlu değildi. D vitamini düzeyi özellikle mevsimsel değişimlerden etkilenmektedir (112). Jannera ve ark. İsveç'li çocuklarla yaptıkları çalışmada, hasta grubunda D vitamini düşüklüğünü yaz mevsiminde %78, kış mevsiminde %84 olarak saptamışlardı (226). Literatürdeki benzer bu çalışmalarda hasta ve kontrol grubunu oluşturan çocukların serum D vitamini düzeyleri, çalışmamızdan farklı olarak farklı mevsimlerde bakılmıştı. Bizim çalışmamızda ise olguların tümünün serum D vitamini düzeyleri güneş ışığına en az maruz kalınan kış mevsiminde bakılmıştır. Ayrıca bu çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak tip 1 DM'li hastaların D vitamini düzeyi tanı anında ya da tanıdan sonraki 1 hafta içinde bakılmıştır. Bizim çalışmamızda ise 10 hastamızın tanı anında D vitamini düzeyleri bakılmış olup %100'ünde D vitamin yetersizliği saptanmıştır.

Sonuçları bizim çalışmamızla uyumlu olan, Bierschenk ve ark. tarafından (228) 2009 yılında Kuzey Avrupa'nın çok güneş alan bölgesi Florida eyaletinde yaptıkları bir çalışmada; 46 yeni tanı almış tip 1 DM'li hasta, en az numune alımında 5 ay ve üzerinde tanı almış 110 tip 1 DM'li hasta ve birinci derece akrabası diyabet hastası olan 106 kişi ile 156 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı ($p=0.87$), ancak tüm gruplarda D vitamin düzeylerinin "WHO"ya göre düşük olduğu belirtilmiştir. Bol güneşli bir bölge olmasına rağmen her iki grupta da D vitamini düşüklüğünün besinlerle ve preparatlarla D vitamini takviyesinin gerekliliğini göstermiştir. Benzer sonuçları olan bir başka çalışma ise Nasser M Al-Daghri ve ark. tarafından 2013 yılında Suudi 60 yetişkin tip 1 DM'li hasta ile yapılmış ve 60 yetişkin sağlıklı erişkin ile D vitamini düzeyi karşılaştırılmıştır. Her iki grupta D vitamini düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (229).

Çalışmamızda hasta grubunda D vitamini yetersizlik ve eksikliğinin prevalansı birçok çalışma ile yakın bulunmuştur. Biz çalışmamızda hasta grubunun %82.2'sinde düşük D vitamini düzeyi saptadık. Çalışmamızın bu sonuçları Bener ve ark. (%90.6), Borkar ve ark. (%86), Jannera ve ark.'nın (%84) sonuçları ile uyumluydu. Bir diğer çalışma olan Svaren ve ark.'nın %75, Somia Abdullah ve ark.'nın %70 olarak tespit ettikleri düşük D vitamini yüzdeleri bizim çalışmamızdan yüksekti. Yapılan bu çalışmalar Birleşik Arap Emirlikleri ve Mısır'da yürütülmüş olup güneşe maruziyetin

fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Bizim çalışmamızda kimi çalışmalara göre hasta ve kontrol grubunda daha fazla D vitamin eksikliği görüldüğünü; hastaların güneş ışığına en az maruz kalınan kış aylarında çalışmaya katılmış olması, ülkemizin doğusunda yapılan bir çalışma olması nedeniyle yetersiz D vitamini sentezi olabileceği düşünülmüştür. Yöremizde Özmen ve ark. tarafından yapılan çalışmada da serum 25-OH vitamin D düzeyinin sonbahar ve yaz mevsimlerine göre kış ve ilkbahar mevsimlerinde daha düşük olduğu tespit edilmiştir (230). Ayrıca çalışmamızı oluşturan çocukların nutrisyonel bozuklukları, yetersiz beslenme, yeterince D vitamini profilaksisi almamaları, güneş kremlerinin kullanımı ve son yıllarda görülen yaşam tarzı değişiklikleriyle dışarıda daha az zaman geçirilmesinin de mevcut sonuçlara katkıda bulunmuştur. Özmen ve ark. Van yöresinde 1237 hasta ile yaptıkları çalışmada Serum 25-OH vitamin D düzeyi açısından olguların %2,7'sinde ağır eksiklik, %19,6'sında hafif eksiklik, %15,8'inde yetersizlik saptanmış; %61,6 hastada yeterli D vitamini düzeyleri olduğu belirtilmiştir (230).

Tip 1 DM'li hastalarda, düşük D vitamini düzeyiyle cinsiyet arasında ilişki değerlendirildiğinde, 2006 yılında Littorin ve ark. yaptıkları çalışmada tip 1 DM'li erkek hastalarda D vitamini düzeyinin düşük olduğunu ve tip 1 DM erkek hastalarda görülme sıklığıyla uyumlu olduğu belirtilmiştir (223). Ancak literatürde kız ve erkek çocuklar arasında tip 1 DM insidansında belirgin bir fark olmamakla birlikte, tip 1 DM insidansının yüksek olduğu ülkelerde erkeklerde, düşük olduğu ülkelerde ise kızlarda daha çok görülmektedir (23, 24). 2005 yılında Pozilli ve ark yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızla uyumlu olarak cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır (222). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tip 1 DM'li erkek ve kız hastalar arasında D vitamini düzeyi düşüklüğü açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Erkek tip 1 DM'li hastaların %82,7'sinde D vitamini düzeyi düşük olup, bu hastaların %55,1 D vitamini yetersizliği, %27,5 D vitamini eksikliği mevcuttu. Tip 1 DM'li kız hastaların %81,3'ünde D vitamini düzeyi düşük olup, bu hastaların %39,5 D vitamini yetersizliği, %41,8 D vitamini eksikliği mevcuttu.

Bazı çalışmalar D vitamini eksikliğin inflamatuvar ve anjiyojenik etkilerinin vasküler hasara katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte Joergensen ve ark. geniş çaplı bir kohort çalışmasında mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile ciddi D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Öte yandan aynı

çalışmada ciddi D vitamini eksikliğinin, mortalite artışına bağımsız olarak etki ettiği rapor edilmiştir (231). 2011 yılında H. Kaur ve ark yapmış oldukları çalışmada D vitamini eksikliğinin genç tip 1 DM'lilerde retinopati prevelansında artışla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (232). 2012 yılında Boer ve ark. 1193 tip 1 DM'li hastayla yürüttükleri çalışmada mikroalbuminüri, bozulmuş glomeruler filtrasyon hızı (GFR), hipertansiyon ile serum D vitamini düşüklüğü arasındaki ilişki araştırılmış. Düşük plazma D vitamini konsantrasyonu ile tip 1 DM'li hastalarda mikroalbuminüri arasında ilişki saptanırken; GFR kaybı ve HT gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır (233). Çalışmamıza alınan tip 1 DM'li hastalarımızda gelişen komplikasyonlara bakıldığından hiçbirinde diyabetik retinopati saptanmadı. İki hastamızda mikroalbuminüri olup diyabetik nefropati tespit edilmişti. Her iki hastada da D vitamini düzeyi düşük olup (sırasıyla 7.7-14 ng/ml), düşük D vitamini düzeyiyle nefropati arasında ilişki saptanmıştı.

Pitocco ve Li'nin yaptıkları çalışmada tip 1 DM'li hastalarda D vitamin takviyesi ile DM'nin kontrolü için gerekli insülin ihtiyacının azaldığı saptanmıştır. (234, 235).

Buna karşın Pozzili ve ark. (222) 2005 yılında yayınlanan çalışmasında hasta grubunda D vitamini düzeyini anlamlı derecede düşük bulmuşlardı ancak hastalığın tanısı, tanı yaşı, diyabetin metabolik kontrolü ile herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Jannera ve ark. 2010 yılında İsviçre'de yaptıkları benzer bir çalışmada da tip 1 DM'li hastalarda D vitamini düşüklüğü ile metabolik kontrol arasında hiçbir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (226). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların metabolik kontrolüyle D vitamini düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Değişik genetik alt yapıya birçok popülasyonda tip 1 DM ve VDR gen polimorfizmiyle ilgili çalışmalar yapılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İlk yayınlanmış çalışma Mc Dermott ve ark. tarafından 1997 yılında Güney Hint toplumunda yapılmış, çalışmada hasta ve kontrol grubunda BsmI, ApaI ve TaqI VDR SNP'leri bakılmış; tip 1 DM'li hasta grubunda BsmI deki b allelinin kontrollere kıyasla daha yaygın olduğu gösterilmiştir (236). Chang ve ark. tarafından (2000) Tayvan toplumunda yapılan başka bir çalışmada ise, 157 tip 1 DM'li hasta ve 248 olgudan

oluşan kontrol grubunda Bsm1, Apa1 ve Taq1 VDR SNP'leri bakılmıştır. Apa1 polimorfizmi ve BsmI B allel sıklığının, kontrol grubuna göre tip 1 DM hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (ApaIp=0.018; TaqIp=0.266BsmIp= 0.015)(10). Yine Çinli araştırmacıların 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında, Han popülasyonunda, BsmI deki B allelinin tip 1 DM'li hastalarda belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (p:0.033) (237).

2003 yılında Japon toplumunda Motohashi tip 1 DM'nin akut başlangıcı ile VDR gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi tanımlanmıştır. Japon toplumunda tip 1 DM'nin akut başlangıcı ve BsmI B allel sıklığı arasında ilişki olduğunu saptamışlardır (238). Yine Japonya merkezli başka bir çalışmada Shimada ve ark. VDR geni BsmI polimorfizmi ile tip1 DM arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmaya 774 Japon kökenli tip 1 DM'li hasta ve 599 kontrol grubundan oluşan olgu dahil edilmiştir. Ayrıca Shimada ve ark. yaptıkları bu çalışmada VDR polimorfizminin Th1 yanıtına katkıda bulunabileceği öne sürülüp; VDR BsmI genotipli tip 1 DM'li hastaların periferik kan mononükleer hücrelerin daha yüksek düzeyde IFN- γ ürettiği tanımlanmıştır (239). Bu çalışmaların aksine Ban ve ark. nın çalışmaları 110 tip 1 DM'li Japon hasta ve 250 kontrol olgusuyla yapılmış, F allel/kontroller (p=0.0069 ve p=0.014) ile karşılaştırıldığında hastalarda FF genotipi bir anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur (240).Japon toplumunda elde edilen farklı sonuçlarda toplumun heterojenitesinin rolü olduğu düşünülmüştür.

2004 yılında yayınlanan İspanyol nüfusunda yapılan çalışmada tip 1 DM'li hasta grubunda, bb ve özellikle beraber bb/FF genotipleri kontrol grubundan daha yüksek sıklıkta bulunmuştur (241). Mory ve ark.'nın (2009) Brezilya toplumunda yaptıkları çalışmada tip 1 DM'li hastalarda BsmI genotip sıklığında belirgin fark bulmuşlar, FokI gen polimorfizminin allel ve genotip sıklığı arasında ilişki bulamamışlardır. Ayrıca geç başlangıçlı tip 1 DM ve BsmI B allel arasında ilişkiyi belirtmişlerdir. Bu çalışma VDR polimorfizmi ve beta hücre fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk Brezilya çalışmasıdır (242). 2012-2013 yılları arasında Brezilya toplumunda yapılan başka bir çalışmada ise polimorfizm C>T kontrol gruplarına göre hastalarda T allel daha çok gözlenmiştir (p=0.03). TT genotipi değerlendirilen popülasyonda tip 1 DM riskini arttırdığı saptanmıştır (p=0.02)(243). Bu çalışmada Mory ve ark.(242), Motohoski ve

ark.(16) yaptıkları çalışmalardan farklı olarak tip 1 DM'nin başlangıç yaşı ile VDR SNP'leri arasında ilişki saptanmamıştır (243).

İran'da Horasan popülasyonunda, Bonakdaran ve ark. tarafından 2006-2007 yılları arasında yürütülen çalışmalarında, 35 yaş altı tip 1 DM'li hasta ve kontrol grubundaki olgularda VDR BsmI, FokI, ApaI ve TaqI SNP sıklığı bakılmış. Aa, FF ve Bb genotipleri tip 1 DM'li hastalardaki kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek tespit edilmiştir (244). İran popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada ise sonuçları Bonakdaran ve ark. (244) yaptığı çalışmadan farklı olarak; Mohammadnejad ve ark. (2012) tip 1 DM hastalarda ve kontrol grubunda ApaI, BsmI, TaqI, FokI polimorfizmleri ile tip 1 diyabet arasındaki ilişkiyi araştırmışlar; TaqI T alel / TT genotip frekansının tip 1 DM'li hastalarda yüksek olduğunu saptamışlardır (245). Somia H. Abdullah ve ark. (2013) yaptıkları başka çalışmada Mısırlı tip 1 DM tanılı çocuklar ve kontrol grubu arasında BsmI, FokI, ApaI ve TaqI VDR SNP'leri bakılmış; tip 1 DM'li hastalarda VDR BsmI Bb ve bb genotipi ile VDR FokI Ff ve ff genotipi anlamlı yüksek bulunmuştur ($P = 0.005$, $P = 0.01$) (227).

Yapılan metaanalizler incelendiğinde ise; 2008 yılında Ponsonby ve ark. tarafından 19 bölgede (kış ortası UV aralığı, 1,0-133,8mW/m²) 16 çalışmanın metaanalizi yapılmış; çevre UV'nin VDR genotipi ve tip 1 DM arasındaki ilişkiyi etkileyebileceği saptamıştır. Çalışmalarında bölgesel kış UV'si (sırasıyla $p=0,039$ ve $p=0.036$) arttıkça FokI ve BsmI için, F ve B allelleri ve tip 1DM arasındaki ilişki için log odds oranı artmış olduğunu saptamışlardı. Bölgesel düşük kış UV BsmI ve ApaI resesif allelli taşıyan kontrol grubunda yüksek oranı ama TaqI resesif alleli taşıyan kontrollerin düşük oranı ile ilişkili bulunmuştur (246). Zhang ve ark 2012 yılında yayınladıkları meta analizde toplam 26 yayınlanmış çalışmadaki 57 vaka-kontrol çalışması dahil edilmiştir (247). Sonuçlara göre BsmI polimorfizminde varyant genotipin (Bb+BB) tip 1 DM'nin artmış riskiyle ilişkili olarak tespit edilmiş; fakat FokI, ApaI ve TaqI polimorfizmleri ile ilişki saptanmamıştı. Bsm için 8 vaka kontrol çalışması Asyalılarda, 11'i Avrupalılarda ve 2 tanesi Latinlerde yapılmıştı. Etnik kökenin subgrup analizinde ise tip 1 DM riski BsmI polimorfizmi için Asyalılarda artmış risk saptanırken ($p=0.003$), Avrupalılarda veya Latinlerde önemli etki göstermemiştir ($p=0.66$, $p=0.94$). Yine diğer üç SNP ile popülasyonlar arasında ilişki saptanmamıştır. Latin popülasyonunda yapılan sadece 2 yayınlanmış çalışmanın bu

metaanalize dahil edildiğinden dolayı, Latinlerle ilgili sonuçlar güvenilir olmayabileceği düşünülmüştür (247).2014 yılında Wang ve ark. nın Asya nüfusunda tip 1 DM ile FokI ve BsmI polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen metaanalizlerine 13 çalışma dahil edilmiştir. Sonuç olarak BsmI polimorfizminin Doğu Asya popülasyonunda tip 1 DM yatkınlık için bir risk faktörü olabileceği ($p = 0.004$); FokI polimorfizmi ise Batı Asya popülasyonunda tip 1 DM riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p=0.004$) (248).

Yapılan bu çalışmaların aksine Santiago'daki tip 1 DM'li çocuklarda yapılan bir çalışmada BsmI polimorfizmi b alleli ve bb genotipi kontrole kıyasla daha düşük saptanmıştır(202).

Fassbender ve ark. (2002) çalışmalarında Alman tip 1 diyabetik hastalarda BsmI, TaqI, FokI VDR SNP'lerinden TaqI TT genotipinin diyabete yatkınlıkla ilişkili olduğunu saptamışlardır (249). Panierakis ve ark. tarafından (2009) yayınlanan başka bir çalışmada; homojen bir nüfus dağılımına sahip olan Güney Avrupa nüfusunu temsil eden ve tip 1 DM insidansı düşük olan Girit'li çocuklarda VDR SNP lerin (ApaI, BsmI, TaqI, FokI) ve tip1 diyabet arasındaki ilişki araştırılmıştır. 100 hasta ve 96 kontrol grubu ile yürütülen çalışmada ApaI A ile alel ($p=0.024$) ve TaqI T allel ($p=0.0001$) hastalık için risk faktörü olarak saptanmıştır (8).

Japon toplumunda Ban ve ark. yaptığı (250) çalışmanın sonucuna benzer şekilde, Audi ve ark.'nın İspanyol nüfusta iki farklı popülasyonda yaptıkları çalışmada, her iki popülasyonda da FokI ff genotipinin tip 1 DM'e yatkınlığı arttırdığını saptamışlardır (203). Guja ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada da Romen tip 1 DM hastalarında ailesel geçiş ile ilgili çalışmasında Fok I F alleli sorumlu tutulmuştur (251).Barbara ve ark. 2004 yılında Uruguay'lı nüfusta yürüttükleri çalışmada 59 tip1 diyabetli Şili hasta ve kontrol grubunda BsmI, ApaI ve TaqI polimorfizmlerine bakılmış, FokI polimorfizmi saptanan bireylerde tip 1DM'e yatkınlık olduğu saptanmıştır(252).

Zemunik ve ark. tarafından2005 yılında Güney Hırvatistan Dalmaçya nüfusunda yürütülen çalışmalarında, tip 1 DM'e yatkınlıkta VDR ve interlökin-1 reseptör tip I (IL-1-R1) gen polimorfizmlerinin etkisi incelenmiştir. Sonuçta VDR FokIpolimorfizminin tip 1 DM gelişimine yatkınlık ile ilişkili olduğunu rapor ettiler(253).2006 yılında İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ise, 246 tip 1DM'li Kafkas hasta, sağlıklı

kontrollerle karşılaştırıldığında, FokI ff genotipi ile tip 1 DM hafif bir anlamlı ilişki gözlenmiştir (201). Van ettes ve ark. ise 2007 yılında VDR FokI polimorfizminin immün sistemde fonksiyonel rolü olduğu öne sürmüşlerdir (254). Kocabaş ve ark. tarafından Antalya’da 90 tip 1 DM’li Türk hasta ve 86 kontrol grubundan oluşan olgularla yürüttükleri başka bir çalışmada ise 5 farklı VDR SNP’nin (BsmI, ApaI, TaqI, FokI ve Cdx-2 bağlanma bölgesi) ile tip 1 dm ve kemik mineral dansitesi üzerine etkisine bakılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda BsmI, ApaI, TaqI, FokI ve Cdx-2 polimorfizmi sıklığında fark olmadığı, hastalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında, F allel/FF geni belirgin şekilde yüksek sıklıkta olduğu sonucuna varılmıştır Tip 1 DM’li hastalar arasında FokI polimorfizmi sıklık dağılımı (%1.1 ff, %63 Ff,%35.6 FF),kontrol grubunda (18.6% ff, 60.5% Ff, 20.9% FF) olarak saptanmış ve F allelin frekans dağılımı tip 1 DM hastalarında (%67.2) ve kontrollerde (%51.1) önemli farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (p=0.0031). Kemik turnover ile ilgili belirteçler ve DEXA ölçümleri ile VDR polimorfizmi arasında korelasyon saptanmamıştır (14).

Bizim çalışmamızda tip 1 DM’li hasta ve kontrol grubunu oluşturan çocuklar arasında; FokI, BsmI, ApaI, TaqI ve Cdx-2 VDR SNP lerin hiç birinin genotip ve allel dağılımında bir fark bulamadık. Çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olan Türk toplumunda yapılan başka bir çalışmada ise, Gogas ve ark. (2011) tip 1 DM’e yatkınlıkta ve kemik metabolizması üzerine VDR polimorfizm etkisini araştırmışlardır. FokI, BsmI, ApaI ve TaqI VDR gen polimorfizmlerigenotip dağılımları ile diyabet ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır, ancak çalışma erişkin hastalarla yürütülmüştür (255). Bizim çalışmamızın sonuçları Türkiye’de Kocabaş ve ark.’nın (14) yaptıkları çalışma ile uyumlu değildi. Literatürde yayınlanan aynı ülkede farklı popülasyonlarda yapılan bazı çalışmalarda da birbiriyle korele olmayan sonuçlar elde edilmiştir (244,256, 239). Bölgemizin heterojen yapısı, farklı etnik grupların olması ve değişik genetik alt yapı bu sonuçları doğurabilmektedir. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak literatürde yayınlanan Györfy B ve ark.VDR polimorfizmleri ile tip 1 diyabete yatkınlık arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmalarında tip 1 DM’li hasta ve kontrol grubunda VDR polimorfizmleri (ApaI, BsmI, FokI, TaqI ve Tru9I) araştırılmıştır (257). Turpeinen ve ark.’nın 2002 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise Fin popülasyonunda ApaI, BsmI, FokI VDR polimorfizmleri bakılmış sonuçları çalışmamızla uyumlu olarak tip 1 DM’e yatkınlıkla ile gen polimorfizmleri arasında

ilişki saptanmamıştır (258). Nejentsev ve ark 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında 98 VDR bölgesinde 98 SNP ve büyük bir vaka kontrol grubunu içeren yaygın ilişki analizi yaptılar. Tip 1 DM ile ApaI, BsmI, FokI, TaqI VDR SNP leri arasında belirgin bir ilişki bulamamalarına rağmen hastalıkla ilişkili 4 yeni SNP saptamışlardır (rs4303288,rs1168275,rs1271366 ve rs2544043) (259). Lemos ve ark. (2008) Portekiz nüfusunda tip 1 diyabete genetik yatkınlık arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. ApaI, BsmI, FokI, TaqI VDR polimorfizmlerinin genotip, allel ve haplotip frekanslarının dağılımı ile hasta ve kontroller arasında anlamlı farklılık olmadığını saptamışlardır (7).

Cdx-2, insan VDR geninin barsağa özgü transkripsiyonunda önemli rol oynar. Cdx -2 bağlanma bölgesi polimorfizmi ve tip 1 DM'e yatkınlık arasındaki ilişkiyi inceleyen Kocabaş ve ark. nın (14) çalışmalarıyla uyumlu olarak biz de çalışmamızda bu VDR polimorfizminin tip 1 diyabet gelişimine hiçbir etkisini saptamadık ($p>0.05$).

VDR gen polimorfizmi ve diyabetin kronik komplikasyonları arasında (nefropati,retinopati,dislipidemi ve hipertansiyon) Bonakdaran ve ark. yaptıkları çalışmada belirgin ilişki saptamamışlardır (244).Taverna ve ark. Paris'te yaptığı bir çalışmada ise Tip 1 DM'li 200 hastada, Tt genotipinin ciddi retinopatiyle ilişkisini saptamışlardır (204). Biz çalışmamızda, VDR gen polimorfizmi ve diyabetik nefropati arasında ilişki bulmadık ($p>0.05$).

Biz çalışmamızda ketoasidoza yatkınlık ile VDR gen polimorfizmi arasında herhangi ilişki saptamadık ($p>0.05$). Bonakdaran ve ark. ise Ff genotipi ve ketoasidoz öyküsü arasında ilişki saptamışlardı (244).

San Pedro ve ark.'nın (2005) Brezilya'nın Bask bölgesinde yaptıkları çalışmalarında; en az bir çocuğu çölyak hastalığı olan 37 aile, en az bir çocuğu tip 1 DM olan 64 aile bireylerinde ve 88 sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylerde VDR gen polimorfizmi (Fok I, Bsm I, Apa I ve Taq I) akılmıştır. Hastalar ve kontrol grubunu oluşturan olgular arasında VDR genotipleri karşılaştırıldığında çölyak hastalığı için ff risk genotipi olarak belirlenmiştir ($p=0.01$; $OR=3.45$). Diğer taraftan tip 1 DM grubunda fBat haplotipi önemli derecede yüksek oranda olduğu gözlemlenmiştir ($p=0.02$; $OR=4.4$)(256). Bizim bulgularımızda otoimmün hastalıklara yatkınlıkta ya da otoimmün hastalıklardan korumada vitamin D reseptör polimorfizmi ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Aktif D vitamini seviyesini etkileyen çevresel faktörlerin kompleks olduğu ve D vitamini fonksiyonuyla VDR polimorfizmi arasında belirgin farklılıklar olduğu görülmektedir. Etnik çeşitlilik, VDR ve VDR ye yakın çeşitli diğer düzenleyici genler arasındaki ilişkideki tutarsızlık, VDR geni polimorfizmi ve tip 1 DM yatkınlığı ilişkisini inceleyen değişik çalışmalarda bulunan çelişkiye neden olmuştur. Bizim çalışmamızda korelasyon analizlerinde kontrol grubunda FokI polimorfizmi ile yaş, VA, VKİ düzeyi açısından anlamlı pozitif korelasyon tespit edildiği için FokI polimorfizmi için hasta ve kontrol grubu yukarıdaki değerlere göre adjusment yapıldığında hasta ve kontrol grubunda FokI polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$). Ayrıca korelasyon analizlerinde FokI ile BsmI arasında ve BsmI ile ApaI arasında pozitif korelasyon bulunurken BsmI ile TaqI ve ApaI ile TaqI arasında negatif korelasyon bulundu. BsmI veya ApaI deki polimorfizm ile TaqI deki polimorfizm birbirlerini zıt yönde etkiliyor gibi gözükmekteydi.

Bu veriler ve yapılan diğer çelişkili çalışma sonuçları gösteriyor ki, ileriye dönük tip1 DM gelişiminde D vitamini etkisini ve VDR gen polimorfizm değerlendirmek için aynı popülasyonda yapılacak daha ileri klinik çalışmalara ve daha geniş serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya alınan 101 Tıp I DM'li hasta ile 64 sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından bakıldığında anlamlı fark tespit edilmedi.

2. Tıp I DM'li hasta grubunun serum D vitamin düzeyi ortalaması ile kontrol grubunun serum D vitamin düzeyi ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ve her iki grupta D vitamin düzeyi düşük olarak tespit edildi.

3. Yeni tanı almış 10 hastamızın tümünde serum D vitamini düzeyleri yetersiz olarak tespit edilmiştir. Eski ve yeni tanı Tıp I DM'li hastaların serum D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

4. Hasta grubunda cinsiyet açısından D vitamini düzeyine bakıldığında; erkek hastaların %82.7'sinde D vitamini düzeyi düşükken kız hastaların %81.3'ünde D vitamini düzeyi düşük olup, Tıp I DM'li erkek ve kız hastalar arasında D vitamini düzeyi düşüklüğü açısından anlamlı fark saptanmadı.

5. Hasta grubunda serum D vitamin düzeyi ile metabolik kontrol arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, metabolik kontrol ile hastaların D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

6. Çalışmamızda VDR genindeki 5 major polimorfik bölgenin polimorfizmleri (BsmI (rs1544410), ApaI (rs11168271), TaqI (rs731236), FokI (rs2228570) ve Cdx-2 (rs11568820)) tip I DM ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı ve her iki grup arasında 5 major polimorfik bölgenin polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

7. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda serum D vitamin düzeyi vitamin D reseptör polimorfizmi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.

8. Bizim bulgularımızda Tıp I DM'ye eşlik eden otoimmün hastalıklara yatkınlıkta ya da eşlik eden otoimmün hastalıklardan korumada vitamin D reseptör polimorfizmi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.

9. Hastalarımızın 20 tanesi son bir yılda bir kez DKA tanısıyla tedavi edilmiş olup bu hastaların DKA yatkınlıkla VDR polimorfizimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

10. Çalışmaya alınan Tıp I DM’li hastaların 2 tanesinde nefropati gelişmiş olup diyabetik nefropati ile VDR polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

11. Korelasyon analizlerinde kontrol grubunda FokI polimorfizmi ile yaş, VA, BMI düzeyi açısından anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

12. FokI polimorfizmi için hasta ve kontrol grubu yaş, VA, BMI değerlerine göre adjusment yapıldığında hasta ve kontrol grubunda FokI polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi.

13. Çalışmamızda korelasyon analizlerinde FokI ile BsmI arasında ve BsmI ile ApaI arasında pozitif korelasyon bulunurken BsmI ile TaqI ve ApaI ile TaqI arasında negatif korelasyon bulundu. BsmI veya ApaI deki polimorfizm ile TaqI deki polimorfizm birbirlerini zıt yönde etkiliyor gibi gözükmekteydi.

15. Çalışmamızda gözlenen polimorfizmlerin değişik toplumlarda elde edilen değerleri ile ülkemizdeki normal toplum verileri değerlendirildiğinde, Cdx-2 polimorfizmi için rakamların Asya toplumlarından elde edilen veriler ile benzerlik gösterir iken Avrupa toplumlarından elde edilen veriler ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmiştir.

16.FokI polimorfizm için elde edilen veriler Avrupa ve Asya toplumları ile karşılaştırıldığında benzerlik gösterdiği gözlemlendi.

17.BsmI polimorfizmi için Türk toplumundaki kontrol ve diyabetik grubun ikisi de Avrupa, Asya, toplumları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu saptandı.

18.TagI polimorfizm için rakamlar Asya toplumları ile benzerlik gösterirken, Avrupa toplumları belirgin fark saptandı.

19. Çalışmamızın gösteriyor ki, kış aylarında tüm olgularımızda düşük D vitamini düzeylerinin görülmesi çocuk ve ergenlerde yaş grubuna bakılmaksızın bütün çocukluk çağında özellikle kış aylarında vitamin D suplementasyonu yapılması güneş ışınına maruziyetin artırılarak D vitamini sentezinin artırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: New perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358 (9277): 221-229.
2. Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res* 2002; 57 (11): 1-5.
3. Becker DJ. *Pediatric Endocrinology*. 4th Ed., New York : Marcel Decker inc, 2005: 276-285.
4. İyidir Ö, Altınova A. Vitamin D and Diabetes Mellitus *Türk Jem* 2012; 16: 89-94.
5. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004; 229: 1136–42.
6. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 4: 137-143.
7. Lemos, M.C., et al., 2008. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Portuguese population. *Hum. Immunol.* 69, 134–138.
8. Panierakis, C., Goulielmos, G., Mamoulakis, D., Petraki, E., Papavasiliou, E., Galanakis, E., 2009. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Crete Greece. *Clin. Immunol.* 133, 276–281.
9. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 106-20
10. Chang TJ, Lei HH, Yeh JI et al (2000) Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52: 575– 580.
11. Guo SW, Magnuson VL, Schiller JJ, et al. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes: a HuGE review of genetic association studies. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 711-24.
12. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 371: 1-12.
13. Lemos MC, Fagulha A, Coutinho E, et al. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Portuguese population. *Hum Immunol* 2008; 69: 134-8.
14. Kocabaş A, Karag zel G, Imir N, Yavuzer U, Ak urin S. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on susceptibility to disease and bone mineral density in Turkish patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol*

Metab 2010; 23: 1289-97.

15. Pani MA et al. Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes*, 2000, 49: 504–507.
16. Motohashi, Y., S. Yamada, T. Yanagawa, T. Maruyama, R. Suzuki, M. Niino, T. Fukazawa, et al. 2003. Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of Type 1 diabetes. *J Clin Endocrin Metabol*. 88: 3137–3140.
17. Sperling MA. *Diabetes Mellitus in children*. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. 17. WB Saunders Company 2004: 1947-72.
18. Unger RH, Foster DW, Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. 16th Ed, *Williams Textbook of Endocrinology*, Philedelphia: WB Saunders Company 1998: 973-1059.
19. Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. *Diabetes mellitus*. In Sperling *Pediatric Endocrinology* 3th Ed, Philadelphia. WB Saunders Company 2008: 374-421.
20. Becker DJ. *Complications of insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence*. *Pediatric Endocrinology*, 3th Ed, New York and Basel: Lifshitz F(ed) Marcel Decker inc 1996: 583-98.
21. Arslanian S, Drash AL. *Insulin dependent diabetes Mellitus in the child and adolescent*. *Cur Ther Endocrinol Metab* 1994; 5: 380-4.
22. Patterson C.C., et al., Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009 Jun 13; 373(9680): 2027-33
23. Warram JH, Rich SS, Krolevski AS, et al. *Epidemiology and genetics of diabetes mellitus*. 13th Ed, Baltimore: 1994: 201-15.
24. Sugihara S. Genetic susceptibility of childhood type 1 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012; 10: 62-71
25. Makita Z, Wassara H, Rayfield E. Hemoglobin AGE: a circulation marker of advanced glycosylation. *Science* 1992; 258:651-653.
26. Khalil I, d'Auriol L; Gobet M. A Combination of HLA-DQ beta Asp 57-negative and HKLA-DQ alpha ARG 52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85: 1315.
27. Kyvik KO, Green A, Beck-niesan H. Concordance rates insülin dependent diabetes mellitus: a population based study of young danis twins. *Br J Med* 1995; 311: 913-917.
28. Bilginturan N. Tip I Diabet etyopatogenezi. 3. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana-Türkiye, 1998: 24-32.

29. Teziç T. Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve adölesan çağı diyabet grubu. Çocukluk ve adolesan çağı tip I diyabet mellit, 1997; 1-89.
30. Dahlquist G. Etiological aspects of insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemiological perspective. Autoimmunity 1993; 15(1): 61-6.
31. Karjalainen JK. Islet cell antibody as predictive markers for IDDM in children with high background incidence of disease. Diabetes 1990; 39 (9): 1144-1150.
32. Palmer JP, Mc Cullah DK. Prediction and prevention of IDDM-1991. Diabetes 1991; 40 (8): 943-947.
33. Castano L, Ziegler A, Ziegler R, Shoelsen S, Eisenbarth GS. Characterization of insulin autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes. Diabetes 1993; 42(8): 1202-1209.
34. Ujihara N, DawK, Gianani R, Boel E, Yu L, Powers AC. Identifications of glutamic acid decarboxylase autoantibody heterogeneity and epitope regions in type 1 diabetes. Diabetes 1994; 43 (8): 968-975.
35. Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA 1997. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. Diabetologia 40: 53-61.
36. Kjaere K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbance in an unselected group of women with IDDM compared to controls. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75 (2): 524-529.
37. Zanone MM, Favaro E, Quadri R, Miceli I, Giaretta F, Romagnoli R, David E, Perin PC, Salizzoni M, Camussi G. Association of cytomegalovirus infections with recurrence of humoral and cellular autoimmunity to islet autoantigens and of type 1 diabetes in a pancreas transplanted patient. Transpl Int 2010; 23 (3): 333-337.
38. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M 2004. Childhood vaccination and type 1 diabetes. N Engl J Med 350: 1398-404
39. Çocuk Ve Adölesanlarda Diabetes Mellitus Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği -2013; 399-452.
40. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1994; 331 (21): 1428-36. 43.
41. Srikanta S, Ganda OP, Jackson RA, Gleason RE, Kaldany A, Garovoy MR. Type 1 diabetes mellitus in monozygotic twins: chronic progresive beta cell dysfuction. Ann Intern Med 1983; 99 (3): 320-326.
42. Thomas F, Roe, Gertrude C et al. Blood glucose control and albuminuria in type-1 diabetes mellitus. Journal of Pediatrics 1991; 8: 178-82.

43. Paronen J, Vaarala O, Savilahti E, Saukkonen T, Akerblom HK. Soluble adhesion molecules and oral antigen feeding in infants. *Pediatr Res* 1996; 40 (2): 276-279.
44. Moordian AD, Morley JE. Micronutrient status in diabetes mellitus *Am. J Clin Nutr* 1987; 45 (5): 887-995
45. Stene, L.C, and G. Joner, Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78 (6): 1128-34.
46. Menon RK, SperlingMA. Child Diabetes. *Med Clin North Am*1988; 15: 65-70
47. Uçkun-Kitapçı A, Teziç T, Firat S, Sipahi T, Barrier R. Obesity and type 2 diabetes mellitus: a population-based study of adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17(12): 1633-40.
48. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Eng J Med*1993; 309: 159-64
49. Hagopian WA, Michelsen B, Karlsen AE, Larsem F, Moody A, Grubin CE, Rowe R, Petersen J, McEvoy R, Lernmark A. Autoantibodies in IDDM Primarily recognize the 65000 – M(r) rather than 67000 – M(r) isoform of glutamic acid decarboxylase. *Diabetes* 1993; 42 (4): 631-636.
50. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification *Pediatric Diabetes*, 2006; 7(6): 343-351.
51. Rosenbloom A, Silverstein J: Diabetes in the child and adolescent. In *Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Lifshitz F, Ed. New York, Marcel Dekker 2004: 611–51.
52. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1343–50.
53. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1999; 22: 5-19
54. Prepared by the Australasian Pediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing *Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents* 2005.
55. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of Intensive Diabetes Treatment on the Development and Progression of Longterm Complications in Adolescents with İnsülin Dependent Diabetes Mellitus. *J Pediatr*

1994; 125: 177-188.

56. Heinemann L. Insulin Pharmacology in. Textbook of Diabetes 1. (eds. JC Pickup and G Williams) 3rd. Blackwell Publishing, 2003; p. 42. 1-15.
57. Bolli GB. Insulin Treatment and its Complications. In Textbook of Diabetes 1. (eds JC Pickup and G Williams) 3rd. Blackwell Publishing, 2003; p. 43. 1-20
58. Bolli GB. Rationale for Using Combinations of Short –acting Insulin Analogue and NPH Insulin at Mealtime in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab; 1999; 12: 737-744.
59. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Eng J Med. 1993; 329(14): 977-86.
60. Harris GD, Flordalis I, Harris WL et al. Minimizing the Risk of the Brain Herniation During Treatment of Diabetic Ketoacidemia: A Retrospective Study. J Pediatr 1990; 117: 22-31.
61. Schaper NC, Verhoett AS, Sluiter WJ et al. The Growth Hormone Response to Growth Hormone Releasing Hormone and its Relationship to Serum Insulin Like Growth Factor (IGF) -1 in Type 1 Diabetes Mellitus. Acta Endocrinol 1990; 22: 13-18
62. Brown M, Ahmed M, Clayton K, Dunger D, Growth During Childhood and Final Height in Type 1 Diabetes. Diabetic Med 1994; 11: 182-187.
63. Court J: The Management of Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (ed). Clinical Pediatric Endocrinology. 3 th ed. London: Blackwell Science Ltd, 1995; 654-677
64. Euro diab IDDM Complications Study. Diabetologia 1994; 37: 278-85.
65. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia 1994; 37 (1): 95-103.
66. EDGE JA, HAWKINS MM, WINTER DL, DUNGER DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child 2001 Jul; 85(1): 16–22.)
67. Wolfsdorf, J., et al., Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 118–133.)
68. Bhatia V, Wolfsdorf J: Severe hypoglycemia in young with IDDM: Frequency and causative factors. Pediatrics 1991; 88: 1187-93.
69. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1993: 623–650.
70. Dahlquist G, Kalen B. Swedish Childhood Diabetes Study Group. Diabetologia

2007; 50: 957-964.

71. Nurçin Saka. Diabetes Mellitus. Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri, 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 1306-21.
72. Gilgor RS, Lazarus GS. Skin manifestations of diabetes mellitus. Medical Examination Publishing 1983: 879-893.
73. Bagdade JD: Phagocytic and microbicidal function in diabetes mellitus. Acta Endocrinol 1976; 83: 27-34.
74. Bereket A, Lang CH, Gelata MC, et al. Effect of insulin on the IGF system in children with new onset insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1312- 17.
75. Saterno M, Argenziano A, Di Maio S, et al. Pubertal growth, sexual maturation and final height in children with IDDM. Diabetes Care 1997; 20: 721-4.
76. Wirta O, Pasternack A, Lasppala P. Glomerular filtration rate and kidney size after six years disease duration in non insulin dependent diabetic subjects. Clin Nephrol 1996; 45(1): 10-17.
77. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, LaPorte RE, Kuller LH. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration Pittsburgh Epidemiology of diabetes complications study II: Diabetes 1990; 39(9): 1116-1124.
78. Clark CM, Lee AD. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. New Eng J Med 1995; 15(6): 1210-1216.
79. Ayodele OE, Alebiosu O, Salako BL. Diabetic nephropathy-a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. J Natl Med Assoc 2004; 96 (11): 1445- 1454.
80. Schultz, C. J., Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. Diabetes Care. 2000; 23 (12): 1811-5.
81. Silverstein, J., et al., Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005; 28 (1): 186-212.
82. Andersan S, Brenner B. Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: hemodynamic considerations. Diabetes Metab Rev 1988; 4 (2): 163-177.
83. Karavanaki K, Davies AC, Morgan MH, Baum JD. Autonomic function in a cohort of children with diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab 1997; 10 (6): 599-602.
84. Lakhani E, Wright T, Abdoell M, Westall CA. Insufficient long-term glycemic

control is associated with multifocal ERG defects in adolescents with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51 (10): 5297-5303.

85. Zhang L, Krzentowski G, Albert A and J. Lefebvre P. Risk of Developing Retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial Type 1 Diabetic Patients With Good or Poor Metabolic Control. *Diabetes Care* 2001; 24 (7): 1275- 1279.
86. Danne, T., et al Monitoring for retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl.* 1998; 425: 35-41.
87. Falck A, Laatikainen L. Diabetic cataract in children. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76 (5): 238-240.
88. Heesom AE, Millward A, Demaine AG. Susceptibility to diabetic neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus is associated with polymorfism at the 5' end of the aldose reductase gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 (2): 213-216.
89. Arslan D. Yaşlılarda oral ve parenteral D vitamininin etkisi: Prospektif çift kör plasebo kontrollü çalışma. Yandal uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, 2007.
90. Fitzpatrick S, Sheard N, Clark N, Ritter M. Vitamin D-deficient rickets; a multifactorial disease. *Nutr Rev* 2000; 58: 218-22.
91. Şimşek E, Kocabay K. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2002; 11: 211-20
92. Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *M J A* 2002; 177: 149-52.
93. Kalsiyum-Fosfor Metabolizması ve D vitamini ile İlişkili Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği -2013.
94. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenmede Yenilikler I- II, Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 28: 225-234.
95. Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). *Vitamin D and Rickets Vol 6 Switzerland: S Karger AG* 2003: 1-13.
96. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362: 1389-1400.
97. Özkan B, Döneray H. The non-skeletal effects of vitamin D. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2011; 53: 99-119.
98. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. *Williams Textbook of Endocrinology* (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). Tenth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 1317-1323.
99. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multipleclerosis, and

inflammatory bowel disease. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92: 60-64.

100. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. Akta Derm Venereol.2011; 91: 115-124
101. Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2008; 4(5): 38-44.
102. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1678-1688.
103. Erçin S. 1-24 ay sağlıklı süt çocuklarında serum 25-OHD düzeyi. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul, 2008.
104. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266-281.
105. Speeckaert M. Huang J, Delanghe JR, Taes YE, Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc globulin) and its polymorphism. Chin Acta 2006; 372: 33-42.
106. Arık N: Üremik Kemik Hastalığı. Nefroloji Seminerleri 1996; 1 (1): 1-5.
107. Kutluk G, Çetinkaya F, and Başak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. J Trop Ped 2002; 48: 351-3.
108. Bushinsky DA, Monky RD. Calcium. lancet 1998; 352: 306-311.
109. Berberoğlu M, Paratiroid gland, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds), Pediatrik Endokrinoloji, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayını, Kalkan Matbaacılık, Ankara, 2003; S: 536-49.
110. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A, Use of calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older; A meta-analysis, Lancet 2007; 370: 657-666.
111. Nicholson J.F. and Pesce M.A.: Laboratory Medicine and Reference Tables, In "Nelson Textbook of Pediatrics", Berhman R.E. (eds), 15. Edition, 2007, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.
112. Kurdoğlu G. D Vitamini eksikliği (Rahitis). Neyzi O, Ertuğrul T (eds), Pediatri, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 1993: 427-32.
113. Claude D, Felix O. The calciotropic hormones & metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Forsham PH (Eds). Basic & Clinical Endocrinology, California, Lange Medical Publication, 1983, pp: 233-40.

114. Allgrover J. A practical approach to rickets. In: Allgrover J, Shaw NJ(eds). Calcium and Bone Disorders in Children and adolescents, Endocr Dev, Basel, karger, 2009; 16: 115-132.
115. Hatun Ş, Bereket A, Çolakoğlu A, Özkan B, Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi 2003; 46: 224-241.
116. Hartman AL. An 18-month-old who could not walk: A case report. Clin Pediatr 2002; 41: 731-4
117. Cheung M. Drugs used in pediatric bone and calcium disorders. In: Allgrover J, Shaw NJ(eds). Calcium and Bone Disorders in Children and adolescents, Endocr Dev, Basel, karger, 2009; 16: 218-222.
118. Misra M, Pacaud D, Petryk Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics 2008; 122: 398-417.
119. Root AW, Diamond FB Jr. Disorders of mineral homeostasis in the neonate and infant. In: Sperling MAPediatric endocrinology. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. pp. 691-706.
120. Rauch f, Kirkland JL Overview of rickets in children [http://www.uptodate.com/contentts/overview-of-rickets-in cilhdren](http://www.uptodate.com/contentts/overview-of-rickets-in-cilhdren) august 11, 2010.
121. Robinson PD, Hogler W, Craig ME, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. Arch Dis Child 2006; 91: 564-8.
122. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Pediatrics. 2008 Nov; 122 (5): 1142-52. doi: 10.1542/peds. 2008-1862. Erratum in: Pediatrics. 2009 Jan; 123 (1): 197.
123. Unuvar T, Buyukgebiz A. Nutritional rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. Pediatr Endocrinol Rev. 2010 Mar-Apr; 7 (3): 283-91.
124. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic the sverity of nutritional rickets. J Trop Pediatr 2000; 46 (3): 132-139.
125. Plotkin H, Lifshitz F. Rickets and osteoporosis. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology, 5th ed, Informa Healthcare USA, New York, 2007: 531-557.
126. Root AW, Diamond FB. Disorders of mineral homeostasis in the newborn, infant, child, and adolescent. In Sperling MA (ed) Pediatric Endocrinology, 3rd ed, Saunders Elsevier 2008: 686-769.
127. Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, Huang N, Sharma A, Choi Y, Miller WL, Portale AA, Vitamin D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-

hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3177-3182.

128. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *EndocrRev* 1999; 20: 156-188.
129. Henry HL, Dutta C, Cunningham N, Blachard R, Penny R, Tang C, Marchetto G, Chou SY. Henry HL, Dutta C, Cunningham N, BLanchard R, Penny R, Tang C, Marchetto G, Chou SY. *J Steroid Biochem MolBiol* 1992; 41: 401-407.
130. Sevinç N, Türkmen M, Soylu A, Kavukçu S. X'e bağlı hipofosfatemik rahitis: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 49-53.
131. Gök F, Kalman S. Nadir bir rahitis olgusu: Hipofosfatemik rahitis. *Gülhane Tıp Dergisi* 2002; 44: 450-2
132. Whitfield GK, Hsieh JC, Jurutka PW, Selznick SH, Haussler CA, MacDonald PN and Haussler MR. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Nutr.* 125: 1690S–1694S, 1995.
133. Ye WZ, Reis AF and Velho G. Identification of a novel Tru9I polymorphism in the human vitamin D receptor gene. *J Hum Genet.* 45: 56– 57, 2000.
134. Uitterlinden AG, Yue F, Joyce BJ, Van M, Hans VL, Huibert AP, Pols JPTM and Van L. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 338: 143–156, 2004b
135. Çakır Ö, Tunalı N. The role of VDR polymorphisms in CaOx kidney stone formation *Journal of Cell and Molecular Biology* 8 (2): 1-12, 2010.
136. Baeke F, Etten EV, Gysemans C, Overbergh L, Mathieu C. Vitamin D signaling in immune- mediated disorders: Evolving insights and Therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 376–387.
137. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and The allergic response-The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 86-95.
138. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
139. Kulie T, Groff A, Medmer J, Hounsbell J, Scrager S. Vitamin D: a evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 698-706.
140. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730- 1737.
141. Mora JR, Iwata M, von Andri an UH. Vitamin effects on The immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 685–698.

142. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
143. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *JCEM* 2010; 95: 471-478.
144. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metabol* 2010; 21: 375-384.
145. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; 68: 261-269.
146. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *JCEM* 2009; 94: 26-34. 12.
147. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-1773.
148. Adorini L, Penna G, Girratana N, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 437-441.
149. Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. İçinde: Sencer E (ed) *Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları)*. İstanbul: Nobel Kitabevleri, 2000: 1-38.
150. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1008-1016.
151. Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrucque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10 (1): 57-61.
152. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997; 349 (9063): 1465-1469.
153. Chan-Yeung M, Malo JL. Table of The major inducers of occupational asthma. In= Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999: 683-720.
154. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 65: 106-113.
155. Hewison M. Vitamin D and the immun system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 365-379.
156. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 20-25.
157. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov.

158. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 403-410.
159. Wilkinson RJ, Liewelyn M, Toosi Z, et al. Influence of vitamin D deficient and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis in Gujarati Asians in west London: a case control study. *Lancet* 2000; 365: 618-621.
160. Leandro A, Rocha M, Cardoso C, Bonecini-Almeida M. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon- γ genes and its association with susceptibility to tuberculosis. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42: 312-322.
161. Nursyam E, Rumende C. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* 2006; 38: 3–5.
162. Ralph AP, Kelly PM, Anstey NM. L-arginine and vitamin D: novel adjunctive immunotherapies in tuberculosis. *Trends Microbiol* 2008; 16: 336–344.
163. Krutzik S, Hewison M, Liu PT. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol* 2008; 181: 7115–7120.
164. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 297-299.
165. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 80–90.
166. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801-1804.
167. Wayse W, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory tract infections in Indian children under 5 years. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 563-567.
168. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spielberg HL. Immunosuppressive actions of 1, 25-OH(2)D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125: 1704S-1708S.
169. Channel JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol* 2006; 134: 1129- 1140.
170. Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, Vant Slot R, Wijmenga C, Goemann JJ, Kimpen JL, van Houwelingen HC, Kimman TG, Hoebee B. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is

predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* 2007; 196: 826-834.

171. Roth DE, Jones AB, Prosser C. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *JID* 2008; 197: 676-680
172. Mc Grath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003; 63: 73-78.
173. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, et al. Depression is associated with decreased 25 hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 508-512.
174. Freedman DM, Looker AC, Chang SC. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in The United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1594-1602.
175. Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J. Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer* 2006; 119: 1530-1536.
176. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer Therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684-700.
177. Tavera-Mendoza LE, White JH. Cell defenses and The sunshine vitamin. *Sci Am* 2007; 297: 62-65, 68-70,72.
178. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1420-1425.
179. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 708-711.
180. Stajner I. Season of breast cancer diagnosis and probability in The United States. *Int J Cancer* 2010; 126: 3010-3013.
181. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-1591.
182. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949-1956.
183. Walker MD, Fleischer J, Rundek T. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3849-3856.
184. Artaza JN, Mehrora R, Norris KC. Vitamin D and cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1515-1522.

185. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
186. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease circulation. 2008; 117: 503-511.
187. Lemire JM, Archer D. 1, 25-OH(2)D3 prevents the in vivo induction of the murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991; 87: 1103- 1107.
188. Mahon B, Gordon Z, Cruz J, Osman F, Cantorna M. Cytokine profile in patients with MS following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 128-132.
189. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008; 57: 183-191
190. Boullion R. Carmeliet G. Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726-776.
191. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503
192. Stehcschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009; 122: 793-802.
193. Liu E, Meigs JB, Pittas AG. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in The Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1627-1633.
194. Ashraf A, Alvarez J, Saenz K. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3200-3206.
195. Pittas AG, Sun Q, Manson JE. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010; 33: 2021-2023.
196. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19: 666-671.
197. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 482-96.
198. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88: 441-50.
199. Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, et al. Effects of vitamin D on the peripheral

adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 733-43.

200. Cantorna MT. Why do T cells express the vitamin D receptor? *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1217: 77-82.
201. Capoluongo E, Pitocco D, Concolino P et al (2006) Slight association between type 1 diabetes and “ff” VDR FokI genotype in patients from the Italian Lazio Region. Lack of association with diabetes complications. *Clin Biochem* 39: 888–892.
202. Garcia D et al. VDR polymorphisms influence the immune response in type 1 diabetic children from Santiago, Chile. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2007, 77:134–140.
203. Audi', L., G. Marti', C. Esteban, M. Oyarzabal, M. Chueca, M. Gussinye', D. Yeste, et al. 2004. VDR gene polymorphism at exon 2 start codon (FokI) may have influenced Type 1 diabetes mellitus susceptibility in two Spanish populations. *Diabetic Med J Brit Diabetic Assoc.* 21: 393–394.
204. Taverna MJ et al. *TaqI* polymorphism of the vitamin D receptor and risk of severe diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 2002, 45: 436–442.
205. Kuru, M., Gözükar, S.E. (2001). *Genetik*. Ankara: Palme Yayıncılık.
206. Giray Bozkaya, Ö. (2009). *Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm*. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, 18(2): 47-53.
207. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik>
208. Rastogi, S.C. (2003). *Cell And Molecular Biology*. Pilani: New Age International.
209. Rimoin, D.L., Connor, J. M., Pyeritz, R. E. (1997). *Chromosomal disorders. Principles and practice of medical genetics*. New York: Churchill Livingstone Inc
210. Düzkale, N., (2012). *Hematolojik malignitelerde mitokondriyal polimorfizmlerin araştırılması*. Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Erzurum.
211. Wang, D. G., Fan, J. B., Siao, C. J. (1998). Large-scale Identification, Mapping, and Genotyping of Single Nucleotide Polymorphisms in the Human Genome. *Science*, 280: 1077-1082.
212. Brookes, A. (1999). The Essence of SNPs. *Gene*, 234: 77-186.
213. Temizkan, G. (2008). *Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
214. Chen, H., et al., 2011. AluYb8 insertion in the MUTYH gene is related to increased 8-OHdG in genomic DNA and could be a risk factor for type2 diabetes in a Chinese population. *Mol. Cell. Endocrinol.* 332, 301–305

215. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33 (1): 1–16.
216. P.T. Liu, S. Stenger, H. Li, L. Wenzel, B.H. Tan, S.R. Krutzik, et al., Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response, *Science* 311 (2006) 1770–1773.
217. Jesic S, et. al. Enzymatic study of tonsil tissue alkaline and acid phosphatase in children with recurrent tonsillitis and tonsil hypertrophy. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2010; 74: 82-6.
218. Chang TJ, Lei HH, Yeh JI et al (2000) Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52: 575– 580.
219. Mathieu C, Laureys J, Sobis H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes* 1992; 41: 1491-5.
220. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994; 37: 552-8.
221. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology* 2005; 146: 1956-64.
222. Pozzilli, P., et al., 2005. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm. Metab. Res.* 37, 680–683
223. Littorin B, Blom P, Schölin A, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; 49: 2847-52
224. Borkar VV, Devidayal, Verma S, Bhalla AK (2010) Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 11: 345–350.
225. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2009 Jan; 154 (1): 132-4.
226. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Flück CE High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. 2010. 13091.
227. Abd-Allah SH, Pasha HF, Hagrass HA, Alghobashy AA. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. 2014; 536 (2): 430-4.

228. Bierschenk, L., Alexande, J., Wasserfall, C., Haller, M., Schatz, D., Atkinson, M., 2009. Vita-min D levels in subjects with and without type 1 diabetes residing in a solar rich en-vironment. *Diabetes Care* 32, 1977–1979.
229. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Yakout SM, Aljohani NJ, Al Fawaz H, Al-Ajlan AS, Sheshah ES, Al-Yousef M, Alharbi M. Lower vitamin D status is more common among Saudi adults with diabetes mellitus type 1 than in non-diabetics. *BMC Public Health*. 2014; 14: 153.
230. Özmen B, Cesur Y. Sağlıklı Çocuk ve Ergenlerde Serum 25-oh Vitamin D Düzeyleri ve D Vitamini Eksikliği Sıklığı Uzmanlık tezi , Y.Y.Ü.T.F., VAN, 2011.
231. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1081-5.
232. Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1400-2.
233. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA et al. (2012) Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97(12):4780–4788.
234. Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP, Kremenchutzky M, Ebers GC (2005) A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitaminD3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neuro-surg Psychiatry* 76: 1294–1296.
235. Li X, Liao L, Yan X et al (2009) Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 25: 411–416.
236. Mc dermott MF et al. Allelic variation in the vitamin D receptor influence susceptibility to IDDM in Indian Asian. *Diabetologia*, 1997, 40: 971–975.
237. Xiao XH et al. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on susceptibility to type 1 diabetes mellitus. *Chinese Medical Sciences Journal*, 2006, 21: 95–98.
238. Motohashi, Y., S. Yamada, T. Yanagawa, T. Maruyama, R. Suzuki, M. Niino, T. Fukazawa, et al. 2003. Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of Type 1 diabetes. *J Clin Endocrin Metabol*. 88: 3137–3140.
239. Shimada, A., Kanazawa, Y., Motohashi, Y., et al., 2008. Evidence for association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and type 1 diabetes in Japanese. *J. Autoimmun.* 30, 207–211.
240. Ban Y, Taniyama M, Yanagawa T, Yamada S, Maruyama T, Kasuga A, Ban Y. Vitamin D receptor initiation codon polymorphisms influences genetic

susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Japanese population. *BMC Medical Genetics*.

241. Marti G et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with type 1 diabetes mellitus in two Spanish populations. *Medicina Clínica*, 2004, 123: 286–289.
242. Mory, D. B., E. R. Rocco, W. L. Miranda, T. Kasamatsu, F. Crispim, and S. A. Dib. 2009. Prevalence of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI in Brazilian individuals with type 1 diabetes and their relation to beta-cell autoimmunity and to remaining beta-cell function. *Human Immunol.* 70: 447–451.
243. De Azevêdo Silva J, Guimarães RL, Brandão LA, Araujo J, Segat L, Crovella S, Sandrin-Garcia P. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and age onset in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity*. 2013; 46 (6): 382-7.
244. Bonakdaran S, Abbaszadegan MR, Dadkhah E, Khajeh-Dalouie M. Vitamin D receptor gene polymorphisms in type 1 diabetes mellitus: a new pattern from Khorasan Province, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2012; (6): 614-9.
245. Mohammadnejad, Z., et al., 2012. Association between vitamin D receptor gene poly-morphisms and type 1 diabetes mellitus in Iranian population. *Mol. Biol. Rep.* 39, 831–837.
246. Ponsonby, A.L., Pezic, A., Ellis, J., et al., 2008. Variation in associations between allelic variants of the vitamin D receptor gene and onset of type 1 diabetes mellitus by ambient winter ultraviolet radiation levels: a meta-regression analysis. *Am. J. Epidemiol.* 168, 358.
247. Zhang, J., W. Li, J. Liu, W. Wu, H. Ouyang, Q. Zhang, Y. Wang, et al. 2012. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: an update by meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol.* 355: 135–142.
248. Wang G, Zhang Q, Xu N, Xu K, Wang J, et al. (2014) Associations between Two Polymorphisms (FokI and BsmI) of Vitamin D Receptor Gene and Type 1 Diabetes Mellitus in Asian Population: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(3): e89325.
249. Fassbender, W.J., Goertz, B., Weismuller, K., et al., 2002. VDR gene polymorphisms are overrepresented in German patients with type 1 diabetes compared to healthy controls without effect on biochemical parameters of bone metabolism. *Horm. Metab. Res.* 34, 330–337.
250. Ban Y, Taniyama M, Yanagawa Tet al (2001) Vitamin D receptor initiation codon polymorphism influences genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Japanese population. *BMC Med Genet* 2: 7.
251. Guja C, Marshall S, Welsh K, Merriman M, Smith A, Todd JA, Ionescu-Tîrgoviste C. The study of CTLA-4 and vitamin D receptor polymorphisms in the

Romanian type 1 diabetes population. *J Cell Mol Med* 2002; 6: 75-81.

252. Angel B, Santos JL, Carrasco E, Albala C, Pérez-Bravo F. Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to type 1 diabetes in Chilean subjects: a case-parent study. *Eur J Epidemiol*.2004; 19 (12): 1085-7.
253. Zemunik T et al. *Fok I* polymorphism, vitamin D receptor, and interleukin-1 receptor haplotypes are associated with type 1 diabetes in the Dalmatian population. *Journal of MolecularDiagnostics*, 2005, 7: 600–604.
254. Van Etten E, Verlinden L, Giulietti A et al (2007) The vitamin D receptor gene *FokI* polymorphism: functional impact on the immune system. *Eur J Immunol* 37: 395–405.
255. Gogas Yavuz D, Keskin L, Kiyici S et al (2011) Vitamin D receptor gene *BsmI*, *FokI*, *ApaI*, *TaqI* polymorphisms and bone mineral density in a group of Turkish type 1 diabetic patients. *Acta Diabetol* 48: 329–336.
256. San-Pedro JJ, Bilbao JR, Perez de Nanclares G, Vitoria JC, Martul P, Castaño L. Heterogeneity of vitamin D receptor gene association with celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity*. 2005; 38 (6): 439-44.
257. Györfy, B., et al., 2002. Gender-specific association of vitamin D receptor polymorphism combinations with type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.* 147, 803–808.
258. Turpeinen, H., R. Hermann, S. Vaara, A.-P. Laine, O. Simell, M. Knip, R. Veijola, and J. Ilonen. 2003. Vitamin D receptor polymorphisms: no association with type 1 diabetes in the Finnish population. *Euro J Endocrinol/Euro Feder Endocr Soc.* 149: 591–596.
259. Nejentsev, S., J. D. Cooper, L. Godfrey, J. M. M. Howson, H. Rance, S. Nutland, N. M. Walker, et al. 2004. Analysis of the vitamin D receptor gene sequence variants in type 1 diabetes. *Diabetes*. 53: 2709–2712.

ÖZGEÇMİŞ

Ocak 1983 yılında Mardin'in Kızıltepe ilçesinde doğdu. İlköğretim eğitimimi Kızıltepe'de Bahçelievler İlkokulu ve Fırat Ortaokulu'nda tamamladı. İlköğretimden sonra Kızıltepe Lisesi'nde okudu ve bu liseyi 2000 yılında bitirdi. 2007 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2007-2010 yılları arasında Mardin'in Kızıltepe ilçesinde 5 Nolu sağlık ocağında çalıştı. 2010 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında ihtisasına başladı. Evliyim.