



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANISIYLA TAKİP EDİLEN PEDIATRİK HASTA
GRUBUNDA SERUM GDF-15 (BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖR-15)
DÜZEYLERİ VE DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI İLE KARDİYAK
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. CELİL UYSAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. DERYA ARSLAN

KONYA – 2017



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANISIYLA TAKİP EDİLEN PEDIATRİK HASTA
GRUBUNDA SERUM GDF-15 (BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖR-15)
DÜZEYLERİ VE DOKU DOPPLER EKOKARDİYOGRAFİ İLE KARDİYAK
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. CELİL UYSAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. DERYA ARSLAN

Bu araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından 26.05.2016 tarih 08-07 nolu karar ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile mesleğimizde şekillenmemizde emeği olan, her daim bilgi ve tecrübelerine başvurduğumuz değerli hocalarım Doç. Dr. Derya ARSLAN, Prof. Dr. Şükrü ARSLAN, Prof. Dr. Ahmet ÖZEL ve Doç. Dr. Ahmet SERT'e;

Özellikle yenidoğan hastalarına yaklaşımı öğrendiğimiz, sayın Doç. Dr. Zeynel GÖKMEN, Yrd. Doç. Dr. Murat KONAK ve Uzm. Dr. Beyza ÖZCAN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca görev yaptığım servis ve polikliniklerde bilgilerini bizden hiçbir zaman eksik etmeyen, her konuda bizlere destek veren Doç. Dr. Çelebi KOCAOĞLU, Doç. Dr. Nesibe AKYÜREK, Uzm. Dr. Özge METİN, Uzm. Dr. Muammer BÜYÜKİNAN, Uzm. Dr. Mustafa SORAN, Uzm. Dr. Meltem GÜMÜŞ, Uzm. Dr. Elif Habibe AKTEKİN'e

Beni yetiştirip bugünlere getiren, fedakarlık ve yardımlarını hep hissettiğim haklarını asla ödeyemeyeceğim anneme, babama, varlığıyla kuvvet veren biricik oğluma ve her güçlüğü aşmamda bana sonsuz destek veren eşim Özge UYSAL'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca görev yaptığım tüm servis, poliklinik ve yoğun bakımlarda birlikte çalıştığım ve bana destek olan asistan doktor arkadaşlarıma; hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANISIYLA TAKİP EDİLEN PEDİATRİK HASTA GRUBUNDA SERUM GDF-15 (BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖR-15) DÜZEYLERİ VE DOKU DOPPLER EKO KARDİYO GRAFİ İLE KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmayı yapmamızdaki gerekçe Tip 1 diyabetes mellitusu olan çocuklarda doku Doppler görüntüleme ve GDF-15 düzeyi ile kardiyak hasarlanma arasında ilişki olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Konya Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde Mart 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında takipli olan, en az 5 yıldır tip 1 diyabeti olan, 5-18 yaş arası 39 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak hastanemiz Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine Eylül 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında göğüs ağrısı veya üfürüm duyulması gibi nedenlerle başvuran 5-18 yaş arası 40 hasta belirlendi.

Bulgular: Vaka grubunun 27 'si (%71) kız, 11'i (%29) erkekti. Kontrol grubunun 22'si (%55) kız, 18'i (%45) erkekti. Vaka grubunun yaş ortalaması 14.10 ± 2.59 iken kontrol grubunun 13.40 ± 2.77 idi. Vaka grubunun ağırlık ortalaması 51.25 ± 12.25 kilogram (kg) iken kontrol grubunun 45.43 ± 12.50 kg idi. Vaka grubunun boy ortalaması 155.92 ± 13.09 cm iken kontrol grubunun boy ortalaması 154.75 ± 15.05 cm idi. Vaka grubunun GDF-15 değeri ortalaması 0.811 ± 0.304 pg/ml iken kontrol grubunun GDF-15 değeri ortalaması 0.563 ± 0.154 pg/ml idi. Gruplar arasında GDF-15 değeri açısından istatistiksel olarak yüksek anlamlılık görüldü ($p=0.000$). Vaka grubunun mitral A ölçüm ortalaması 58.63 ± 13.74 cm/s iken kontrol grubunun mitral A ölçüm ortalaması 73.55 ± 7.91 cm/s idi. Gruplar arasında mitral A ölçüm ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.018$). Diğer pulse Doppler ekokardiyografi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Tip 1 diyabeti olan çocuklarda kardiyovasküler komplikasyonlar yakından takip edimelidir. Bunun için doppler ekokardiyografi kullanılabilir. Ancak doppler ekokardiyografiye ulaşılamadığı durumlarda bir biyokimyasal belirteç olan GDF-15 ile kardiyovasküler etkilenme değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Doku Doppler görüntüleme, GDF-15, Tip 1 diyabet

ABSTRACT

EVALUATION OF CARDIAC FUNCTION WITH TISSUE DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY AND THE LEVELS OF GDF-15(GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR) IN PEDIATRIC PATIENTS GROUP WHO HAS DIAGNOSIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Objective: The reason of doing this study is to image tissue Doppler in children who has Type 1 diabetes mellitus and to detect whether there is a relation or not between GDF-15 level and cardiac injury.

Materiel and Method: This study was conducted in Konya Public Hospitals Association Health Sciences University Konya Educational Research Hospital, Department of Pediatric Endocrinology policlinic Units between the date of March 2016 and February 2017. The patient group consisted of 39 patients 5 to 18 years old with type 1 diabetes mellitus which were followed at least 5 years. 40 patients were determined as a control group aged 5 to 18 years old who applied to our hospital's Pediatric Cardiology Unit with reasons of chest pain and murmur between the date of September 2016 and February 2017.

Results: Age of the patients ranged from 5 to 18 years. In patient group ;twenty seven patients were female (71%) and eighteen patients were male (29%). In control group; twenty two patients were female (55%) and eleven patients were male (45%). The average age of patient group was 14.10 ± 2.59 while the control group was 13.40 ± 2.77 . The weight average of patient group was 51.25 ± 12.25 kilogram (kg) while the height average was 154.75 ± 15.05 cm. The average of GDF-15 value in patient group 0.811 ± 0.304 pg/ml while the control group's average of was 0.563 ± 0.154 pg/ml. High relevance were seen statistically between the groups in terms of GDF-15 value ($p=0.000$). In patient group's average of mitral A measurement was 58.63 ± 13.74 cm/s while in control group was 73.55 ± 7.91 cm/s. Significant difference were found statistically between the groups in terms of GDF-15 value ($p=0.018$), but weren't found any significant difference in other pulse Doppler echocardiography measurements.

Conclusion: Cardiovascular complications must be followed closely in children who has Type 1 diabetes mellitus. Doppler echocardiography can be used for this. However, when doppler echocardiography is not available cardiovascular effects can be evaluated with GDF-15 which is a biochemical marker.

Key Words: Tissue Doppler imaging, GDF-15, Type 1 diabetes mellitus

SİMGELER VE KISALTMALAR

A:	Geç Diyastolik Miyokardial Hız
ADA:	Amerikan Diyabet Akademisi
anti-TPO:	Tiroid Peroksidaz Antikor
anti-TG:	Trogllobulin antikor
AORT:	Aort Kökü Ölçümü
BAG:	Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT:	Bozulmuş Glikoz Toleransı
CT:	Miyokardiyal Kontraksiyon Zamanı
DCTT:	Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
DM:	Diyabetes Mellitus
DN:	Diyabetik Nefropati
DPN:	Diyabetik Polinöropati
DR:	Diyabetik Retinopati
E:	Konvansiyonel Doppler erken diyastolik akım hızı
EDRF:	Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO:	Ekokardiyografi
Em:	Doku Doppler erken diyastolik akım hızı
FS:	Sol Ventrikül Fraksiyon Kısılması
GAD65A:	Glutamik Asit Dekarboksilaz
GDF-15:	Büyüme Farklılaşma Faktör-15
GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GSE:	Gluten Sensitif Enteropati
HbA1c:	Glikolize Hemoglobin
HDL:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IAA:	İnsülin Otoantikor
ICA:	Adacık Hücre Antikoru
ICA512A:	Transmembran Protein Tirozin Fosfataz
IVCT:	İzovolemik Kontraksiyon Zamanı
IVRT:	İzovolemik Relaksasyon Zamanı

IVSd:	İnterventriküler Septum Kalınlığı
KB:	Kan Basıncı
LA:	Sol Atrium Çapı Ölçümü
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LVIDd:	Sol Ventrikül Diastol Sonu İç Çap
LVIDs:	Sol Ventrikül Sistol Sonu İç Çap
LVPWd:	Sol Ventrikül Diastol Arka Duvar Kalınlığı
MCH:	Major Histocompatibility Complex
MNCV:	Motor Sinir İleti Hızı
M.Ö:	Milattan Önce
NO:	Nitrik Oksit
NPDR:	Nonproliferatif Diabetik Retinopati
OGTT:	Oral Glikoz Tolerans Testi
PDR:	Proliferatif Diabetik Retinopati
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SNCV:	Duyusal Sinir İleti Hızı
TGF- β :	Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
VLDL:	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
YRG:	Yüksek Risk Grubu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLOLAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.1 Diyabetin Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.1.2 Diyabetin Sınıflandırılması.....	4
2.2 Tip 1 Diyabet.....	6
2.2.1 Epidemiyoloji.....	6
2.2.2 Etiyopatogenez.....	8
2.2.3 Patofizyoloji.....	11
2.2.4 Klinik.....	13
2.2.5 Tanı.....	13
2.2.6 Tedavi.....	15
2.2.7 Komplikasyonlar.....	20
2.3 Ekokardiyografi.....	36
2.3.1 Ekokardiyografinin Sınıflandırılması.....	36
2.4 GDF-15.....	39
3. YÖNTEM VE GEREÇ.....	42
3.1 Vakalar.....	42
3.2 Ekokardiyografik İnceleme.....	42
3.3 Biyokimyasal Belirteçler.....	43
3.4 İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	44
4.1 Hasta Özellikleri.....	44
4.2 Ekokardiyografi Değerlendirmeleri ve Biyokimyasal Değerler.....	45
4.2.1 M-mod Bulgular ve Biyokimyasal Belirteçler.....	45
4.2.2 Pulse Doppler Ekokardiyografi Bulguları.....	47
4.2.3 Doku Doppler İnceleme Bulguları.....	48
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKLAR.....	59

TABLÖLAR

Tablo 1. Diyabet Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırılması.....	4
Tablo 2. Tip 1 Diyabette Genetik Yatkınlık.....	11
Tablo 3. Diyabetes Mellitus da Tanı Kriterleri.....	14
Tablo 4. İnsülin Tipleri.....	16
Tablo 5. Tip 1 DM'li Hastaların Hedef Plazma Glikoz Değerleri.....	19
Tablo 6. Tip 1 DM Komplikasyonları.....	20
Tablo 7. Hipogliseminin Başlıca Semptom ve Bulguları.....	24
Tablo 8. Diyabetik Retinopati Sınıflaması.....	28
Tablo 9. DN Evreleri, Değerlendirme ve Tedavi.....	30
Tablo 10. Tip 1 Diyabetlilerde Vasküler Komplikasyonlar İçin Tarama Önerileri, Risk Faktörleri ve Tedavi Yöntemleri.....	32
Tablo11. Gruplardaki Cinsiyet Dağılımı.....	44
Tablo 12. Vaka ile Kontrol Grubunun Yaş, Ağırlık, Boy ve Kan Basıncı Ortalamaları ve karşılaştırılması	45
Tablo 13 Vaka ile Kontrol Grubunun M-mod Eko Bulguları ve Biyokimyasal Değerleri ile Bunların Karşılaştırılması.....	46
Tablo 14. Vaka ve Kontrol Gruplarının Pulse Doppler Ekokardiyografi Bulguları ve Karşılaştırılması.....	47
Tablo 15. Vaka ve Kontrol Gruplarının Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları ve Karşılaştırılması.....	49

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tip I Diyabetin (0-14 yaş) Dünyanın Değişik Ülkelerindeki Yıllık İnsidansı.....	7
Şekil 2. DKA Fizyopatolojisi.....	23
Şekil 3. Diyabetin Kardiovaküler Komplikasyon Gelişim Fizyopatolojisi.....	34
Şekil 4. Doku Doppler Ekokardiyografide Saptanan Zaman Aralıklarının Şematik Görünümü.....	38
Şekil 5. GDF-15 Mekanizması.....	40



1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Diabetes Mellitus (DM), insülinin gerçek ya da fonksiyonel eksikliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozukluğu ile karakterize bir hastalık olup, çocukluk döneminin en sık rastlanan kronik hastalıkları arasındadır. Hastalığın tanısı, tedavisi ve en az bunlar kadar mühim olan komplikasyonlarının tanımlanması ve önlemlerinin alınması gerekmektedir. Görülen en önemli akut komplikasyon hipoglisemi ve diyabetik ketoasidozudur. Subakut komplikasyonlar ise lipoatrofi, artropati, osteopeni, osteoporoz, büyüme geriliği ve puberte gecikmesidir. Kronik komplikasyonlar ise mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter, serebrovasküler ve alt ekstremitte büyük arterlerinin aterosklerozu, miyokard infarktüsü, ateroskleroz, karaciğer yağlanması gibi) komplikasyonlardan oluşmaktadır (1). DM'li olgularda geç dönem komplikasyonların erken tanınması DM hastalarının yaşam sürelerinin uzatılması ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi açısından oldukça önemlidir.

Doku Doppler ekokardiyografi kullanıma yeni girmiş bir ekokardiyografi tekniğidir. Doku Doppler ile ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilebilir (2-3). DM tanılı çocuklarda kardiyak hasarlanmanın gösterilmesinde doku Doppler ekokardiyografi güvenilir bir belirteç olup literatürde bununla ilgili bir kaç çalışma mevcuttur.

Büyüme farklılaşma faktör-15 (GDF-15); dönüştürücü büyüme faktörü-beta(TGF- β) süper ailesine ait bir proteindir. GDF-15 hücrenin hayatta kalması, modülasyonu, farklılaşması, çoğalması ve farklı organlarda doku onarımı yoluyla yetişkin doku dengesinin sağlanması için önemli fonksiyonları olan 40' tan fazla protein içerir (4). GDF-15 normal bireylerde zayıf bir düzeyde tüm dokulardan salınmaktadır. Doku hasarlanması veya inflamasyonu olduğu zaman GDF-15 düzeyi artmaktadır. GDF-15 herhangi bir kardiyak hasar sonrasında kardiyomyositler tarafından üretilerek dolaşıma verilmektedir. Wilfried ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GDF-15 düzeyinin diyastolik kalp fonksiyonlarını gösteren yeni bir biomarker olabileceği bildirilmiştir (5).

Tip 1 diyabetes mellitusu olan çocuklarda kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için GDF-15 düzeyi ile ilgili yapılan bir çalışma literatürde belirtilmemiştir. Bu çalışmayı yapmamızdaki gerekçe Tip 1 diyabetes mellitusu olan çocuklarda doku Doppler görüntüleme ve GDF-15 düzeyi ile kardiyak hasarlanma arasında ilişki olup olmadığını belirlemektir.



2.GENEL BİLGİLER:

2.1 Diyabetes Mellitus

2.1.1 Diyabetin Tanımı ve Tarihçesi

DM çeşitli etyolojik sebeplerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etki göstermesi sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğudur. İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki B hücrelerince salgılanan, peptid yapıda glukoregulator bir hormondur. Hepatik glukojenolizi, hepatik ve renal glukoneogenezi baskılar, kas ve yağ dokusunun glukoz alımını uyarır. DM tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılıklar gösteren, çocuk ve adolesanlarda en sık görülen endokrin hastalıktır (6).

Milattan 1500 yıl önce diyabetten ilk defa bahsedilmiş ve Mısır'da Ebers papirüslerinde poliüri/çok idrara çıkma olarak tanımlanmıştır. M.Ö 600 yılında Eski Hint Uygarlığı'nda diyabet üriner sistem hastalıkları içinde geçmektedir. Eski Hint hekimleri tarafından M.Ö 400 yılında hastaların idrarlarına karınca ve sinek ilgisi farkedilmiş ve hastalığa tatlı idrar anlamında 'madhumeh' adını vermişlerdir. Akıp boşalma anlamına gelen 'Diyabetes' terimi ise etin, bacakların ve kolların eriyerek kana geçmesine yol açtığını belirtilerek ilk kez M.Ö 150 yılında Kapadokyalı Arateus tarafından kullanılmıştır (7).

Antik çağlardan beri tanınmasına ve bilinmesine rağmen hastalığın patofizyolojisi ancak 1900'lü yıllarda anlaşılabilmiştir. 1889 yılında Joseph von Mering ve Oskar Minkowski tarafından pankreası çıkarılmış köpeklerin diyabetin bütün belirtilerini gösterdikleri ve kısa bir zaman sonra da öldükleri bulunmuş ve pankreasın diyabette rol oynadığı keşfedilmiştir (8). 1910 yılında Sir Edward Albert Sharpey-Schafer diyabet hastalarında normal şartlarda pankreas tarafından üretilen bir kimyasal maddenin eksik olduğunu ileri sürmüş ve bu maddeye insülin adını vermiştir.

Pankreasın insülin üreten B hücrelerinin bulunduğu Langerhans adacıklarına ithafen latince “ada” anlamına gelen “insula” kelimesinden insülin ismi türetilmiştir (7,8,9).

1921 yılında Sir Frederick Grant Banting, Joseph von Mering, Charles Herbert Best ve Oskar Minkowsk tarafından; pankreası çıkarılan köpeklere, sağlıklı köpeklerin pankreas Langerhans adacıklarından hazırlanan ekstre verildiğinde bütün diyabet belirtilerinin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Sonrasında Best, Banting ve kimyacı James Collip tarafından Toronto Üniversitesinde domuz pankreasından insülin hormonu ayrılıp saflaştırılmıştır. Diyabetin etkin bir şekilde tedavi edilmesinin yolunu açmış olan bu ilk adım ile ilk hasta (Leonard Thompson)1922 yılında tedavi edilmiştir. Bu buluş Banting ve laboratuvarın yöneticisi olan John James Richard Macleod’a 1923 yılında Nobel Tıp Ödülü’nü kazandırmış ve Banting daha sonra doğum günü olan 14 Kasım tarihinin “Dünya Diyabet Günü” olarak ilan edilmesi ile onurlandırılmıştır (10,11).

2.1.2 Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabetes Mellitus tanımı heterojen bir grup hastalığı içermektedir ve Amerikan Diyabet Akademisi (ADA) tarafından sınıflaması yapılmıştır (12) (Tablo I).

Tablo 1.Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflandırılması (12)

I) Tip I diyabet (tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı) -immun mekanizma aracılıklı -idyopatik	E- İlaç veya toksik ajanlar -Vacor -Pentamidin -Nikotin asit -Glukokortikoidler -Tiroid hormonları -Diazoksid -Beta adrenerjik agonistler -Tiazinler -Dilantin -Alfa-interferon -Diğerleri
II) Tip II diyabet (daha ağır insülin sekresyon defekti ile birlikte olan relatif insülin rezistansı veya daha ağır insülin rezistansı ile birlikte olan relatif insülin sekresyon defekti) III)Diğer spesifik tipler A- Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri	F- Enfeksiyonlar

-Kromozom 12, HNF*-1α (MODY**3) -Kromozom 7, glukokinaz (MODY2) -Kromozom 20, HNF-4α (MODY1) -Kromozom 13, insülin promoter faktör-1(IPF-1; MODY 4) -Kromozom 17, HNF-1 β (MODY-5) -Kromozom 2, NeuroD1 (MODY-6) -Mitokondrial DNA mutasyonu -Kromozom7, KCNJ11 (Kir6.2) -Diğerleri B- İnsülin fonksiyonundaki genetik defektler -Tip A insülin rezistansı -Leprechaunism -Rabson Mendenhall sendromu -Lipoatrofik diyabet -Diğerleri C- Ekzokrin pankreas hastalıkları - Pankreatit - Travma, pankreatektomi - Neoplazi - Kistik fibrozis - Hemokromatozis - Fibrokalküloz pankreatopati - Diğerleri D- Endokrinopatiler - Akromegali - Cushing hastalığı - Glukagonoma - Feokromositoma - Hipertiroidizm - Somatostatinoma	- Konjenital rubella - Sitomegalovirus - Koksaki B4 - Diğerleri G- İmmün mekanizma ile oluşan diyabetin nadir formları - ‘Stiff- man’ sendromu - Anti-insulin reseptör antikorları - Otoimmün poliglandüler sendrom eksiklikleri I ve II - Diğerleri H- Diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar - Down sendromu - Klinefelter sendromu - Turner sendromu - Wolfram sendromu - Friedreich ataksisi - Laurence-Moon-Biedll sendromu - Huntington koresi - Myotonik distrofi - Porfiria - Prader Willi sendromu - Diğerleri IV) Gestasyonel diabetes mellitus
--	--

- Aldosteronoma	
- Diğerleri	

* Hepatik nükleer transkripsiyon faktörü,

** Gençlerde görülen erişkin tipi diabet.

2.2 Tip 1 Diyabet

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen, pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile karakterize, insülin eksikliği ile sonuçlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Olguların büyük kısmı (%90) beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile giderken (Tip 1A), az bir kısmında (%10) beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği söz konusudur (Tip 1 B) (19).

2.2.1 Epidemiyoloji

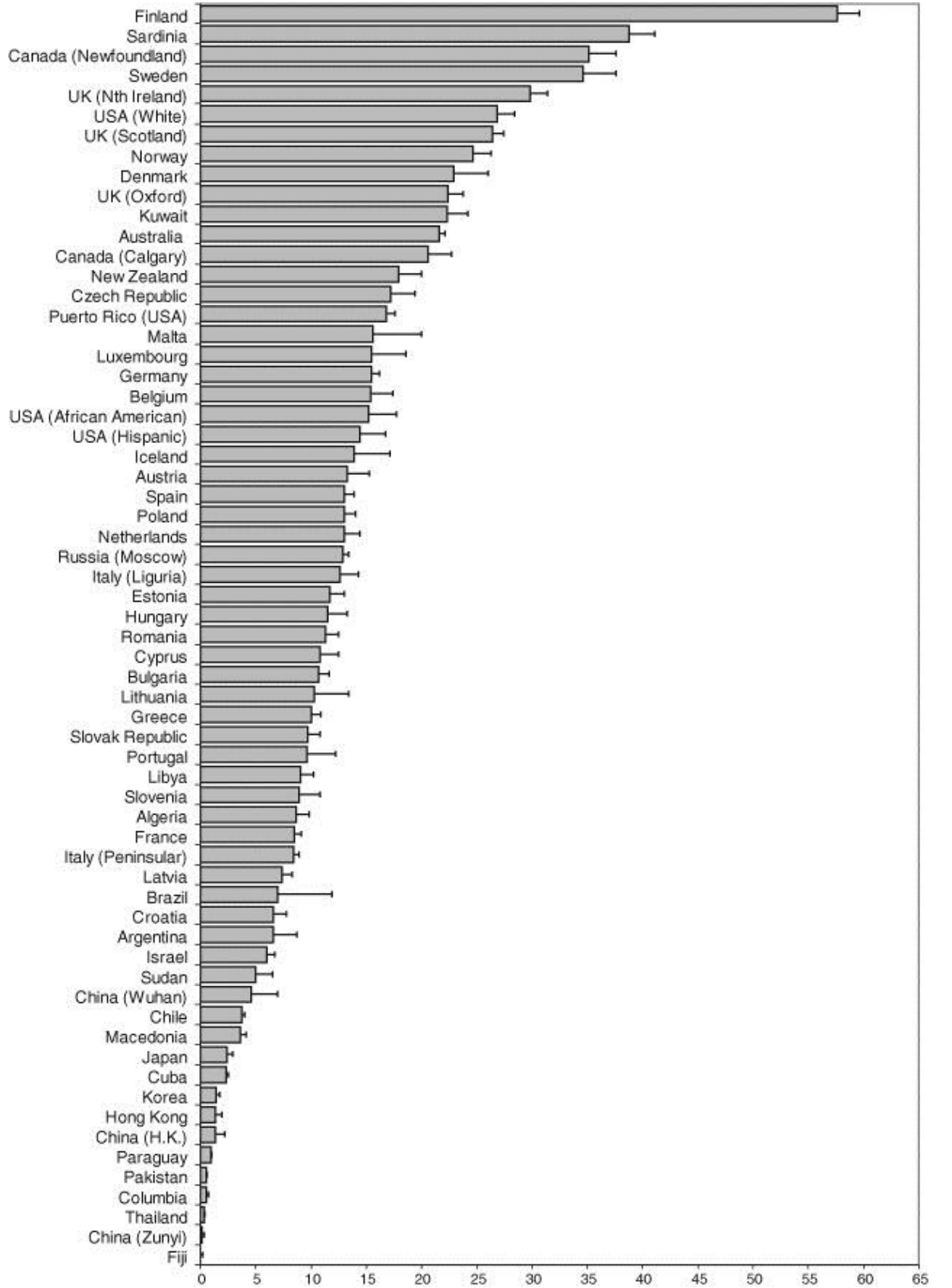
Tip 1 DM sıklığı yaş, cinsiyet, ırk ve genetik faktörlerle ilişkilidir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, çoğunlukla 30 yaşın altında görülmekte ve çocukluk çağı kronik hastalıkları içerisinde 14.8/100.000 ile en yüksek insidansa sahiptir. Başlangıç yaş aralığı bimodal özellik göstermekte olup, zirve yaşlar 5-7 ve 10-14 yaş aralığındadır. İlk aralıktaki yükseklik okula başlanması ile enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına bağlanırken, puberte dönemindeki artış pubertal cinsiyet steroidleri, büyüme hormonunun artışı ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (13). 2009 da yapılan bir çalışmada 2005-2020 yılları arasında 5 yaş altındaki Tip 1 DM'li yeni olguların sayısı bazı bölgelerde iki katına çıkması; 15 yaş altındaki olgu sayısında ise %70 artış olması öngörülmektedir. Aynı çalışmada hem diyabetin başlangıç yaşının aşağılara doğru indiği hem de Tip 1 DM sıklığında belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir (14).

Tip I DM, Kuzey Avrupa ülkelerinde, özellikle beyaz ırkta daha sık olarak görülmektedir. Hastalığın insidansı açısından ülkeler ve bölgeler arasında 20-60 kata varan farklılıklar bulunmaktadır. En yüksek insidans, Finlandiya'da 34,9/100.000 olarak bildirilirken Kanada'da 20/100.000, Amerika Birleşik Devletlerinde 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 seyrekler. En düşük insidans Pakistan, Kore ve Meksika'dan (0,6-1/100.000) bildirilmiştir (15,16).



Şekil 1 Tip I diyabetin(0-14 yaş) dünyanın değişik ülkelerindeki yıllık insidansı(15).



2.2.2 Etiyopatogenez

Tip 1 DM, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile gelişen otoimmün bir hastalık olup pankreasta gelişen inflamasyon neticesinde ilerleyici bir β hücre hasarı ve bunun sonucunda total insülin yetersizliği ile karakterizedir. Hastalığın etiyopatogenezinde rol oynayan bu faktörler: otoimmünite, çevresel nedenler ve genetik olmak üzere üç ana grupta toplanır (17).

2.2.2.1 Otoimmünite

Genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin talihsiz karşılaşması, koruyucu regülör T hücrelerinin azalması ve oto-reaktif CD8 T hücrelerinin artması ile karakterize otoimmün süreci başlatır. Nihayetinde CD8 T hücrelerinin β hücrelerini yok etmesi ile Tip 1 DM gelişir. B hücreleri insülin, IA2, GAD65 ve ZnT8 e karşı antikörler üretir. Bu adacık hücre otoantikörleri bizzat beta hücre hasarı yapmaz, ancak immün hasarın göstergesidirler (18). Diyabet gelişiminde ilk bulunan antikör adacık hücre antikoru (ICA) olup, daha sonra yapılan çalışmalarda insülin otoantikoru (IAA), transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD65A) antikörleri de bulunmuştur. Bu antikörler diyabetin klinik bulguları başlamadan seneler önce pozitifleşmektedir. Yeni tanı almış Tip 1 DM li hastada antikörlardan birinin pozitif olma oranı %95 iken, iki antikörün pozitif saptanma oranı %80, üç antikörün de pozitif saptanma oranının %25 olduğu bildirilmektedir (19). Yeni tanı Tip 1 DM li bir hastada GAD65A antikör pozitifliği %60-80 oranında saptanırken, ICA %70, IAA antikörünün %35-60, ICA512A nın ise %40-60 oranında pozitif saptanma ihtimalinin olduğu bulunmuştur (20). Tip 1 DM gelişimi açısından, tip 1 DM tanılı hastaların 1. derece akrabaları antikörlerin varlığına göre araştırıldığında; beş yıllık zaman diliminde, dört antikörü da pozitif olanlarda diyabet gelişme riskinin %80, üç antikör pozitifliği gösterenlerde %70, iki antikör pozitifliği gösterenlerde bu riskin %50-60, tek antikör pozitifliği olanlarda ise %20-25 olduğu belirlenmiştir (21).

2.2.2.1.1 Tip 1 Diyabet ve Diğer Otoimmün Hastalıklar

Tip 1 diyabeti olan bireylerin diğer bazı otoimmün hastalıklar açısından artmış riske sahip oldukları düşünülmektedir. Bazı otoimmün sendromlarda fenotipik olarak tip 1 diyabeti içermektedir. Tip 1 DM ile birlikte görülebilen otoimmün hastalıklar arasında otoimmün tiroidit, gluten sensitif enteropati (GSE), otoimmün gastrit, otoimmün adrenalit sayılabilir. Tip 1 DM ile en sık birlikte görülen otoimmün hastalık, tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve

tiroglobuline (anti-tg) karşı gelişen antikorların pozitif olduğu Hashimoto tiroiditi ya da kronik lenfositik tiroidit olarak adlandırılan otoimmün tiroid hastalığıdır (22). Tip 1 diyabetli bireylerin yaklaşık olarak %22'sinde tiroid otoantikorları bulunmaktadır. Bir çalışmada tiroid otoantikorlarının anti-GAD pozitif olan tip 1 diyabetlilerde özellikle daha fazla bulunduğu gösterilmiştir (23). Tip 1 diyabet ile ilişkisi gösterilen bir diğer otoimmün hastalık GSE ya da diğer adıyla çölyak hastalığıdır. Tip 1 diyabet gelişiminde enteroviral enfeksiyonlar, inek sütü proteinleri gibi barsak immün sistemini uyarıcı çevresel etkenlere maruziyetin olması barsak immün sistemi ile DM patogenezi arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. Genel toplumda çölyak hastalığı gelişme riski %0,5 iken, tip 1 diyabetlilerde bu riskin %1,5-10 kadar olduğu gösterilmiştir. Buna karşın çölyak hastalığı olanlarda genel topluma göre tip 1 diyabet görülme sıklığı artmamıştır (24-25). Otoimmün gastrit ve adrenalit tip 1 diyabete eşlik eden diğer otoimmün hastalıklardır. Otoimmün gastritte midedeki pariyetal hücrelere karşı gelişen otoantikorlar bulunur. Klinik olarak atrofik gastrit ve pernisiyoz anemiye yol açabilmektedir. Tip 1 diyabetlilerin %1,6-2,3 kadarında 21 hidroksilaza karşı gelişen otoantikorlar vardır ancak bunların çok az bir kısmında adrenal yetmezlik görülmektedir (26).

2.2.2.2 Çevresel Nedenler

Virüsler, kimyasal maddeler, gıdalar gibi çeşitli çevresel nedenler genetik faktörlerin de etkisiyle diyabet gelişimini tetiklemektedir. Mevsimsel farklılıkların enfeksiyonların dolaylı etkisi ile tip 1 DM gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Virüsler doğrudan otoimmün olayı tetikleyerek veya hüce yıkımı etkisiyle beta hücre hasarına yol açarlar (27). Sitomegalovirüs, Rubella, Retrovirüs, Cocksackie ve Kabakulak gibi enterovirüslerin tip 1 DM'a yol açabileceği gösterilmiştir. Konjenital Rubella sendromlu hastaların %10-20'sinde enfeksiyondan 5-25 sene sonra otoimmün diyabete rastlanmaktadır. Birçok çalışmada aşılama ile tip 1 DM arasında ilişki gösterilmemişken, birkaç çalışmada süt çocuklarında 2 aydan sonra yapılan aşılama ile tip 1 DM riskinde artış olduğu belirtilmiştir (28). Genetik yatkınlığı olan çocuklarda pankreas beta hücre hasarına sebep olan çevresel nedenlere karşı anne sütünün koruyucu olduğu üzerinde durulmakta ve süt çocuklarında inek sütüne erken başlanması ile diyabet ilişkisine değinilmektedir (29). İnek sütünün beta hücrelerine karşı antijen olarak etki gösterebileceği belirtilmektedir. Erken inek sütüne başlayan ve kısa süreli (<3 ay) anne sütü alanlarda tip 1 diyabet sıklığının ortalama 1,5 kat arttığına değinen çalışmalara karşılık Finlandiya'da 1980 den sonra anne sütü verme süresi ve sıklığının artmasına rağmen tip 1 DM insidansında yükselişin devam ediyor olması bebek beslenmesi ve tip 1 diabet ilişkisini desteklememektedir (30). Tip 1 diyabette artışın toprakta düşük çinko düzeyi ile ilişkisi olduğu

gösterilmiş ve çinkonun immün fonksiyon için gerekli olduğu belirtilmiştir. Tip1 DM'lu hastaların %5-10 unda Çölyak hastalığının görülmesi ve bunların birçoğunda transglutaminaz antikorlarının gösterilmesi; buğdayın tip 1 DM patogeneğinde etkili olabileceğinin işareti olarak değerlendirilmektedir (31). Özellikle erken yaşlarda görülen stresin diyabet gelişimini etkileyebileceğinden ve tip 1 DM ortaya çıkışında kolaylaştırıcı bir faktör olduğundan bahsedilmiştir (32).

2.2.2.3 Genetik

Tip 1 DM hastalarının %85 i sporadik (1. derece akrabalarında tip 1 DM olmaması) olmakla birlikte tip 1 DM ye genetik yatkınlığı olanlarda olasılık daha yüksektir. ABD de tip 1 DM sıklığı 1/500 iken, tip 1 DM li hastaların kardeşlerinde 40 kat daha fazla tip 1 DM olma riski vardır. Tip 1 DM li anne ve babaların çocuklarında da tip 1 DM riski (babada %7, annede %2) artmıştır. Monozigotik ikizlerde %50, dizigotik ikizlerde %6-10 risk vardır (Tablo 2). Bu da çevre nedenlerinin patogeneşte önemli rolü olduğunu ve hassas genlerin penetransının düşük olduğunu göstermektedir. Etnik özellikler tip 1 DM riskini büyük ölçüde etkiler. Finliler en büyük riski taşıırken (1/100), Çinliler ve Japonlar (1/10.000) en düşük riske sahiptir (33,34). Tip 1 DM de genetik yatkınlığın rolü bilinmekte ve kalıtım şekli Mendelyen özelliklerini taşımamaktadır. Multifaktöryel ve poligenik kalıtım örneği gösterir. Kromozom 6p21 üzerinde major histocompatibility complex (MCH) içinde yer alan HLA bölgesinde tip 1 DM için hassas bölgeler bulunmuştur. Genetik hassasiyetin %40-50 sini oluşturur. Tip 1 DM de, iki HLA gen kombinasyonu (DR4-DQ8 ve DR3-DQ2) taşıyıcılığı maksimum yatkınlığa neden olur. Tip 1 DM li çocuklar %90 oranında HLA-DR3 ve HLA-DR4 ü taşımaktadır. DR15-DQ6 ise normal popülasyonda %20 oranında bulunurken, Tip 1 DM li hastaların %1 inde bulunmakta ve koruyucu olduğu düşünülmektedir (33-34-35).

Tablo 2. Tip 1 diyabette genetik yatkınlık (36).

BİREYLER	TİP 1 DM RİSKİ (%)
Aile hikayesi olmayanlar	0.4
Tip 1 DM'li annenin çocukları	2 -4
Tip 1 DM'li babanın çocukları	5 -8

Hem anne hem baba DM’li aile çocuęu	30
Tip 1 DM’li bireyin ikiz olmayan kardeři	5
Dizigotik ikizler	8
Monozigotik ikizler	50 (yaşam boyu risk) 30 (ilk ikizin tanısından sonra 10 yıl içinde)

2.2.3 Patofizyoloji

Özellikle insülin ve insülin karşıtı hormon sisteminin metabolik etkilerinin iyi bilinmesi, tip 1 diyabet patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için gereklidir. İnsülin: Hücrel glukoz alımı, glikoliz, glikojen sentezi, protein sentezi ve lipogenezi artırır. Anabolik olayları hızlandırır. Epinefrin: Kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini inhibe eder, glikojenolizi, glukoneogenezi uyarır. Lipolizi artırır. Glukagon: Karacierde glikojenolizi, glukoneogenezi ve ketogenezi uyarır. Kortizol: Glukoneogenezi uyarır, kas dokusunda glukoz kullanımını azaltır. Büyüme hormonu: Lipolizi uyarır ve kas dokusunda glukoz kullanımını azaltır. Aminoasitlerin ütilizasyonu ve protein sentezinde insüline sinerjistik etki gösterir. İnsülin eksikliğinde bu etki bozulur.

İnsülin eksikliği veya yokluğu, tip 1 diyabette meydana gelen metabolik değışikliklerin en önemli sebebidir. İnsülin eksikliğinde hiperglisemi; glikoliz, hücrel glukoz alımı ve glikojen sentezinin bozulması sonucu oluşur. Anabolik olaylar bozulur, protein sentezi ve lipogenezi azalır. İnsülin karşıtı hormonların etkinliğinin artması ile katabolik olaylar artar. Hiperglisemi oluşumundaki asıl sorun insülin yetersizliği olmasına rağmen, insülin karşıtı hormonların plazma düzeylerinin artması ve etkilerinin ortaya çıkması da etkili olmaktadır. Hiperglisemi; ozmotik diürece, metabolik bozulmalara ve hiperozmolariteye yol açmakta, sıvı ve elektrolit kaybı sonucu asidoz ve elektrolit imbalansı oluşmaktadır. Meydana gelen hipovolemi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızının düşmesi, glukoz ve elektrolit ekskresyonun azalmasına sebep olur; bu da organizmanın glukoz yükünün daha da artmasına yol açarak, hücrel dehidratasyonun ve hiperozmolaritenin artmasıyla sonuçlanır (36).

Yağ metabolizmasında oluşan katabolik süreç, lipolizi hızlandırır bunun sonucunda dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve kolesterol artar. Glukagon/insülin oranının artmasıyla devreye giren bir dizi metabolik olayla; dolaşımda oluşan çok miktardaki yağ asitleri, karaciğerde mitokondri içine taşınarak keton cisimlerine dönüşür ve ketoasidoz tablosunun oluşmasına sebep olur. Keton cisimlerinin (asetoasetik asit ve betahidroksibutirik asit) üretiminin artması ile birlikte periferik kullanımının azalması ve hipovolemi nedeniyle böbrekler yoluyla ekskresyonunun azalması, keton artışına katkıda bulunur. Ozmotik diürezle elektrolit kaybına ek olarak asetoasetik asit ve betahidroksibutirik asit gibi keton cisimlerinin çok miktarda üretilmesi, sistemik asidozun başlıca sebebidir. Laktik asidin fazla sentezlenmesi, diyabetik ketoasidozda (DKA) sistemik asidoza sebep olan başka bir faktördür. DKA'da hipovolemi ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin düşük olması, doku perfüzyon ve oksijenizasyonunu bozarak, laktik asidin birikimi ve böbrek fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Asidoz, dolaşım bozukluğuna neden olur ve miyokarda hasar verir. Metabolik asidozda hücre dışına çıkan potasyum, ozmotik diürez ve keton cisimleriyle birlikte idrar yoluyla atılır. Bunun sonucunda hipokalemi gelişerek ileus ve mide dilatasyonuna sebep olabilir. Zaman geçtikçe ortaya çıkan hipovolemi sebebiyle böbrek perfüzyonu bozulur. Bunun sonucunda ise potasyum idrarla atılamayarak kanda yükselir. Ancak vücut total potasyum düzeyi düşüktür (37-38).

2.2.4 Klinik

Klasik diyabet öyküsü; polifaji, poliüri, polidipsi veya iştahsızlık ve tartı kaybıdır. Belirtilerin süresi değişken olmakla birlikte genellikle bir aydan daha kısadır. Sık karşılaşılan erken bulgular halsizlik, yorgunluk, uyku hali, huzursuzluk, ekstremitte krampları, karın ağrısı, kilo kaybı ve spontan hipoglisemilerdir. Başlangıçta klinik hafif olabilir ve aile bunun farkına varamayabilir. Daha önce tuvalet alışkanlığı kazanmış çocuğun gece altını ıslatması ilk bulgu olabilir. Mantar enfeksiyonlarına bağlı vulvo-vaginit ve piyogenik cilt enfeksiyonları pubertal kız çocuklarında görülen ilk bulgu olabilir (39).

Hastaların yaklaşık %25 kadarı DKA tablosunda başvururlar. Bu hastalar, bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, irritabilite, halsizlik, uykuya meyil, poliüri, polidipsi ve noktürinin artması yanında dehidratasyon, uyku hali, şuur bulanıklığı, asidoz, ve koma ile başvurabilir. İleri dönemde kussmaul solunumu, nefeste aseton kokusu oluşur. Hiperosmolaritenin derecesine bağlı olarak beyin ödemi ve koma gelişebilir (40-41).

2.2.5 Tanı

ADA'nın 2015 yılında yeniden belirlediği kriterlere göre, normal açlık glikozu 100 mg/dl'nin altındadır. Sekiz saatlik açlık sonrası kanşekeri, 100–125 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glikozu, oral glikoz tolerans testinde(OGTT) 2. saatte 140-199 mg/dl arasında ise bozulmuş glikoz toleransı olarak tanımlanır. Açlıkta plazma glikoz değerinin 126 mg/dl'den büyük olması diyabet olarak kabul edilir (Tablo 3). ADA, OGTT' yi öncelikle açlık glikoz seviyesi iki kez 100 mg/dl'nin üzerinde olan hastalara tavsiye etmektedir (42-43). ADA'nın önerdiği tanı kriterleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Normal glukoz metabolizması ile klinik diyabet arasındaki süreç 'prediyabet' olarak tanımlanır. Bu süreç, normal kan glukoz değerleri ile diyabetik değerler arasında gri zon olarak ifade edilebilir. Tablo 3'de gösterildiği gibi prediyabet tanımlamasına giren durumlar şunlardır (42):

- Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG): Bakılan açlık plazma glukozu düzeyinin 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olması,
- Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT): 75g. glukozlu OGTT testinde 2. saat plazma glukoz düzeyinin 140-199 mg/dL olması,
- Yüksek Risk Grubu (YRG): HbA1c (Glikolize Hemoglobin)'nin %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) olması.

ADA, BAG ve BGT durumlarında 5-10 sene içerisinde diyabet gelişme ihtimali yüksek bulunduğundan, her iki durumu da prediyabet olarak tanımlamıştır. Karbonhidrat metabolizmasındaki bozulma, ilerleyici bir süreçtir ve diyabet tablosuna doğru yavaş bir gelişim görülmektedir.

HbA1c, serumda bulunan hemoglobinin glikoz ile non-enzimatik yollarla birleşmesinden oluşmaktadır ve 8-12 haftalık serumdaki ortalama glikoz düzeyini göstermektedir. Son zamanlarda HbA1c değerinin %5.5 ile 6.0 arasında olması ile diyabet gelişme riskinin %9-25 oranında, %6.0 ile 6.5 arasında olması ile de %25-50 oranında arttığı bildirilmiştir (44). HbA1c'nin ileride diyabet gelişimi için güçlü bir gösterge olduğunun saptanması, normalin üzerinde fakat diyabetik sınırlarda olmayan HbA1c değerlerinde prediyabet olarak kabul edilmesine neden olmuştur.

Tablo 3. Diyabetes Mellitus da tanı kriterleri (42)

	APG	OGTT 2-st PG	Rastgele PG	HbA1c
Normal	<100 mg/dL	<140 mg/dL		%≤5.6 (≤38 mmol/mol)
Prediyabet				
İzole BAG	100-125 mg/dL	<140 mg/dL		
İzole BGT	<100 mg/dL	140-199 mg/dL		
KGTB	100-125 mg/dL	140-199 mg/dL		
YRG				%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)
Diyabet	≥126 mg/dL	≥200 mg/dL	Diyabet semptomları (+) ≥200 mg/dL	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)

APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı. KGTB: Kombine glukoz tolerans bozukluğu, YRG: Yüksek risk grubu.

2.2.6 Tedavi

Tip 1 DM tedavisinin temelini insülin tedavisi oluşturmakla birlikte multidisipliner bir yaklaşım tedavi etkinliği açısından çok önemlidir. Her merkez kendi diyabet ekibini oluşturmalı ve bu ekip içinde; pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşireleri bulunmalıdır.

Tip 1 DM'li Hastalara Yaklaşım Algoritması

- 1- İnsülin tedavisi
- 2- Nütrisyonel yaklaşım
- 3- Egzersiz
- 4- Glisemik kontrolün monitorizasyonu
- 5- Stres durumlarının yönetimi (enf, travma, vb.)
- 6- Diyabet konusunda hasta ve ailesinin bilgilendirilmesi ve eğitimi
- 7- Aile ve hastaya psikososyal destek
- 8- Diyabet ilişkili akut veya kronik komplikasyonlar açısından takip ve tarama
- 9- Diyabetle beraber görülebilecek diğer otoimmün hastalıklar açısından tarama
- 10- Diyabetle ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi

Tanı sonrası poliklinik kontrollerinde de sıkı takip edilmesi ve her kontrolde eğitime devam edilmesi büyük önem arz eder (45). Tedavi protokolü 4 önemli ana basamaktan oluşur.

2.2.6.1 İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM tedavisinde, 1920'li yılların başında keşfedilen insülinle yeni bir dönem başlamıştır. İlk etapta sığır ve domuzdan üretilen insülinlerin yerini son zamanlarda rekombinant teknolojilerle üretilen insülinler almaya başlamıştır. İnsülin tedavisinde esas amaç; insanın kendi insülin salınımının fizyolojik dengesini sağlamak ve sıkı bir glisemik kontrol sağlayarak komplikasyonları önlemek, hipoglisemi ataklarından korumak, çocuk ve ailesinin hayatında kolaylık sağlamaktır.

Günümüzde insülin analogları yapısında değişiklikler yapılarak, etki süreleri ayarlanıp normal insülin salınım fizyolojisi taklit edilmeye çalışılmaktadır ve günümüzde en yaygın kullanılan insülinler genetik mühendislik ile elde edilen insan insülinleridir (Tablo 4).Mevcut durumdaki insülin tedavisi subkutan uygulanırken halen oral, inhaler, transdermal insülin tedavi metotları üzerindeki çalışmalar da devam etmektedir (46).

İki ana insülin tedavi rejimi vardır. Konvansiyonel ve yoğun insülin tedavileri. Konvansiyonel insülin tedavisi: Dozunda değişiklik yapılmadan günde bir yada iki defa kristalize ve NPH insülinin belirli bir beslenme planı ile birlikte uygulanmasıdır. Yoğun insülin tedavisi: Yoğun insülin tedavisi olarak insülin pompa tedavisi veya çoklu insülin enjeksiyon tedavisi kullanılır. Yoğun insülin tedavisi konvansiyonel tedaviden daha fazla fizyolojik insülin salınımını taklit eder. Bu rejimde vücudumuzdaki bazal insülin salınımını taklit edecek şekilde sabah ya da gece pik etki yaratmayan uzun etkili insülin, öğünlerden önce ise hızlı veya kısa etkili insülin tedavisi günde 3-4 defa uygulanır. Bazal insülin düzeyi lipolizi ve hepatik glukoz üretimini baskılar. Öğün öncesi dozlar ise postprandial kan şekeri yüksekliğini engeller. Dozlar öğünün karbonhidrat içeriğine ve ölçülen kan şekeri değerine göre ayarlanır. Yoğun insülin tedavisinde amaç, konvansiyonel insülin tedavisi ile sağlanan glisemik kontrolden daha iyi ve daha normale yakın bir glisemik kontrol sağlamaktır. Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışmasında (DCTT) normale yakın glisemik kontrolün ve daha az geç dönem diyabetik komplikasyonun yoğun insülin tedavi rejimi ile sağlandığı saptanmıştır (47).

Tablo 4. İnsülin tipleri (46)

Zaman	Başlama süresi	Pik etki süresi(saat)	Etki süresi(saat)
Hızlı etkili analoglar	15dk		2-3
Lispro	15dk	111	2-3
Aspart	15dk		2-3
Glulisin			
Kısa etkili	30 dk -1 saat	2-4	4-6
Regüler			
Orta Etkili	30 dk- 1 saat	4 -6	8-16
NPH	3-4	6-12	12-18
Lente			
Uzun etkili	1-4	8-16	18-22
Ultralente			
Bazal uzun etkili analoglar	30dk-1 saat	Pik yapmaz	12-24
Detemir	30dk-1 saat	Pik yapmaz	23-26
Glargine			

İnsülin pompa tedavisi insülin enjeksiyonlarında olduğu gibi vücudumuza insülin uygulamak için geliştirilmiş bir yöntemdir. Pompa teknolojisinde gelişmeler ve çok kısa etkili insülin analogları sayesinde pompa ile insülin uygulaması glisemik kontrolü sağlamada en iyi yöntem haline gelmiştir. İnsülin pompası pankreasın insülin salgılama şekline çok benzer şekilde insülin salgılanmasını sağlar. İnsülin pompa tedavisinde bazal insülin infüzyonunun ihtiyaca göre çok hassas olarak saatlik düzenlenmesi çoklu doz enjeksiyona göre önemli avantaj sağlar. İnsülin pompaları bazal ve bolus insülin salınımını uygulayabilecek şekilde geliştirilmiştir. Bazal insülin olarak ihtiyaca göre programlanmış sürekli infüzyon şeklinde hızlı etkili insülin analogları kullanılmaktadır. Bolus insülin olarakta yine hızlı etkili insülin analogları kullanılmaktadır.

Avantajları;

- * Bazal insülin ihtiyacının çok düşük dozlarda programlanabilmesi fizyolojik ihtiyaca en uygun şekilde insülin verilmesini sağlar.
- * 3-4 gün tek enjeksiyon yeri kullanılır. Yer değişikliği ile ilgili emilim değişkenliği önlenir.
- * HbA1c düzeylerinde ciddi şekilde düşmeler gözlemlenir.
- * Ağır ve ciddi hipoglisemi sıklığı belirgin oranda azalır.
- * Sabah kan şekeri yüksekliklerini (şafak fenomeni) düzeltir.
- * Yemek miktarları ve zamanlarında özgürlük sağlar.
- * Fiziksel aktivitede kolaylık sağlar (48-49).

Günlük insülin dozu bireye ve zamana göre değişiklik gösterir. Bu nedenle düzenli olarak kontrol edilmesi gerekir. Doğru insülin dozu çocuk ve adolesanda en iyi glisemik kontrolü sağlayan dozdur. Genel olarak;

- 1-Diyabetin başlangıç safhasında 0,5-1 Ü/kg/gün
- 2-Kısmi remisyon evresinde insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün
- 3-Pubertede gereksinim çok artar ve 1-2 Ü/kg/gün'dür (46).

2.2.6.2 Beslenme Planı

Diyet Tip 1 DM'li bir hastanın en mühim terapötik ayaklarından biridir. Çocukluk çağında uygun diyetin sağlanması ile büyüme ve gelişmenin normal seyretmesi, obeziteden korunmak ve ideal vücut ağırlığında olmak ve hipo-hiperglisemiden kaçınmak gerekir. Uygun diyet hastaları ileriki yıllarda ortaya çıkacak diyabetin kronik komplikasyonlarından korunurken yaşam standartını da yükseltir.

Önerilen kalori alımı hastaların vücut yüzeylerine göre veya yaşlara göre düzenlenmiş standart tablo verilerine göre hesaplanarak verilmelidir. Günlük alınan kalenin %50-60'ını karbohidratlar, %30'unu yağlar, %15-20'sini proteinler oluşturmalıdır (50). Diyabet beslenmesinde karbohidratlar kısıtlanmamakta ancak alınan karbohidratların da en az %70'inin kompleks karbohidratlar olması ve şeker gibi basit karbohidratlardan mümkün olduğunca uzak durulması önerilmektedir (51). Rafine şekerlerde bulunan glikoz gibi monosakkaritler kompleks karbohidratların aksine daha hızlı emilmekte ve kan şekeri düzeylerinde ani yükselme ve takip eden rebound hipoglisemilere neden olmaktadır. Süt, sebze ve meyvelerde bulunan basit karbohidratların alınmasında sakınca yoktur (50-51).

Diyabetli hastalarda glisemik kontrol açısından fibrin içeriği yüksek gıdaları tüketmeleri ve bu amaçla hayvansal kaynaklı yağların kullanımı yerine daha çok bitkisel yağların kullanımı önerilmektedir. Lifli gıdalar postprandial glukoz düzeyini düşürürler. Günlük alım 20-35 gr civarında tutulmalıdır. Yağlardan kazanılan kaloringin büyük bir kısmının monosatüre yağlardan, %10'nunun doymamış yağ asitlerinden ve %10'undan azının ise doymuş yağ asitlerinden alınması önerilmektedir. Protein içeriği yüksek beslenme böbrek solut yükünü arttıracığından önerilmez. Hatta diyabetik nefropati gelişen hastalarda alım %10-20'den %5-8'e kadar düşürülür. Alınması önerilen total kaloringin %70'inin ana öğünlerde (sabah %20, öğlen %20, akşam %30) alınması önerilmektedir. Kalan %30'un ise 3 ara öğüne eşit olarak paylaştırılması önerilir. Yaşça daha büyük çocuklarda sabah ile akşam ara öğün alınmassa bu iki ara öğünün öğlen öğününe eklenmesi önerilmektedir. Bunun dışında hastaların ara öğün alımları hastanın özelliğine ve insülin rejimine göre düzenlenmelidir (50).

Hastaların hedef plazma glikoz değerleri tabloda verilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Tip 1 DM'li hastaların hedef plazma glikoz değerleri (50)

Yemekten önce	70-120 mg/dl
Yemekten iki saat sonra	160 mg/dl
Yatmadan önce	70-120 mg/dl
Gece 03:00	70-120 mg/dl

2.2.6.3 Egzersiz

Düzenli egzersiz Tip 1 DM'de tedavinin önemli bir ayağını oluşturmaktadır. Egzersiz obeziteyi engeller, HDL kolesterolü artırır, LDL kolesterolü, kalp ve damar hastalıklarını, depresyon ve stresi azaltır, insülin duyarlılığını artırır, kan basıncını düzenler. Egzersizin enjeksiyon yerinden insülin emilimini artırması başlıca etkilerinden biridir. Yürüyüş, koşu,

yüzme, bisiklet, dans gibi egzersizler DM’li hastalara önerilebilir. İdeal egzersiz haftada 5 gün, 30 dakikalık egzersizdir. Kan şekerinin egzersiz esnasında düşebileceği ve bu düşüklük 24 saat sonrasına kadar uzayabileceğinden DM’li çocuk ve ailesi egzersiz sırası ve sonrasında hipoglisemi açısından dikkatli olmalıdır. Egzersiz zamanı insülin etkisinin maksimal olduğu zamana rastlatılmamalı ve hastanın yanında şeker, şekerli içecekler ya da glukoz tableti bulunmalıdır. Egzersiz esnasında ve izleyen saatlerde hipoglisemi oluşuyorsa insülin dozunu azaltmak yada ek kalori almak gerekir (52).

İnsülin yapılan alana yönelik egzersizlerde alanın kan akımı hızlanacağı için insülin daha hızlı kana geçer. Böylece hipoglisemi gelişme riski olabilir. Düzenli egzersizin ayrıca insülin reseptörlerini artırıcı etkisi olduğu bulunmuştur (46).

2.2.6.4 Eğitim

Sadece tanı anında değil, her poliklinik kontrolünde hastalar ve aileleri profesyonel ekipler tarafından bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Ayrıca, toplumsal alanda da yayın kuruluşları tarafından halk bilinçlendirilmeli ve eğitilmelidir (46).

2.2.7 Komplikasyonlar

Tip 1 diyabetin görülme sıklığının artması ile beraber komplikasyonları çok önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Diyabetin komplikasyonları ölümcül olabilen akut komplikasyonlar; hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz gibi ve multi organı etkileyen kronik komplikasyonlar; nefropati, retinopati, nöropati, kardivasküler hastalıklar gibi geniş bir yelpazeye ayrılır (53). Diyabetin uzun dönem takibinde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar sakatlık, iş gücü kaybı ve erken ölüm gibi ciddi problemlere neden olmaktadır. Bu sebeple, diyabetli hastaların uzun dönem izlemi diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken fark edilmesi ve koruyucu önlemlerin alınarak diyabetli hastalarda yaşam konforunun artırılması açısından çok önemlidir. Tablo 6’da komplikasyonlar verilmiştir.

Tablo 6. Tip 1 DM komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar	Subakut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar
Diyabetik ketoasidoz	Lipodistrofi	1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Hipoglisemi	Büyüme geriliği	-Retinopati -Nefropati -Nöropati
Beyin ödemi	Hiperlipidemi	2. Makrovasküler Komplikasyonlar
İnsülin alerjisi	Pubertal ve menstrüel bozukluk	-Kardiyomiyopati, Merkezi Sinir
İnfeksiyonlara eğilim	Osteopeni, kısıtlı eklem hareketi	Sistemi (MSS) Nöropatisi
Serebral tromboz	Emosyonel bozukluk	

2.2.7.1 Tip 1 Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

2.2.7.1.1 Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

DKA, diyabetik çocukların hastaneye yatışının en sık nedeni olup, çocukluk çağında diyabete bağlı ölümlerin de başlıca nedenidir. Yapılan araştırmalarda 1 senede DKA nedeniyle hastaneye yatış sıklığı % 8.6 bulunurken mortalite oranı % 1-2 düzeyinde bulunmuştur (54). DKA tanısı, klasik semptom ve bulguların yanında bazı biyokimyasal kriterler göz önünde bulundurularak konur.

- 1) Venöz tam kan glukozu 200 mg/dl'den daha yüksek olur.
- 2) Kanda keton yüksekliği ve idrarla keton atılımı görülür.
- 3) Kan pH'sı 7.30'un altında, bikarbonat 15 mEq/L'nin altında, baz açığı -7'nin üstünde ve PCO₂ 30 mm/Hg'nin altındadır (55).

Tip 1 DM insidansında ciddi bir artış olmasına rağmen bu hastaların DKA ile başvurularında düşüş vardır (56). Yeni tanı almış hastaların yaklaşık %25'i (%15-70) DKA ile başvururlar (57). DKA'lı hastalar, tipik olan polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybına ek olarak letarji, hiperpne (Kussmaul solunumu), dehidratasyon ve nefeste aseton kokusuyla da

başvurabilirler (58). Küçük çocuklarda DKA tanısını koyabilmek güçtür. Süt çocukları pnömoni, bronşiolit, astım gibi hatalı tanımlar alarak mevcut durumu kötüleştiren steroidler ve semptomimetik ajanlar gibi ilaçlara da maruz kalabilirler. DKA'dan şüphelenilmezse belirtilerin zamanı uzayıp asidozun ve dehidratasyonun derecesi yükselir ve hastalar komaya girebilirler.

Diyabetik ketoasidozun, asidoz ve komaya neden olan diğer sebeplerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bunlar hipoglisemi, laktik asidoz, üremi, metabolik asidozla giden gastroenterit, ensefalit, salisilat intoksikasyonu ve diğer intrakraniyal olaylardır. DKA, genellikle akut bir stresle ilişkili olarak ortaya çıkar. Bu travma, kusma, enfeksiyon ve psikolojik bozukluklar şeklindedir. DKA yukarıda bahsettiğimiz bazı nedenlerin gerçekleşmesinden sonra, hem insülin yetmezliği hem de insülin karşıtı hormonların artması sonucu oluşan, kliniği ağır seyreden katabolik bir süreçtir. DKA' da öncelikle bozulan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasıdır (59).

İnsülin eksikliğinde görülen bazı metabolik değişiklikler şunlardır;

- 1-Karaciğerde glukozdan glikojen yapımı göreceli olarak azalır.
- 2-Glikojenoliz ve glukoneogenesis yoluyla karaciğer ve böbrekte glukoz yapımı artar.
- 3-Yağ dokusunda lipoliz artar ve lipoliz sonucu oluşan serbest yağ asitleri karaciğerde ketogenez ile keton cisimciklerine dönüşür.
- 4-Kas dokusunda proteoliz artar ve proteoliz sonucu açığa çıkan aminoasitler karaciğerde glukoneogenesis yolları kullanılarak glukoz sentezi için kullanılır.
- 5-Periferde dokuların glukozu alması ve kullanımı azalır.

DKA da insülin karşıtı hormonların artışı sonucunda;

- 1-İnsülin hormonu salgılanması bozulur (katekolaminler)
- 2-İnsülin etkisini antagonize ederler (katekolaminler, kortizol, büyüme hormonu)
- 3-Glikojenoliz, glikoneogenez, lipoliz ve ketogenezi uyarak arttırırlar (katekolaminler, kortizol, büyüme hormonu, glukagon)
- 4- Glukoz kullanımını azaltırlar (katekolaminler, kortizol, büyüme hormonu).

Sonuç olarak serum insülininin düşük ve insülin karşıtı hormonların yüksek olması katabolik olayları arttırır.

Tedaviye yaklaşım başlıca beş basamaktan oluşur:

1-Hava yolunun, solunumun ve dolaşım fonksiyonlarının kontrolü ve desteği,

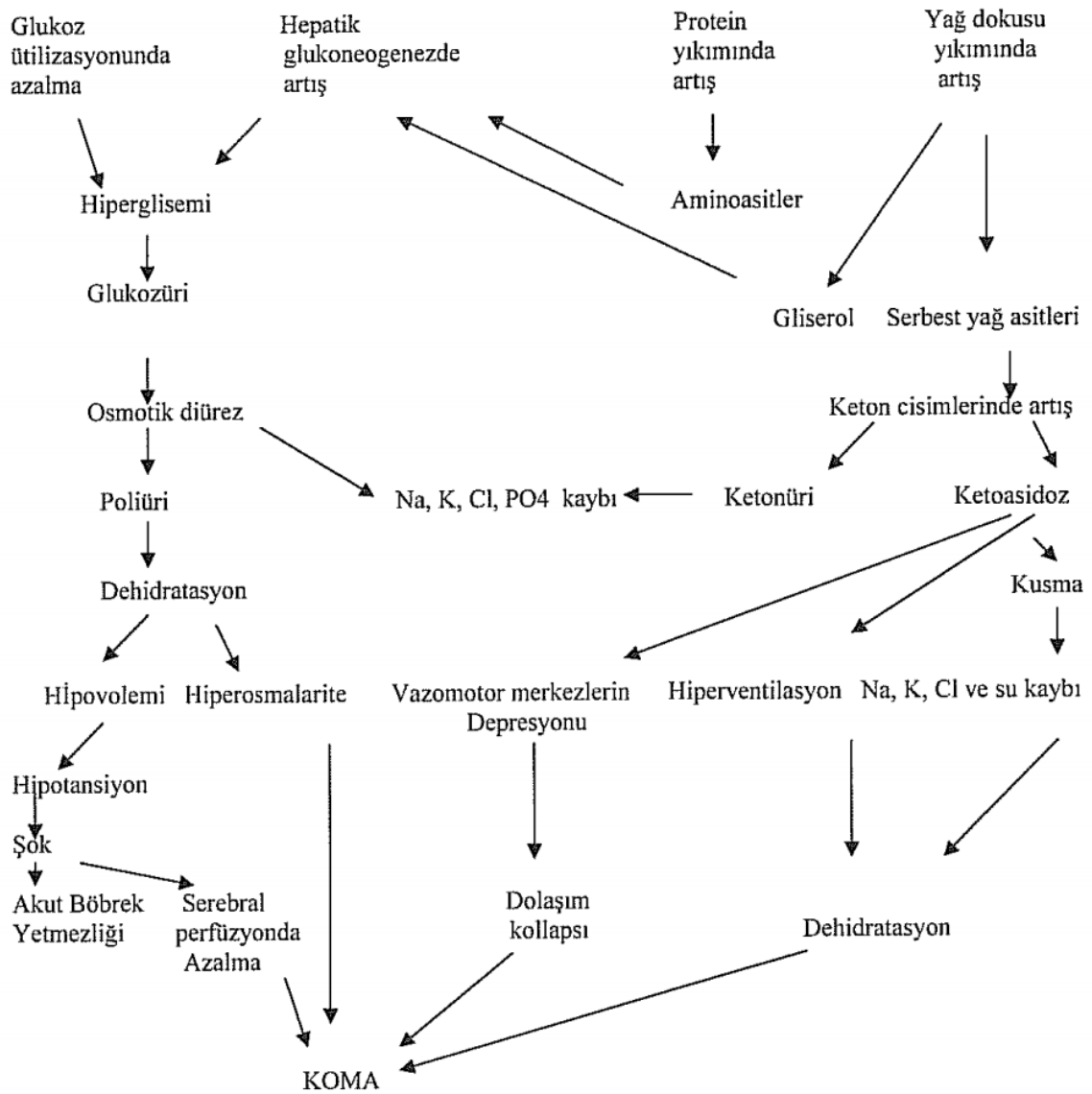
2-İntravenöz yoldan insülin hormonu infüzyonu,

3-Uygun sıvı ve elektrolit desteğinin sağlanması,

4-Alta yatan sebepe yönelik tedavi (enfeksiyon, travma vb.)

5-Tedavi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar açısından hastanın monitorizasyonu (beyin ödemi, hipoglisemi, böbrek yetmezliği, hipoklemi, hipofosfatemi, hipokalsemi, hiperkloremik metabolik asidoz) (60).

Şekil 2 DKA fizyopatolojisi (61)



2.2.7.1.2 Hipoglisemi

İnsülin kullanmakta olan tip 1 diyabetli hastalarda hipoglisemi diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Görülme sıklığı ağır hipoglisemi olarak senede % 17 olarak rapor edilmektedir. Hafif hipoglisemilerde daha çok adrenerjik semptomlar (terleme, çarpıntı, açlık ve halsizlik hissi), ağır hipoglisemilerde ise bunların yanında nöroglükopeni (baş dönmesi, konfüzyon, koma, konvülsiyon) görülür. Hipogliseminin nedenleri arasında ağır egzersiz, ishal, yetersiz kalori alımı, ya da fazla insülin alımı sayılabilir. Tedavi nedene yöneliktir. Özellikle ağır hipoglisemi de hastanın bilinci kapalı ise glukagon hayat kurtarıcıdır (62). Tablo 7 de hipoglisemi semptomları verilmiştir.

Tablo 7. Hipogliseminin başlıca semptom ve bulguları (63)

Nöroglükopenik	Otonom Aktivasyon
Halsizlik Açlık Uykuya meyil Terleme Konvülsiyon Görme bulanıklığı	Baş ağrısı Solukluk Konsantrasyon eksikliği Tremor Koma Çarpıntı

2.2.7.1.3 Beyin Ödemi

DKA tedavisinin ciddi komplikasyonlarından biri de semptomatik beyin ödemidir. Sıklığı yaklaşık %0.7-1'dir. Beyin ödeminin nedeni tam olarak bilinmese de beyinde idiojenik osmollerin artışı nedeni ile kan beyin arasındaki ozmotik dengenin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Tedavi sırasında glikoz düzeyi düşerken sodyum düzeyinin artmamasının esas neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle DKA'un hiperozmolar, hiponatremik bir dehidratasyon olduğu gerçeği göz önünde bulundurularak osmolaritenin ani düşürülmemesi gerekmektedir. Bu bağlamda kan şekerinin yavaş düşürülmesi, sıvı-elektrolit tedavisinin uzun sürede verilmesi, hipotonik sıvı verilmemesi önemli prensiplerdir (64).

2.2.7.1.4 İnsülin Allerjisi

İnsülin enjeksiyonları sonucu oluşan immünolojik bir tepkimedir. Bunun sebepleri insülinlerin içinde bulunan yabancı maddeler, insülin içeriğindeki çinko, protamin gibi maddeler ve amino asit yapılarının farklı olmasıdır (65).

2.2.7.1.5 Enfeksiyonlara Eğilim

Kronik hiperglisemi neticesinde hastaların immun sistemi baskılanmakta ve enfeksiyonlara eğilim artmaktadır. Normal şartlarda enfeksiyon sırasında insülin ihtiyacı artarken kusma, ishal gibi hastalıklarda insülin ihtiyacı belirgin olarak azalır (66).

2.2.7.1.6 Serebral Tromboz

Dehidratasyonun ağır olması ve asidoza bağlı kanlanma bozukluğu, hemokonsantrasyon ve kanama bozuklukları beyinde trombotik olaylara ve hemorajik infarktlara sebep olabilir (67).

2.2.7.2 Tip 1 Diabetes Mellitus'un Subakut Komplikasyonları

2.2.7.2.1 Lipodistrofi

İnsülin enjeksiyonu yapılan bölgelerde öncelikle lipohipertrofi, daha sonra ise lipoatrofi şeklinde meydana gelen, lokal immünolojik bir hadisedir. Lipodistrofiden kaçınmanın yolu alerjen özellikli insülin kullanmamak ve insülini bölgelere dönüşümlü olarak uygulamaktır (68).

2.2.7.2.2 Büyüme Geriliği

Tip 1 diyabette insülin eksikliği neticesinde gelişen hücre içi enerji teminindeki yetersizliğin büyümekte olan çocuk ve adölesan metabolizmasını negatif yönde etkileyeceği öngörülebilir. Son zamanlarda gelişen diyabet bakım ve tedavi yöntemleriyle önceki dönemlerde sık görülen büyüme geriliği, hepatomegali, obezite ve gecikmiş puberte ile karakterize olan Mauriac sendromu gibi sorunlar artık görülmemektedir. Bunun yanı sıra Tip 1 DM'un büyüme ve puberteyi hafif derecede negatif yönde etkilediği söylenebilir. Bunun nedeni, büyümede büyüme hormonu ve insülinin sinerjistik etki göstermesinin yanı sıra büyüme hormonunun birçok basamakta etkisinin insüline bağımlı olmasıdır (69).

2.2.7.2.3 Hiperlipidemi

Diyabette lipid metabolizma bozuklukları sık görülür. İnsülin eksikliği neticesinde lipoliz artar ve plazmada serbest yağ asitleri oluşur. Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalması sonucu çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi güçleşir. Metabolik kontrolü kötü olan hastalarda plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyi azalmakta, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyi artmaktadır. Yapılan çalışmalarda lipid metabolizması bozukluklarının mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir (70).

2.2.7.2.4 Pubertal ve Menstrüel Bozukluk

Tip 1 diyabet şayet puberteden önce gelişmişse çocuklarda diyabetin metabolik kontrolü daha fazla önem arz eder. Metabolik kontrolü iyi olan hastalarda puberteye giriş ve pubertal gelişim minimal olarak negatif yönde etkilenmektedir. Ancak diyabet gelişimi puberte yaşına yakın bir zamanda olan özellikle kızlarda cinsel matürasyon göreceli olarak geri kalmaktadır. Bu durumun sebebinin metabolik kontrolü kötü olan çocuklarda GnRH salgılanmasındaki bozukluk olduğu düşünülmektedir. Bir araştırmada diyabetli kızlarda menstruasyon yaşı 14,5 bulunmuşken sağlıklı olan kontrol grubunda 13,9 olarak bulunmuştur. Diyabet gelişimi puberteden sonra olan ve metabolik kontrolü iyi olmayan kızlarda ise sekonder amenore görülebilmektedir (71).

2.2.7.2.5 Osteopeni, Kısıtlı Eklem Hareketi

Osteopeni ve osteoporoz çocuklarda pek görülme de erişkin dönemde ciddi sorunlar oluşturduğu için dikkate alınması gereken bir DM komplikasyonudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda kemik mineral dansitesi düşük olarak bulunmuştur. İnsülin anabolik bir hormondur ve osteoblastlardan nükleotid sentezini uyarır ve membranöz kemikte aminoasit birikmesini sağlar. İnsülin eksikliğinde yeterli kemik matriksi yapılamaz ve kalsifikasyon sağlanamaz (72).

Kısıtlı eklem hareketi, eklem pasif hareketini önleyen kontraktürlerin gelişmesi ile oluşan bir komplikasyondur. Kötü glisemik kontrolün bir göstergesidir. Prevelansı % 8-28 arasındadır. Patogenezinde kollajenin glikolizasyonuna bağlı anormal kollajen birikimi rol oynar. Başlangıçta ağrısız olsa da ilerleyicidir, ciddi ağrı ve hareket kısıtlılığı ile seyrederek Proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal ve distal interfalangeal eklemlere sık tutulan

bölgelerdir. Tedavisi çok zor bir komplikasyon olup iyi glisemik kontrol, fizyoterapi ve cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır (73).

2.2.7.2.6 Emosyonel Bozukluk

Tip 1 diyabetli hastaların % 20'sinde anksiyete veya depresyon görülmektedir. 2672 tip 1 diyabetli adölesanı kapsayan bir çalışmada depresyon prevalansı % 22.6 olarak bulunmuştur. Depresyon ile başvuranların çoğunda HbA1c düzeylerinin de yüksek olduğu gözlenmiştir. Bilişsel davranış terapisi, psikodinamik terapi, aile terapisi gibi tedavi seçenekleri Tip 1 DM'de görülen psikiyatrik problemlerde uygulanabilir. ADA 10 yaş ve üzeri DM'li çocukların depresyon açısından en az yılda bir kez taranmasını önermektedir(74).

2.2.7.3Tip 1 Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

2.2.7.3.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlarda esas patoloji bazal membran kalınlaşması olup, kan dolaşımında bozulma ve membran geçirgenliğinde değişiklik de buna katkıda bulunur. Kapiller damarlardaki değişiklikler bütün vücut damarlarında olsa da en fazla böbrek, retina ve bir miktarda sinir dokusunda meydana gelir. Bunların haricinde daha birçok mekanizma vardır.

2.2.7.3.1.1 Retinopati

Diyabetik retinopati oluşumu ve ilerlemesinde en önemli etkenlerden biri kronik hiperglisemidir. DCTT' nin sonuçları ve bazı araştırmalar iyi bir metabolik kontrolün diyabetin komplikasyonlarını ciddi oranda azalttığını göstermiştir. Diyabetik retinopati HbA1c değerleri normal olan olgulara göre normalin üstünde olanlarda 2.5 kat yüksek saptanmıştır. Retinopati sıklığı ve seyri üzerinde cinsiyetin rolü olduğu düşünülmemesine rağmen bazı az katılımcısı olan çalışmalarda kadın ya da erkek lehine küçük farklılıklar bildirilmiştir.

Diabetik retinopati, retina kapiller damarları, venülleri ve arteriollerinin tutulduğu özel bir anjiopatidir. Oluşturduğu retinopati tabloları spesifik olmayıp tüm retinopatilerin bir birleşimi gibidir. Bu retinopati tablosu zaman zaman remisyonlar gösterebilir. Progresiftir ancak her zaman sabit hızla ilerlemez. Retinanın bazı bölgelerinde bozulmalar olurken eş zamanlı olarak bazı bölgelerde iyileşme gözlenebilir. Spontan iyileşme nadiren görülse de bu oran % 10' u geçmez (75).

Diabetik retinopati; Nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR) ve Proliferatif diabetik retinopati (PDR) olmak üzere iki gruba ayrılır (Tablo 8). NPDR evresinde lezyonlar yalnızca retina ile sınırlı iken, PDR evresinde retinal lezyonların haricinde vitreus içinde de lezyonlar görülebilir (76).

Tablo 8.Diabetik retinopati sınıflaması.

Nonproliferatif DR	Proliferatif DR	Diabetik Makulopati
‘‘Background’’ DR • Hafif NPDR • Orta NPDR	• Erken PDR • Yüksek Riskli PDR	• Fokal • Diffüz • İskemik • Mikst
Preproliferatif DR • Ağır NPDR • Şiddetli NPDR		

DR: Diabetik retinopati, NPDR: Nonproliferatif diabetik retinopati, PDR: Proliferatif diabetik retinopati.

Retina kapillerlerinde oluşan hastalığa sekonder olarak gelişen iskemik retina oluşumu, anjiojenik madde salınımını arttırarak yeni damar oluşumuna neden olur. Böylece iskemik retina oluşumunun periferinden ve genellikle retina venüllerinden kaynaklanan neovasküler doku, retina yüzeyi ile vitreus arasına ilerler. İlk etapta damarsal yapılar internal limitan membranın altında bulunsa da, ilerleyen zamanlar da membranı delerek vitreus yapının içine doğru yer değiştirir. Optik disk bölgesinde internal limitan membranın olmaması nedeniyle optik disk üstünde oluşan damarlar daha erken dönemlerde vitreus yapıya doğru ilerler (77).

2.2.7.3.1.2 Nefropati

Diyabetin tedavisindeki yeniliklerle birlikte hastaların yaşam süresi uzamakta, ancak bununla birlikte diyabetik nefropati (DN) ve son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) de artış

göstermektedir. Türk Nefroloji Derneği 2013 verilerine baktığımızda SDBY nedenleri içerisinde DN oranının % 36 olduğunu görebiliriz (78). DN gelişiminde hipertansiyon, hiperglisemi, sigara içme, yüksek proteinle beslenme, erkek cinsiyet (1.7 kat fazla), obezite, siyah ırk, hiperlipidemi, ve genetik yatkınlık bağımsız risk faktörleridir. DN'nin patofizyolojisinde hiperglisemiye sekonder oluşan hemodinamik ve metabolik değişiklikler vardır.

DN'nin saptanabilen ilk bulgusu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri 3 ile 6 ay içinde, üç idrar değerlendirmesinin en az iki tanesinde albuminürinin (30-300 mg/gün veya 20-200 µ/dk) saptanması olarak tanımlanır. Makroalbuminüri de ise albumin kaybı 300 mg/gün veya 200 µ/dk'dan fazladır. Tip 1 DM'li hastalar tanı aldıktan 5 sene sonra, Tip 2 DM'li hastalar ise tanı konduğundan itibaren mikroalbuminüri yönünden senede bir kere taranmalıdır. Ancak insanlarda idrarla protein atılımı çok sayıda faktörden etkilendiğinden dolayı değerlendirme, hastada ateş, üriner enfeksiyon, kalp yetmezliği, ağır egzersiz yokken, en az iki defa sabah idrarı değerlendirilerek yapılmalıdır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), değerlendirilmede kullanılmaz çünkü hastalığın ilk dönemlerinde geçici olarak yükselebilir. DN 5 evrede tanımlanmaktadır.

Evre 1 (Hipertrofi ve hiperfiltrasyon dönemi) = GFH %20-40 oranında yükselmiştir. Bu genelde tanı anında ortaya çıkan bir durumdur. Kan basıncı (KB) normal düzeyde, albuminüri < 30mg/gün dür. Renal plazma akımı % 9-14 oranında yükselmiştir. Bu evrenin karakteristik özelliği egzersiz esnasında albumin atılımının artmasıdır. İyi bir metabolik kontrol ile reversible olabilir.

Evre 2 (sessiz dönem) = Tanı konulduktan yaklaşık 5-15 yıl sonra meydana gelebilir. Klinik bulgu yoktur. Normoalbuminüri, hiperfiltrasyon ve normal KB mevcuttur. Bu evrede böbrek biyopsisi yapılırsa mezangial matrikste bir miktar artış (tanıdan 2-4 yıl sonra) ve bazal membranda kalınlaşma görülebilir. Diyabetik nefropatinin oluşumunda ki temel mekanizmanın, bu evrede ki uzun süren hiperfiltrasyon olduğu düşünülmektedir. Uygun tedavi ile bulgular azalabilir ve kaybolabilir.

Evre 3 (Mikroalbuminüri dönemi) = GFH normal veya yüksek olabilir. Mikroalbuminüri (30-300 mg/gün) saptanır. Hastaların birçoğunda tansiyon değerleri normal olmasına karşın, non-dipper hipertansiyon gözlenebilir. Bu evrede histopatolojik incelemede mezangial hacim artışı ve bazal membran kalınlaşması belirgin olarak saptanmaktadır.

Evre 4 (Aşık nefropati dönemi) = Hastalarda hipertansiyon vardır ve albuminüri > 300 mg/gündür. Kontrolsüz hipertansiyon ve artan proteinüri, GFH’da yaklaşık 1ml/dk/ay azalmaya sebep olur. Bu durum hastaların 5 sene içinde ortalama % 25’inde, 15 sene içinde de çoğunda SDBY gelişmesine sebep olur. Aşık diabetik nefropatili hastaların % 66’sında mikroskopik hematüri görülmekte ve tek başına görülmesi başka bir glomerüler hastalığın olduğunu göstermemektedir. Histopatolojik incelemede mezengial genişleme ve yaygın interkapiller glomeruloskleroz mevcuttur.

Evre 5 (SDBY) = Diyabetik glomerulosklerozun eşlik ettiği önemli böbrek dışı bulgular (retinopati, kardiyovasküler komplikasyonlar, nöropati) mevcuttur. Hastaların doktora en sık başvurduğu evredir. Nefrotik düzeyde proteinüri, kontrolsüz hipertansiyon, üre-kreatinin yüksekliği ve ödem saptanır. Persistan proteinüri gelişimi sonrasında eğer düzenli tedaviler uygulanmaz ise yaklaşık 7 senede SDBY’ye ilerleme olmaktadır (Tablo 9).

Tablo 9. DN evreleri, değerlendirme ve tedavi

Evre	Değerlendirme	Tedavi
Normoalbuminüri- Normotansif	Kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi, yıllık mikroalbuminüri taraması	HbA1c < %7.0
Persistan mikroalbuminüri- normotansif	KB, kan şekeri ve lipid düzeylerinin kontrolü, idrarda albümin atılımının değerlendirilmesi	ACEİ veya ARB
Persistan mikroalbuminüri /Hipertansif	Üriner albuminüri, KB, GFH, lipid değerlendirilmesi	ACEİ veya ARB KB<130/85 mmHg, diğer antihipertansif
Proteinüri	Proteinüri, lipid, KB, GFH değerlendirilmesi	Agresif KB kontrolü, <125/75 mmHg, düşük protein içerikli diyet

Düşük GFH	Renal replasman tedavisi için değerlendirme	Düşük protein içerikli diyet, uygun zamanda kalıcı renal replasman tedavisi
-----------	---	---

Diyabetik nefropatide koruyucu tedavi böbrek hasarlarının klinik nefropati düzeyine erişmeden önce, mikroalbuminürik dönemde saptanması ilkesine dayanmaktadır. İzole mikroalbuminüri de 6 yılda spontan gerileme oranı %58, ilerleme oranı %15 olarak saptanmıştır (79).

2.2.7.3.1.3 Nöropati

Diyabetik nöropati karışık bir patofizyolojisi olan ve sinir sisteminin somatik ve otonom olmak üzere her iki bileşenini de etkileyen heterojen bir hastalıktır. Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonlarından birisi de nöropatidir. Diyabetik nöropati diyabetiklerde kalıtsal, kompresif, travmatik, toksik, metabolik, nutrisyonel, immün aracılı, enfeksiyona dayalı ve neoplastik nedenli olmayan periferik sinir bozukluğu olarak tanımlanmıştır. İlk olarak sinir ileti testlerinde anormallikler saptanır. Hiperglisemin ilk aylarında, SNCV (duyusal sinir ileti hızı) ve MNCV (motor sinir ileti hızı)'nin azalması, normal uyarılara ağırlı cevap verilmesi (allodini) ve ağrıya duyarlılığın artması (hiperaljezi) gibi fonksiyonel bazı bozukluklar görülmüştür. İlerleyen zamanlarda ise demiyelinizasyon, aksonopati, sinir dejenerasyonu ve ağrıya duyarlılığın azaldığı belirtilmiştir (80).

Kronik hiperglisemi, Diyabetik Polinöropati (DPN)'ye neden olan birçok metabolik hadisenin sorumlusu olarak kabul edilmiştir. Yapılan araştırmalara göre DPN'nin nedeni C-peptid ya da insülin eksikliği ya da her ikisinin birden eksikliğidir. C-peptid 31 aminoasitin oluşturduğu bir proteindir, insülinin katlanmasına yardımcı olur ve proinsülinin A ve B zincirlerini birleştirir. Tip 1 diyabetes mellituslu BB/Wor ratlarda C-peptid tedavisinin; C-lifi dejenerasyonunu ve termal hiperaljezi'yi önlediği belirtilmiştir, ayrıca C-peptidin hayvan çalışmalarında nöral perfüzyonu artırdığı bildirilmiştir (80,81). Hiperglisemi; insülin direncine, endotel hasarına, yağ hücreleri toksisitesine ve mikrovasküler bozuklukların metabolik sonuçlarına bağlı gelişen aksonal hasarla sinir iskemisine neden olmaktadır. Diyabetin; EDRF (Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör) değişikliklerine ve NO (nitrik oksit) yetersizliğine neden olarak yapısal mikroanjyopati ve mikrovasküler reaktivite gibi DPN'yi ağırlaştıran fonksiyonel bozukluklara yol açabileceği bildirilmiştir (82).

Yapılması gereken en önemli şey diyabetik nöropatinin önlenmesi ve komplikasyonlarının engellenmesidir. Sıkı metabolik kontrol, periferik nöropati gelişimini azaltır ancak hipoglisemi riskini artırır. Rutinde uygulanmamakla birlikte pankreas transplantasyonu nöropatiyi stabilize edebilir. Diyabetik nöropatide önemli olan duyu kaybı, ağrı, otonom bozukluklar gibi semtomlara yönelik tedavilerdir. Ağrının kontrolü göreceli olarak daha zor olabilir. Karbamazepin, parasetamol kodein fosfat kombinasyonu, fenitoin ve klonazepam kullanılabilir. Amitriptilin ve imipramin gibi trisiklik antidepresanlar genellikle etkilidir. Trisiklik antidepresanlar postural hipotansiyonu şiddetlendirebilir. Son zamanlarda tedavi de pregabalın ve duloksetin de kullanılmaya başlanmıştır (83).

2.2.7.3.2 Makrovasküler Komplikasyonlar

Koroner arter hastalığı diyabetik hasta grubunda yüksek prevalansa sahiptir. Sessiz koroner arter hastalığı riski diyabetik olmayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında 2-4 kat artmıştır (85). Sessiz koroner arter hastalığına sahip diyabetik hastaları erken tanımak morbidite ve mortalite açısından çok önemlidir. Sessiz koroner arter hastalığı gelecekteki koroner hadiseler ve erken ölümler için güçlü bir göstergedir. Ancak sessiz koroner arter hastalığı için tarama gerekip gerekmediği konusu halen tartışmalıdır (86,87). Bu nedenle sessiz koroner arter hastalığı olduğunu düşündüğümüz bireylerin biyobelirteçlerle tanınmaları önemlidir.

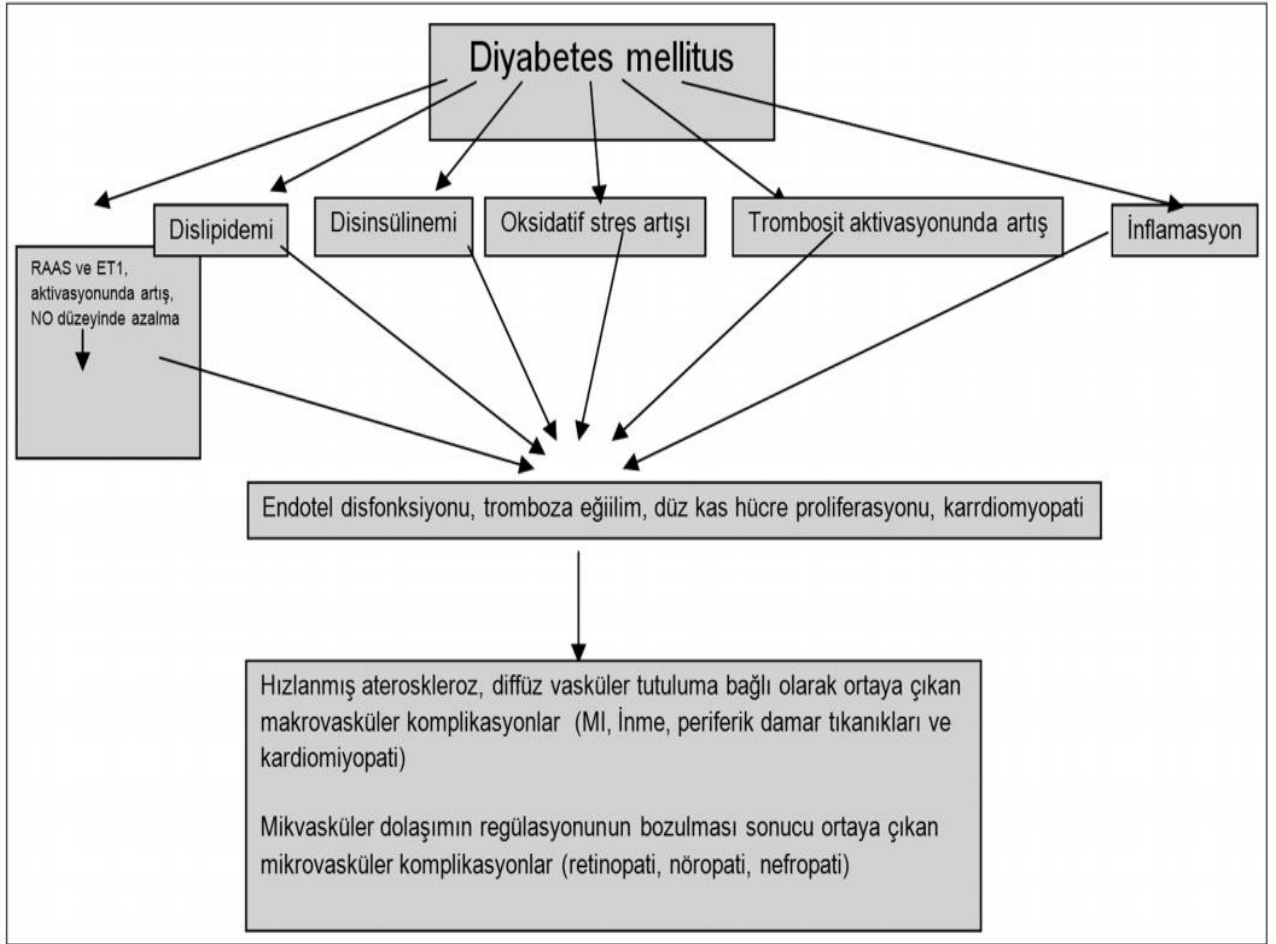
Diyabetik hastalarda kardiovasküler hadiselerde ki artışın sebebi olan fizyopatolojik olaylar son derece kompleks bir yapıya sahiptir ve net olarak anlaşılamamıştır. Buna karşılık diyabetik hastalarda oluşan hızlanmış ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler komplikasyonların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (88). Diyabetik hastalarda kardiovasküler komplikasyon gelişim fizyopatolojisi şekil 3'de gösterilmiştir.

Tablo 10. ISPAD 2009-Tip 1 diyabetlilerde vasküler komplikasyonlar için tarama önerileri, risk faktörleri ve tedavi yöntemleri (84)

	Taramaya başlama zamanı	Tarama yöntemleri	Risk faktörleri	Tedavi yaklaşımlar 1
Retinopati	• ≥ 11 yaşında ve iki yıllık DM'lide • ≥ 9 yaşında ve beş yıllık DM'lide	• Gözdibi görüntülemesi • Midriyatik oftalmoskopi (duyarlılığı daha düşük)	• Hiperglisemi • Hipertansiyon • Dislipidemi • Obezite	• Glisemik kontrol • Lazer tedavisi
Nefropati	• ≥ 11 yaşında ve iki yıllık DM' lide • ≥ 9 yaşında ve beş yıllık DM' lide	• İdrar albümin / kreatinin oranı • Sabah ilk idrarda albümin konsantrasyonu	• Hipertansiyon • Dislipidemi • Sigara	• Glisemik kontrol • ACE inhibitörü ya da Anjiyotensin II reseptör blokeri • Kan basıncı kontrolü
Nöropati	Netliğe kavuşmamıştır	Öykü ve fizik muayene	• Hiperglisemi • Obezite	• Glisemik kontrol
Makrovasküler hastalık	• ≥ 12 yaş	• Beş yılda bir lipid profili	• Hiperglisemi • Hipertansiyon • Dislipidemi	• Glisemik kontrol • Kan basıncı

- Yılda bir kan basıncı kontrolü
- Obezite
- Sigara
- Statinler

Şekil 3 Diyabetin Kardiovasküler Komplikasyon Gelişim Fizyopatolojisi



Diyabetik hastalarda karakteristik olarak HDL düşmekte, trigliserit değerleri yükselmekte ve aterojenik küçük ve dens LDL kolesterol partikülleri artmaktadır. Küçük LDL partikülleri daha fazla oksidatif hasar yeteneğine sahip olmakta çünkü daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyel duvarlara yapışabilmektedirler. Buna karşılık okside LDL damarsal yapılara lokosit göçünü hızlandırmakta ve immun sistem tarafından da yabancı cisim olarak algılanmaktadır. Bu da düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde proliferasyonu tetiklemektedir. Önemli bir fizyopatolojik süreç de LDL partiküllerinin glikolizasyonudur. Glikolizasyonla birlikte LDL partikülleri daha aterojenik hale gelmekte ve ömrü uzamaktadır. Dislipidemi endotelin disfonksiyonuna ve aterosklerozun hızlanmasına sebep olmaktadır (89).

Diabetes Mellitusda bağışıklık sisteminin aktive olması, kardiovasküler sistemi etkileyen diğer bir önemli fizyopatolojik süreçtir. Bunun neticesinde yavaş seyirli, kronik bir inflamasyon gelişir. Özellikle obezitesi bulunan diyabetiklerde PAI-1, TNF Alpha, IL1 gibi adipokinler artarak inflamasyonu tetikler. Ayrıca artmış inflamatuvar yanıtla bağlı artan lökosit sayısı da oksidatif stresin artışına katkı sağlar. Sonuç olarak artmış inflamatuvar yanıt endotel disfonksiyonuna ve insülin direncine sebep olarak, kardiovasküler komplikasyon gelişimine katkı sağlar (89).

Yapılan araştırmalarda diyabetik hastalardaki miyokardiyal hasarın sistolik fonksiyonlardan ziyade diyastolik fonksiyonları etkilediği bulunmuştur (90,91). Regan ve arkadaşları normotansif koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği klinik bulguları olmayan diyabet olgularında normal ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte sol ventrikül diyastol sonu basıncının arttığını, sol ventrikül diyastol sonu volümünün ise azaldığını bulmuşlardır (92). Diyabetik komplikasyonların sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu üzerine etkisi birkaç çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda ağır mikrovasküler komplikasyonların olduğu (proteinüri ve proliferatif retinopati belirgin) diyabetik olgularda diyastolik anormallikler saptanmıştır (93). Diyabetik hastalarda metabolik kontrol ve diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişki hala tartışma konusudur. Tip 1 diyabetli 36 çocukta M-mod eko ile yapılmış bir araştırmada diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile uzun süreli metabolik kontrolün kalitesi arasında ilişki saptanmıştır (94).

Diyabetik hastalarda preklinik diyastolik fonksiyon bozukluğu az sayıda olgu ile yapılan araştırmalarla değerlendirilmeye çalışılmıştır. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede kardiyak kateterizasyonda simultane basınç ve hacim ölçümleri altın standarttır. Bu tanı metodu invazivdir ve diyastolik fonksiyon bozukluğundan şüphelenilen tüm olgulara uygulanamayabilir. Son 20 yılda kullanılmaya başlanan Doppler ekokardiyografi diyastolik fonksiyonu değerlendirmede güvenilir, noninvaziv, kolay uygulanabilen bir tanı aracıdır. Sol ventrikül dolum basıncını değerlendirmede pulse wave (PW) doku Doppler görüntülemeye medial ya da lateral mitral anulusun erken diyastolik akım hızı (Em) ve konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile elde edilen erken diyastolik akım hızı (E) kombinasyonu güvenilir bir indeks olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarla Tip 2 diyabet hastalarında annular Em'nin azalması ve E/Em oranının artmasının sol atriyal büyümeyle ilişkili olduğu bildirilmiştir ve E/Em oranının diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyonun saptanmasında ve izleminde kullanılabileceği belirtilmiştir. Diyabetik hastalarda E/Em oranının artışının hipertansiyon, koroner hastalık ve diğer ekokardiyografik

parametrelerden bağımsız olarak kalp yetersizliği gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95,96,97,98).

2.3 EKOKARDİYOGRAFI

Ekokardiyografi (EKO), kalp hastalıklarının tanı ve izleminde çok mühim bir rolü olan, güvenilir, tekrarlanabilir, noninvazif ve ucuz bir tekniktir. Ultrason dalgalarının kardiyojide kullanılma şekli olup; kardiyak anatomi, hemodinami ve fizyoloji konusunda ayrıntılı bilgiler vermektedir (99). Transduserin içindeki "*piezoelektrik*" kristaller elektrik uyarısını mekanik uyarıya (ses dalgası) çevirir, dokulara iletilen ses dalgalarından yansıyanlar toplanır, yeniden elektrik uyarısına çevrilerek ekrana görüntü olarak yansır (100).

2.3.1 Ekokardiyografinin Sınıflandırılması

2.3.1.1 M-Mode Ekokardiyografi

Kardiyak kasılmadan yayılan dalgaların dikey eksenindeki hareketinin kaydedilmesi M-mode ekokardiyografiyi oluşturur. Sürekli hareket halinde olan kalbin ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu metodla kalbin anatomik yapısı hakkında kısmi bir bilgi elde edilebilir. Hala kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde ve sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde standart bir metod olmasına rağmen yapısal kalp anomalilerini saptamada yeterli değildir.

2.3.1.2 İki Boyutlu Ekokardiyografi

Ses kaynağı, sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. Böylece kardiyak yapılar iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp anomalilerinin saptanmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde kullanılır.

2.3.1.3 Doppler Ekokardiyografi

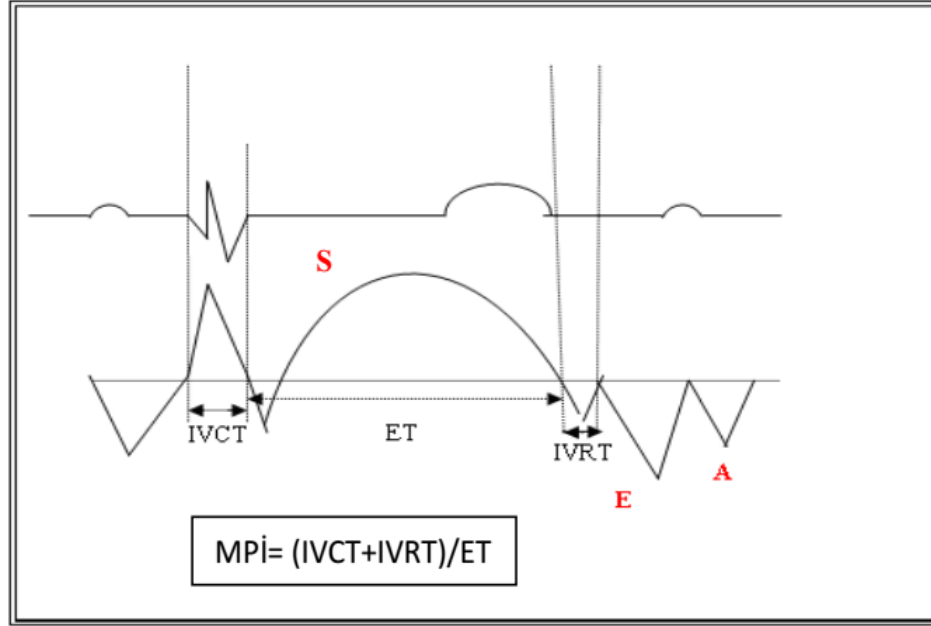
Doppler etkisi Avusturya'lı fizikçi Christian Doppler tarafından 1842 yılında tariflenmiştir (101). Belirli bir hızda, kısa aralıklarla "*(Pulsed-Doppler)*" veya devamlı "*(Continuous-Doppler)*" ile gönderilen ses dalgaları, eritrositlere çarparak geriye yansımakta ve geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı saptanabilmektedir. Pulsed-Doppler

teknğinde tek bir ultrason kristali ses dalgalarını gönderir ve geri alır. Avantajı M-Mode ve 2-D ile birlikte çalışabilmesi, noktasal bir bölgeden Doppler sinyali alınmasını sağlaması iken, dezavantajı velosite ölçümünün sınırlı olmasıdır. "*Pulsed-Doppler*" sistemi yüksek frekanslı Doppler dalgalarını belirlemede yeterli değildir. Pulsed-Doppler sisteminde belirlenebilen en üst frekans sınırına "*Nyquist limiti*" denir. "*Continuous-Doppler*" modunda transduser iki kristalle çalışır. Birisi sürekli dalga gönderirken diğeri ise, yansıyan dalgaları alır ve maksimal Doppler değişimi *Nyquist limiti* ile sınırlı değildir. Bu nedenle "*Continuous-Doppler*" en yüksek velositeleri bile kayıt etmede kullanılabilir (102).

Renkli Doppler görüntüleme bir pulsed-Doppler fonksiyonudur. Bu nedenle yüksek velositeleri görüntülemesi sınırlıdır. Transdusere yaklaşan akım kırmızı, uzaklaşan akım ise mavi olarak boyanır. Kan akımının renklenmesinden faydalanılarak küçük damarsal yapılar daha net görüntülenebilir, normal olmayan akım paternleri (jet akım, şant akımları, regürjitan akım vb) kolayca ayırt edilebilir. Kardiyovasküler sistemden geçen kan akımının paterni hakkında bilgi veren bu yöntem, kardiyolojide çok yaygın olarak kullanılan, kalbin hemodinamisi ile ilgili çok değerli bilgiler vererek büyük ölçüde kalp kateterizasyonu ihtiyacını azaltan vazgeçilmez bir tanı aracıdır. Bu yöntemle kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında daha detaylı bilgiler elde etmek mümkün olmuştur (103).

Doku Doppler görüntüleme tekniği pulse Doppler tekniğinin modifiye halidir. Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak foksionların araştırılmasına imkan verir. Konvansiyonel Doppler görüntüleme tekniğinde, kalp içerisinde düşük amplitüd ve yüksek hız ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, yüksek amplitüd ve düşük hızı olan duvar hareketleri filtre edilmekte, doku Doppler görüntüleme tekniğinde ise bu filtrasyon en alt seviyeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kayboluncaya kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenebilmektedir (104). Doku Doppler görüntüleme ile mitral ve triküspit anulus hızlarının ölçümü ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi verirken miyokard segmentlerinin incelenmesi ventrikülün bölgesel fonksiyonları hakkında bilgi verir. Doku Doppler görüntülemede inceleme sırasında elde edilen zaman aralıklarına göre sistolde; IVCT (izovolemik kontraksiyon zamanı), S dalgası (sistolik dalga), IVRT (izovolemik relaksasyon zamanı) diyastolde ise E dalgası, diyastaz, A dalgası (geç diyastolik miyokardial hız) ölçümleri elde edilir (105) (Şekil 4).

Şekil 4 Doku Doppler Ekokardiyografide Saptanan Zaman Aralıklarının Şematik Görünümü.



Doku Doppler görüntülemenin geniş kullanım alanlarına rağmen bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlamaları; kalbin rotasyonel hareketinden ve hedef miyokard segmentin hızının komşu miyokardiyal segmentin hareketinden etkilenmesidir. Bir diğer kısıtlaması ise, kalbin apeksinin kısmen sabit olması nedeniyle yeteri kadar incelenememesidir. Ancak bu kısıtlamalara rağmen Doku Doppler görüntüleme, geniş kullanım alanları olan bir ekokardiyografik tekniktir. Bu tekniğin en önemli üstünlüğü özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi olmuştur.

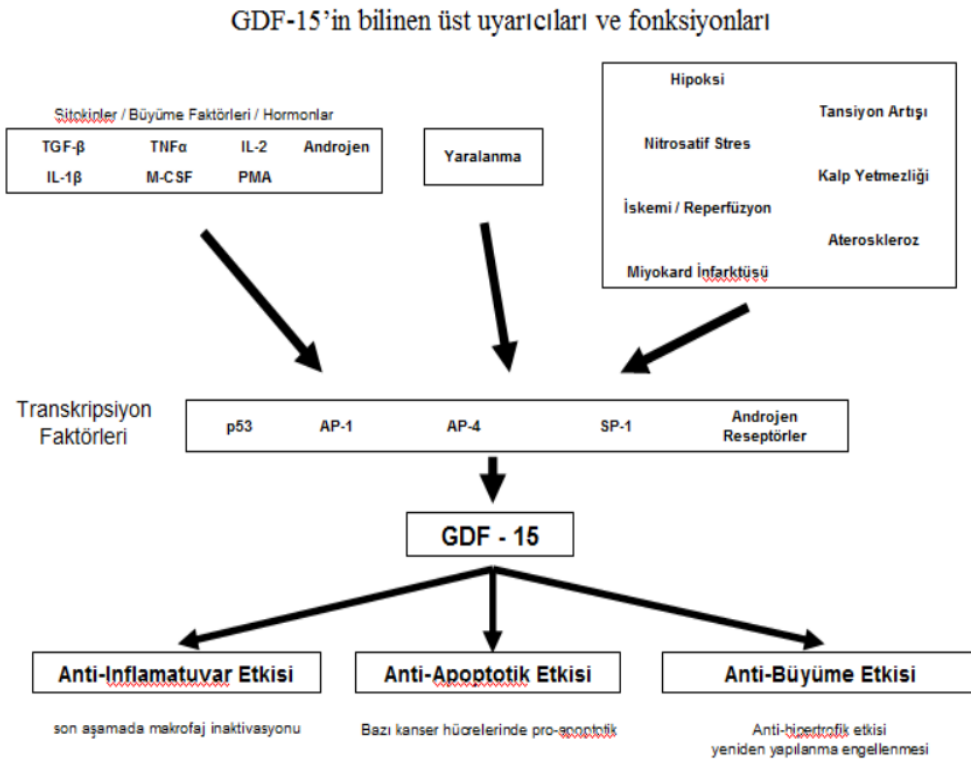
2.4 GDF-15

Çoğalma, farklılaşma ve doku tamirini düzenlemede önemli bir faktör olarak tanımlanan TGF- β ailesi 40'tan fazla bileşenden oluşmaktadır. Bu bileşenler arasında biyolojik, fonksiyon ve yapısal olarak belirgin farklılıklar bulunmaktadır. GDF 15 TGF- β ailesinin en farklı olan üyelerinden biridir. Diğer aile üyeleriyle %15-29 benzerlik göstermekte ve dolayısıyla bağımsız, kendine has biyolojik rolü olabileceğini düşündürmektedir (106). GDF 15 daha çok plasentada ve eritroblast maturasyonu sırasında eksprese olmaktadır ve daha az düzeyde kolon, prostat ve böbrekte gözlemlenmiştir. Akut zedelenme, inflamasyon veya kanserde ekspresyonu dramatik olarak artabilir (107) (Şekil 5).

GDF-15 normal şartlarda kalbin spesifik biyobelirteci olmasa da, kalp yetmezliği ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklarda vücutta hızlıca artar (108). Farelerde yapılan bir çalışmada dilate kardiyomiyopati, aortik stenoz, miyokard infarktüsünde GDF-15 salınımında artış saptanmıştır (109).

İnsanlarda miyokard infarktüsü sonrasında da GDF-15 salgılanabilmektedir. GDF-15 kalbe spesifik sitokin değildir. Düşük dansiteli lipoproteinler ve proinflamatuvar sitokinler, makrofajlarda üretilmiş proinflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olurlar. İn vitro çalışmalara göre GDF-15 aterosklerotik makrofaj plağında salgınır. Trigliseritten zengin lipoproteinlerin düz kas stimilasyonu ile antianjiogenik stresse maruz kalan endotel hücrelerinin uyarılması ile GDF-15 salınımı artar. Komşu hücrelerde GDF-15 salınımını artıran parakrin faktörler ve oksidatif stresse maruz kalma adipositlerden GDF-15 sentez ve salınımını artırır. Böylece GDF-15 stres altındaki multiple kardiyovasküler hücre tipleri tarafından üretilir. GDF-15' in dolaşımdaki seviyesi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden sonra sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, sol ventrikül kitlesi, aterosklerotik plak yükü ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilir (110,111,112,113,114).

Şekil 5 GDF-15 Mekanizması



Artmış GDF-15, kardiyovasküler hasara cevap olarak miyokardiyosit için de koruyucu bir faktör olmuştur. Araştırmalar ayrıca gösterir ki; GDF-15 hipertrofi gelişiminde ve kalbin yeniden şekillenmesinde rol oynamıştır. Ayrıca, dolaşımdaki GDF-15 konsantrasyonu (65 yaşından büyük) sağlıklı, yaşlı bireylerde genç bireylere göre biraz daha yüksek olarak bildirilmiştir ve 1200 ng / L yaşlı bireylerde referans aralığının üst limiti olarak kabul edilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklarla ilgili birçok araştırmada, GDF-15'in erkek cinsiyetten bağımsız olduğunun gösterilmesine rağmen çalışmalar, GDF-15 seviyelerinin, kadınlarda akut miyokard infarktüsü olan erkeklere ve daha önce kardiyovasküler hastalık geçirdiğine dair kanıt bulunmayan yaşlı kadınlara göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Benzer tartışmalı sonuç ise, bazı araştırmalarda güçlü bir ilişki olarak sunulan ve diğerleri ile herhangi bir ilişkisi olmayan vücut kitle indeksi ile GDF-15'in ilişkili olduğunun ortaya çıkmasıdır. Çalışmalardaki konuların az sayıda olması farklılıklara neden olabilir ki bu diğer faktörler ile GDF-15'in ilişkisi hakkındaki istatistiğin gücünü sınırlar. Artmış GDF-15 yeni kardiyak biyobelirteçtir (115).

3- GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1 Vakalar

Bu çalışmaya Konya Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde Mart 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında takipli olan, en az 5 yıldır tip 1 diyabeti olan, 5-18 yaş arası 38 hasta dahil edildi. Kontrol gurubu olarak hastanemiz Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine Eylül 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında göğüs ağrısı veya üfürüm duyulması gibi nedenlerle başvuran 5-18 yaş arası 40 hasta belirlendi. Hastalar; çalışma hakkında bilgilendirildikten ve onam formu imzalandıktan sonra hasta grubuna dahil edildi.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 1- 5-18 yaş arası en az 5 yıldır Tip 1 Diyabetes Mellitus tanısı olan hastalar

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- 1- Tip 1 Diyabetes Mellitus'dan bağımsız bilinen kardiovasküler hastalığı olanlar
- 2- Sigara içen hastalar
- 3- Ebeveynlerinden onay alınamayan hastalar
- 4- <5 yaş ve >18 yaşındaki hastalar
- 5- Hipotroidi, hipertroidi, karaciğer yetmezliği, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi ek hastalığı olanlar

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.03.2016 tarihli toplantıda, 2016/63 nolu kararla onaylanmıştır.

3.2 Ekokardiyografik İnceleme

Vakalar ekokardiyografik değerlendirme öncesinde sırt üstü yatar pozisyonda (HEALTHCARE Medical Systems, HD11XE PHILIPS, Turkey) marka cihaz ile (S4-2 ve S8-3 transducerlar) kullanılarak değerlendirildi. M-Mode, 2-D, Pulsed, devamlı ve renkli Doppler ekokardiyografik çalışma yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuzlarının önerdiği standard görüntüleme teknikleri kullanılarak yapıldı (116).

Her iki atriyum ve ventrikul, interventrikuler ve interatriyal septum, mitral, trikuspit, aort ve pulmoner kapaklar, pulmoner arter, aorta ve kalp boşlukları değerlendirildi. M-mode ölçümler ile; interventriküler septum kalınlığı: IVSd, sol ventrikül diastol arka duvar kalınlığı: LVPWd, sol ventrikül diastol sonu iç çap: LVIDd, sol ventrikül sistol sonu iç çap: LVIDs, aort kökü ölçümü: AORT, sol atrium çapı ölçümü: LA, ejeksiyon fraksiyonu: EF, sol ventrikül fraksiyon kısalması: FS, ana pulmoner arter çapı, aortik akım hızı, pulmoner akım hızı değerlendirildi. Mitral ve triküspit akım hızları dört boşluk pozisyonunda belirlenmiştir. Konvansiyonel doppler erken diyastolik akım hızı (E), geç diyastolik miyokardial hız (A), izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT), izovolemik kontraksiyon zamanı (IVCT), miyokardial kontraksiyon zamanı (CT) ölçümleri yapıldı. Tüm tetkik ve değerlendirmeler tek bir çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı.

3.3 Biyokimyasal Belirteçler

3.3.1 GDF-15

Rutin olarak çalışılan kanlardan artan serumdan porsiyonları alınarak GDF-15 çalışılmak üzere -80 derecede çalışma gününe kadar muhafaza edilmiştir. Daha sonra Ankara Düzen Laboratuvarı'nda RAYBIOTECH marka mikroflay-x, RT-2600 microplate WASHER ve RT-2100c microplate READER cihazı ile GDF-15 ELISA yöntemi ile ölçülmü yapıldı.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirilmesi, kişisel bilgisayarda SPSS 18.0 for Windows paket programı kullanıldı. Tüm değerler ortalama $\pm$ standard sapma ve ortanca (minmax) değerleri olarak ifade edildi. Bir örnek istatistiksel analiz verilerinin normal dağılımını belirlemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi. Elde edilen sonuçlar t testi ve Mann-Whitney U testi ile doğrulandı.

4- BULGULAR:

4.1 Hasta Özellikleri

Hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğine Mart 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran, en az 5 yıldır Tip 1 DM tanısı ile takip edilen ve üfürüm duyulması, göğüs ağrısı gibi nedenlerle çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen 38 hasta vaka grubu olarak ele alındı. Bununla birlikte üfürüm duyulması veya göğüs ağrısı gibi nedenlerle çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran herhangi bir rahatsızlığı olmayan 40 çocuk ise çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi. Vaka grubunun 27 'si (%71) kız, 11'i (%29) erkekti. Kontrol grubunun 22'si (%55) kız, 18'i (%45) erkekti (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplardaki cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet		Toplam	p değeri
	Kız N (%)	Erkek N (%)		
Vaka	27 (71)	11 (29)	38	0.143
Kontrol	22 (55)	18 (45)	40	
Toplam	49 (63)	29 (37)	78	

Vaka grubunun yaş ortalaması 14.10 ± 2.59 iken kontrol grubunun 13.40 ± 2.77 idi. Vaka ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.33$) (Tablo 12). Vaka grubunun ağırlık ortalaması 51.25 ± 12.25 kilogram (kg) iken kontrol grubunun 45.43 ± 12.50 kg idi. Gruplar arasında ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.70$) (Tablo 12). Vaka grubunun boy ortalaması 155.92 ± 13.09 cm iken kontrol grubunun boy ortalaması 154.75 ± 15.05 cm idi. Gruplar arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.28$) (Tablo 12). Vaka grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 105.75 ± 11.25 mmHg iken kontrol grubunun 105.75 ± 8.47 mmHg idi. Gruplar arasında sistolik kan basıncı

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.12$) (Tablo 12). Vaka grubunun diyastolik kan basıncı ortalaması 62.27 ± 9.27 mmHg iken kontrol grubunun diyastolik kan basıncı ortalaması 63.25 ± 8.15 mmHg idi. Gruplar arasında diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.60$) (Tablo 12).

Tablo 12. Vaka ile kontrol grubunun yaş, ağırlık, boy ve kan basıncı ortalamaları ve karşılaştırılması

	Vaka(n=38)	Kontrol(n=40)	p değeri
Yaş(yıl)	14.10 ± 2.59	13.40 ± 2.77	0.33
Ağırlık(kg)	51.25 ± 12.25	45.43 ± 12.50	0.70
Boy(cm)	155.92 ± 13.09	154.75 ± 15.05	0.28
Sistol(mmHg)	105.75 ± 11.25	105.75 ± 8.47	0.12
Diyastol(mmHg)	62.27 ± 9.27	63.25 ± 8.15	0.60

4.2 Ekokardiyografi Değerlendirilmeleri ve Biyokimyasal Değerler

4.2.1 M-mod Bulgular ve Biyokimyasal Belirteçler

Vaka grubunun LVPWd ölçüm ortalaması 7.89 ± 0.91 mm iken kontrol grubunun LVPWd ölçüm ortalaması 7.53 ± 1.16 mm idi. Vaka ve kontrol grubu arasında LVPWd ölçüm ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.036$) (Tablo 13). Diğer m-mod parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13). Vaka grubunun GDF-15 değeri ortalaması 0.811 ± 0.304 pg/ml iken kontrol grubunun GDF-15 değeri ortalaması 0.563 ± 0.154 pg/ml idi. Gruplar arasında GDF-15 değeri açısından istatistiksel olarak yüksek anlamlılık görüldü ($p=0.000$) (Tablo 13).

Tablo 13. Vaka ile kontrol grubunun m-mod eko bulguları ve biyokimyasal değerleri ile bunların karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	p
IVSd	Vaka	38	7.88	±1.09	0.474
	Kontrol	40	7.57	±1.17	
LVPWd	Vaka	38	7.89	±0.91	0.036
	Kontrol	40	7.53	±1.16	
LVIDd	Vaka	38	40.89	±4.34	0.930
	Kontrol	40	39.70	±4.08	
LVIDs	Vaka	38	24.42	±2.74	0.970
	Kontrol	40	24.02	±2.71	
aort	Vaka	38	22.31	±2.54	0.330
	Kontrol	40	22.32	±2.71	
LA	Vaka	38	25.28	±2.45	0.198
	Kontrol	40	25.10	±3.09	
EF	Vaka	38	70.18	±3.31	0.491
	Kontrol	40	69.92	±3.05	
FS	Vaka	38	39.28	±2.78	0.335
	Kontrol	40	38.95	±2.52	
GDF-15	Vaka	38	0.811	±0.304	0.000
	Kontrol	40	0.563	±0.154	
Hba1c	Vaka	38	10.11	±2.04	
	Kontrol				
Hba1c(son3ort)	Vaka	38	9.95	±1.70	
	Kontrol				
LDL	Vaka	36	104.19	±34.10	
	Kontrol				
HDL	Vaka	36	47.63	±12.94	
	Kontrol				
TG	Vaka	36	140.00	±66.22	
	Kontrol				

T. Kolesterol	Vaka	36	180.77	±43.37	
	Kontrol				

4.2.2 Pulse Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Vaka grubunun mitral A ölçüm ortalaması 58.63 ± 13.74 cm/s iken kontrol grubunun mitral A ölçüm ortalaması 73.55 ± 7.91 cm/s idi. Gruplar arasında mitral A ölçüm ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.018$) (Tablo 14). Diğer pulse Doppler ekokardiyografi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Vaka ve kontrol gruplarının pulse doppler ekokardiyografi bulguları ve karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	p
Mitral E	Vaka	38	93.76	±13.33	0.871
	Kontrol	40	108.12	±15.03	
Mitral A	Vaka	38	58.63	±13.74	0.018
	Kontrol	40	73.55	±7.91	
Triküspit E	Vaka	38	78.00	±11.11	0.599
	Kontrol	40	88.25	±9.27	
Triküspit A	Vaka	38	51.18	±12.38	0.448
	Kontrol	40	61.32	±9.77	

4.2.3 Doku Doppler İnceleme Bulguları

Vaka grubunun mitral IVCT ölçüm ortalaması 53.47 ± 18.42 ms iken kontrol grubunun mitral IVCT ölçüm ortalaması 46.65 ± 6.22 ms idi. Gruplar arasında mitral IVCT ölçümleri açısından istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlılık bulundu ($p=0.000$) (Tablo 15). Vaka grubunun mitral CT ölçüm ortalaması 274.73 ± 48.03 ms iken kontrol grubunun mitral CT ölçüm ortalaması 205.67 ± 22.81 ms idi. Gruplar arasında mitral CT ölçüm ortalaması açısından istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlılık saptandı ($p=0.002$) (Tablo 15). Vaka grubunun mitral IVRT ölçüm ortalaması 57.63 ± 14.84 ms iken kontrol grubunun mitral IVRT ölçüm ortalaması 45.25 ± 5.90 ms idi. Gruplar arasında mitral IVRT ölçüm ortalaması açısından istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlılık saptandı ($p=0.000$) (Tablo 15). Vaka grubunun septum IVCT ölçüm ortalaması 53.78 ± 16.20 ms iken kontrol grubunun septum IVCT ölçüm ortalaması 46.97 ± 7.05 ms idi. Gruplar arasında septum IVCT ölçüm ortalaması açısından istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlılık saptandı ($p=0.000$) (Tablo 15). Vaka grubunun septum CT ölçüm ortalaması 279.68 ± 39.01 ms iken kontrol grubunun septum CT ölçüm ortalaması 210.77 ± 18.81 ms idi. Gruplar arasında septum CT ölçüm ortalaması açısından istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlılık saptandı ($p=0.001$) (Tablo 15). Vaka grubunun septum IVRT ölçüm ortalaması 58.02 ± 14.41 ms iken kontrol grubunun septum IVRT ölçüm ortalaması 47.00 ± 7.58 ms idi. Gruplar arasında septum IVRT ölçüm ortalaması açısından istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlılık saptandı ($p=0.000$) (Tablo 15). Vaka grubunun triküspit IVCT ölçüm ortalaması 56.05 ± 13.16 ms iken kontrol grubunun triküspit IVCT ölçüm ortalaması 44.82 ± 7.17 ms idi. Gruplar arasında triküspit IVCT ölçüm ortalaması açısından istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlılık saptandı ($p=0.001$) (Tablo 15). Vaka grubunun triküspit CT ölçüm ortalaması 273.97 ± 35.07 ms iken kontrol grubunun triküspit CT ölçüm ortalaması 212.62 ± 20.16 ms idi. Gruplar arasında triküspit CT ölçüm ortalaması açısından istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlılık saptandı ($p=0.016$) (Tablo 15). Vaka grubunun triküspit IVRT ölçüm ortalaması 60.28 ± 12.31 ms iken kontrol grubunun triküspit IVRT ölçüm ortalaması 45.10 ± 6.62 ms idi. Gruplar arasında triküspit IVRT ölçüm ortalaması açısından istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlılık saptandı ($p=0.001$) (Tablo 15).

Tablo 15. Vaka ve kontrol gruplarının doku doppler ekokardiyografi bulguları ve karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	p
Mitral EM	Vaka	38	11.44	±2.40	0.926
	Kontrol	40	13.54	±2.43	
Mitral AM	Vaka	38	6.61	±1.86	0.980
	Kontrol	40	7.51	±1.89	
Mitral SM	Vaka	38	7.43	±1.44	0.654
	Kontrol	40	8.39	±1.74	
Mitral IVCT	Vaka	38	53.47	±18.42	0.000
	Kontrol	40	46.65	±6.22	
Mitral CT	Vaka	38	274.73	±48.03	0.002
	Kontrol	40	205.67	±22.81	
Mitral IVRT	Vaka	38	57.63	±14.84	0.000
	Kontrol	40	45.25	±5.90	
Septum EM	Vaka	38	11.48	±1.75	0.357
	Kontrol	40	13.23	±1.84	
Septum AM	Vaka	38	6.76	±1.37	0.396
	Kontrol	40	7.10	±1.40	
Septum SM	Vaka	38	7.80	±1.08	0.334
	Kontrol	40	8.48	±1.37	
Septum IVCT	Vaka	38	53.78	±16.20	0.000
	Kontrol	40	46.97	±7.05	
Septum CT	Vaka	38	279.68	±39.01	0.001
	Kontrol	40	210.77	±18.81	
Septum IVRT	Vaka	38	58.02	±14.41	0.000
	Kontrol	40	47.00	±7.58	
Triküspit EM	Vaka	38	11.96	±1.55	0.155
	Kontrol	40	14.52	±1.30	
Triküspit AM	Vaka	38	8.18	±1.82	0.364
	Kontrol	40	8.97	±1.51	
Triküspit SM	Vaka	38	10.33	±2.07	0.439
	Kontrol	40	12.16	±1.58	
Triküspit IVCT	Vaka	38	56.05	±13.16	0.001
	Kontrol	40	44.82	±7.17	
Triküspit CT	Vaka	38	273.97	±35.07	0.016
	Kontrol	40	212.62	±20.16	
Triküspit IVRT	Vaka	38	60.28	±12.31	0.001
	Kontrol	40	45.10	±6.62	

5- TARTIŞMA:

Diyabet, sıklığı hızla artan ve bütün dünyayı tehdit eden, küresel bir sağlık sorunudur. Toplumlardaki diyabetik hastaların oranlarının önlenemez artışı tüm dünya tıp oteritelerince endişe verici bulunmaktadır. Çocukluk ve adolesan dönemin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğudur. Ortaya çıkışında genetik, çevresel ve otoimmün faktörlerin rolü bulunmaktadır. Diabetes Mellitus kardiovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır. Diyabetik hastalarda kardiovasküler olaylardaki artışın nedeni olan fizyopatolojik bağlantılar son derece karmaşık bir yapıya sahiptir ve tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardivasküler komplikasyonların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Tip 1 DM’de uygun regülasyon ve komplikasyonlar açısından risk faktörlerinin belirlenerek komplikasyonların gelişmesini önlemek hayati önem taşımaktadır. Tip 1 DM takibinde gelişebilecek komplikasyonların önceden belirlenebilmesi için erken belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde Tip 1 DM nin neden olduğu kardiyotoksisitenin saptanmasında en yaygın kullanılan yöntem ekokardiyografidir. Ekokardiyografide de bulgular ancak kalp fonksiyonlarının bozulması ile bulgu verebilmektedir. Bu nedenle birçok araştırmacı Tip 1 DM nin neden olduğu kardiyotoksisitenin erken saptanması konusunda gerek ekokardiyografi gerekse biyokimyasal belirteçlerle ilgili birçok çalışma yapmıştır. Ancak henüz ideal bir yöntem bulunamamıştır.

Biz çalışmamızı, en az 5 yıldır Tip 1 DM ile takip edilen, 5-18 yaş aralığında ki çocuk hastalarda gerçekleştirdik. Sigara kullananları, tip 1 DM den bağımsız kardiyovasküler hastalığı olanları, hipotroidi, hipertroidi, karaciğer yetmezliği, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi ek hastalığı olanları çalışmaya dahil etmedik. Uygun kriterlerdeki çocuk hastalarda sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonların M-mode, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ve GDF-15 ile değerlendirilmesini amaçladık.

Tip 1 DM, kardiyovasküler olaylar ve kalp yetmezliği gelişimi için risk faktörüdür. Tip 1 DM’da primer miyokardiyal hastalık diyabetik kardiyomiyopatidir. Diyabetik kardiyomiyopati ilk kez 1972 yılında Rubler ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada otopsi verilerine dayanarak tanımlanmıştır (116). Farklı çalışmalarda diyabetik hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin klinik belirtileri olmadan yaygın olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu göstermişlerdir (117,118). Diyabetik kardiyomiyopati, erken evrede sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını bozmadan diyastolik fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Tip 1 DM dışında da birçok hastalıkta diyastolik kalp fonksiyonları bozulabilir. Talasemi major da demirin birikimi yama şeklinde olup, genel kalp işlevleri normal olsa bile

hastalığın erken döneminde henüz klinik bulgular oluşmadan bölgesel duvar hareket bozuklukları gelişebilmektedir. Hamdy ve arkadaşlarının sağ ventrikül işlevini değerlendirdikleri çalışmada çocukluk çağındaki talasemi major hastalarında anormal gevşeme tipinde diyastolik işlev bozukluğunun geliştiğini saptamışlardır (119). Ailesel Akdeniz Ateşi'nde pirin proteinindeki mutasyon sonucu apoptoz gerçekleşmemekte, enflamasyon baskılanamamakta ve kronik enflamasyona bağlı endotelial disfonksiyon gelişebilmektedir. AAA'lı hastalarda atak dönemi dışında bile enflamasyon devam etmektedir. Bu nedenle bu hastalar kardiyovasküler disfonksiyon açısından risk altındadırlar (120). Son zamanlarda kullanılmaya başlanan Doppler EKO diyastolik performansı değerlendirmede güvenilir, noninvaziv, kolay uygulanabilen bir tanı aracıdır.

Raev ve ark. yaptıkları bir çalışmada asemptomatik, 157 adölesan tip 1 diyabetik hastalarda korunmuş sistolik fonksiyonlarla birlikte % 27 oranında diyastolik disfonksiyon saptamışlar (121). Riggs ve ark. yaptıkları çalışmada tip 1 diyabetli 20 adölesanın bulgularını 16 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve E/A oranını diyabetik grupta anlamlı olarak düşük bulmuşlar (122). Abd El Dayem ve ark. tip 1 diyabetli çocuklarda yaptıkları çalışmalarında diyabetik grupta % 47,9 oranında diyastolik fonksiyon bozukluğu saptamışlar (123). Al-Biltagi ve ark. 2015 yılında yaptığı bir çalışmada 30 tip 1 diyabetli ve 30 sağlıklı çocuk karşılaştırıldığında diyabetli grupta E/A oranının önemli oranda düşük olduğunu, sol ventrikül EF değerinde yine hasta grupta kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında önemli olarak düşük olduğu saptanmış (124). Elshahed ve ark. koroner arter hastalığı ve hipertansiyonu olmayan 10 yaşından büyük ve en az 5 yıldır diyabeti olan, sistolik fonksiyonları korunmuş 30 diyabetik hastada konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını araştırmıştır. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile mitral E ve A dalgası, triküspit E ve A dalgası bakılmıştır. Bu çalışmada mitral Doppler parametreleri (E, A) bakımından sınırdan anlamlı fark saptanmıştır (125). Çalışmamızda Raev ve ark. destekler biçimde hasta ve kontrol grubu arasında sistolik fonksiyon parametreleri (EF, FS) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Çalışmamızda Abd El Dayem ve ark. destekler biçimde sol ventrikül disfonksiyonu ortaya çıkmadan diyabetik grup ile kontrol grubu arasında diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Elshahed ve ark. vaka ve kontrol grubu arasında hem mitral E hem mitral A değerlerinde anlamlı fark bulurken bizim çalışmamızda sadece mitral A istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.018$).

Karamitsos ve ark. erişkin yaş grubunda 66 diyabetes mellitus'lu hastada yaptıkları çalışmada sol ve sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonu araştırmıştır. Diyabetik hastalarda

mitral A dalga hızı artmış olarak mitral E/A oranı ve trisküspit E/A oranı azalmış olarak bulunmuştur. Diyabetik hastalarda sistolik fonksiyonlar bozulmadan relaksasyon mekanizmasında bozulma, sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (126). Çalışmamızda mitral E/A oranı ve triküspit E/A oranı bakılmadı. Mitral A dalga hızının ise benzer şekilde artmış olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p=0.018$). Shishehbor ve arkadaşlarının ise tip 1 diyabetes mellituslu 25 hasta ile benzer demografik özelliklere sahip 26 sağlıklı gönüllüyü inceledikleri bir çalışmada, diyabetik bireylerde konvansiyonel dopler ekokardiyografi ile elde edilen E dalga hızı dışında, mitral akıma ait bütün diyastolik doluş parametrelerinin bozulduğunu tespit etmişlerdir (127). Çalışmamızda da benzer şekilde vaka grubunda mitral A, mitral CT, mitral IVRT, mitral IVCT parametrelerinde bozulma tespit ettik.

1997 yılında TGF- β sitokin ailesine ait olan GDF-15 tanımlanmıştır ve ilk seferde makrofaj inhibitör sitokin-1 olarak adlanmıştır. İlk yapılan çalışmalarda GDF-15' in TGF- β 'a benzer şekilde makrofaj aktivasyonun otokrin inhibitörü olarak davrandığı saptanmış, sonraki çalışmalarda kemik şekillenmesi ve kartilaj indüklenmesini sağladığı, tümör ilerleyişi, invazyonu ve çoğu kanser vakalarında proapoptotik antitümörojenik aktiviteleri yönettiği belirlenmiştir. Üstelik büyüme deneyimleri göstermektedir ki, kardiyovasküler hastalıklarda plazmadaki GDF-15 konsantrasyonu terapötik karar verme ve risk aşamaları açısından yeni bir biyobelirteç olarak görülmektedir (115). Fizyolojik koşullar altında birçok dokuda GDF-15 iyi bir şekilde tanımlanamadığı halde, GDF-15' in salınım düzeyleri doku hasarları ve inflamasyonla bağlantılı patolojik strese cevap niteliğinde artmaktadır. Bunların yanında GDF-15 akut miyokardiyal infarktüs olan hastaların miyokardiyumlarında da gösterilmektedir. GDF-15 kardiyovasküler hastalık bulunan hastalarda prognostik belirteç olarak ortaya çıkmasına rağmen, genel popülasyondan rastgele seçilmiş bireylerde biyobelirteç olarak kullanıldığında patobiyolojik bilgi anlamında çok sınırlı kalmaktadır (114). GDF-15' in değişen düzeyleri akut koroner sendroma sahip hastalar hakkında prognostik bilgi sağlamaktadır. Koroner arter ligasyonu sonrasında iskemi alanında GDF-15 salınım düzeyleri hızlı bir şekilde artmaktadır ve reperfüzyon sonrasında miyokardiyumda uzun günler boyunca yüksek seviyede kalmaya devam etmektedir. Non-ST yükselmesi akut koroner sendrom olan hastalarda genel prognostik bilgi sağlaması ve ayrılmış patofizyolojik giriş hakkında detaylı inceleme fırsatı sağlaması açısından GDF-15' in değişen düzeyleri önem arz etmektedir. Yetişkin miyokardiyumunda tam anlamıyla tanımlanamadığı halde, GDF-15 hasarlı ya da yaralanmış kalp vakaları ardından öncelikli olarak indüklenmektedir (108). Artan kanıtlar göstermiştir ki; plazmada GDF-15

konsantrasyonu kardiyovasküler risk sınıflaması için ve kardiyovasküler hastalıklarda tedaviye karar vermek için yeni bir biyobelirteç olabilir.

Li ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada 46 konjenital kalp hastalığına bağlı pulmoner arteriyal hipertansiyonu olan çocuk vaka ile 39 pulmoner arteriyal hipertansiyonu olmayıp konjenital kalp hastalığı olan vaka; plazma GDF-15 düzeyi ve hemodinamik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla alınmıştır. Pulmoner arteriyal hipertansiyon ve konjenital kalp hastalığı olanlarda plazma GDF-15 anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (128).

Kaya ve ark. yaptığı çalışmada tedavi protokolü antrasiklin içeren çocukluk çağı kanseri tanısı konmuş 20 hasta çalışmaya alınmıştır. Antrasikline bağlı kardiyomyopatinin erken dönemde saptanması için doku Doppler ekokardiyografi ve GDF-15 düzeyleri değerlendirilmiştir. Belirli doz aralıklarında serum GDF-15 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (129).

Anand ve ark. yaptığı çalışmada 1734 valsartan almayan vaka ile 3276 valsartan alan vaka; randomize valsartan kalp yetmezliği deneme çalışmasına tanı anında ve tanıdan 12 ay sonra serum GDF-15 düzeyine bakılmak üzere alınmışlardır. Bu çalışmada GDF-15 düzeyleri 259 ile 25637 pg/ml arasında değişmekteydi ve GDF-15 düzeyi >1200 pg/ml olanlar yüksek olarak kabul edildi ve %85 hastada bu yükseklik saptanmış. GDF-15 kalp yetmezliğinde bağımsız bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır (130). Çalışmamızda vaka grubunda serum GDF-15 düzeyleri 381 ile 1776 pg/ml arasında değişmekteydi ve ortalamaları $811,7 \pm 304,7$ pg/mL idi. Vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark vardı.

Raedle-Hurst ve ark. yaptığı çalışmada tek ventriküllü 38 kalp hastasında GDF-15 düzeyleri, ekokardiyografi, klinik, laboratuvar verileri karşılaştırılmış. Ortalama GDF-15 düzeyi EF<%50 olanlarda $987,2 \pm 440,5$ pg/mL, EF>%50 olanlar ile kıyaslandığında ile $520,2 \pm 143,1$ pg/mL anlamlı korelasyon saptanmış ($p < 0,001$). GDF-15 tek ventriküllü kalp hastalarında Fontan Operasyonunun fonksiyon bozukluğunu saptamada erken biyobelirteç olduğu vurgulanmış (131).

Khan ve ark. yaptığı çalışmada 1142 akut miyokard infarktüsü sonrası (820 erkek ve yaş ortalaması 67 (24-97) olan hastalar ortalama 505 (1-2837) gün prospektif çalışma ile takip edilmişler. Killip sınıflandırmasıyla GDF-15 düzeyi ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmış ($r=0,47$, $p < 0,001$). Ortalamanın üzerine GDF-15 ve NT-proBNP

düzeyleri kalp yetmezliği ve ölüm riskini artırdığını Kaplan-Meier analizi saptamış. GDF-15 ile NT-proBNP düzeyleri herbiri kardiyotoksisteyi belirtir, birliktelikleri kardiyotoksisteyi tespit için daha anlamlıdır (132). Biz çalışmamızda yalnızca GDF-15 düzeyi çalıştık ve kardiyotoksisteyi belirttiğini gösterdik.

Salem ve arkadaşları tarafından Mısır'da yapılmış çalışmada Tip 1 diyabet hastalarında erken miyokard disfonksiyonu değerlendirmek amaçlı doku doppler ekokardiyografi görüntülemesinin işlevine ek olarak NT-proBNP nin diagnostik önemini değerlendirme de amaçlanmıştır. Yaşları 12-18 arasında değişen 40 diyabetik ve 20 kontrol olmak üzere 60 kişi çalışmaya dahil edilmiş, laboratuvar incelemesinde kan şekeri, HbA1c düzeyi, idrar mikroalbümin ve serum NT-proBNP bakılmıştır. NT-pro BNP değeri diyabet hastalarında yüksek saptanmış (133). Heilman ve arkadaşlarının 4.7 ve 18.6 yaş aralığında 30 tip 1 diyabet hastası ve 30 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada, diyabet hastalarında yeni kardiyovasküler risk belirteçleri saptanmaya çalışılmıştır. Diyabet hastalarında yüksek serum adiponektin düzeyleri saptanırken, aterosklerozun diğer olası risk faktörleri olan ADMA ve homosistein düzeylerinde azalma bulunmuştur (134). Biz çalışmamızda diyastolik disfonksiyonun göstergesi olarak serum GDF-15 düzeyi çalıştık. Doku doppler ekokardiyografi ölçümleri ile diyastolik disfonksiyonları kanıtlanmış tip 1 diyabet hastalarında serum GDF-15 düzeyini anlamlı olarak artmış bulduk ($p=0.000$).

Sonuç olarak Tip 1 diyabetik hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu ve bunun diyabetik kardiyomiyopatinin habercisi olduğu söylenebilir. Doku doppler ekokardiyografi ile klinik semptomlar ortaya çıkmadan Tip 1 diyabetik hastalarda kardiyak durumu seri olarak izlemek, çok hassas ve noninvaziv bir şekilde diyastolik fonksiyonları değerlendirmek mümkündür. Doku doppler ekokardiyografi parametreleri ile GDF-15 düzeyinin güçlü korelasyonunu göstermiş olduk. Yüksek GDF-15 düzeyi veya belirli kontrollerle seviyesinin yükselmeye başlaması, tip 1 diyabette kardiyovasküler komplikasyonların başlangıcının habercisi olabilir.

6- SONUÇLAR:

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde takip edilen en az 5 yıldır tip 1 diyabeti olan 38 hasta ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine göğüs ağrısı, üfürüm duyulması gibi şikayetlerle başvuran 40 çocuk kontrol grubu alınarak yapılmıştır. Çocukların kardiyak fonksiyonları klasik ve doku Doppler ekokardiyografik yöntemler kullanılarak belirlenmiş ayrıca serum GDF-15 düzeyleri ölçülmüş ve sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

1. Çalışmaya aldığımız tip 1 DM'li hasta ile kontrol grubunun yaş, boy, boy SDS, ağırlık, ağırlık SDS, gibi oksolojik parametreleri birbirinden farklı değildi ($p = >0,05$).
2. Hasta ve kontrol grubunun sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri birbirine benzer bulundu ($p = >0,05$).
3. Çalışmamızda hastaların klasik ekokardiyografide sistolik kardiyak fonksiyonları normal bulundu.
4. Doku Doppler ekokardiyografide diyastolik disfonksiyonu gösteren mitral, triküspit, septum IVRT, CT, IVCT değerlerinde anlamlı uzama gözlemlendi.
5. Kardiyovasküler etkilenmeyi saptamada sistolik ekokardiyografi verileri normal olsa bile doku Doppler ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon tanınabilir. Bu hastaların izleminde doku Doppler ile takip faydalı olabilir.
6. İnvaziv olmayan, tekrarlanabilir, kolay uygulanabilen Doppler ekokardiyografi yöntemleri erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve adolesanlarda da diyabetik kardiyovasküler etkilenmeyi saptamada etkili bir yöntem olarak kullanılabilir.
7. Vaka grubu serum GDF-15 düzeyleri kontrol grubu serum GDF-15 düzeylerine göre anlamlı oranda artmış bulundu.

Çalışmamızda henüz kliniğe ve klasik EKO'ya yansımının olmamasına karşın, en az 5 yıldır tip 1 diyabeti olan hastalarda kalp fonksiyonları etkilenmiş olarak bulundu. Bu kardiyovasküler etkilenmeyi GDF-15 ile doku Doppler bulguları destekledi.

Sonuç olarak tip 1 diyabeti olan çocuklarda kardiyovasküler komplikasyonlar yakından takip edilmelidir. Bunun için doppler ekokardiyografi kullanılabilir. Ancak doppler ekokardiyografiye ulaşamadığı durumlarda bir biyokimyasal belirteç olan GDF-15 ile kardiyovasküler etkilenme değerlendirilebilir.

7- KAYNAKLAR

- 1- Norris AW, Wolfsdorf JI, Brown RS. Diabetes Mellitus Clinical Pediatric Endocrinology 5 edition. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; 2005: 436-91.
- 2- Park MK. İnvaziv Olmayan Teknikler, Pediatrik Kardiyoloji. Erdem S (Çeviren). 5. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevleri 2009: 81-107.
- 3- Zencirci AE. Obstrüktif/Nonobstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopatide Sol/Sağ Ventrikül Uzun Eksen Fonksiyonlarının Doku Doppler Görüntüleme Tekniği ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, 2006
- 4- Ago T, Sadoshima J. GDF15, a Cardioprotective TGF-Beta Superfamily protein. Circ Res 2006; 98: 294–297.
- 5- W. Dinh, R. Futh, M. Lankisch et al., “Growth-differentiation ` factor-15: a novel biomarker in patients with diastolic dysfunction?” Arquivos Brasileiros de Cardiologia, vol. 97, no. 1, pp. 65– 75, 2011.
- 6- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2015; 38: 8-16.
- 7- Yılmaz MT. Editörden Galenos Aylık Meslek Dergisi 1: Diyabetes Mellitus 2000-17.
- 8- Patlak M (2002). "New Weapons To Combat An Ancient Disease: Treating Diabetes". Faseb J 16 (14): 1853. Doi:10.1096/Fj.02-0974bkt. PMID 12468446.
- 9- Hatemi H. Diyabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7:497-499 1996.
- 10- Von Mehning J, Minkowski O. (1890). "Diabetes Mellitus Nach Pankreas exstirpation". Arch Exp Pathol Pharmacol 26: 371–387. Doi:10.1007/BF01831214.
- 11- Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA (1922). "Pancreatic Extracts In The Treatment Of Diabetes Mellitus". Canad. Med. Assoc J 12: 141–146.
- 12- Diabetes Care January 2014 Vol. 37 No. Supplement 1 S81-S90.
- 13- Alemzadeh R, Wyatt DT, Kliegman RM Jenson HB, Behrman RE. Diabetes mellitus in children. In: Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH, Stanton FB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 18 th ed. Philadelphia: WBSaunders Company 2007; 2404-31.
- 14- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: A multicenter prospective registration study. Lancet 2009; 373: 2027-33.
- 15- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. Pediatric Diabetes 2009; 10(12): 3-12.
- 16- Sperling MA. Diabetes Mellitus in children. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Ed, Philadelphia. WB Saunders Company 2008; 1947-72.
- 17- Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus in Children. In Behrman RE, Kliegman RM Jenson HB,eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007; 2404-2431.

- 18- Kara C. Tip 1 Diyabetin Etiyopatogenezi, Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology, Special Topics, 2012; 5: 9-17.
- 19- Fiallo-Scharer R, Eisenbarth S. Patophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). Pediatric Endocrinology, 1st edition, Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 2004; pp 411-26.
- 20- Haller J, Atkinson A, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatric Clinics of North America, 2005; 52:1553-78.
- 21- Atkinson A, Eisenbarth S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet, 2001; 358: 221-9.
- 22- Holl, R.W., et al., Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. Horm Res, 1999. 52(3): p. 113-8.
- 23- Barova, H., et al., Anti-GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD-negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Physiol Res, 2004. 53(3): p.279-86.
- 24- Vaarala, O., The role of the gut in beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes: a hypothesis. Pediatr Diabetes, 2000. 1(4): p. 217-25.
- 25- Franzese, A., et al., Update on coeliac disease and type 1 diabetes mellitus in childhood. J Pediatr Endocrinol Metab, 2007. 20(12): p. 1257-64.
- 26- Devendra, D. and G.S. Eisenbarth, 17. Immunologic endocrine disorders. J Allergy Clin Immunol, 2003. 111(2 Suppl): p. S624-36.
- 27- Yoon J. W. and Jun H-S., Viruses in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1. (eds. J. C Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing; p.16. 1 -16, (2003).
- 28- EURODIAB, Infection and Vaccinations as Risk Factors for Childhood Type 1DM, Multicentre Case-Control investigation. EURODIAB Substudy 2 Study Group. Diabetologia; 43: 47-53, (2000).
- 29- Dahl-Jørgensen K, Joner G, Hanssens KF., Relationship Between Cow's Milk Consumption and Incidence of IDDM in Childhood. Diabetes Care; 14: 1081-1083, (1991).
- 30- Scott FW., Norris JM., Kolb H., Milk and Type 1 Diabetes: Examining The Incidence and Broadening The Focus. Diabetes Care; 19: 379-83. (1996).
- 31- MacFarlane A.J. and Scott F.W., Environmental Agents and Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1 (eds JC Pickup and G Williams) 3rd Blackwell Publishing; p.17. 1-16 (2003).
- 32- Thernlund G.M., Dahlquist G., Hasson K., et al., Psychological Stress and The Onset of IDDM in Children. Diabetes Care; 18: 1323-1329, (1995).

- 33- Morales AE, She JX, Schatz DA. Pediatric Endocrinology. 1 st ed. Philadelphia(USA): Lippincott Williams and Wilkins. 2004;402-426.
- 34- Gillespie KM: Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. CMAJ. 2006 Jul 18;175(2):165-70.
- 35- Winter WE, Haris N, Schatz D: Immunological markers in the diagnosis and predictions of autoimmune type 1 a diabetes. Clin Diabetes 20(4): 183-191,2002.
- 36- Atkinson M.A. and N.K. Maclaren. The pathogenesis of insülin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994; 331: 1428-36.
- 37- Eisenbarh GS, Buse BJ. Type I Diabetes Mellitus. In: Melmed S, Polonsky PS, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology (12th ed). Philedelphia: WB Saunders Company 2011:1436-1462.
- 38- Uçkun-Kitapçı A, Tezic T, Fırat S, Sipahi T, Barrier R, Edwards LJ, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: a population-based study of adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2004;17:1633-1640.
- 39- Collins J, Pien FD, Houk JH. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. Am J Med Sci 1989; 297: 174–5.
- 40- Becker DJ. Complications of insülin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. Pediatric Endocrinology. 3th Ed, New York and Basel: Lifshitz F(ed) Marcel Decker Inc 1996; 583–98.
- 41- Becker DJ. Pediatric Endocrinology. 4th Ed., New York: Marcel Decker Inc 2005; 276- 85.
- 42- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2015;38:8-16.
- 43- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343–1350.
- 44- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2010;33:1665-1673.
- 45- Bilginturan N. ve Özkan B. Tip 1 DM’in uzun süreli tedavisi. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18: 49-62
- 46- Bangstad HJ, Danne T, Deeb LJ, et al. İnsulin Treatment, ISPAD Clinical Practise Consensus Guidelines 2009. Pediatr Diabetes 2009; 10: 82-99.
- 47- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.

- 48- Pickup JC. Insulin pumps. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 1: 24-8.
- 49- Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: An option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107: 351-6.
- 50- Group Health Type 1 Diabetes Mellitus Teratment Guideline. November 2013.
- 51- Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology* Fourth Edition. University Of Miami School Of Medicine 2003(5)-25-27:611-680.
- 52- Sperling MA. Diabetes Mellitus. in: *Pediatric Endocrinology*. Sperling MA (ed), Philadelphia: Elseiver Science, 2002; p. 323-66.
- 53- Helen D. Nickerson&Sanjoy Dutta. Diabetic Complications: Current Challenges and Opportunities, *J Cardiovasc Trans Res* 2012; 5: 375–9 DOI 10.1007/s12265-012 9388-1.
- 54- Euro diab IDDM Complications Study. *Diabetologia*, 1994; 37:278-285.
- 55- Bereket A. İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitusta Büyüme ve Puberte. III. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana-Türkiye, 21-24 Ekim 1998.
- 56- Hekkala A, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in northern Finland: temporal changes over 20 years. *Diabetes Care* 2007; 30: 861-6.
- 57- Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1150-9.
- 58- Orlowski JP, Cramer CL, Fiallos MR. Diabetic Ketoacidosis in the Pediatric ICU. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 577-87.
- 59- Makita Z, Wassara H, Rayfield E. Hemoglobin AGE: a circulation marker of advanced glycosylation. *Science* 1992; 258:651-653.
- 60- Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J, et al. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *The J Pediatr* 2013; 162:330-4.
- 61- Saka H. Diabetes Mellitus. *Pediatric Endokrinoloji*, 2003; 11:424.
- 62- Limbert C, Schwingshandl J, Haas J, Roth R, Borkenstein M. Severe hypoglycemia in children and adolescents with IDDM: frequency and associated factors. *J Diabetes Complications*. 1993;7:216-220.
- 63- Clark W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assesment and management of hypoglisemia in children and adolescent with diabetes mellitus. ISPAD clinical practise concensus guidelines 2009. *Pediatr Diabetes* 2009; 10:134-45.
- 64- Bello FA, Sotos JF. Cerabral edema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990; 4: 336-64.

- 65- Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet Med.* 2013;30:977-985
- 66- Bagdade JD: Phagocytic and microbicidal function in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol*, 1976; 83:27-34.
- 67- Genuth SM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. *Cur Ther Endocrinol Metab* 1997; 6: 438-47.
- 68- Gilgor RS, Lazarus GS. Skin manifestations of diabetes mellitus. *Medical Examination Publishing* 1983: 879-893.
- 69- Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Gelata MC, Fan J, Frost RA, et al. Effect of insulin on the IGF system in children with new onset insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1312-1317.
- 70- Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR; EURODIAB PCS Group. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:2071-2077.
- 71- 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.
- 72- CamposPastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenezm, et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type I diabetes mellitus: A prospective study. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 455-9.
- 73- Rosenbloom AL, Frias JL. Diabetes mellitus, short stature and mobility in diabetes mellitus in childhood: Natural history and relationship to growth impairment. *J Pediatr* 1982; 101: 874-8.
- 74- Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 186-212.
- 75- Bayraktar Z. Diabetik retinopatinin sınıflandırılması, erken tanı ve takibi. *T Oft Gaz* 1990;20(2):136-9.
- 76- Guyer D, Yanuzzi L, Shields J (Editor). Retinavitreous- macula. In: Aiello L, Cavallerano D, Aiello A, Bursell S. *Diabetic retinopathy.* WB Saunders Co, 1999:316-29.
- 77- Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1989;38(10):1203-6.
- 78- Türkiye’de nefroloji, diyaliz, transplantasyon. Registry 2013, Ankara: Türk Nefroloji Derneği. 2014.
- 79- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285-93.

- 80- Sing r, Kishore l, Kaur N. Diabetic Peripheral Neuropathy: Current Perspective and Future Directions. *Pharmacolog res.* 2014;80:21–35.
- 81- Tahrani aa, aswith T, Stevens mJ. Emerging Drugs for Diabetic Neuropathy. *Expert opin Emerg Drugs* 2010;15:661–83.
- 82- Smith aG, Singleton Jr. Diabetic neuropathy. *Continuum lifelong learning Neurol* 2012;18:60–84.
- 83- Said G. Diabetic neuropathy-A Review. *Nat Clin Prac Neurol* 2007;3:331-340.
- 84- Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 195-203.
- 85- Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2729-36.
- 86- Puel J, Valensi P, Vanzetto G, Lassmann-Vague V, Monin JL, Moulin P, et al. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab* 2004; 30: 33-18.
- 87- Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J* 2005; 149: e1-6.
- 88- Bernstein RK. 2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments. Available from: <http://www.diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernstein-md-face-facn-fccws-> Last access: 16th May 2011.
- 89- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
- 90- Murarka S, Movahed MR. Diabetic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure* 2010; 16(12): 971-9.
- 91- Aaron M, Scott CG, Chen HH. Changes in Diastolic Dysfunction in Diabetes Mellitus Over Time. *Am J Cardiol* 2009;15; 103(10): 1463–6.
- 92- Regan FM, Reiterer EE, Salzano G, Dunger DB. Type 1 diabetes in children: a review. *Practitioner.* 2005; 249(1672): 503-4.
- 93- Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Metab* 2003; 29: 455-66.
- 94- Hausdorf G, Rieger U, Koepp P. Cardiomyopathy in childhood diabetes mellitus: incidence, time of onset, and relation to metabolic control. *Int J Cardiol* 1988; 19: 225-36.

- 95- Mirsky I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation* 1984; 69: 836-41.
- 96- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to LV diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-40.
- 97- Basnight MA, Gonzalez MS, Kershenovich SC, Appleton CP. Pulmonary venous flow velocity: relation to hemodynamics, mitral flow velocity and left atrial volume, and ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 199; 4: 547-58.
- 98- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *JAmColl Cardiol* 1998; 32; 865-75.
- 99- Bernstein D. Evaluation of the Cardiovascular System. In: Bernstein D, Kliegman RM, Jenson HB. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 2011;1537-45.
- 100- DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O'rourke RA eds. *Hurst's The Heart: Echocardiogram*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2004;351-65.
- 101- DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O'rourke RA eds. *Hurst's The Heart: Echocardiogram*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2004;351-65.
- 102- Bernstein D. Evaluation of the Cardiovascular System. In: Bernstein D, Kliegman RM, Jenson HB. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia Saunders, 2011;1537-45.
- 103- Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave doku Doppler ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:54-9.
- 104- Uzun F. Obezitenin Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları Üzerine Etkisinin Doku Doppler Tetkiki İle Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji Bölümü, 2006.
- 105- Veire V NR, Sutter JD, Bax JJ. Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. *Heart* 2008 94: 1065-74.
- 106- Lakhal S, Talbot NP, Craosby A, et al. Regulation of growth differentiation factor 15 expression by intracellular iron. *Blood* 2009;113:1555-63.
- 107- Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR, et al. MIC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation. *J Leukoc Biol* 1999;65:2-5.
- 108- J. Xu, T. R. Kimball, J. N. Lorenz et al., "GDF15/MIC-1 functions as a protective and anti hypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation," *Circulation Research*, vol. 98, no. 3, pp. 342–350, 2006.

- 109- Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al.. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2006; 98: 351–360.
- 110- Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al.. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11514–11519.
- 111- Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, Bonaterra GA, Schmiedt W, Unsicker K, et al. Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages in vitro and in arteriosclerotic lesions. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 325–333.
- 112- Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, et al.. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1) in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. *Endocrinology* 2009; 150: 1688–1696.
- 113- Kim JH, Kim KY, Jeon JH, et al.. Adipocyte culture medium stimulates production of macrophage inhibitory cytokine 1 in MDA-MB-231 cells. *Cancer Lett* 2008; 261: 253–262.
- 114- Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, et al.. Growth differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2346–2353.
- 115- Hai-tao L, Hai-chang W, Ling T, Cheng-xiang L, Fei L, Yu-yang Z, et al.. Stress-induced growth-differentiation factor 15 plays an intriguing role in cardiovascular diseases *Chin Med J* 2013; 126: 1350-1354.
- 116- Rubler S, Dlugash J, Yüceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;8:595-602.
- 117- Remuzzi A, Cornolti R, Bianchi R, Figliuzzi M, Porretta-Seapiqlia C, Oqqioni N, et al. Regression of diabetic complications by islet transplantation. *Diabetologia* .2009;52:2653-2661.
- 118- Maya L, Villarreal FJ. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48:524-529.
- 119- Hamdy AM, Zein El-Abdin MY, Abdel-Hafez MA. Right ventricular function in patients with beta thalassemia: relation to serum ferritin level. *Echocardiography* 2007; 24: 795-801.
- 120- Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *EurHeart J* 2007;28:1797-804.
- 121- Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1994;17:63-639.
- 122- Riggs TW, Transue D. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in adolescents with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1990;65:899-902.

- 123- Abd El Dayem SM, Battah A, Soliman RA. Natural progresion of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes: a four-year follow-up study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;11:224-231.
- 124- Al-Biltagi MA, Tolba OA, Mawlana W, Abd El Hamed A, Ghazy M. Resistin and right ventricular sunction in children with recently diagnosed type-1 diabetes mellitus: a case control study. *J Pediatri Endocrinol Metab.* 2015;28:299-308.
- 125- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371-1375.
- 126- Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos TP, Papadopoulos CE, Kachrimanidou MK, Selvanayagam JB, Parharidis GE. Aortic elastic properties are related to left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiology.* 2008;109(2):99-104.
- 127- Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, Marso SP, Sun JP, Li J, et al. Relation of hemoglobin A1C to left ventricular relaxation in patients without overt heart disease, *The American Journal of Cardiology* 2003; 91: 1514-1517.
- 128- Li G, Li Y, Tan XQ, Jia P, Zhao J, Liu D, et al. Plasma Growth Differentiation Factor-15 is a Potential Biomarker for Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* 2017 Aug 18; 17: 1705-7.
- 129- Kaya F, Arslan D, Vatansev H, Kose D, Cimen D, Akyurek F, et al. Growth-differentiation Factor-15 and Tissue Doppler Imaging in Detection of Anthracycline-induced Cardiomyopathy During Therapy of Childhood Cancers. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016 Apr;38(3):e107-12.
- 130- Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al.. Serial Measurement of Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure Relation to Disease Severity and Prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010; 122: 1387-1395.
- 131- Raedle-Hurst TM, Koenigstein K, Gruenhage F, Raedle J, Herrmann E, Abdul-Khaliq H. Growth differentiation factor 15-an early marker of abnormal function of the Fontan circuit in patients with univentricular hearts. *Am Heart J.* 2010; 160: 1105-1112.
- 132- Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al.. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30: 1057–1065.
- 133- Salem M, El Behery S, Adly A, Khalil D, El Hadidi E. Early predictors of myocardial disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2009;10: 513–521.
- 134- Heilman K, Zilmer M, Zilmer K. Elevated plasma adiponectin and decreased plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in children with type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(1):8



