

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**DİYABETİK KETOZİS VE DİYABETİK
KETOASİDOZ İLE BAŞVURAN
ÇOCUKLARDA SERUM ESER ELEMENT
DÜZEYLERİ: BİR LONGİTÜDİNAL
KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

Dr. Kadri GÜRBÜZ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan DÖNERAY

ERZURUM- 2017

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ : 21.12.2017 tarih ve 1700355148 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Kadri GÜRBÜZ'ün**; “**Diyabetik Ketozis ve Diyabetik Ketoasidoz ile Başvuran Çocuklarda Serum Eser Element Düzeyleri: Bir Longitudinal Kontrollü Çalışma**” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **25 ARALIK 2017** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçeninin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


Prof.Dr. Zerrin ORBAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
25.12.2017

Prof.Dr. Hakan DÖNERAY

JÜRİ ÜYESİ
25.12.2017



Yrd.Doç.Dr. İlknur SÜRÜCÜ KARA

Erzincan Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
25.12.2017



İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	III
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	IV
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ-AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyoloji Ve Patogenez.....	4
2.1.4.1. Genetik Faktörler	5
2.1.4.2. Çevresel Faktörler	5
2.1.4.3. Otoimmünite	6
2.1.5. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	6
2.1.6. Diyabetin Tanı Kriterleri.....	8
2.1.7. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Klinik.....	9
2.1.8. Tip Bir Diyabetes Mellitusta Tedavi.....	10
2.1.9. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tedavisinin İzlemi.....	12
2.1.10. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları	13
2.1.11. Diyabetik Ketoasidoz	14
2.1.11.1. Diyabetik Ketoasidoz Tanı Kriterleri:.....	15
2.2. Eser Elementler	17
2.2.1. Selenyum.....	18
2.2.2. Çinko	19
2.2.3. Bakır.....	20
2.2.4. Mangan.....	21
2.2.5. Demir	22
2.2.6. Kobalt.....	24

2.2.7. Krom	24
3. MATERYAL VE METOD.....	26
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	38
KAYNAKLAR	39



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetin etiyolojik sınıflaması	7
Tablo 2. En sık kullanılan insülin çeşitleri ve özellikleri	11
Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunda ortalama vücut ağırlığı, boy ve VKİ ölçümleri.....	29
Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunda ortalama vücut ağırlığı, boy ve VKİ ölçümleri.....	30
Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunda kan gazı parametrelerinden ortalama pH, PCO ₂ ve HCO ₃ düzeyleri.....	30
Tablo 6. Çalışma ve kontrol grubunda ortalama HbA1c düzeyleri.....	30
Tablo 7. Çalışma ve kontrol grubunda tam kan parametreleri	31
Tablo 8. Çalışma ve kontrol grubunda serum TSH, sT4 ve CK düzeyleri.....	31
Tablo 9. Çalışma ve kontrol grubunda serum TSH, sT4 ve CK düzeyleri.....	31
Tablo 10. Çalışma ve kontrol grubunda serum eser element düzeyleri	32
Tablo 11. Çalışma ve kontrol grubunda serum eser element düzeyleri	32

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ADH	: Antidiüretik Hormon
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
Ar	: Arsenik
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
Cd	: Kadmiyum
CK	: Kreatin Kinaz
Co	: Kobalt
Cr	: Krom
Cu	: Bakır
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EURODİAP	: Avrupa Diyabet Çalışma Grubu
F	: Flor
Fe	: Demir
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HLA	: Human Leukocyte Antigens
I	: İyot
IAA	: İnsülin Otoantikorları
ICA	: Adacık Hücre Antikorları
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
Mn	: Mangan
NDGG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
Ni	: Nikel
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
Se	: Selenyum
Si	: Silikon

Sn	: Kalay
sT4	: Serbest Tiroksin
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
Vd	: Vanadyum
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
Zn	: Çinko



TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini aktaran, duruşuyla güven veren çok kıymetli hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hakan DÖNERAY'a, ayrıca Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Zerrin ORBAK şahsında tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, bir önceki Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'na, her zaman beraber çalışmaktan mutlu olduğum uzman, asistan, hemşire ve personele, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a teşekkür ederim.

Hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan sevgili anneme ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Kadri GÜRBÜZ

ÖZET

Diyabetik Ketozis ve Diyabetik Ketoasidoz İle Başvuran Çocuklarda Serum Eser Element Düzeyleri: Bir Longitudinal Kontrollü Çalışma

Tip 1 diyabetes mellitusa bağlı diyabetik ketosis ve diyabetik ketoasidozis ile prezente olan çocuk ve adölesanlarda serum eser element düzeyleri hakkında az sayıda ve tartışmalı çalışma mevcuttur. Bu longitudinal ve kontrollü çalışmanın amacı diyabetik ketozis ve diyabetik ketoasidozis ile prezente olan tip 1 diyabetik çocuk ve adölesanlarda selenyum (Se), çinko (Zn), demir (Fe), bakır (Cu), mangan (Mn), krom (Cr) ve kobaltı (Co) içeren eser elementlerin serum düzeylerini tespit etmek ve bir sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Yaşları 3-17 yıl arasında değişen diyabetik ketozis ve diyabetik ketoasidozisli 38 çocuk ve adölesan ve aynı cinsiyet ve benzer yaştaki 38 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Serum hemoglobin A1c, serbest tiroksin (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), kreatin kinaz (CK) ve Se, Zn, Fe, Cu, Mn, Cr ve Co'yu içeren eser elementler ölçüldü. Kan gazları ve tam kan sayımı analiz edildi. Tüm hastalar tanı anında (1. ziyaret), tanıdan 10-15 gün sonra (2. ziyaret), tanıdan 3 ay sonra (3. ziyaret) ve tanıdan 6 ay sonra (4. ziyaret) değerlendirildi.

Diyabetik hastalarda her vizitte ortalama serum Se ve Zn düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Diyabetik hastalarda serum Se ve Zn düzeyleri ile diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak, tanıdan sonraki altı ay boyunca diyabetik çocuk ve adölesanların serum Se ve Zn düzeyleri sağlıklı kontrollere göre dikkat çekici bir şekilde yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Eser elementler, Tip 1 diyabetes mellitus, Çocuklar, Adölesanlar

ABSTRACT

Serum Trace Element Levels in Children Presenting With Diabetic Ketoacidosis And Diabetic Ketoacidosis: A Longitudinal Controlled Study

There have been very few studies, with contradictory results, on the serum trace elements in children and adolescents presenting with diabetic ketosis and diabetic ketoacidosis due to type-1 diabetes mellitus. The objective of this longitudinal controlled study was to determine serum trace element status including selenium (Se), zinc (Zn), iron (Fe), copper (Cu), manganese (Mn), chrome (Cr), and cobalt (Co) in type-1 diabetic children and adolescents presenting with diabetic ketosis and diabetic ketoacidosis and compare them with that of healthy controls.

Thirty eight children and adolescents with diabetic ketosis and diabetic ketoacidosis, aged 3 to 17 years, and 38 similar ages - and the same sex-matched healthy controls participated in the study. Serum hemoglobin A1c, free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH), creatine kinase (CK), and trace elements including Se, Zn, Fe, Cu, Mn, Cr, and Co were measured. Blood gases were determined and whole blood analysis was performed. All patients were evaluated at the diagnosis (visit 1), 10-15 days after diagnosis (visit 2), three months after diagnosis (visit 3), and six months after diagnosis (visit 4).

The mean serum Se and Zn concentrations in diabetic patients at each visit were found to be statistically significant higher than those in healthy controls. No correlations were found between the serum Se and Zn levels and others parameters in the patients.

In conclusion, the serum Se and Zn levels of diabetic children and adolescents during six months after diagnosis are noticeably different compared to those of healthy controls.

Keywords: Trace elements, Type-1 diabetes mellitus, Children, Adolescents

1. GİRİŞ-AMAC

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan ve insülin eksikliği ile karakterize olan bir hastalıktır. Tip 1 diyabetes mellitus herhangi bir yaş grubunda görülebilmekle birlikte en sık 7-15 yaşlarında görülmektedir. Tip 1 diyabetes mellitus genellikle akut başlangıçlı olup poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve yorgunluk başlıca semptomlarıdır. İnsülin eksikliğinin bu dönemde giderilmemesi durumunda hastalar da kusma, kusmaull solunumu, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon bulguları, bilinç bulanıklığı ve koma gibi semptom ve bulgular görülebilir. Klinik bulguların varlığında rastgele alınan kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması diyabet tanısı koydurur.

Tip 1 diyabetes mellitus tedavisinde insülin mutlaka kullanılmalıdır. Diyabetik ketoasidoz (DKA) insülin eksikliğine bağlı olarak gelişen akut komplikasyonlardan birisidir. Diyabetik ketoasidoz klinik olarak poiüri, polidipsi, noktüri, kusmaull solunumu, letarji, bulantı ve kusma ile seyreden ve hiperglisemi, glikozüri, ketonemi ve metabolik asidozun eşlik ettiği akut ve önemli bir komplikasyondur. Klinik tanı için bu bulgulara ek olarak laboratuvar incelemelerde venöz kan şekeri >250 mg/dl, kan gazında pH <7,3 ve HCO₃<15 mmol/l, ketonemi ve ketonürinin bulunması gerekir.

Tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adölesanlarda glukoz metabolizmasındaki değişiklik serum eser element düzeylerini etkileyebilir. Literatürde T1DM'li çocuk ve adölesanlarda serum eser element düzeylerini sağlıklı bir kontrol grubu ile değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların bulguları oldukça çelişkilidir (1-10). Tip 1 diyabetes mellitus'ta Poliüri idrarla eser element kaybına yol açabilir. Öte yandan takipte eser element eksikliklerinin düzelmesi de zaman alabilir. Günümüze kadar diyabetik ketoasidoz ile başvuran T1DM'li çocuklarda başvuru anından başlayarak takip sırasında serum eser element düzeylerindeki değişimi inceleyen ülkemizden ve dünyadan longitüdinale ve kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı diyabetik ketozis ve diyabetik ketoasidoz tablosu ile prezente olan T1DM'li çocuklarda başvuru anından başlayarak takibin ilk altı ayı boyunca serum eser element düzeylerindeki değişimi incelemek ve hastalarla aynı cinsiyet ve benzer yaştaki sağlıklı çocuklardan oluşan bir kontrol ile karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonu veya insülin etki mekanizması yetersizliği sonucunda ortaya çıkan, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizma bozukluklarına neden olan, kronik hiperglisemi ile seyreden, endokrin ve metabolik bir hastalıktır (11). Tipik olarak poliüri, polidipsi, polifaji ve zayıflama gibi klinik bulgulara sahiptir (12). Diyabet gelişiminde insülin üreten pankreas β -hücrelerinin otoimmün zedelenmesi ve buna bağlı olarak gelişen insülin yetersizliğinden, artmış insülin direncine kadar bir çok farklı patolojik süreç söz konusudur (13). Yapılan birçok çalışmaya göre diyabet otoimmün, genetik ve çevresel faktörler zemininde gelişen bir hastalıktır. Diyabetli vakalar etyopatolojik olarak genellikle tip 1 ve tip 2 diyabet mellitus (T2DM) olmak üzere iki ana sınıfta toplanırlar. Tip 1 diyabetes mellitus'ta mutlak insülin eksikliği varken T2DM'de ise esas olarak insülin direncinde artış olması ve bu duruma insülin salınımında yeterli artışın eşlik etmemesi söz konusudur. Çocukluk yaş grubunda görülen diyabetin büyük bir bölümünü ise T1DM oluşturmaktadır (14).

2.1.2. Tarihçe

Diabetes; dia+betes sözcüklerinden türetilmiş olup eski Yunancada akıp, giden anlamlarına mellitus ise mel kelime kökeninden türetilmiş olup bal anlamına gelir, diyabetes mellitus ise “bol miktarda tatlı idrar yapma”yı ifade eder.

1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy idrarı kaynatıp buharlaştırıp, kristalleştirerek idrarla şeker atılımını göstermiştir. 1850'de Fehling idrarda glukozu kantitatif olarak ölçmüştür. 1900'lü yıllarda fizyolog Claude Bernard kan şekeri ölçümü gerçekleştirmiştir (15).

Diyabette pankreas'ın rolü ise 1850 lerden sonra keşfedilmeye başlanmıştır. 1869'da Paul Langerhans, pankreasta langerhans hücre kümelerini tarif etmiştir (16). 1909 yılında Jean De Mayer şeker düşüren hormonu insülin olarak isimlendirmiştir. 1922 yılında Banting ve Best domuz pankreasından insülin'i ayırıştırıp saflaştırmayı başarmış ve diyabet tedavisinde insülin enjeksiyonunun önünü açmışlardır. 1926 Yılın da Frank oral antidiyabetiklerin anası olan synthalini buldu. 1942 yılında sulfanilüreler tıp dünyasına girdi. Sonraki yıllar da insülin çeşitleri geliştirildi ve 1973 senesinde Leo ve Nova ilaç şirketleri antikor geliştirmeyen saf insülin'i üretip günümüz DNA teknolojisiyle üretilen insülinlere rehber oldular (16).

2.1.3. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabetes mellitus, Birleşik devletlerde yaklaşık 1,5 milyon ve dünya genelinde 15 milyondan fazla kişiyi etkileyerek tüm diyabetlilerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Çocukluk yaş grubu diyabet vakalarının çoğunu oluşturmakla birlikte sadece bu yaş grubu ile ilişkili değildir ve erişkin dönemde de yeni vakalar ortaya çıkmaktadır. Tip 1 diyabetes mellitus insidansı farklı etnik gruplar arasında oldukça farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışma da 15 yaş altı diyabet görülme sıklığı yılda 100.000 de 2.52 olarak gösterilmiştir (17).

Tip 1 diyabetes mellitus insidansı çoğu popülasyonda giderek artış göstermektedir ve bu artış oranı 5 yaş altında daha fazla olmakla birlikte, yıllık ortalama artış hızının yaklaşık %3 civarında olduğu tahmin edilmektedir (18). Tüm çocukluk yaş gruplarında totalde yıllık yaklaşık 400.000 yeni vaka tanı almaktadır.

2.1.4. Etyoloji Ve Patogenez

Tip 1 diyabetes mellitus; Genetik yatkınlığı olan bireylerde insülin salgılayan β hücrelerinin T lenfosit hücre aracılığıyla (hücre aracılı immünite) kronik olarak hasarlanması neticesinde ortaya çıkar (19). Etyolojide temel olarak genetik, çevresel ve otoimmün faktörler suçlanmaktadır (20,21,22).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Yapılan bir çok araştırmada T1DM insidansının giderek artış göstermesi diyabet etyolojisinde rol oynayan genlerin nesilden nesile aktarılması ile izah edilmeye çalışılmıştır. Tip 1 diyabetes mellitus'a sahip hastalarda çoğunlukla birden çok genle kalıtımın geçtiği düşünülmektedir. Kromozom 6 üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi (MHC), T1DM riski için en büyük katkıyı sağlayan genomik bölgedir ve genetik riskin %50 sini yalnız başına açıklar (23). Kromozom 11 üzerinde bulunan genlerinde (insülin genleri olarak bilinmekte) T1DM'de genetik riskin %10'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir (18).

Human lökosit antijen (HLA) lokus genleri ile T1DM arasında güçlü ilişkiler saptanmıştır. Örneğin HLA-DQ β zinciri pozisyon 57 deki aspartik asitten homozigot yoksunluk (non Asp/non Asp), T1DM gelişim şanssızlığını yaklaşık 100 kat arttırmaktadır. Pozisyon 57'de tek bir aspartat yokluğunda ise T1DM gelişim şanssızlığı her iki zincirde aspartat taşıyanlara göre biraz daha fazladır. Bu durum aspartik asit'in otoimmün diyabet gelişimine karşı koruyucu olduğunu göstermektedir (24,25).

Yapılan son araştırmalarda HLA genleri ile ilişkisi olmayan T1DM ile ilgili en az 15 gen alanı bulunmuştur ve bunların ikisinin fonksiyonları tanımlanabilmiştir (26).

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

Genetik olarak T1DM'ye yatkın olan kişilerin %10'undan daha azında hastalık gelişmektedir. Bu durum T1DM gelişimi için genetik zeminde başka faktörlerinde suçlu olduğunu göstermektedir (27). Tip 1 diyabetes mellitus gelişmesinde ana faktörlerden biriside çevresel faktörlerdir. Bu çevresel faktörler beslenme özellikleri, diyet muhteviyatı, stres, viral enfeksiyonlar, kimyasal maddeler ve toksik ajanları kapsamaktadır. Ayrıca bilinmelidir ki T1DM gelişimi çevresel faktörlerin maruziyet sıklığı ve süresi ilede ilişkilidir (28).

2.1.4.3. Otoimmünite

Tip 1 diyabetes mellitus'un otoimmün bir hastalık olduğu ve etyopatogenezinde otoimmün mekanizmaların ana rolü üstlendiği bilinmektedir (29). Otoimmün sürecin başlamasını genetik ve çevresel faktörler tetikler (24,30). Otoimmün sürecin başlamasıyla pankreas adacık hücreleri yavaş ama sürekli olarak zedelenir, insülin salınımı azalır, hücrelerin % 80-90'ı zedelendiği zaman diyabetin klinik semptomları görülmeye başlar (24,28). Tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastaların %70 ila 80 inde beta hücrelerine karşı gelişmiş antikorların pozitif olduğu bilinmektedir. İnsülinitis belirtisi olan bu antikorlar adacık hücre antikorları olarak adlandırılırlar. Başlıca olarak bu antikorlar; insülin otoantikorları (IAA), adacık hücre antikorları (ICA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorları ve transmembran protein tirozin fosfataz antikorları olarak bilinirler (18). Radyoimünoassay yöntemiyle kolayca saptanabilen bu antikorlar T1DM tanısında önemli bir role sahiptir. Bu antikorların bir kısmının klinik bulgular ortaya çıkmadan yıllarca önce pozitifleştiği tahmin edilmektedir (20,30,31). Yeni tanılı T1DM hastalarında antikorların birinde pozitiflik görülme oranı %95 iken, iki antikorda pozitiflik oranı %80, üç antikor pozitifliği ise %40 olarak tespit edilmiştir (31).

2.1.5. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diyabetin bugünkü tanı ve sınıflamasının temeli 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDGG) tarafından yayınlanmıştır. 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA), NDGG'nin yayınladığı tanı ve sınıflama kriterlerinin yerini alacak yeni kriterler getirmiştir. Ancak bu kuruluşlar tarafından yayınlanan bu kriterler yanlış anlaşılmalara meydan verdiği için 2003 yılında tekrar revize edilerek son hali verilmiştir.

Diyabetes Mellitus tedavisinin doğru ve etkili yapılabilmesi için diyabetin sınıflandırılması hayati önem taşır. Diyabet sınıflaması dört ana grup ve onlarında alt grupları olmak üzere aşağıda tablo halinde verilmiştir.

Tablo 1. Diyabetin etiyolojik sınıflaması

1. TİP 1 DİYABET

- a. Otoimmün
- b. İdiyopatik

2. TİP 2 DİYABET

3. DİĞER SPESİFİK TİPLER

A. β hücre fonksiyonunda genetik defekt

MODY

Mitokondrial DNA

Monogenik neonatal diyabetes

B. İnsülin etkisinde genetik defekt

Tip A insülin direnci

Leprehanunism

Rabson-Mendenhall Sendromu

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

Kistik fibrozis, hemakromatozis, pankreatektomi

D. Endokrinopatiler

Cushing sendromu, feokromasitoma, hipertiroidizm, akromegali, glukagonoma

E. İlaç ve kimyasal tetiklediği

Glukokortikoidler, diazoksit, β adrenerjik agonistler, pentamidin, nikotinik asit, α interferon, takrolimus

F. Enfeksiyonlar

Konjenital rubella, sitomegalovirus

G. İmmün aracılıklı diyabetin yaygın olmayan formları

“Stiff-man” sendromu

Anti-insülin reseptör antikorları

H. Diyabetle bazen ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar

Down sendromu, Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Wolfram sendromu,

Friedreich ataksisi, Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu, myotonik distrofi

4. GESTASYONEL DİYABET

2.1.6. Diyabetin Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından yayınlanan aşağıdaki kriterlerden herhangi birisinin varlığıyla konulabilir (32).

1. Semptomlar + günün herhangi bir saatinde bakılan kan şekerinin ≥ 200 mg/dl olması.
2. Açlık plazma glukozunun (en az sekiz saattir hiç kalori almamış olmak) ≥ 126 mg/dl* olması.
3. Glikolize Hemoglobin (HbA1c) $\geq \%6.5^*$
4. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2.saat kan şekeri ≥ 200 mg/dl olması (Test Dünya Sağlık Örgütü'nün(DSÖ) önerdiği şekilde 1.75 gr/kg, maximum 75 gr olacak şekilde yapılmalıdır).*

*Belirgin hiperglisemi bulguları (poliüri, polidipsi, izah edilemeyen kilo kaybı) olmayan bireylerde testlerin tekrarı ile tanı kesinleştirilmelidir.

Oral Glukoz Tolerans Testi; karbonhidratlara karşı tolerans durumunu belirleyebilmek amacıyla yapılan bir testtir. Amerikan diyabet birliğinin kriterlerine göre diyabet tanısı konulabiliyorsa OGTT'nin yapılmasına ihtiyaç yoktur. Hiperglisemi semptomları olmayan veya şüpheli semptomları olan kişilerde, açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi 100 mg/dl'den düşük fakat diyabet gelişme olasılığı yüksek olan kişilerde, açlık kan şekeri düzeyi iki defa 126'nın üzerinde ölçülen kişilerde OGTT yapılmalıdır (33,34). Ayrıca tip 2 diyabette, jigantizm, akromegali ve insülin direnci gibi durumlarda da OGTT yapmak gereklidir.

Oral Glukoz Tolerans Testi'nin değerlendirilmesi beslenmeden iki saat sonra şu şekilde yapılır; Plazma glukoz değeri 140 mg/dl nin altındaysa test sonucu normal kabul edilir. Plazma glukoz düzeyi 140-199 mg/dl aralığında ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak kabul edilir. Test sonucu 200 mg/dl üzerinde gelirse diyabetes mellitus olarak kabul edilir (35). Bozulmuş glukoz toleransı belirlenen bireyler diyabet gelişimi açısından ciddi risk altındadırlar ve bunlar arasından yılda %1.5-7.3 oranında yeni tanı diyabet vakaları çıkmaktadır (11).

Amerikan Diyabet Birliği Uzman Komitesi tarafından 2003 yılında açlık kan şekeri sınırı 110 mg/dl den 100 mg/dl ye çekilmiştir. Bu değişiklik DSÖ ve bir kısım diyabet dernekleri tarafından benimsenememiştir (32). Açlık kan şeker'i değerlendirilirken; AKş 100 mg/dl'nin altında ise normal açlık glukozu, AKş 100 ila 125 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glukozu (BAG), AKş 126 mg/dl üzerinde gelirse şüpheli diyabet olarak değerlendirilmelidir. Açlık kan şekeri 126 mg/dl üzerinde gelirse diyabet doğrulanması açısından gerekli testler yapılmalıdır (35).

2.1.7. Tip 1 Diabetes Mellitusta Klinik

Çocukluk ağında T1DM klinik gidişat olarak prelinik diyabet, diyabetin meydana gelmesi, parsiyel remisyon donemi (balayı donemi) ve ömür boyu insülin bağımlı kronik donem olmak üzere dört doneme ayrılır (35).

Prelinik diyabet donemi diyabetin klasik klinik bulguları ortaya çıkmadan yıllar yada aylar öncesini belirler, bu donem otoimmün belirteçler olan antikorlar ve genetik belirteçler ile tanınabilir (35).

Diyabet tanısı çocukluk yaş donemlerinde tipik semptomlar nedeniyle kolayca konulabilir. Glukozun böbreklerden geri emilimi için eşik değer 180 mg/dl olarak kabul edilir, bu değer aşıldıktan sonra osmotik diürez başlar, bu durum polidipsi ile kompanse edilmeye çalışılır ve klasik diyabet semptomları ortaya çıkar. Bu donem prelinik diyabet doneminden sonraki klasik diyabet donemidir, bu donem hastaları sıklıkla klasik diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk) ile karşımıza çıkarlar. Ancak metabolik bozukluk ilerlemişse koma, ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı, kussmaul solunumu, ağızda aseton kokusu (ketoasidoz kliniği) gibi klinik bulgularda ilk başvuru nedeni olabilir (30,35,36,37). Adölesan yaş donemlerinde beta hücrelerinin otoimmün zedelenmesi yavaş olduğu için semptomlar daha yavaş ortaya çıkarken, okul ağı çocuklarında otoimmün zedelenme daha agresif olduğu için klinik daha ağır seyreder ve bu yaş grubundakiler sıklıkla ketoasidoz kliniği ile müracaat ederler (38). Tuvalet alışkanlığı edinmiş çocuklarda gece altını ıslatma, bazı olgularda da akut batın diyabet tanısında ilk

başvuru nedeni olabilir. Adölesan dönemindeki kız çocuklarda diyabet tanısında vulvajinit sık görülen bir bulgudur ve yol gösterici olabilir (20,37,39,40).

Diyabetes mellitus tedavisi başlandıktan sonra çocukluk yaş dönemi hastalarının farklı kaynaklara göre %30 ila 80 inde insülin ihtiyacında geçici olarak azalmanın meydana geldiği balayı veya parsiyel remisyon dönemi görülür (38,41). Bu dönem HbA1c'nin %7 nin altında ve insülin ihtiyacında 0.5 ü/kg/gün'ün altında olması olarak tanımlanır (38). Bu dönem insülin tedavisi başlandıktan hemen sonra günler içerisinde olabileceği gibi, aylar sonrada olabilir. Bu dönemde kan şekerleri normal aralıkta seyreder, bu durum çocukların ve ailelerinin bilgilendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu durumun geçici bir durum olduğu, diyabetin kronik bir hastalık olduğu, diyabetin kendiliğinden düzelecek bir hastalık olmadığı hakkında ailelere bilgi verilmelidir. Ancak bu dönemin güzelliğinden faydalanılarak insülin düzeyi minimum doza indirilmeli (0.1U/kg/gün) fakat kesinlikle kesilmemelidir, eğer insülin kesilirse balayı dönemi sonrası insülin ihtiyacının daha çok artacağı bilinmelidir (35). Balayı dönemi ortalama bir iki yıl sürmekte olup bu dönemi uzatmaya yönelik yapılan araştırmalar neticesiz kalmış olup bu dönemi uzatan bir tedavi bulunamamıştır (40,42).

Beta hücrelerinin otoimmün harabiyetinin devam etmesi buna bağlı olarak insülin yapımının progresif olarak azalması bir kaç yıl içerisinde ömür boyu insülin bağımlı kronik dönemin meydana gelmesine neden olur. Bu dönemde insülin tedavisi mutlak olarak uygulanmalıdır. Aksi takdirde diyabetik ketoasidoz ve koma kaçınılmaz olacaktır (35,37).

Diyabetik ketoasidozda mortalitenin %0.5 olduğu ve vakaların yaklaşık yüzde 90'ının beyin ödemi nedeniyle kaybedildiği belirlenmiştir (37).

2.1.8. Tip Bir Diyabetes Mellitusta Tedavi

Tip 1 diyabetes mellitus tedavisinin temelinde dört ana hedef vardır; hastalığın gelişimini önlemek, hastalık gelişmişse tam şifasını sağlamak, hastalığı kontrol altında tutabilmek ve komplikasyonların gelişmesini engellemek.

Asırlardır bilinen diyabet 19. yüzyılda insülin bulununcaya kadar mortal olarak seyrediyordu. 1920’li yıllarda diyabet nedeniyle yaşamın son evrelerinde olan Leonard Thompson’a dünyada ilk defa insülin tedavisi uygulanmış ve Thompson insülin uygulanan ilk hasta olarak tarihe kaydedilmiştir. Son yıllarda rekombinan DNA teknolojisinin gelişmesiyle sığır ve domuz insülinleri yerini insan insülin’ine bırakmıştır. İlaç sanayisinin gelişmesine paralel olarak insülin analogları, yapısal değişikliklere uğratılıp etki sürelerinde değişikliklerle insan insülin salınım fizyolojisine benzetilmeye çalışılmıştır. Tip 1 diyabetes mellitus tedavisinde güncel olarak kullanılan insülin çeşitleri ve özellikleri aşağıda tablo halinde gösterilmiştir.

Tablo 2. En sık kullanılan insülin çeşitleri ve özellikleri

İnsülin tipi	Etken madde	Etkinin başlaması	Maksimum etki (saat)	Etki Süresi (saat)
Hızlı etkili	İnsülin lispro	15 dk	1	2-3
	İnsülin aspart	15 dk	1	2-3
	İnsülin glulizin	15 dk	1	2-3
Kısa etkili	Regüler insülin	30 dk-1 saat	2-4	4-6
Orta etkili	Neutral protamine hagedorn insulin	30 dk-1 saat	4-6	8-16
Uzun etkili	İnsülin glarjin	30 dk-1 saat	Pik etki yok	23-26 saat
	İnsülin detemir	30 dk-1 saat	Pik etki yok	12-24 saat

Tip 1 diyabetes mellitus tedavisi sadece insülinde oluşmamaktadır, plazma glukozunun istenilen aralıkta tutulabilmesi için insülin tedavisiyle birlikte eğitim, doğru ve uygulanabilir beslenme diyeti, uygun egzersiz ve psikolojik danışmanlık desteği verilmelidir.

Tip 1 diyabetes mellitus tedavisinde amaçlar; semptomların azaltılarak minimum seviyeye indirilmesi, diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi gelişiminin önlenmesi, diyabete bağlı uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi,

büyüme ve gelişmenin normal aralıkta tutulması ve aynı zamanda obesitenin önlenmesi, ruhsal problemlerin gelişiminin önlenmesi olmalıdır.

Tip 1 diyabetes mellitus tedavisi çocuk endokrin uzmanı, psikolog, diyabet hemşiresi ve diyetisyen'i kapsayan uzman ve deneyimli bir ekip tarafından yürütülmelidir.

2.1.9. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tedavisinin İzlemi

Parmak ucundan glukoz ölçümü yapabilen glukometre cihazlarının diyabet hastalarının hayatına girmesiyle kan şekerlerinin anlık ve sürekli kontrolü, insülin dozunun ayarlanması, klinik bulgu vermeyen hipoglisemilerin saptanması oldukça kolaylaşmıştır. Tip diyabetes mellitus izleminde glisemik kontrolün sağlanabilmesi için gün içinde 4 veya 6 kez kan şekeri ölçümü yapılmalıdır (43).

Uzun dönem kan glukoz seviyesini anlamak için HbA1c kullanılır. HbA1c kan glukozunun Hb'e'ye geri dönüşümsüz bağlanmasıyla oluşur ve önceki 6-8 haftalık plazma glukoz düzeyini belirler. HbA1c'nin düzenli aralıklar ile ölçülmesi metabolik kontrol ve komplikasyon gelişme riskini belirleyen en önemli yöntemdir, çünkü HbA1c anlık kan glukozu değişimlerinden, son dönem diyetinden ve egzersizden etkilenmez. HbA1c'deki küçük değişiklikler kan glukozu düzeyindeki büyük değişiklikleri gösterdiği için ölçümü büyük bir hassasiyet gerektirir, HbA1c'deki % 1 lik değişim kan şekeri ölçümünde %25 ila 35 mg/dl'lik değişimi gösterir. Tip 1 diyabetes mellitus izleminde yıllık 4-6 kez HbA1c ölçümü yapılması önerilir (43,44).

Yeni tanı konulmuş T1DM'li hasta taburcu edildikten sonra ilk ay haftalık, sonraki üç ay aylık ve sonraki dönemlerde 3-6 ay aralıklarla poliklinik kontrolüne davet edilmelidir. Hasta her geldiğinde boy, kilo ölçümü, büyüme ve gelişmesi, pubertesi, egzersiz faaliyetleri ve psikolojik durumu değerlendirilmelidir. Fizik muayene yapılırken kan basıncı ölçümü ve tiroid bezi muayeneside yapılmalıdır. Unutulmamalıdır ki iyi bir glisemik kontrol ile normal büyüme ve pubertal gelişim sağlanabilir.

2.1.10. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetes mellitus'un komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

A- Akut metabolik komplikasyonlar

1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)
2. Hipoglisemi koması
3. Laktik asidoz koması
4. Non-ketotik hiperosmolar koma

B- Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

1. Makrovasküler komplikasyonlar
 - Serebrovasküler hastalıklar
 - Kardiyovasküler hastalıklar
 - Periferik damar hastalıkları
2. Mikrovasküler komplikasyonlar
 - Diyabetik nefropati
 - Diyabetik retinopati
 - Diyabetik nöropati

Tip 1 diyabetes mellitus hastalarının hayatlarını sürdürebilmeleri için mutlak insülin kullanmaları gerekmektedir. İnsülin keşfedilmeden evvel diyabet hastaları 50 yaşına varmadan diyabetik ketoasidoz komasından kaybediliyordu. İnsülinin tedavide kullanılmaya başlanmasıyla birlikte glisemi kontrolü sağlanıp hayatta kalma süreleri uzamış ancak bu defada kronik komplikasyonlar daha sık görülmeye başlanmıştır. Diyabette akut komplikasyonlar daha gürültülü seyreder, mortalite ve morbiditeden kronik dönemde gelişen makro ve mikrovasküler komplikasyonlar sorumlu tutulmuştur (20). Kronik vasküler sekeller çocukluk çağında başlar, erişkin döneminde bulgu verir.

Diyabetin kronik zeminde gelişen makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları önemli sekellere ve erken ölüme neden olabilmektedir. Bundan

dolayı diyabet hastalarının uzun dönem izlemleri komplikasyonların erken görülmesi ve önlem alınması açısından son derece önem arzeder.

2.1.11. Diyabetik Ketoasidoz

Tip 1 diyabetes mellitus'lu çocukların hastaneye yatmalarının en sık sebebi diyabetik ketoasidozdur. Özellikle 6 yaş öncesinde sık görülür ve kliniği daha ağır seyreder. Çocuklarda diyabete bağlı ölümlerin ana nedeni DKA'dır (20,45). Avrupa Diyabet Çalışma grubu (EURODİAP) tarafından 3250 T1DM hastası ile yapılan bir çalışmada DKA tanısıyla yıllık hospitalizasyon insidansı yaklaşık %8.6 olarak saptanmıştır. Aynı çalışma DKA'ya bağlı ölümlerin yaklaşık % 1 ila 2 civarında olduğunu belirlemiştir (20,46,47).

Son dönemlerde DKA'ya bağlı ölümlerin oldukça azaldığı bilinmektedir. Bunun birden çok nedeni vardır, bu nedenler; diyabet tanısının artık çok daha erken konulması, DKA tedavisinin belirli protokollere oturtulması, en önemlisi tedavide insülin kullanımının standart hale gelmesi, diyabetli hastaların daha yakın izlenmesi, gereklilik halinde yoğun bakıma ulaşmanın daha rahat olması olarak özetlenebilir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada DKA'ya bağlı ölümlerin yaklaşık %0.21 ila 0.25 arasında olduğu saptanmıştır (48). Bu oran sağlık hizmetlerinin yetersiz olduğu bölgelerde daha fazladır.

Çocukluk çağı T1DM'li hastaların DKA ile başvuru insidansı ülkelere göre değişiklik göstermektedir; örneğin Kuzey Amerika ve Avrupada bu oran %15 ila 67 arasında değişirken, Hindistanda yeni vakaların üçte ikilik kısmı DKA kliniği ile müracaat etmektedirler (49,50). Tanılı diyabet hastalarında ise DKA görülme sıklığı %1-10 arasında görülür. Adölesan dönemi, düşük sosyoekonomik düzey, psikolojik rahatsızlıklar ve glisemik kontrolü iyi sağlanamayan hastalar DKA açısından yüksek tekrarlama riskine sahiptir (51). Türkiyede Şimşek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada T1DM tanısı almış hastaların %32'sinin DKA kliniği ile müracaat ettikleri belirlenmiştir (52).

Diyabetik ketoasidoz hastaları genellikle bulantı, kusma, iştahsızlık ve karın ağrısı gibi şikayetler ile başvurur. Fizik bakıda; dehidratasyon (değişik düzeylerde), sıvı kaybı, kas ve adipoz dokunun yıkımına bağlı olarak kilo kaybı, yanaklarda kızarıklık, keskin aseton kokusu, metabolik asidoza bağlı kussmaul solunumu, bilinç kapalılığına kadar değişebilen değişik düzeylerde bilinç değişiklikleri, ensefalopati gibi bulgular saptanabilir (37).

Diyabetik ketoasidoz hastalarının karın ağrısı nedeniyle akut batın ön tanısı ile çocuk cerrahisine yönlendirilmesi hiçte az değildir. Ancak DKA vakalarında altı saat içinde karın ağrısının neredeyse tamamen düzelmesi akut batından ayırt edilmesinde faydalı bir parametredir. Diyabetik ketoasidoz hastaları anamnezlerinde genellikle süre değişken olmakla birlikte çok su içme, çok tuvalete gitme, kilo kaybı, mental durum değişikliklerinden bahsederler. Ancak DKA ani başlar ve tipik tablonun oturması 24 saatten daha kısa bir zaman diliminde gerçekleşir (37).

Diyabetik ketoasidoz, stres yada enfeksiyonlar nedeniyle insülin gereksiniminin artması, herhangi bir sebepten dolayı insülinin kesilmesi veya alım yetersizliği sonucunda gelişir. İnsülin azlığı veya yokluğunda anti-insülin hormonlar (growth hormon, adrenalin, glukagon) artma eğilimine girerek kan glukozunun yükselmesine, lipolize ve keton cisimciklerinin oluşumuna neden olurlar. İnsülin yetersizliği ve asidoz potasyum ve fosfat kaybına neden olur, diğer taraftan dehidratasyona bağlı olarak aldosteron ve Antidiüretik hormon (ADH) artarak hipopotaseminin derinleşmesine ve idrarla sodyum kaybına neden olur (20,46,53).

2.1.11.1. Diyabetik Ketoasidoz Tanı Kriterleri:

1. Plazma kan glukoz seviyesi 250 mg/dl'nin üzerinde olmalıdır.
2. Kan gazında pH 7.3'ün altında olmalıdır.
3. Kan gazında serum bikarbonatı 15 mEq/L'nin altında olmalıdır.
4. İdrar ketonu 3 pozitif veya daha fazla olmalıdır.

Diyabetik ketoasidoz'un derecesi kan gazındaki pH ve bikarbonat seviyesine göre belirlenir. Eğer pH 7.3'ün altında, bikarbonat konsantrasyonunda 15 mmol/L'nin altında ise hafif, Eğer pH 7.2'nin altında, bikarbonat konsantrasyonunda 10 mmol/L'nin altında ise orta, Eğer pH 7.1'in altında, bikarbonat konsantrasyonunda 5 mmol/L'nin altında ise ağır derecede DKA kabul edilir (51).

Diyabetik ketoasidoz tablosunda beklenen laboratuvar bulguları ise şunlardır: hiperglisemi, glikozüri, ketonemi, ketonüri, metabolik asidoz, kan üre azotunda artış, hiperlipidemi, hemokonsantrasyona bağlı olarak hematokritte artış ve lökositozdur (20).

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde amaç sıvı-elektrolit imbalansının düzeltilmesi, insülinin yerine konulması ve tetikleyici nedenin bulunup tedavi edilmesidir.

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde bir çok değişik başarılı protokol vardır. Çoğu klinikte yaklaşık 20 yıldır Mikwaukee protokolü uygulanmaktadır ve bu protokolle günümüze kadar ölüm yada nörolojik sekel görülmemiştir. Çocuklarda tüm yaş gruplarında ve DKA'nın bütün derecelerinde uygulanabilir. Bu protokolde defisit miktarı 85 ml/kg olarak kabul edilir, bu miktar idame sıvıya eklendiğinde bütün çocuklar için yaklaşık 4l/m² düzeyine denk gelir. Mikwaukee protokolü yaklaşık 24 saat içinde elektrolit defisitini gidermek, asidozu düzeltmek ve orta derecede hasta olan bir çocuğu rehidrate etmek amacıyla dizayn edilmiştir. Bu protokolde hafif DKA'sı olan çocuklar 10-20 saat içinde düzelirken daha büyük çocuklar için 30-36 saat gerekir. Diyabetik ketoasidoz'u düzelen bir hastada rahatlıkla oral alım ve subkutan insüline geçilebilir. Sonrasında yeteri kadar izlem sağlandığına inanılırsa hasta taburcu edilebilir.

Asidoz, elektrolitler, sıvı dengesi ve klinik durumdaki değişiklikleri izleyebilmek amacıyla takip çizelgesinin tutulması gerekir. Ağır DKA vakalarında bir-iki saatte bir, hafif veya orta dereceli DKA vakalarında ise 3-4 saatte bir kan tetkikleri alınmalıdır (54).

2.2. Eser Elementler

Yaşamsal fonksiyonların devam ettirilmesinde önemli rolleri olan mineraller vücutta çok az miktarda bulunurlar. Günlük gereksinimleri çok düşük düzeyde olduğu için ve her bir mineralin miktarı vücut ağırlığının binde birinden daha hafif düzeyde olduğu için bu minerallere eser elementler denilmiştir. Evrende doğal olarak bulunan 98 elementten 27'si yaşam için olmazsa olmazdır.

Eser elementler üç grupta incelenebilirler

1. Esansiyel olan eser elementler
2. Esansiyel olmayan eser elementler
3. Esansiyel olup olmadıkları tam olarak belli olmayan eser elementler

Vücudun fonksiyonları için ihtiyaç duyduğu miktar 1mg dan fazla ise bu elementlere makroelement, 1 mg dan daha az ise mikroelement veya eser element denir. Demir (Fe), krom (Cr), kobalt (Co), manganez (Mn), çinko (Zn), bakır (Cu), selenyum (Se), molibden (Mo), flor (F), iyot (I), vanadyum (Vd), nikel (Ni), arsenik (Ar), silikon (Si), kalay (Sn) ve kadmiyum (Cd) tüm canlılar için esansiyel olarak belirlenmiştir. Eser elementler esas olarak transporter proteinlerin ve enzim sistemlerinin yapısında bulunurlar, ayrıca bazı molekül ve hormonların faaliyetleri içinde gereklidirler. Eser elementler her ne kadar vücutta çok düşük oranda bulunsalarda bazı organ ve dokularda ihtiyaca binaen yüksek oranda bulunurlar.

Bu çalışmada işlenen Se, Zn, Cu, Mn, Fe, Cr ve Co eser elementleri hakkında gerekli bilgiler aşağıda anlatılmıştır.

2.2.1. Selenyum

Selenyum topraktan bitkilerin yapısına girerek besin zincirine girmiş olur. Deniz ürünleri, et tahıl ve baklagiller Se açısından zengin gıdalardır. Bitkisel gıdalar hayvansal gıdalara göre daha az Se içerirler ancak biyoyararlanım bitkisel gıdalarda daha yüksektir (55).

Selenyum insan vücudunda en çok karaciğer, böbrek, testis ve tiroidlerde bulunur. Beslenme ile alınan Se'nin %50 den daha fazlası gastrointestinal sistemden emilim gösterir ve sağlıklı insanda 13-20 mg Se bulunur (56). Emilen Se'nin yaklaşık %14 ila 20'si kadarı idrarla, çok az kısmı deri ve solunum yolu ile, %33-58'lik kısmı ise bireylere göre farklılık göstererek dışkıyla atılır.

Selenyum, glutatyon peroksidaz ve 5'iyodotironin deiyodinizasyon enzimlerinin yapısına katılır. Dokularda selenometiyonin ve selenosistein halinde bulunur. İnsan vücudunda selenosistein sentezlenebildiği halde selenometiyonin sentezlenemez ve diyetle alınması gerekir.

Selenyum eksikliği ilk olarak Çin'de tanımlanarak, eksikliğin Keshan hastalığına neden olduğu belirlenmiştir. Keshan hastalığı Çin'in belirli bölgelerinde görülen, esas olarak çocukluk çağı ve doğurkenlik çağındaki kadınları etkileyen, en önemli özelliği kardiyomiopati olan bir endemik hastalıktır. Baş dönmesi, bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık, titreme şikayetleri ile başvuran hastaların kardiyak bulguları ise anormal elektrokardiyogram (EKG), kardiyomegali ve kardiyojenik şoktur. Keshan hastalığının ana nedeni diyet ile yeterli Se alamama olarak tanımlanmıştır (57).

Selenyumun, insülin-mimetik ve anti-diyabetik özelliklere sahip olduğu öne sürülmüştür (58,59). Ancak bu kesin bir bilgi değildir. Çapraz kesitsel çalışmalar ile yüksek Se durumlarında Tip 2 diyabet prevalansının hem daha düşük hem de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (60). Çoğu randomize kontrollü çalışma, Tip 2 diyabette Se takviyesinin yararını gösterememiştir (60).

Amerikada 9000 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada Se düzeyleri artıkça diyabet oranının arttığı görülmüştür (61,62). Diyabet patolojisi ve İnsülin rezistansında rol aldığı bilinen, güçlü antioksidan ve anti-enflamatuvar özellikleri olan Se hakkında ne yazıkki sınırlı çalışma mevcuttur.

2.2.2. Çinko

Çinko doğada serbest halde bulunmayan eser elementlerdendir. Beslenme ile alınan Zn miktarı büyük oranda beslenme listesinin protein miktarı ile orantılıdır. Zn'nin temel kaynağı kırmızı ve beyaz et olmakla birlikte, en fazla Zn içeren hayvansal gıda istiridyedir. Kuruyemişler, baklagiller, buğday gibi tahıllar da Zn içeriği yüksek, yumurta, balık, meyve ve sebzelerde ise Zn içeriği düşüktür (55,63).

Besinlerden gelen Zn'nin %20 ila 80'i gastrointestinal sistemden (GİS) emilebilir. Bununda %60'ı duodenumdan geri kalan %40 lık kısmı ise jejunum ve ileumdan emilir. Gastrointestinal sistem'in geri kalan kısmından emilim ihmal edilebilecek kadar azdır (64). Bitkisel besinlere oranla hayvansal besinlerin bioyararlılığı daha yüksektir, bunun nedeni ise hayvansal besinlerdeki fitat miktarının bitkisel besinlere göre daha az oranda bulunmasıdır. Fitatlar barsaklardan Zn'yi bağlayarak emilimini azaltırlar (64).

Mide barsak sisteminden emilen Zn portal dolaşım aracılığı ile karaciğere gelir. Çinkonun esas metabolize edildiği yer karaciğerdir, atılımı ise esas olarak gaitayla olur (64,65). İdrar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır. Vücutta tahmini olarak 1.4 ila 2.3 gr Zn bulunur.

Çinko insan vücudunda birçok enzim yapısına katılır; bundan kaynaklı olarak büyümeyi, tiroid hormon sentezini, savunma sistemini, üreme fonksiyonlarını, ACTH ve prolaktin sentezini etkiler. Ayrıca insülinin sentez, depolanma ve salgılanmasında da aktif rol oynar (65,66).

Çinko eksikliğinde dermatit, alopesi, ishal, tat duyusunda bozulma, psikonrolojik bozukluklar, kilo kaybı, immün sistem bozukluklarına bağlı olarak

tekrarlayan enfeksiyonlar, hipogonadizm, yara iyileşmesinde gecikmeler görülebilir. Bütün bu belirtilerin bir arada görüldüğü klinik tabloya akrodermatitis enteropatika denir.

Çinko insülin hekzamerlerinin sabitlenmesi ve insülinin pankreas adacık hücrelerinde depolanması işlemlerinde etkin rol aldığı için insülin direnci ve diyabet gelişiminde önemli bir faktör olabilir (67,68). Derin Zn eksikliği nadir görülmesine rağmen diyabette poliüri nedeniyle artan atılım diyabetik hastalarda Zn düzeyi hakkında karışıklığa yol açmaktadır. Tip 2 diyabet hastaları ile sağlıklı bireyler arasında yapılan bazı çalışmalarda Zn düzeyleri arasında fark gösterilmiş diğer çalışmalarda ise anlamlı bir fark gösterilememiştir (69,70,71,72). Tip 1 diyabetes mellitus hastalarında yapılan çalışmalarda ise Zn eksikliği ile pankreatik hasar arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (73). Hayvanlarda yapılan deneylerde alloksan veya streptozotosin ile oluşturulmuş Tip 1 diyabet'in Zn desteği ile önlendiği görülmüştür (74).

2.2.3. Bakır

Karaciğer, et, kabuklu deniz ürünleri, balık, ıstiridye, fındık, yer fıstığı ceviz ve sebzeler Cu açısından zengin besinlerdir (75). Besinlerle alınan Cu'nun %30 ila 60 kadarı GİS'ten emilebilmektedir. Bakır, mide ve duodenum'un üst bölgesinden emilir. Bakır GİS'ten emildikten sonra plazmada albumin ve aminoasitlere bağlanarak karaciğer'e taşınır (75). Plazma Cu'sunun %90'ından fazlası seruloplazmine bağlıdır. Bakırın başlıca ekskresyon yolu safra ile, günlük atılımının %80'i bu yolla gerçekleşmektedir, yalnızca iyon şeklinde veya aminoasitlere bağlı olan Cu idrarla atılabilmekte olup günlük idrarla atılım miktarı 40 mikrogram'dan azdır. Vücut'taki Cu'nun %90'ı dokularda, %10'u ise dolaşımda (plazma ve eritrositlerde) olur. Bakır en yoğun olarak karaciğer, beyin, böbrek, dalak ve kalpte bulunur (76).

Bakır bazı oksidatif enzimlerin en önemli komponentidir ve oksidasyon-redüksiyon tepkimelerinde görev alan metalloenzimlerin etkin bir şekilde fonksiyonlarını yerine getirmeleri için lazım olan bir eser elementtir (77).

Bakır eksikliği sıklıkla beslenmesi iyi olmayan ve uzun süre inek sütü ile beslenen çocuklarda görülür (76). Ayrıca Cu içermeyen total parenteral nutrisyon sıvılarının uzun süre kullanılması, sekonder intestinal malabsorbsiyon ve kronik ishal gibi olgularda da Cu eksikliği oluşabilir (78). Bakır eksikliğinde; Anemi, nötropeni, osteoporoz, enfeksiyonlara yatkınlık, santral sinir sisteminde demiyelinizasyon, vasküler anevrizmalar, saçlarda zayıflık gibi klinik belirti ve bulgular görülebilir.

Diyabet oluşumunda Cu'nun eksikliğinin rolü tam olarak açıklanamamıştır (79). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada streptozosin indüksiyonu ile oluşturulmuş T1DM'nin Cu replasmanı ile önlenemediği gösterilmiştir (80). Organizmada Cu birikmesinin diyabet oluşumundan çok diyabete bağlı oluşabilecek komplikasyonlar için kolaylaştırıcı bir faktör olduğu gösterilmiştir (79). Diyabet oluşturulmuş kobaylarda, bakır şelatörü olan trietine tedavisiyle kardiyak fonksiyonlarda iyileşme görülmesi bu durumu desteklemektedir (81).

2.2.4. Mangan

Mangan; protein ve genetik moleküllerin sentezine, kemik oluşumuna, beyin normal fonksiyonlarını yerine getirmesine, bazı enzimlerin üretilmesine, normal kan pıhtılaşmasına, besinlerden enerji elde edilmesine katkıda bulunan ve antioksidan fonksiyonuda olan bir eser elementtir.

Mangan; glukoz metabolizmasında yer alan önemli bir eser elementtir. Mangan eksikliği erken doğumlara ve diyabete neden olabilmektedir. Diyabetli hastaların vücudundaki Mn miktarının sağlıklı kişilere göre yarı yarıya az olduğu düşünülmektedir. Mangan'ın fetus gelişiminde, laktasyonda, iskelet sistemi gelişiminde önemli görevleri vardır. Mangan aynı zamanda hidrolazlar, kinazlar, dekarboksilazlar ve transferazların aktivitelerinde, protein, polisakkarit ve kolesterol sentezlerinde rol alır. Mangan eksikliğinde; kemik ağrıları, kan şekeri yükseklikleri, kemik proplemleri ve hafıza zayıflıkları görülebilmektedir.

Maden suları, avokado, ananas, kuru bezelye, yumurta, yeşil yapraklı sebzeler, fındık, deniz sebzeleri, tahıl taneleri, karahindiba çiçeği ve çay Mn'den

zengin besinlerdir. Vücuttaki toplam Mn miktarı 12 ila 20 mg arasında değişim göstermektedir. Günlük ihtiyaç duyulan miktar 3-8 mg kadardır. Mangan emilimi kalsiyum, fosfor, ferrik sitrat ve soya proteini varlığında azalır. Mangan esas olarak safra ve pankreas salgıları vasıtasıyla dışkı ile atılır, idrar ile atılımı çok azdır.

Kronik Mn zehirlenmesi ağır maden işçileri, ilaç sektörü, seramik ve cam sanayisi çalışanlarında görülebilir. Kronik Mn zehirlenmesinde parkinson benzeri nörolojik bulgular, şizofreni gibi psikiyatrik bulgular görülebilir (82,83,84,85,86).

2.2.5. Demir

Demir bütün canlı hücreler için gerekli olan ve birçok metabolik hadisede görevleri olan esansiyel bir elementtir (87). Demir; hemoglobin, myoglobin ve sitokrom gibi oksijen taşıma ve depolama görevi olan proteinlerin ve enzimlerin yapısına katılır (88). Demir; enerji metabolizmasında, gen regülasyonunda, hücre gelişimi ve farklılaşmasında, oksijen bağlanma ve taşınmasında, adaleler de oksijen kullanılması ve depolanmasında, enzim reaksiyonlarında, nörotransmitter ve protein sentezlerinde görev alır (88).

Vücuttaki total Fe miktarı; gıdalarla alınan ve barsaktan emilen Fe ile cilt ve mukoza hücrelerinin dökülmesi, kanama gibi yollardan kaybedilen Fe arasındaki denge ile orantılıdır. Cilt ve mukoza dışında idrar, gaita ve terleme ile de Fe kaybı olur. Vücudumuza alınan Fe atılan Fe'ye oranla oldukça düşük düzeylerde kalır, barsaklardan emilen Fe miktarı vücut Fe deposu için en önemli kaynaktır. Besinlerle günlük yaklaşık olarak 20-25 mg Fe alınır, bunun da yaklaşık % 10 kadarı emilir. Demir emilimi duodenum ve jenumun üst kısmından gerçekleşir (88). Askorbik asit (C vitamini), sitrat, aminoasitler, et (kümes hayvanları, balık ve diğer deniz ürünleri), düşük pH Fe emilimini artırırken, fitatlar, polifenoller (çaydaki tanin), oksalat (ıspanakta), fosfat, kalsiyum, yumurta sarısı, kepek gibi ürünlerde Fe emilimini azaltmaktadır.

Demir ihtiyacı yaşlara göre farklılık göstermektedir, çocukluk döneminde Fe ihtiyacı 0.8-1.5 mg/gün iken infantlarda ve ergenlik döneminde büyüme hızıyla orantılı olarak Fe ihtiyacıda artış göstermektedir (88).

Vücuttaki Fe'nin yaklaşık olarak %60 ila 70 kadarı hemoglobin, %10 kadarı miyoglobin, sitokrom ve Fe içeren enzimlerde bulunur. Kalan kısım ise ihtiyaç halinde kullanılmak üzere karaciğer ve retiküloendotelyal sistem (RES) makrofajlarında depo edilir. Ferritin ve hemosiderin vücudun Fe depolarıdır (89). Demir metabolizması hemoglobin, serum demiri, transferrin ve ferritin düzeyleri ölçülerek yapılmalıdır (90).

Demir eksikliğinde halsizlik, iştahsızlık, solukluk ile hipokrom, mikrositik anemi gelişir. Eksiklik Fe'den fakir gıdalarla beslenenlerde, kanama durumlarında, malabsorbsiyon sendromlarında ve uzun süren enfeksiyonlarda görülür. Ayrıca çocukluk çağında görülen Fe eksikliği mental ve motor gelişimi olumsuz etkileyebilir (88).

Demir elementi ile T1DM ilişkisi arasında sınırlı sayıda çalışma vardır, bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tip 2 diyabetes mellitus ile Fe arasındaki ilişki ise iki taraflıdır. Glukoz metabolizması bazı metabolik demir yollarını etkilerken Fe'de glukoz metabolizmasını etkiler. Oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler bu ilişkilerin başlangıç etkilerini arttırarak güçlendirir. Son zamanlarda artmış Fe depolarının T2DM gelişimi için bir gösterge olabileceğine ilişkin deliller giderek artış göstermeye başlamıştır. Demir depleksiyonunun T2DM'de koroner arter cevaplarını, endotel fonksiyon bozukluklarını, insülin salınımını, etkisini ve metabolik kontrolü düzelttiğine dair verilerin elde edilmeside bu durumu destekler niteliktedir (91).

2.2.6. Kobalt

Günlük gereksinimi oldukça az olan Co, alınan besinlerin çok çok küçük bir kısmını teşkil eder. Vücudumuzda yaklaşık olarak 80-300 µg kadar bulunur. Eritrosit üretiminin ve nöronların fonksiyonlarının düzenlenmesinde kullanılan B12 vitamininin bir bileşenidir. Eritrositlerde, dalakta, karaciğerde, böbrek ve pankreasta depolanır. Et, karaciğer, böbrek, isticiridye, midye, Co açısından zengin besinlerdir, sigara dumanında da Co bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar, Co verilen tavşanların pankreas beta hücrelerinde insülin salınımında artış olduğunu, Co verilen farelerin ise glukoz transportunda artış olduğunu ve Co'nun insülin benzeri etkileri olduğunu belirlemiştir (92,93). Başka bir çalışmada diyabetik farelerin içme sularına ilave edilen Co'nun plazma insülin düzeyinden bağımsız olarak kan glukoz seviyelerinde düşmeye neden olduğu saptanmıştır. Kobalt'ın glukozu düşürme mekanizmasının anlaşılması için yapılan bir çalışmada; Co'nun insülin benzeri etki göstererek glukoz salınımı ve glukoneogenezde azalmaya sebebiyet verdiği saptanmıştır (94). Ancak bu çalışmalar hiperglisemiyi önlediği bildirilen bu elementin diyabetteki etkilerine yeterli açıklık getirememiştir.

2.2.7. Krom

Krom, karbonhidrat, lipit, protein ve nükleik asit metabolizmasında önemli görevleri olan bir eser elementtir. Sebze, Meyve, Tahıl ve Balıklarla yeterli derecede alınabilir. Tabiatla Cr'ye çok az rastlanmaktadır. İnsan serumunda ortalama olarak 0.073 mcg ile 15 mcg arasında bulunur (95).

Krom; glukoz tolerans faktörü olarak bilinen binikonitik asit glutatyon'un yapısında yer alarak insülinin etkisini artırır, bu nedenle karbonhidrat metabolizması için oldukça önemli bir eser elementtir. Yapılan çalışmalar ve hayvan deneylerinde oluşturulan Cr yetmezliklerinde glukoz yüklenmesine cevap olarak plazmada insülin miktarının arttığı saptanmıştır. Yetersiz Cr alımı glukoz seviyesinde dalgalanmalara ve lipit metabolizmasında bozukluklara sebebiyet verir. Yapılan çalışmalarda Cr

eksikliğinde, bozulmuş glukoz toleransı, açlık hiperglisemisi ve lipit bozuklukları ortaya çıkmıştır (96,97). Açlık hiperglisemisi ve glukoz intoleransı görülen bireylerde Cr eksikliği saptanması üzerine insülin direnci ve diyabette Cr takviyesinin etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Diyabetik bireylerde sağlıklı bireylere göre Cr değerlerinin 1/3 oranında daha az olduğu görülmüş olup bunun nedenlerinin anlaşılması amacıyla çalışmalar yapılmıştır (98,99,100). Bu çalışmalar sırasında inorganik Cr aktivitesinin zayıf olduğu saptanmıştır. Mertz ve arkadaşları tarafından 1955 yılında yapılan bir araştırmada, bira mayası, böbrek ve karaciğerde insülin ve Cr eşliğinde glikoz transportunu gerçekleştiren kompleks bir yapı saptanmıştır. Glikoz tolerans faktör (GTF) olarak isimlendirilen bu kompleks yapı Cr dışındaki diğer elementlerle aynı biyolojik etkiyi göstermemiştir. Bununla beraber yüksek düzeylerde adipozitlerde insülin etkinliğini arttırıcı rolü saptanmasına rağmen diyabetik hastalarda yüksek Cr düzeylerinde bile diğer dokularda biyolojik etkinliği gösterilememiştir (101,102). Günümüzde bu çalışmayla ilgili sağlıklı veriler olmadığı için güvenilirliği şüpheli durumdadır (103). Tedaviye yönelik yapılan Bazı araştırmalarda Cr tuzlarının insülin direnci veya diyabet tedavisinde fayda sağlayacağı yönünde anlamlı bilgiler elde edilmiştir (102,104,105).

3. MATERYAL VE METOD

Ocak 2016 - Ağustos 2017 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'ne müracaat eden yeni tanı T1DM'li hastalar arasından diyabetik ketozis veya diyabetik ketoasidoz ile prezente olan hastalar çalışma grubunu oluştururken, kronik bir hastalığı olmayan, yalnızca büyüme takibi yapılan, ilaç kullanmayan, üst solunum yolu infeksiyonu sonrası kontrole çağrılan sağlıklı çocuk popülasyonundan çalışma grubundaki her bir hasta için aynı cinsiyet ve benzer yaşta olan çocuklar kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınan çocukların ailelerine araştırmanın amaçları ayrıntılı olarak anlatıldıktan sonra yazılı izinleri alındı.

Çalışma grubundaki hastaların klinik prezentasyon tablosu (diyabetik ketozis veya diyabetik ketoasidozis) belirlendi. Kan gazı parametreleri normal olup kan şekeri yüksek ve idrar ketonu müspet bulunan olguların klinik tablosu diyabetik ketozis olarak değerlendirilirken, kan şekeri yüksek, idrar ketonu müspet ve kan gazında metabolik asidoz saptanan olguların klinik tablosu diyabetik ketoasidozis olarak adlandırıldı. Tanı anında (1. Vizit) her olgunun cinsiyeti, çalışmaya alındığı sıradaki takvim yaşı, çok su içme, çok sık idrar yapma, çok yemek yeme ve kilo kaybı gibi yakınmaların süresi ve bu sürede kaybedilen kilo miktarı belirlendi. Eser element eksikliklerinin neden olduğu klinik bulgular (saç dökülmesi, deri ve tırnaklardaki renk değişiklikleri, konsantrasyon güçlüğü, seboreaik dermatit, alopesi, ağız içi ülserler, stomatit, gingivitis, koku ve tat duyusunda bozulma, gece görüşünde bozulma, iştah azalması, görmede bulanıklık, bacaklarda ağrı ve hafıza zayıflığı) sorgulandı. Hastaların vücut ağırlığı (gram) ve boyu (cm) ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Tüm olgularda serumda glutamik asit dekarboksilaz-65 antikorlu, adacık hücre antikorlu ve anti-insülin antikorlarını içeren diyabet oto antikorları ölçüldü. Diyabetik ketozis veya diyabetik ketoasidozis tedavisine başlamadan önce rutin alınan tetkiklere ek olarak hemogram, kan gazı, serum HbA1c, sT4, TSH ve CK düzeyleri kaydedildi. Serum eser element düzeyleri için 4 cc kan örneği ayrıldı. Örnekler biyokimya tüplerine konularak oda ısısında on dakika bekletildi ve tam pıhtılaşma sonrası 4500 rpm'de beş dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri eser elementler için özel tüplere konuldu. Eksi 80 °C'de saklandı.

Ardından diyabetik ketozis veya diyabetik ketoasidoz için tedaviye başlandı. Tüm olgular tanıdan sonraki 10-15. günlerde (2. Vizit), 3. ayda (3. Vizit) ve 6. ayda (4. Vizit) kontrole çağrıldı. Her vizitte hastaların boy ve vücut ağırlıkları ölçüldü ve VKİ'leri hesaplandı. İkinci, 3. ve 4. vizitlerde TSH, sT4 ve CK düzeyleri tekrar ölçüldü ve serum eser element düzeyleri için yukarıda belirtilen şekilde serum örnekleri ayrılarak derin dondurucuda saklandı. Tam kan ve HbA1c düzeyi sadece 3. ve 4. vizitlerde tekrar ölçüldü. Ayrılan serum örneklerinde eser element olarak Se, Zn, Mn, Cr, Cu, Fe ve Co çalışıldı.

Tanı anında veya sonraki vizitlerde böbrek fonksiyonları bozuk olan, eser element içeren preparat kullanan, daha önce T1DM tanısı alan, planlı vizit sayısını tamamlamayan, takipte diyabetik ketozis veya diyabetik ketoasidozis klinik tablosu ile yeniden yatırılan ve diyabet dışında başka bir kronik sistemik hastalığı olan olgular çalışmaya dâhil edilmedi.

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

- a) Boy uzunluğu (m): Çocukların boyu, çıplak ayaklı durumdayken duvara monte edilmiş stadiometre ile ölçüldü.
- b) Vücut ağırlığı (kg): Çocukların vücut ağırlığı, üzerinde yalnız iç çamaşırları bulunacak şekilde 100 gr hassasiyetli baskül ile ölçüldü.
- c) Vücut Kitle İndeksi (VKİ):

Ölçülen vücut ağırlığı (kg) / Ölçülen boy (m²) formülü ile hesaplandı.

BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Laboratuar tetkikleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. HbA1c; "biorad-varyant-2" cihazı ile biorad kiti kullanılarak HPLC (High performance liquid chromatography) yöntemi ile ölçüldü.

Rutin biyokimyasal parametreler (kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, fosfor, magnezyum, kalsiyum, kreatin kinaz) “BECKMAN COULTER AU 5800” cihazında, serbest tiroksin ile tiroid stimulan hormon “BECKMAN COULTER Unicel DxI 800” cihazında, kangazları ise “ABL 800 FLEX” cihazında orjinal reaktifleri kullanılarak ölçüldü.

Eser element çalışılması için -80°C derecede muhafaza edilen serum örnekleri, çalışılmaya alınmadan bir gün önce buzdolabında +4 °C derecede 24 saat bekletildi. Sonraki gün +4°C dereceden alınan nümuneler vortekslenerek karıştırıldı. 100 mikrolitrelik serum örneği falkon tüplere alındı ve 500 mikrolitre hidrojen peroksit/nitrik oksit karışımı eklendi. Elde edilen karışım mikrodalga fırında 100°C derecede 2 saat yakıldı. Ardından örneklerin hacimleri saf su ile 10 mililitreye tamamlandı ve vortekslenerek karıştırıldı. Hazırlanan nümunelerin içindeki eser element düzeyleri Agilent 7700 ICP-MS cihazında okutuldu. Standart grafiklere göre sonuçlar elde edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0” istatistik programı kullanıldı. Analiz edilen tüm parametreler ortalama $\pm$ SD olarak sunuldu. Analiz öncesi çalışma ve kontrol grubundaki parametrelerin dağılımı “Kolmogrow-Smirnov” testi ile incelendi. Çalışma ve kontrol grupları arasındaki anlamlılık için normal dağılım gösteren parametrelerde “Independent student t” testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerde “Mann-Whitney U” testi uygulandı. Korelasyon analizi için normal dağılım gösteren parametrelerde “Pearson’s” ve normal dağılım göstermeyen parametrelerde “Spearman’s” testleri kullanıldı. İstatistiksel analizlerde “ $p<0.05$ ”in anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Yaşları 3-17 yıl arasında değişen ve diyabetik ketozis veya diyabetik ketoasidoz ile prezente olan 38 hasta çalışma grubunu oluştururken, her bir hasta için aynı cinsiyet ve benzer yaşta seçilen 38 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu. On beş hasta planlanan vizit sayısını tamamlayamadı. Üç hasta diyabetik ketozis veya diyabetik ketoasidozis klinik tablosu ile yeniden yatırıldı. Bir hastada çölyak hastalığı saptandı. Böylece toplam 19 hasta çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların 21 (%55,3)'i kız cinsiyetinde iken, 17 (%44,7)'si erkek cinsiyetinde idi. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların ortalama takvim yaşı sırasıyla 133,1±49,3 ve 137,8±50,8 ay bulundu. Çalışma grubundaki tüm hastalarda çok su içme, çok sık idrar yapma, çok yemek yeme ve kilo kaybetme yakınmalarının var olduğu tespit edildi. Tip 1 diyabet tanısı konuluncaya kadar geçen ortalama süre 9,05±4,67 gün olarak bulundu. Çalışma grubundaki tüm olgularda en az bir diyabet oto antikorunun müspet olduğu saptandı. Tip 1 diyabet tanısı alan hastaların 27 (%71,1)'si diyabetik ketozis tablosunda ve 11 (%28,9)'i diyabetik ketoasidoz tablosunda idi. Çalışma grubundaki olgularda tanı anında belirtilen ortalama kilo kayıpları 1184±774,7 gram idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında birinci ve ikinci vizitte ölçülen vücut ağırlığı ve boy ölçümleri arasında fark saptanmazken ($p>0.05$), VKİ anlamlı olarak daha düşük saptandı, sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0.011$ (Tablo 3). Çalışma ve kontrol grubu arasında vücut ağırlığı, boy ve VKİ ölçümleri bakımından üçüncü ve dördüncü vizitlerde farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunda ortalama vücut ağırlığı, boy ve VKİ ölçümleri

	Çalışma grubu 1.vizit		Çalışma grubu 2.vizit		Kontrol grubu
		<i>p</i>		<i>P</i>	
Vücut ağırlığı (gr)	36944±16160	0,094	38184±16648	0,185	43058±14224
Boy (cm)	141,7±22,3	0,56	141,72±22,55	0,571	144,6±21,0
VKİ (kg/m²)	17,45±3,63	0,001	18,02±3,58	0,011	19,80±1,96

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunda ortalama vücut ağırlığı, boy ve VKİ ölçümleri

	Çalışma grubu 3.vizit		Çalışma grubu 4.vizit		Kontrol grubu
		<i>p</i>		<i>p</i>	
Vücut ağırlığı (gr)	41161±19326	0,65	42483±19910	0,89	43058±14224
Boy (cm)	143,08±23,46	0,77	143,89±23,19	0,89	144,6±21,0
VKİ (kg/m²)	18,91±4,14	0,28	19,37±4,28	0,61	19,80±1,96

Çalışma grubunda birinci vizitte ölçülen kan gazları parametrelerinden ortalama pH, PCO₂ ve HCO₃ düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunda kan gazı parametrelerinden ortalama pH, PCO₂ ve HCO₃ düzeyleri

	Çalışma grubu 1. Vizit		Kontrol grubu
		<i>p</i>	
Ph	7,18±0,16	0,000	7,38±0,04
PCO₂ (mmHg)	27,51±7,81	0,000	43,23±6,87
HCO₃ (mmol/l)	11,42±6,78	0,000	25,20±2,40

Çalışma grubunda birinci, üçüncü ve dördüncü vizitlerde ölçülen ortalama HbA1c düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 6). Tüm hastaların üçüncü ve dördüncü vizitlerinde HbA1c düzeylerinde birinci vizite göre düşüklük saptandı.

Tablo 6. Çalışma ve kontrol grubunda ortalama HbA1c düzeyleri

	Çalışma grubu 1. Vizit		Çalışma grubu 3. Vizit		Çalışma grubu 4. Vizit		Kontrol grubu
		<i>P</i>		<i>P</i>		<i>P</i>	
HbA1c	12,68±2,69	0,000	8,14±2,73	0,000	8,15±2,62	0,000	5,34±0,40

Çalışma grubunda tam kan parametrelerinden beyaz küre ve trombosit sayısının birinci vizitte kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu, sırasıyla $p=0.000$ ve $p=0,019$ (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma ve kontrol grubunda tam kan parametreleri

	Çalışma grubu 1. vizit		Çalışma grubu 3. vizit		Çalışma grubu 4. vizit		Kontrol grubu
		<i>P</i>		<i>p</i>		<i>p</i>	
Beyaz küre (mm³)	9590±2753	0.000	7973±2225	0,25	7980±2429	0,27	7359±2027
Hb (g/dl)	14,06±1,84	0,93	14,25±1,33	0,67	14,27±1,06	0,59	14,10±1,50
MCV (fl)	80,80±6,79	0,73	83,12±4,93	0,15	82,93±4,33	0,17	81,29±5,27
RDW(%)	13,53±1,89	0,35	12,64±0,97	0,07	12,97±0,92	0,47	13,17±1,36
Trombosit (mm³)	335526±94128	0,019	318290±58612	0,07	321258±90211	0,12	292058±56297

Çalışma grubunda birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü vizitlerde ölçülen ortalama serum TSH, sT4 ve CK düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı saptandı (Tablo 8 ve Tablo 9).

Tablo 8. Çalışma ve kontrol grubunda serum TSH, sT4 ve CK düzeyleri

	Çalışma grubu 1. vizit		Çalışma grubu 2. vizit		Kontrol grubu
		<i>p</i>		<i>P</i>	
TSH (μIU/l)	4,54±15,95	0,37	5,11±15,8	0,26	2,19±1,07
sT4 (ng/dl)	0.86±0.22	0,21	0,87±0,13	0,12	0,91±0,10
CK (U/l)	80,32±47,15	0,09	105,76±112,84	0,44	131,91±168,48

Tablo 9. Çalışma ve kontrol grubunda serum TSH, sT4 ve CK düzeyleri

	Çalışma grubu 3. vizit		Çalışma grubu 4. vizit		Kontrol grubu
		<i>p</i>		<i>p</i>	
TSH (μIU/l)	3,79±7,90	0,27	3,47±5,78	0,23	2,19±1,07
sT4 (ng/dl)	0,91±0.14	0,96	0,92±0,14	0,73	0,91±0,10
CK (U/l)	112,06±58,05	0,52	105,90±40,68	0,38	131,91±168,48

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların hiçbirinde eser element eksikliklerinin neden olduğu klinik bulgular tespit edilmedi.

Çalışma grubunda birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü vizitlerde ölçülen ortalama serum Se ve Zn düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Ortalama serum Fe düzeyinin çalışma grubunda birinci ve dördüncü vizitlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Ortalama serum Cu, Mn, Cr ve Co düzeyleri bakımından çalışma ve kontrol grupları arasında farklılık tespit edilmedi (Tablo 10 ve Tablo 11).

Tablo 10. Çalışma ve kontrol grubunda serum eser element düzeyleri

	Çalışma grubu 1. vizit		Çalışma grubu 2. vizit		Kontrol grubu
		<i>p</i>		<i>p</i>	
Se (µg/dl)	5,03±1,20	0,000	5,41±0,94	0,000	3,44±0,94
Zn (µg/dl)	12,37±4,54	0,02	11,52±3,41	0,05	10,26±2,80
Fe (µg/dl)	99,15±66,96	0,03	82,55±41,91	0,21	69,79±44,00
Cu (µg/dl)	47,15±33,42	0,23	45,35±38,43	0,36	37,42±27,55
Mn (µg/dl)	0,49±0,38	0,22	0,49±0,30	0,23	1,04±1,68
Cr (µg/dl)	1,48±2,28	0,29	1,31±0,85	0,20	2,63±5,58
Co (µg/dl)	0,029±0,024	0,99	0,036±0,024	0,53	0,029±0,047

Tablo 11. Çalışma ve kontrol grubunda serum eser element düzeyleri

	Çalışma grubu 3. vizit		Çalışma grubu 4. vizit		Kontrol grubu
		<i>p</i>		<i>p</i>	
Se (µg/dl)	4,99±1,07	0,000	5,15±0,97	0,000	3,44±0,94
Zn (µg/dl)	13,08±4,06	0,002	13,77±2,59	0,000	10,26±2,80
Fe (µg/dl)	91,88±52,51	0,074	105,63±38,33	0,001	69,79±44,00
Cu (µg/dl)	43,59±24,22	0,39	41,83±19,68	0,51	37,42±27,55
Mn (µg/dl)	0,71±0,67	0,47	0,84±0,57	0,66	1,04±1,68
Cr (µg/dl)	1,10±0,52	0,13	1,20±0,61	0,16	2,63±5,58
Co (µg/dl)	0,062±0,136	0,23	0,052±0,075	0,18	0,029±0,047

Serum Se ve Zn düzeyleri ile diğer biyokimyasal ve hematolojik parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Tip 1 diyabetes mellitus insülin eksikliği ile karakterize endokrinolojik bir hastalıktır. İnsülin kan glukozunun hücre içine girmesi için gerekli bir hormondur. Bu yüzden insülin eksikliğinde kanda hiperglisemi görülür. Hücrelerin kanda yüksek düzeyde bulunan glukozdan yararlanamaması varlık içinde bir yokluk durumu olup hücresel düzeydeki açlık hastanın daha çok yemek yemesi (polifaji) ile sonuçlanır. Bu durum kan şekerinin daha çok yükselmesine neden olur. Kan glukozu için renal eşik değer 180 mg/dl'dir. Kan glukozu bu değer üzerine çıkarsa idrarla glukoz atılır. Glukozüri osmotik diürez oluşturur ve böylece klinikte poliüri görülür. Poliüri ile vücuttan kaybedilen sıvı miktarı hastanın çok su içmesi (polidipsi) ile dengelenmeye çalışılır. İnsülin anabolik bir hormon olup eksikliğinde katabolik mekanizmalar aktif hale gelir. Hücrelerin kandaki glukozdan yararlanamaması nedeniyle yağlar ve proteinler yıkılarak enerji kaynağı olarak kullanılır. Böylece hastaların kliniğinde ortaya çıkan kilo kaybı oluşur. Çalışmamızda çalışma grubundaki tüm hastalarda poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybının olduğu belirlendi. Çalışma grubunda birinci ve ikinci vizitlerde ortalama VKİ'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunurken, üçüncü ve dördüncü vizitlerde farklılık olmadığı saptandı. Bu bulgu insülin replasman tedavisi ile kaybedilen vücut ağırlığının yeniden kazanıldığını ve üçüncü aydan (3. vizit) itibaren vücut ağırlığında bir catch-up (yakalama) olduğunu düşündürmektedir.

Çalışma grubundaki hastaların 27 (%71,1)'si diyabetik ketozis ve 11 (%28,9)'i diyabetik ketoasidoz tablosunda idi. Birinci vizitte kan gazı parametrelerinden ortalama pH, PCO₂ ve HCO₃ düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Bu bulgu olgularımızın büyük bölümünün diyabetik ketozis tablosunda olmasına rağmen kan gazı parametrelerinin anlamlı olarak etkilenmiş olduğunu düşündürmektedir.

Çalışma grubunda birinci ve ikinci vizit arasındaki süre kısa olduğu için (10-15 gün) ikinci vizitte HbA1c düzeyi ölçülmedi. Birinci vizitte ortalama HbA1c düzeyleri beklendiği gibi kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Üçüncü ve dördüncü vizitlerde tüm olguların HbA1c düzeyinde düşüklük saptandı ve ortalama

HbA1c düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olmasına rağmen, ilk vizite göre daha düşük olduğu bulundu. Bu bulgu çalışma grubunda yeterli bir diyabet tedavisinin uygulanmış olduğunu düşündürmektedir.

Eser elementlerin serum düzeylerindeki değişim tam kan parametrelerini etkileyebilir. Buna uygun olarak çalışma ve kontrol grubundaki tüm olgularda hemogram incelemesi yapıldı. Çalışma grubunda ilk vizitte ortalama beyaz küre ve platelet sayısının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunurken, ikinci, üçüncü ve dördüncü vizitlerde tüm tam kan parametreleri arasında farklılık saptanmadı. Diyabetik ketozis ve diyabetik ketoasidozis dehidratasyon ile karakterize olan ve organizmada strese yol açan ciddi klinik tablolardır. Beyaz küre ve platelet sayısının dehidratasyon ve strese bağlı olarak yükseldiği bilinmektedir (106,107). Çalışma ve kontrol grubu arasında beyaz küre ve platelet sayısındaki farklılığın ikinci vizitten itibaren kaybolması bu düşüncüyü destekler özelliktedir. Buna ek olarak serum eser element düzeylerindeki değişimin tam kan parametrelerini etkilemediği de söylenebilir.

Eser element düzeyleri ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konulmuştur (108,109). Diyabetik ketozis ve diyabetik ketoasidoz tablosu ile prezente olan olgularda eser element düzeylerindeki değişimin tiroid fonksiyonları üzerine olan etkisini değerlendirmek için çalışmamızda sT4 ve TSH düzeyleri incelendi. Çalışma grubunda her vizitte ölçülen ortalama tiroid hormon düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı bulundu. Bu bulgu diyabetik ketozis ve diyabetik ketoasidoz tablosunda eser element düzeylerindeki değişimin tiroid fonksiyonlarını etkilemediğini düşündürmektedir.

Diyabetik ketozis ve diyabetik ketoasidoz tablosunda eşlik eden dehidratasyon, elektrolit bozuklukları ve metabolik düzensizlikler akut rabdomiyolize yol açabilir. Bunun sonucu olarak serum eser element düzeylerinde değişiklik görülebilir. Çalışmamızda bu durumu tespit etmek için çalışma grubunun her vizitinde serum CK düzeyi ölçüldü. Her vizitte ortalama serum CK düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığı saptandı. Bu bulgu diyabetik ketozis ve diyabetik

ketoasidoz tablosu ile prezente olan T1DM'li olgularda serum eser element düzeyindeki değişimin akut rabdomiyolizden kaynaklanmadığını düşündürmektedir.

Çinko organizmada büyüme ve gelişme ile ilgili metabolik yollarda yaşamsal rol oynayan bir eser elementtir. Bu yüzden Zn'nin çocukluk çağı ve adölesan dönemindeki rolü oldukça önemlidir (110,111). Tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adölesanlarda Zn durumunu sağlıklı bir kontrol grubu ile değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların bulguları oldukça çelişkilidir. Birkaç çalışmada T1DM'li çocuklarda serum Zn düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuştur (1,2). Öte yandan bazı çalışmalarda T1DM'li olgularda serum Zn düzeyinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu saptanırken (3,4), bazı çalışmalarda serum Zn düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (5,6). Biz çalışmamızda çalışma grubunda her vizitte ölçülen ortalama serum Zn düzeyinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk. Çalışmalar arasındaki çelişkili bulgular tedavi ile glisemik kontroldeki farklılıktan, diyabetin süresinden veya Zn alım miktarındaki değişiklikten kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte, çalışmamızda tanı anından itibaren geçen altı aylık sürede serum Zn düzeyindeki anlamlı farklılık devam etti ve HbA1c ile serum Zn düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. Jansen ve ark. (112) serum Zn düzeyinin diyabetin süresi ile ilişkili olabileceğini düşündüler. Kurdukları hipoteze göre hastalığın başlangıcında pankreasın hasarlı beta hücrelerinden serbestlenen Zn miktarı böbreklerden atılan Zn miktarına göre daha yüksekti. Böylece serum Zn düzeyi yüksek bulunuyordu. Hastalığın sürecinde pankreastan serbestlenen Zn miktarı böbreklerden atılan Zn miktarına göre daha az oluyordu. Buna uygun olarak serum Zn düzeyi hastalığın seyrinde düşük bulunuyordu. Bu hipotez T1DM süresi ile serum Zn düzeyi arasında bulunan negatif korelasyon ile doğrulanmıştır (70,113). Çalışmamızda çalışma grubundaki hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek serum Zn düzeylerine sahip olmaları diyabet süresinin kısa olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda çalışma grubundaki ortalama Zn konsantrasyonu bakımından üçüncü ve dördüncü vizitlerdeki anlamlılık düzeyinin birinci ve ikinci vizitlerdeki anlamlılık düzeyinden daha yüksek olduğu bulundu. Bu durum hastaların kliniğe başvuru anında sıvı

tedavisi almalarından ve buna uygun olarak renal Zn atılımındaki artıştan kaynaklanmış olabilir.

Selenyum insan vücudunda selenoprotein olarak adlandırılan sayısız proteinin yapısında rol oynayan bir eser elementtir (114). Selenyumun lipid metabolizması sırasında ortaya çıkan peroksidazların neden olduğu oksidatif hasara karşı hücreyi koruyan süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir (10). Literatürde serum Se düzeyi ile diyabet arasındaki ilişki hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda T1DM'li hastaların serum Se düzeyinin sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (7,8). Öte yandan yine erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda yüksek serum Se düzeylerinin obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabetes mellitus gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Literatürde T1DM tanılı çocuklarda serum Se düzeyini araştıran yalnızca bir çalışma mevcuttur. O çalışmada serum Se düzeyi yüksek olarak bulunmuştur (10). Çalışmamızda da serum Se düzeyinin çalışma grubundaki her vizitte kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Bu bulgunun klinik önemi halen bilinmemesine rağmen, literatürde diyabetin süresi ve alınan Se miktarı ile ilişkili olduğu yönünde yorumlar mevcuttur (7,8).

Çalışmamızda çalışma grubundaki serum Fe düzeyinin birinci ve dördüncü vizitlerde kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunduğu saptandı. İkinci ve üçüncü vizitlerde ise anlamlı farklılık tespit edilmedi. Serum Fe düzeyindeki söz konusu düzensiz seyir ölçüm metodundan kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. 1- Çalışma ve kontrol grubunda eser elementlerin idrar düzeyleri ölçülmedi. Bulgularımız eser elementlerin idrar ölçümlerini içerseydi daha iyi olabilirdi. 2- Çalışma ve kontrol grubunda olguların üç günlük diyetle aldıkları eser element düzeyleri ölçülseydi eser elementlerin serum düzeylerindeki değişiklikleri daha iyi yorumlanabilirdi.

Sonuç olarak, çalışmamız T1DM'li çocuklarda serum eser element düzeyindeki değişiklikleri longitüdüal olarak inceleyen, serum eser element düzeyindeki değişikliklerin biyokimyasal ve hematolojik etkilerini araştıran ve bir

kontrol grubu ile karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızın bulguları serum Zn ve Se düzeylerinin diyabetin ilk altı ayı boyunca yüksek seyrettiğini göstermektedir. Serum düzeyindeki trendin saptanması için daha uzun süreli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışma grubunda birinci ve ikinci vizitlerde hesaplanan ortalama VKİ değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla, $p=0,001$ ve $p=0,011$).
2. Çalışma grubunda birinci vizitte kangazı parametrelerinden ortalama pH, PCO_2 ve HCO_3 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,000$, $p=0,000$ ve $p=0,000$).
3. Çalışma grubunda birinci, üçüncü ve dördüncü vizitte ölçülen ortalama HbA1c düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla, $p=0,000$, $p=0,000$ ve $p=0,000$).
4. Çalışma grubunda birinci vizitte tam kan parametrelerinden ortalama beyaz küre ve platelet sayısının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,000$ ve $p=0,019$).
5. Çalışma grubunda her vizitte ölçülen ortalama sT4, TSH ve CK düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı tespit edildi.
6. Çalışma grubunda birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü vizitte ölçülen ortalama Se düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$ ve $p=0,000$).
7. Çalışma grubunda birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü vizitte ölçülen ortalama Zn düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla, $p=0,02$, $p=0,05$, $p=0,002$ ve $p=0,000$).
8. Çalışma grubunda birinci ve dördüncü vizitte ölçülen ortalama Fe düzeyinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla, $p=0,03$ ve $p=0,001$).
9. Çalışma grubunda birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü vizitte ölçülen ortalama Cu, Mn, Cr ve Co düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı saptandı.

KAYNAKLAR

1. Ewald U, Gebre Medhin M, Tuvemo T. Hypomagnesemia in diabetic children. *Acta Paediatr Scand*, 1983; 72 (3): 367-371.
2. Rohn RD, Pleban P, Jenkins LL Magnesium, zinc and copper in plasma and blood cellular components in children with IDDM. *Clin Chim Acta*, 1993; 215 (1): 21-28.
3. Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, Dursun H, Demirel F. Serum zinc, insulinlike growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus. *JPediatr Endocrinol Metab*, 2005; 18 (10): 1007-1011.
4. Angelova M, Schentov B, Nedkova V, Nikoloff G, Alexiev AI, Petrova Ch. Serum zinc in children with enterocolitis, chronic diarrhoea with malabsorption syndrome and type 1 diabetes. *Trakia Journal of Sciences*, 2006; 4:11-17.
5. Tuvemo T, Ewald U, Kobbah M, Proos LA. Serum magnesium and protein concentrations during the first five years of insulin-dependent diabetes in children. *Acta Paediatr* 1997; Suppl, 418: 7-10.
6. Kruse-Jarres JD, Rukgauer M. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. *J Trace Elements Med Biol*, 2000; 14 (1): 21-27.).
7. Alam A, Ali1 A, Lodhi A, Alam S, Rauf N, Ateeq M, Langer P. Serum Selenium Concentration and Subsequent Risk of Diabetes Miletus in Pakistan. *J Diabetic Complications Med* 2016; 2 (1): 1-4.
8. Ruíz C, Alegría A, Barberá R, Farré R, Lagarda J. Selenium, zinc and copper in plasma of patients with type 1 diabetes mellitus in different metabolic control states. *J Trace Elem Med Biol*. 1998;12(2):91-95.
9. Lu CW, Chang HH, Yang KC, Kuo CS, Lee LT, Huang KC. High serum selenium levels are associated with increased risk for diabetes mellitus independent of central obesity and insulin resistance. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016; 4(1): 1-7.
10. Tuvemo T, Gebre-Medhin M. The role of trace elements in juvenile diabetes mellitus. *Pediatrician*. 1983-1985;12(4):213-219.

11. Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the child and adolescent. In Pediatric Endocrinology. 4th ed. Lifshitz F, Ed. New York, Marcel Dekker, 2004;(25-27) p. 611–651.)
12. Göç M. Diyabetes Mellitus’lu hastalarda hastalığın süresi, hastaların öğrenim düzeyi, diyabetik ayakla ilgili eğitim alma durumu, metabolik değerlerin, diyabetik ayak gelişim riski ve diyabetik ayaktan koruyucu davranış modelleri geliştirmeye etkileri. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi.
13. Svenson M., Eriksson JW., Dahlquist G. Early Glycemic Control, Age at Onset and Development of Microvascular Complications in Childhood-onset Type 1 Diabetes. 2004 Diabetes Care 27:955–962
14. Temel KÖ. Tip 1 Diyabetes Mellitus tanısı ile izlenmekte olan çocuklarda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara 2012.
15. Onuker BE. Tip 1 Diyabetes Mellitus’lu hastalarda Diyabetes Mellitus başlangıç yaşının komplikasyon gelişme süresine etkisi. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi. İstanbul 2008.
16. Erdoğan G: Diabetes mellitusun tedavisi 1. Baskı. Bilimsel tıp yayınevi. Ankara 1997.
17. Saka HN. Diabetes Mellitus. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (Editörler). Pediatrik Endokrinoloji. 1.Baskı. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Kalkan Matbaacılık; 2003, s.415-455.
18. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2006;175:165-170.
19. Norris A, Wolfsdorf JI. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology Brook C, Clayton, P., Brown, R., editor. NJ, USA: Wiley-Blackwell; 2009. 458-504 p.
20. Rosenbloom A, Silverstein J: Diabetes in the child and adolescent. In Pediatric Endocrinology. 4th edition. Lifshitz F, Ed. NewYork, Marcel Dekker, 2004, (25–27).611-651.

21. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004.1947–72.
22. Escobar O, Becker D.J, Drash A.L. Management of the Child with Diabetes. In: Lifshitz F, (eds). Pediatric Endocrinology. 4 edition. New York (USA): Marcel Dekker;2003.p.653–67.
23. Alemzadeh R, Omar A, Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 19 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2011.1971–72.
24. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E KRM, Jenson H.B, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 17 ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2007. 2404-2425.
25. Sperling MA, Weinzierl SA, Tamborlane WV. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology. 3 ed. Philadelphia: Saunders; 2008. 374-471.
26. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995;3:541-547.
27. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S125-136
28. Norris A.W, Wolfsdorf J.I. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS,Savage M.O (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 5 edition. Massachusetts (USA): Black well Publishing Ltd;2005.436–91.
29. Schlosser m, koczwar k, kenk h, strebelow m, rjasanowski i, wassmuth r, achenbach p, ziegler ag, bonifacio e. In insulin autoantibody – positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. *diabetologia*. 2005; 48 (9): 1830 – 2.
30. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr. Clin. North Am*. 2005; 52:1553-78

31. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Pathophysiology of İnsulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). PediatricEndocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.411-26
32. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2011;34 Suppl 1:S62-69.
33. Saka HN. Diabetes mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N (Eds), Pediatrik Endokrinoloji (1th edition) Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Dernegi Yayınları, Ankara; 2003: s. 415–457.
34. American Diabetes Association: The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2002; 25: 5–20.
35. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Pediatric diabetes. 2009;10 Suppl 12:1-16.
36. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of pediatrics. 17 th edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. 1947-72.
37. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Insulindependent Diabetes in Childhood and Adolescence. 2000. <http://www.ispad.org/>
38. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. Diabetes Nutr Metab 2002;15:246-51.
39. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes-the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia 1999; 42: 1395–403.
40. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonase (PON1, PON2, PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. J Lipid Res. 2005; 46(6): 1239–1247
41. Patton SR, Dolan LM, Powers SW. Dietary adherence and associated glycemic control in families of young children with type 1 diabetes. Journal of the American Dietetic Association. 2007;107:46-52.

42. Özalp İ, Tuncer M, Çocuklarda diyabetes mellitus. Katkı Pediatri Dergisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayını 1997; 18: 1–48
43. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(Suppl 12):71-81.
44. Carl, A., Burtis, P.D., Edward, R., Ashwood, M.D., (2003). *Tietz textbook of clinical chemistry*. Third Edition.
45. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of DM. *Diab. Care* 2004; 27, Supp 1, S5-S10.
46. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 16. Edition Philadelphia 2000 : (25) – 6; 1767 – 1792
47. Maniatis AK, Goehrig SH, Gao D, Rewers A, Walravens P, Klingensmith GJ. Increased incidence and severity of diabetic ketoacidosis among uninsured children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 79–83.
48. Goldstein D.E., Little R.R., Lorenz R. A., Malone J. I., Nathan D., Peterson C.M., Sacks D.B.: Tests of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 27 (7):1761–1773, 2004.
49. Hatun S., Çizmecioglu F., Çalıkoglu AS. Çocukluk çağında diyabetik ketoasidoz ve tedavisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 50–59 (Derleme)
50. Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. *Pediatr Crit Care Med* 2004, 5: 427–433.
51. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al; European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 113: e133–140.
52. Simsek E, Karabay M, Kocabay K. Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocukluklarda insüline bağımlı diyabetes mellitus'un epidemiyolojik özellikleri

- The epidemiological features of insulin dependent diabetes mellitus in children living in West Black Sea Region *Türk Pediatri Arsivi* 2003; 38: 216–222.
53. Neyzi O., Ertugrul T. *Pediatri Nobel Tıp Kitabevi* 1993. Cilt (2), Bölüm: 19(7); 623–650.
 54. Alemzadeh R, Omar A, Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2011.1981
 55. Donaldson MS. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *J Nutr* 2004; 3: 1-21.
 56. Recommended Dietary Allowances. US National Academy of Science. NationalAcademy Press, Washington, 1989.
 57. Combs GF, Combs SB. The nutritional biochemistry of selenium. *Ann Rev Nutr* 1984; 4: 257-280.
 58. Stapleton SR. Selenium: an insulin-mimetic. *Cell Mol Life Sci* 2000;57: 1874–1879.
 59. Mueller AS, Mueller K, Wolf NM, Pallauf J. Selenium and diabetes: an enigma? *Free Radic Res* 2009; 43: 1029–1059.
 60. Rayman MP, Stranges S. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: can we make sense of it? *Free Radic Biol Med* 2013; 65:1557–1564.
 61. Bleys, J., ve arkl., Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care*, 2007. 30(4): p. 829-34.
 62. Laclaustra, M., ve arkl., Serum selenium concentrations and hypertension in the US Population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009. 2(4): p. 369-76.
 63. Spencer H, Osis D, Kramer L, Norris C. Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. In Prasad AS (ed): *Trace Elements in Human Health and Disease*. New York Academic Press, 1996; 1: 345-359.
 64. Saner G, Neyzi O, Ertuğrul T. *Mineraller. Pediatri I, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul*, 1999; 330-340
 65. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *J Nutr* 1997; 104: 345 -378.
 66. Jordan D, Suck C, Veisseire M, Chazot G. Zinc may play a role in the regulation of thyrotropin function. *Hormone Res* 1996; 24: 263 -268.

67. Kaneto, H., ve arkl., Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators Inflamm*, 2010. 2010: p. 453892.
68. Wijesekara, N., ve arkl., Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*, 2009. 11 Suppl 4: p. 202-14.
69. Afridi, H.I., ve arkl., Status of essential trace metals in biological samples of diabetic mother and their neonates. *Arch Gynecol Obstet*, 2009. 280(3): p. 415-23.
70. Viktorinova, A., ve arkl., Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*, 2009. 58(10): p. 1477-1482.
71. Serdar, M.A., ve arkl., Trace and toxic element patterns in non smoker patients with non insulin-dependent diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and fasting glucose. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2009. 29(1): p. 35- 40.
72. Zargar, A.H., ve arkl., Copper, zinc, and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Postgrad Med J*, 1998. 74(877): p. 665-8.
73. Chausmer, A.B., Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr*, 1998. 17(2): p. 109-15.
74. Jansen, J., ve arkl., Zinc and diabetes--clinical links and molecular mechanisms. *J Nutr Biochem*, 2009. 20(6): p. 399-417.
75. Bottomley SO. Sideroblastic anemias, Copper deficiency, İn: Wintrobe's clinical hematology 19th ed. Tea & Febigem. London, 1983; 852-872.
76. Üsdal M, Paşaoğlu H, Muhtaroglu S. Biyokimya, Su ve elementler. Erciyes Üniversitesi yayımları, Kayseri, 1991.
77. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Copper deficiency and related nutritional anemias, İn: Hematology of infancy and child hood 4th ed. Saunders Philadelphia, 1993; 441-442.
78. Dallman PR. Nutritional anemias. *Pediatrics*, 8th ed. Appleton & Lange Connecticut. 1987; 1017-1021.
79. Zheng, Y., ve arkl., The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators. *Hemoglobin*, 2008. 32(1-2): p. 135-45.

80. Sitasawad, S., ve arkl., Beneficial effect of supplementation with copper sulfate on STZ-diabetic mice (IDDM). *Diabetes Res Clin Pract*, 2001. 52(2): p. 77-84.
81. Cooper, G.J., ve arkl., Regeneration of the heart in diabetes by selective copper chelation. *Diabetes*, 2004. 53(9): p. 2501-8.
82. Yerlikaya H, Aysun T. Obezite ve eser elementler. *Endokrinolojide Diyalog*. 2012;9(2):64-70.
83. Kara İ. Sodyum Valproat Tedavisinin Tiroid Hormonları ve Eser Elementler Üzerine Etkisi; 2010.
84. Doneray H, Kara IS, Karakoc A, Tan H, Orbak Z. Serum thyroid hormone profile and trace elements in children receiving valproic acid therapy: a longitudinal and controlled study. *J Trace Elem Med Biol*. 2012;26(4):243-7.
85. Santamaria AB, Sulsky SI. Risk assessment of an essential element: manganese. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73(2):128-55.
86. Zheng W, Fu SX, Dydak U, Cowan DM. Biomarkers of manganese intoxication. *Neurotoxicology*. 2011;32(1):1-8.
87. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T. *Pediatric Gelişmeler*. Ankara, Sinem Ofset, 1999: 745-765.
88. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric*, Cilt 1, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 203.
89. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hcpidin-central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2006; 78: 1-10.
90. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 142-150.
91. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*. 2002 Aug; 51(8):2348-54
92. Telib, M. and Pfeiffer, E. F. "Enhancement of reactive insulin secretion in vitro by cobaltchloride (CoCl₂)" *Horm. Metab. Res.*, 1, 44 (1969).
93. Eaton, R. P. "Cobalt chloride-induced hyperlipemia in the rat: effects on intermediary metabolism" ,*Am. J. Physiol.*, 222 (6),1550-1557 (1972).
94. Saker, F., Ybarra, J., Leahy, P., Hanson, R. W., Kalhan, S. C. and Ismail-Beigi, F. "Glycemia-lowering effect of cobalt chloride in the diabetic rat: role of decreased gluconeogenesis" *Mm. J. Physiol.* 274, E984-E991 (1998).

95. Mertz W, Anderson RA, Wolf WR, Roginsky EE.. Progress of chromium nutrition reseach. Trace element metabolism in man and animal, 1978; 3: 272-27,
96. Goldhaber, S.B., Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. Regul Toxicol Pharmacol, 2003. 38(2): p. 232-42.
97. Wallach, S., Clinical and biochemical aspects of chromium deficiency. J Am Coll Nutr, 1985. 4(1): p. 107-20.
98. Kazi, T.G., ve arkl., Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. Biol Trace Elem Res, 2008. **122**(1): p. 1-18.
99. Kraszeski, J.L., ve arkl., Effect of insulin on radiochromium distribution in diabetic rats. Endocrinology, 1979. 104(4): p. 881-5.
100. Morris, B.W., ve arkl., Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. J Trace Elem Med Biol, 1999. 13(1-2): p. 57-61.
101. Rabinowitz, M.B., ve arkl., Effects of chromium and yeast supplements on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic men. Diabetes Care, 1983. 6(4): p. 319-27.
102. Yamamoto, A., ve arkl., Isolation of a biologically active low-molecularmass chromium compound from rabbit liver. Eur J Biochem, 1987. 165(3): p. 627-31.
103. Vincent, J.B., Chromium: celebrating 50 years as an essential element? Dalton Trans, 2010. **39**(16): p. 3787-94
104. Horvath, E.M.,ve arkl., Antidiabetogenic effects of chromium mitigate hyper insulinemia-induced cellular insulin resistance via correction of plasma membrane cholesterol imbalance. Mol Endocrinol, 2008. 22(4): p. 937-50.
105. Zhao, P., ve arkl., A newly synthetic chromium complex-chromium (Dphenylalanine)₃ activates AMP-activated protein kinase and stimulates glucose transport. Biochem Pharmacol, 2009. 77(6): p. 1002-10
106. Deutsch V, Lerner-Geva L, Reches A, Boyko V, Limor R, Grisaru D.Sustained leukocyte count during rising cortisol level.Acta Haematol. 2007;118(2):73-76.
107. Chiarello P, Magnolia M, Rubino M, Liguori SA, Miniero R.Thrombocytosis in children.Minerva Pediatr. 2011;63(6):507-513

108. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8(3):160-171.
109. Neve J. Clinical implications of trace elements in endocrinology. *Biol Trace Elem Res.* 1992; 32:173-185.
110. Brandão-Neto J, Stefan V, Mendonça BB, Bloise W, Castro AV. The essential role of zinc in growth. *Nutr Res* 1995; 15(3): 335-338.
111. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr*, 2000; 130(5 Suppl): 1500S- 1508S.
112. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes - clinical links and molecular mechanisms. *J Nutr Biochem* 2009; 20 (6): 399–417.
113. Pedrosa LFC, Ferreira SRG, Cesarini PR, Cozzolino SM. Influence of glycemic control on zinc urinary excretion in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1999; 22 (2): 362-363
114. Fordyce FM. Selenium deficiency and toxicity in the environment, in *Essentials of medical geology*. Springer 2013; 375-416.