



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA
SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE
ENFEKSİYON SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail ÇETİNER

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA
SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE
ENFEKSİYON SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail ÇETİNER

Tez Danışmanı: Prof.Dr. İffet BİRCAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitiminde, eğitimime katkıda bulunan bütün Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tezime verdiği desteği ve emeği için tez danışmanım Prof.Dr. İffet BİRCAN'a, tezimin hazırlanmasında yardımları için Çocuk Endokrinololoji poliklinik hemşiresi Sevim UYSAL'a, tezimin istatistiksel analizinde yardımları için Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'na, bu günlere ulaşmamda büyük emeği olan anneme, babama ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Ebru BARSAL ÇETİNER'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa :

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çocukluk Çağında Tip I Diabetes Mellitus	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyopatogenez	5
2.1.4. Genetik faktörler	5
2.1.5. Otoimmünite	6
2.1.6. Antijen sunumundaki değişiklikler	7
2.1.7. İmmün sistemin regülasyonundaki bozukluklar	7
2.1.8. Otoimmün etki mekanizmaları	8
2.1.9. Çevresel faktörler	9
2.1.10. Patofizyoloji	9
2.2. Klinik Prezantasyon	10
2.3. Tip 1 DM'un Klinik Gelişim Evreleri	11
2.3.1. Prediyabet dönemi	11
2.3.2. Başlangıç dönemi	11
2.3.3. Kısmi remisyon dönemi	11
2.3.4. Kalıcı total insülin bağımlılığı evresi	12
2.4. Tanı	12
2.5. Tip 1 Diyabette Tedavi	13
2.5.1. İnsülin tedavisi	14
2.5.2. İnsülin rejimleri	15
2.5.3. Bazal-bolus insülin rejimleri (Çoklu doz insülin tedavisi)	16
2.5.4. Diyet tedavisi	16
2.5.5. Egzersiz	17
2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları	17
2.6.1. Tip 1 Diabetes Mellitus'un akut komplikasyonları	17
2.6.2. Tip I diabetes mellitus hastalarında subakut komplikasyonlar	22
2.6.3. Tip 1 diabetes mellitus'un kronik komplikasyonları	23
2.7. Tip 1 Diyabette Uzun Süreli İzlem	28
2.7.1. Tip 1 Diyabet ve enfeksiyon	30

3. OLGULAR VE YÖNTEM	33
3.1. Biyokimyasal Analiz Metodları	34
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	55
7. ÖZET	57
8. ABSTRACT	59
9. KAYNAKLAR	61
10. EKLER	73
Ek 1. Diyabet Hasta İzlem Anket Formu	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	American Diabetes Association
AIRE	Otoimmun regulator gen
APEDEC	Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy
APS-1	Otoimmun poliglanduler sendrom tip 1
BH	Büyüme hormonu
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial (Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Araştırması)
DKA	Diyabetik ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
ECLIA	Elektrokemilüminesans immunoassay
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
GLUT	Glukoz transporter (taşıyıcı) protein
GR	Glutathion redüktaz
GSHPx	Glutathione peroksidaz
HbA1c	Glikozile hemoglobin
IA-2	Islet antijen antikor
IAA	Insulin Antibodies
ICA	Islet Cell Antibodies (adacık antikor)
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MI	Miyokart infarktüsü
NK	Natural killer (doğal öldürücü hücreler)

NPH	Neutral Protamine Hagedorn
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OPS	Otoimmün Poliglandüler Sendrom
PMNL	Polimorf nüveli lökosit
RIA	Radioimmunoassay
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflandırılması	3
2.2. Otoimmün olayın başlamasında rol oynayan mekanizmalar	7
2.3. Yabancı antijen ile pankreatik antijenlerin benzerliğine örnekler	7
2.4. Diyabet Mellitus tanı kriterleri	13
2.5. İnsülin tipleri ve etki profilleri	14
2.6. DKA genel özellikleri	18
2.7. DKA kan gazı tablosu	20
4.1. Çalışmadaki olguların cinsiyete göre dağılımları	36
4.2. Çalışmadaki olguların genel özellikleri	36
4.3. Olguların yaş dağılımı	36
4.4. Olguların tanı yaşına göre dağılımı	37
4.5. Olguların anne meslekleri	37
4.6. Olguların baba meslekleri	37
4.7. Olguların anne eğitim düzeyi	38
4.8. Olguların baba eğitim düzeyi	38
4.9. Olgularda insülin uygulaması	38
4.10. Ailede diyabet öyküsü	39
4.11. Olguların cinsiyete göre HbA1c verileri	39
4.12. Olguların yaşa göre HbA1c değerleri	39
4.13. Olguların diyet yapmalarına göre HbA1c değerleri	39
4.14. Olguların egzersiz uygulamalarına göre HbA1c değerleri	40
4.15. Olguların aile öyküsü ve HbA1c değerleri	40
4.16. Olgular ile birlikte yaşayan birey sayısı	40
4.17. Yaşadığı birey sayısı ve HbA1c değerleri	41
4.18. Olguların yaşadığı yer	41
4.19. Yaşadığı yer ve HbA1c değerleri	41

4.20.	Aylık gelir ve HbA1c değerleri	42
4.21.	Aylık gelire göre dağılım	42
4.22.	Poliklinik kontrolü ve HbA1c değerleri	43
4.23.	Olguların VKİ değerlendirilmesi	43
4.24.	Cinsiyete göre tanı anında DKA varlığı	43
4.25.	Yaşa göre tanı DKA varlığı	44
4.26.	Cinsiyet göre tanı anında enfeksiyon varlığı	44
4.27.	Olguların tanı mevsimleri	44
4.28.	Olguların otoantikör verileri	45
4.29.	Olguların son bir yılda diyabetik ketoasidoz atak sayısı	45
4.30.	Olguların son bir yılda enfeksiyon sayısı	45
4.31.	Olguların son bir yılda enfeksiyon verileri	46
4.32.	HbA1c ve diyabet yaşı ile komplikasyonların ilişkisi	47
4.33.	Hedef boy ve final boy değerlendirmesi	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Tip I diyabetin (0-14 yaş) dünyanın değişik ülkelerindeki yıllık insidansı	4

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur. Çocukluk ve adölesan döneminin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan Tip1 DM insülinin eksikliği sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklarla karakterizedir (1,2).

Glikozile hemoglobin (HbA1c), diyabetin başlangıç tanısı ve daha sonraki takibinde metabolik kontrolün iyi bir göstergesidir. HbA1c, ISPAD'a göre $<7,5$ optimal, $7,5-9$ arasında suboptimal ve >9 kötü metabolik kontrol olarak sınıflandırılmıştır. İyi bir metabolik kontrol ile diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının önlenilebileceği veya geciktirilebileceği bilinmektedir (1).

Tip 1 DM'de iyi metabolik kontrolün sağlanması için multidisipliner bir ekip çalışması gerekmektedir. Bu ekipte, pediatrik endokrinolog, diyabet hemşiresi, diyetisyen ve psikolog bulunmalıdır. Sosyoekonomik durumun kötü olması, diyabet süresinin(yaşı) uzaması, DKA atak sıklığı, düzensiz poliklinik kontrolü, ailedeki birey sayısının fazla olması, psikolojik durum bozukluğu ile HbA1c arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (9,11).

Tip 1 DM etyopatogenezinde enfeksiyonların rolü olduğu bildirilmiştir. Özellikle Tip 1 ve Tip 2 DM'lu erişkin hastalarda enfeksiyon sıklığı bildirilmektedir (130-141).

Bu çalışmada, Tip 1 DM'de kötü metabolik kontrol için risk faktörleri, olgularda enfeksiyon sıklığı, Tip 1 DM'un final boyuna ve vücut kitle indeksine (VKİ) etkisinin saptanması planlanarak tedavi ve izlemlerinin tekrar gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağında Tip I Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisinde yetersizlik sonucunda oluşan, biyokimyasal olarak hiperglisemi ile karakterize kronik seyirli endokrin ve metabolik hastalıktır. Çocukluk ve adolesan dönemin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan diabetes mellitus, tek bir hastalık olmayıp etyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılık gösteren hastalıklar grubudur. Çocuklarda ve gençlerde görülen diyabetin büyük bir kısmını Tip 1 diabetes mellitus (Tip I DM) oluşturmaktadır. Diyabette, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar, hedef doku üzerinde insülin etkisinin yetersizliğine bağlı gelişir. İnsülin yetersizliği ile ortaya çıkan kronik hiperglisemi sonucu Hastalığın seyrinde retinopati, nöropati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve miyokart infarktüsü (MI), inme, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlar sıklıkla gelişmektedir (1-4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Tip I diyabet insidansı, yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimlerle değişkenlik gösterir. Tip I diyabet, tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte esas olarak çocukluk çağı (1-18 yaş) hastalığıdır ve yaşamın ilk 6 ayında nadirdir. Tip I diyabet, beyaz ırkta, özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık olarak görülmektedir. Ülkeler ve bölgeler arasında, hastalığın insidansı açısından 20-60 kata varan farklılık bulunmaktadır. En yüksek insidans, Finlandiya'da 34,9/100.000 olarak bildirilmiştir. Kanada'da 20/100.000, Amerika Birleşik Devletlerinde 10-16 /100.000'dir. Buna karşılık siyah ırkta (1,3-5,7/100.000) ve Asya ırklarında (İsrail'de 5,9/100.000, Rusya'da 4,5/100.000, Japonya'da 1,3-2,1/100.000) daha seyrek. En düşük insidans Pakistan, Kore ve Meksika'dan (0,6-1/100.000) bildirilmiştir (1,2). Türkiye'de 1996'da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaşlar arası diyabet insidansı 2.52/100000 olarak bulunmuştur (5). Cinsiyet ve sosyoekonomik durum açısından fark yoktur. Beyazlarda, zencilere, Asyalılara ve Kızılderililere oranla çok daha sık rastlanır. Bu da genetik eğilimin önemli olduğunu göstermektedir. Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte 5- 7 yaş arasında ve pubertede olmak üzere iki pik gözlenir. Dünyada geçmiş dekadlara kıyasla tip 1 diyabet insidansı progresif olarak artış göstermektedir (2,7).

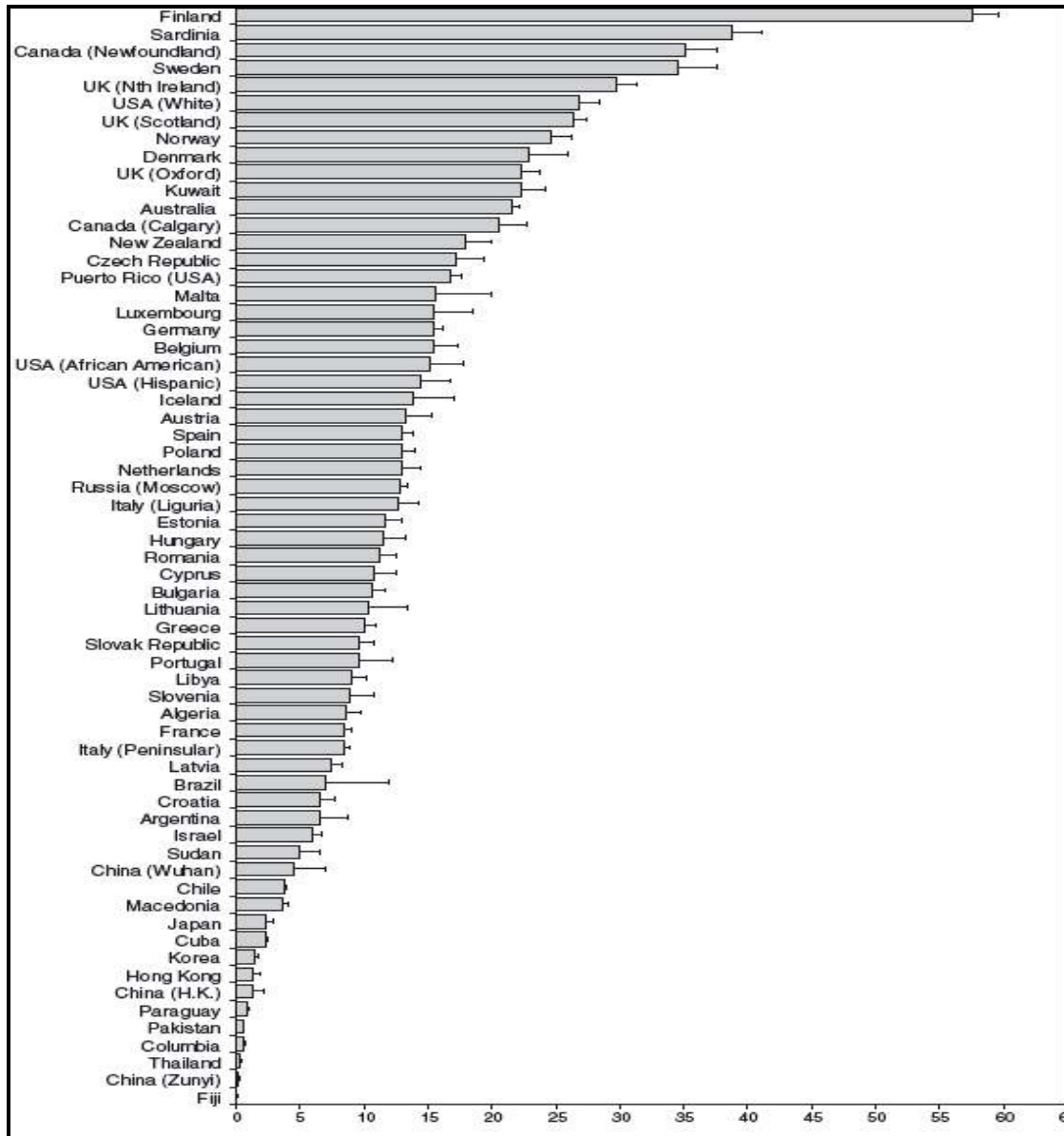
Tablo 2.1. Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflandırılması (1).

I) Tip I diyabet (tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı) -immun mekanizma aracılıklı -idyopatik II) Tip II diyabet (daha ağır insülin sekresyon defekti ile birlikte olan relatif insülin rezistansı veya daha ağır insülin rezistansı ile birlikte olan relatif insülin sekresyon defekti) III) Diğer spesifik tipler A- Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri - Kromozom 12, HNF*-1α (MODY**3) - Kromozom 7, glukokinaz (MODY2) - Kromozom 20, HNF-4α (MODY1) - Kromozom 13, insülin promoter faktör-1 (IPF-1; MODY 4) - Kromozom 17, HNF-1 β (MODY-5) - Kromozom 2, NeuroD1 (MODY-6) - Mitokondrial DNA mutasyonu - Kromozom 7, KCNJ11 (Kir6.2) - Diğerleri B- İnsülin fonksiyonundaki genetik defektler - Tip A insülin rezistansı - Leprechaunism - Rabson Mendenhall sendromu - Lipoatrofik diyabet - Diğerleri C- Ekzokrin pankreas hastalıkları - Pankreatit - Travma, pankreatektomi - Neoplazi - Kistik fibrozis - Hemokromatozis - Fibrokalküloz pankreatopati - Diğerleri D- Endokrinopatiler - Akromegali - Cushing hastalığı - Glukagonoma - Feokromositoma - Hipertiroidizm - Somatostatinoma - Aldosteronoma - Diğerleri	E- İlaç veya toksik ajanlar - Vacor - Pentamidin - Nikotin asit - Glukokortikoidler - Tiroid hormonları - Diazoksit - Beta adrenerejik agonistler - Tiazinler - Dilantin - Alfa-interferon - Diğerleri F- Enfeksiyonlar - Konjenital rubella - Sitomegalovirus - Koksaki B4 - Diğerleri G- İmmün mekanizma ile oluşan diyabetin nadir formları - ‘Stiff- man’ sendromu - Anti-insulin reseptör antikorları - Otoimmün poliglandüler sendrom eksiklikleri I ve II - Diğerleri H- Diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar - Down sendromu - Klinefelter sendromu - Turner sendromu - Wolfram sendromu - Friedreich ataksisi - Laurence-Moon-Biedl sendromu - Huntington koresi - Myotonik distrofi - Porfria - Prader Willi sendromu - Diğerleri IV) Gestasyonel diabetes mellitus
--	--

* Hepatik nükleer transkripsiyon faktörü,

** Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet.

Göçmen popülasyonlar, tip 1 DM gelişiminde çevresel faktörlerin ne kadar önemli olduğunu gösteren iyi bir örnektir. Hawaii’de yaşayan Japon ırkında tip 1 DM görülme sıklığı Japonya’da yaşayanlara göre 5 kat daha yüksek saptanmıştır. Etnik kökenleri Fransa ve İtalya olan Montreal halkında Tip 1 DM görülme sıklığının 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kanada’da yaşayan İsrail kökenli çocuklarda tip1 DM insidansının İsrail’de yaşayan çocuklara göre 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tip 1 DM insidansının 20. yüzyılda, genetik şifte bağlı olarak Kuzey Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde artma eğiliminde olduğu saptanırken, birçok Doğu Avrupa ülkelerinde artmış olan insidansta yavaşlama gözlemlenmiştir. (6)



Şekil 2.1. Tip I diyabetin(0-14 yaş) dünyanın değişik ülkelerindeki yıllık insidansı (1) (insidans, yıllık her 100.000 çocuk popülasyonundaki hasta sayısı).

2.1.3. Etyopatogenez

Tip 1 diyabete beta hücrelerinin otoimmün hasarı yol açmaktadır. Tanı konulduktan hemen sonra pankreasın histopatolojik incelemesi yapıldığında adacıkların lenfosit ve makrofajlarla infiltre olduğu bir insülinitis tablosu görülmüştür. Aynı zamanda immün sistemin adacık hücre antijenlerine karşı aktivasyonu gösterilmiştir. Hastaların %90'ında otoantikorlar bulunmuştur. Beta hücre hasarının otoantikorlardan çok hücre aracılı immünite yolu ile oluştuğuna inanılmaktadır. Yeni tanı konulmuş diyabet olguları siklosporin ve azathioprin gibi immünsüpresif ajanlarla tedavi edildiğinde olguların %50'sinde geçici remisyonlar görülmektedir. Bazı hastalarda diğer otoimmün hastalıklar da eşlik ettiğinden immün sistemdeki bozulmanın diyabet oluşumunda rol oynadığı kabul edilmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında da bu fikri destekleyen bulgular elde edilmiştir (8,9).

Otoimmün Poliglandüler Sendromlar (OPS), endokrin ve nonendokrin organların otoimmün kökenli bozuklukları ile karakterizedir. Tip 1 DM bu sendromun komponentlerinden biridir. Otoimmun poliglanduler sendrom tip 1 (APS-1) veya autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APEDEC) (OMIM 240300) otoimmun regulator gen (AIRE) mutasyonlarının neden bir otoimmun hastalıktır. OPS Tip I formu; hipoparatiroidi, Addison, Mukokütanöz Candidiasis, OPS Tip II formu; Addison, insüline bağımlı diabetes mellitus ve/veya otoimmün tiroid hastalığı, OPS Tip III formu; Addison hastalığı olmadan insüline bağımlı diabetes mellitus ve otoimmün tiroid hastalığı ile karakterizedir (10,11).

2.1.4. Genetik faktörler

Beyaz ırkta diyabet gelişme riski %0,4 gibi düşük oranlarda olsa da, aile hikayesi olması durumunda risk artmaktadır. Kişideki risk hangi akrabasında hastalık olduğuna göre değişiklik göstermektedir. Beyaz ırkta DM prevalansı %0,2–0,4 iken, kardeşi DM olan bir kişide bu risk %5, annesi hasta ise %3, babası hasta ise %6, eş yumurta ikizi DM ise %30-50'ye yükselmektedir (12). Tek yumurta ikizlerinden biri hastalığa ne kadar erken yakalanmışsa, diğerinin de hasta olma riski o kadar artar ve bu risk ilk 5–10 yıl içinde yüksektir. Yıllar ilerledikçe hastalığa yakalanma riski giderek azalmakla birlikte, 39 yıl sonra DM gelişen ikizler de rapor edilmiştir. Tip 1 diyabet kalıtımında genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu saptansa da, herhangi bir mendelian kalıtım

gösterilememiş ve geçişin multifaktöriyel olduğu öne sürülmüştür (13). Etiyopatogenezinde birden fazla gen tanımlanmıştır. Hastalığa yatkınlık ve direnç, 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerindeki “major histokompatibilite kompleksinin” (MHC) polimorfik, HLA olarak bilinen kısmı ile ilişkilidir. Diabet gelişmesinde HLA klas-2 lokusu üzerinde bulunan DR ve DQ allellerinin, diabette rolü önemlidir. HLA-DR antijenlerinden HLA-DR3 veya HLA-DR4’ün tek başına bulunması, tip I Diabet gelişme riskini 2-3 kat, bu antijenlerin ikisinin aynı kişide bulunması, riski 7-10 kat artırmaktadır. Bunun yanında; normal kişilerin %30-35’inde DR3 veya DR4 varlığı saptanmakta, ancak bu antijenik yapıya sahip olanların %20-30’unda diabet gelişmektedir. HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenlerinin birlikte pozitif olduğu kişilerde, hastalık daha ağır klinik seyir göstermektedir (2,14,15). HLA-DQ β zincirinin 57. pozisyonunda aspartik asitin homozigot yokluğu (non Asp/non Asp), Tip I Diabet gelişimi için, rölatif riski yaklaşık 100 kat artırır. Heterozigot yokluğu ise (non Asp/Asp), homozigotlara göre daha az olmakla birlikte diabet gelişme riski artırmaktadır. Diabetes Mellitus gelişimi açısından en riskli lokuslar: DQA1*0301/DQB1*0302, DR4, DQA1*0501/DQB1*0201 ve DR3 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, araştırmalar Tip 1 DM için hayat boyu riskin, monozigot ikizlerde %70 dizigot ikizlerde ise %10-15 olduğu göstermiştir (16).

2.1.5. Otoimmünite

Antikorlarla oluşan β hücre hasarında, üç farklı etki mekanizması mevcuttur. Birinci mekanizmada; antikorlar, β hücre yüzeyindeki antijenlerle birleşip, antikora bağlı sitotoksosite meydana getirir. İkinci mekanizmada ise; doğal öldürücü hücreler [natural killer (NK)], antikorun Fc reseptörüne tutunarak β hücre hasarını başlatmaktadır. Son mekanizmada ise; komplemanın klasik yoldan aktivasyonu, β hücre yıkımı oluşturmaktadır ya da kompleman, dolaşımdaki solubl antikorlarla immün kompleksler oluşturarak otoimmün olayı başlatmaktadır. Oluşan hücre hasarına bağlı, adacık hücreleri insülin salgılayamaz, mutlak insülin eksikliği gelişir, C-peptid oranları çok düşer. Sağlam β hücre oranının %20’ye düşmesi ile klinik dönem başlar. Ekzojen insülin gereksinimi ortaya çıkar.

Tablo 2.2. Otoimmün olayın başlamasında rol oynayan mekanizmalar.

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

Otoimmün olaylarda diğer bir mekanizma; kişinin kendi antijenleri ile aynı antijenik bölümleri taşıyan yabancı bir antijenin, moleküler benzerlik nedeniyle olayı başlatmasıdır,

Tablo 2.3. Yabancı antijen ile pankreatik antijenlerin benzerliğine örnekler.

Pankreatik antijen	Yabancı antijen
GAD	Koksaki virus PC-2 proteini
ICA 69	Sığır serum albuminin ABBOS proteini,
38 K	CMV
53 kd ağırlığındaki adacık hücre proteini	Rubella

2.1.6. Antijen sunumundaki değişiklikler

İmmün sisteme antijenin normalden farklı şekilde sunulması, otoimmün olayı başlatabilmektedir. T hücrelerinin antijeni tanınması için, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bağlanabileceği MHC moleküllerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle MHC ekspresyonundaki anormallikler, MHC antijeninin bağlanması, sitokin oluşumu ve antijen sunan hücrelerdeki anormallikler otoimmün olayı başlatabilir.

2.1.7. İmmün sistemin regülasyonundaki bozukluklar

Tip I diyabetli bireylerde yapılan çalışmalar, T hücre sayısı veya regülasyonundaki değişiklikler ile hastalığın ilişkisine dikkat çekmişlerdir. Buna ek olarak, hastalığın aşikar hale gelmediği yüksek riskli bireylerde, CD4, CD8, T hücre oranının azaldığı

gösterilmiştir. Bu bulguların, sekonder değişiklikler olabileceği düşünülmele beraber; süpresyonun ortadan kalkmasının olayı başlatabileceği de tartışılmaktadır (17-21).

2.1.8. Otoimmün etki mekanizmaları

Otoimmün olayın başlamasını takiben hümmoral ve hüccresel immün sistemin komponentleri harekete geçer. Diyabetli hastalar ve diyabet gelişme riski taşıyan yakınlarında saptanan, pankreas dokusuna karşı otoantikoklar, adacık antijenlerine bağlanarak doku yıkımını başlatabilir. Adacık hücre antikokları (Islet Cell Antibodies; ICA), normal kişilerin %0.2-4'ünde pozitif iken, diyabetli hastaların diyabetli olmayan yakınlarında %3-5, yeni tanı alan diyabetlilerde %80-90'ında pozitif bulunmuştur. Tanıdan hemen sonra ICA, serumda azalmaya başlar. Bu durum beta hüccresinin kaybına bağlıdır. Yaş küçüldükçe ve antikok titresi arttıkça risk artmaktadır. Bu antikoklar, özelliklerinden dolayı preklinik tanıda kullanılabilirler (21-24). Hastalığın seyri ile ilişkili olan bir diğerk antikok grubu da; insülin otoantikoku (Insulin Antibodies; IAA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoku ve protein tirozin fosfataz benzeri antikok (IA-2) olup, β hüccresindeki otoimmün yıkımın göstergesidir (25). IAA, insülin tedavisi sırasında insüline karşı antikok gelişimini tayin etmek ve preklinik dönemde, tip I diyabet tanısını koymak için kullanılır. Yeni tanı alan hastalarda %30-40 oranında pozitifdir. Diyabet için duyarlılık ve spesifite açısından en önemli gösterge; ICA ve IAA'nın ikisinin birden pozitif olmasıdır. Her iki antikokun bir arada pozitif olması hızlı klinik geçişi göstermektedir (26).

GAD; beyinde inhibitör transmitter olan ve pankreas adacıklarında parakrin sinyal ileticisi olan gamma aminobütirik asidi sentez eden nöronal bir enzimdir. Pankreas adacıkları, embriyogenez sırasında nöronal krest'ten kaynaklanır. Bu antikoklar, ilk defa 1982 yılında Baekkeskov ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Klinikte GAD, özellikle tip I diyabetin takibinde, hastanın aile bireylerinde preklinik dönemin belirlenebilmesi için yapılan araştırmalarda, tip I diyabete uygulanan immünoterapinin izlenmesinde ve etkinliğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (24,26-28).

IA-2, protein tirozin fosfataz benzeri moleküllere karşı özellikle nöroendokrin kökenli (pankreas adacık, beyin) hüccrelerde yapılır. IA-2 antikoku, yeni tanı almış tip I diyabetli hastaların yaklaşık %60-80'inde ve normal bireylerin %2'sinde pozitif bulunur. IA-2 pozitifliği, hastalıktan yıllar sonra da saptanabilir (22).

Bu önemli antikorların dışında, diyabetli hastaların serumlarında başka antikorlar da saptanmıştır. Bunlar karboksipeptidaz, adacık hücresi, insülin sekretuar granül, β hücresi glukoz transporter (taşıyıcı) protein (GLUT) ve adacık hücrelerindeki sulfatidlere karşı tesbit edilen antikorlardır (18,29,30).

2.1.9. Çevresel faktörler

Genetik faktörler çevresel faktörler ile sinerjistik etki gösterir. Epidemiyolojik gözlemler virüslerin etkili olabileceğini göstermektedir. Konjenital rubellalı bebeklerin %20'sinde diyabetes mellitus gelişmektedir. Az miktarda olguda tanıdan hemen sonra yapılan beta hücre kültürlerinde Cocksackie virüsü üretilmiştir. Yanısıra kabakulak virüsü ve sitomegalovirus da potansiyel patojenlerdir (8).

Çevresel toksinlere maruz kalınması da diyabet gelişimi riskini artırabilir. Nitrozürelere ve diğer ilaçların yanısıra diyetle alınan maddelerin riski üzerinde durulmaktadır. Epidemiyolojik bulgulardan elde edilen bilgilere göre ilk 3 ayda sulandırılmamış inek sütü alımı diyabet riskini arttırırken, anne sütü ile beslenme koruyucu özellik gösterir (8,31,32). Süt çocukluğu döneminde verilen D vitamini desteğinin Diabet riskini azaltacağı belirtilmiştir (33-35). Eser elementlerin eksikliği ise glukoz toleransında bozulmaya ve diyabet komplikasyonlarının gelişmesine yol açmaktadır (36). Aloksan, pentamidin, streptozotocin, fare zehiri (vacor), klorozotosin, siproheptadin, siklosporin gibi kimyasal ajanların DNA parçalanması ve oksidatif hasara yol açarak β hücrelerinde hasar oluşturup diyabet gelişimine neden olduğu bilinmektedir (37-40). Ayrıca emosyonel ve fiziksel stresler diyabet gelişimini tetikleyebilir.

2.1.10. Patofizyoloji

İnsülin anabolik bir hormondur. Periferde glikozun hücre içine alınması, kullanılması ve depolanmasını sağlamaktadır. Tip 1 diyabetin patogeneğinde insülin eksikliği bulunmaktadır. Patofizyolojinin daha net olarak anlaşılabilmesi için karşıt hormonların etkilerinin bilinmesi gereklidir (41). İnsülin, hücresel glukoz alımı, glikoliz, glikojen sentezi, protein sentezi ve lipogenezi artırır. Anabolik olayları hızlandırır. Epinefrin, kas ve yağ dokusunda glikozun hücre içine girişini inhibe eder, glikojenolizi, glukoneogenezi uyarır, lipolizi artırır. Glukagon, karaciğerde glikojenolizi, glukoneogenezi ve ketogenezi uyarır. Kortizol, glukoneogenezi uyarır, kas

dokusunda glukoz kullanımını azaltır. Büyüme hormonu, lipolizi uyarır ve kas dokusunda glukoz kullanımını azaltır. Kan insülin seviyesinde azalma ve karışık hormonların buna karşı artışı ile metabolik denge değişir. İnsülin eksikliğinde hücrel glukoz alımı ve glikojen sentezi bozulmaktadır. Protein ve lipit sentezi gibi anabolik olaylar azalırken, katabolik hormonların etkisi belirgin hale gelmektedir. Asıl bozukluk insülin eksikliği olsa da metabolizmaya hakim olan katabolik hormonların da etkisi ile hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi düzeyi 180 mg/dl olan renal eşik değerinin üzerine çıktığında, osmotik diürez ile poliüri, hipovolemi ve sonrasında elektrolit dengesizlikleri oluşmaktadır (17). Santral sinir sistemi hiperosmolarite sonucu oluşan hücrel dehidratasyon ve asidozdan etkilenmektedir. Bilinç değişiklikleri komaya kadar ilerleyebilmektedir (42).

Yağ metabolizmasında oluşan katabolik süreç sonucu, dolaşımda serbest yağ asitleri, kolesterol ve total lipit düzeyi artmaktadır. Artan yağ asitleri glukagon/insülin oranının yüksekliği ile karaciğerde keton cisimlerine dönüşmektedir. Keton cisimleri, özellikle betahidroksibütirik asit ve asetoasetik asitin periferde kullanılamamasına bağlı olarak daha da artmaktadır. Keton cisimlerinin renal klerensin üzerine çıkması ile, osmotik diürez artarak bozulmuş olan elektrolit dengesini daha da bozmaktadır. Bu ise metabolik asidozun artması ile sonuçlanmaktadır. Laktik asit miktarının artması asidoza katkıda bulunmaktadır. Metabolik asidozun ve insülin noksanlığının etkisi ile hücre dışına çıkan potasyum barsak motilitesini azaltır. Bu ise keton seviyesinin yüksekliği ile beraber kusmaya ve hipovolemiye destek olmaktadır (43).

2.2. Klinik Prezantasyon

Klasik Diabet öyküsü; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık ve ağırlık kaybıdır. Semptomların süresi değişken olmakla birlikte genelde bir aydan kısadır. Sık görülen erken bulgular yorgunluk, halsizlik, huzursuzluk, uykuya meyil, ekstremit krampları, karın ağrısı, kilo kaybı ve spontan hipoglisemilerdir. Başlangıçta klinik hafif olup ve aile tarafından fark edilemeyebilir. Daha önce tuvalet terbiyesi kazanmış çocuğun gece işemesi ilk bulgu olabilir. Mantar enfeksiyonlarına bağlı vulvo-vaginit ve piyogenik deri enfeksiyonları pubertal kız çocuklarında görülen ilk bulgu olabilir (44).

Hastaların %25 kadarı ise ketoasidoz tablosunda başvururlar. Bu hastalar, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, irritabilite, uyuklama, poliüri, polidipsi ve

noktürinin fazlalaşması yanında dehidratasyon, asidoz, uyku hali, şuur bulanıklığı ve koma ile başvurabilir. İleri dönemde nefeste aseton kokusu, kussmaul solunumu oluşur. Hiperosmolaritenin derecesine bağlı olarak beyin ödemi ve koma gelişebilir(45,46).

2.3. Tip 1 DM'un Klinik Gelişim Evreleri

2.3.1. Prediyabet dönemi

Diyabet kliniği oluşmadan önceki dönemdir, aylar ya da yıllar sürebilir. Bazı otoantikör pozitiflikleri veya insülin seviyesinin ölçüldüğü intravenöz glukoz yükleme testinde, bozulmuş glukoz toleransı saptanabilir. İntravenöz glukoz yükleme testinin ilk fazında insülin salınımı yeterli değilse, 5 yıl içerisinde risk %60'tır. İki veya daha fazla antikör pozitifliğinde test negatif olsa bile risk gelecek 5 yıl için %25-50'dir.

2.3.2. Başlangıç dönemi

Yüksek riskli kişilerin takibi ile henüz asemptomatik evrede %73 oranında tanı konulabileceği gösterilmiştir (45). Tip 1 diyabette klinik bulgular aciliyeti olmayan poliüri, polidipsi, kilo kaybından; şiddetli dehidratasyon, şok ve diyabetik ketoasidoza kadar değişken olabilmektedir. Çocuk ve adolesan yaş grubunda en sık karşılaşılan başvuru semptomları; poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur (2). Polifaji çocukluk döneminde ketozisin anoreksik etkisinden dolayı nadiren gözlenmektedir (47). Hiperglisemiye ikincil oluşan osmotik diürez, dehidratasyon ve lipoliz sonrası subkutan yağ dokuda azalma nedeniyle kilo kaybı ortaya çıkar (2). Poliürinin ilk bulgusu enürezis noktürna olabilmektedir. Bu ise tuvalet eğitimi almamış çocukluk döneminde yanlışlıkla idrar yolu enfeksiyonu ve aşırı sıvı alımı olarak değerlendirilebilir. Karın ağrısı ile başvuran olguların bazıları akut batın veya akut apandisit ön tanısı ile cerrahi girişimlere maruz kalabilmektedirler. Ketoasidoza bağlı hiperventilasyon, pnömoni veya astım ile karışabilmektedir (48).

2.3.3. Kısmi remisyon dönemi

Günlük insülin ihtiyacının kg başına 0,5 Ü/kg/günün altına inmesidir. Bu dönemde HbA1c değeri <%7'dir. Yeni tanıli diyabetli olguların %30-60'ı ilk 1-6 ay içinde insülin ihtiyacının azalması ile kısmi remisyon evresine girmektedir. İnsülin ihtiyacının azaldığı ve kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzeldiği bu dönem, balayı

dönemi olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemde, ailenin ve çocuğun kronik bir hastalık olan tip 1 DM'yi kabullenmesi açısından, insülin dozunun hipoglisemi oluşturmayacak minimum doza (0,1 U/kg/gün) indirilmesi önerilmektedir (49). Balayı evresi ortalama 1–2 yıl sürmekte olup, bu dönemi uzatmaya yönelik yapılan çalışmalarda başarı sağlanamamıştır ve halen bu kısmi remisyon evresini belirgin olarak uzatan herhangi bir tedavi stratejisine ilişkin kanıt bulunamamıştır (50). Balayı döneminin ilerleyen dönemlerde ortaya çıkması durumunda ileri inceleme yapılması gerekmektedir. Bu duruma sıklıkla hipotiroidi ve adrenal yetmezlik neden olmaktadır (30).

2.3.4. Kalıcı total insülin bağımlılığı evresi

Beta hücre rezervinin tamamıyla tükenmesi ile son evreye geçilir. Bu dönemde ekzojen insülin kullanılamaması durumunda diyabetik ketoasidoz ve koma kaçınılmazdır. Diyabet ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından sonra birkaç yıl içinde, endojen insülin yapımının progresif olarak azalması sonucu klinik ve biyokimyasal bulguların daha hakim olduğu total diyabet evresi başlamaktadır. Total diyabet evresi insülin tedavisinin zorunlu olarak uygulanması gerektiği ve uygulanmadığı takdirde diyabetik ketoasidozun ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (45).

2.4. Tanı

Çocuklarda diyabet spesifik semptomlar ile presente olur. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik, polifaji veya iştahsızlık, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri, koma gibi semptom ve bulgular tanı için kuvvetli bulgulardır. Tip 2 DM'de tanı için yaygın olarak kullanılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) tip 1 DM'de nadiren yapılır. Açlık kan şekeri bariz olarak artmamış, ancak normal kan şekeri değerinin üstünde bulunan asemptomatik çocuklarda yapılması gerekebilir. Bozulmuş glukoz toleransı karbonhidrat intoleransının göstergesidir. Bu hastalarda diyabet gelişim riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (47).

Son zamanlarda OGTT yerine glikolize hemoglobin (HbA1c) değerinin tanıda daha değerli olduğu bildirilmektedir (51). Tanı genellikle hızlı bir şekilde kan şekeri yüksekliği ile konur. Bu hastalarda eğer kan ketonu ya da idrar ketonu pozitif ise tedavi için geç kalınmamalıdır. Tedavide geç kalınması halinde hastada diyabetik ketoasidoz kliniği oluşabilir (1).

Tip 1 diyabet tanısı için üç kriter belirlenmiştir. Bu kriterlerden herhangi birinin olması tanı için yeterlidir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Diyabet Mellitus tanı kriterleri (1).

• Diyabet semptomlarına ek olarak rastgele bakılan glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl olması veya • Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (Açlık son 8 saat içerisinde hiçbir gıda alımının olmamasıdır.) veya • Oral glukoz tolerans testinde yüklemeden 2 saat sonra glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl olması. (Bu test WHO tarafından tanımlanan kriterlere göre yapılmalıdır. Suda erimiş 75 gram veya maksimum 75 gram olmak üzere vücut ağırlığına göre 1.75 g/kg kuru glukoz yüklemesi yapılmalıdır.)

Tip I Diabetli hastalarda, henüz hiperglisemi ile seyreden klinik dönem gelişmeden, beta hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesi olan otoantikörlerin saptanması [adacık antikor (Islet Cell Antibodies; ICA), islet antijen antikor (IA-2), İnsülin otoantikor (İnsülin Antibodies; IAA), Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD) Antikoru] ile preklinik dönemde tanı koyulabilmesi mümkündür (52-54). Ayırıcı tanıda, akut stres sonucu oluşan hiperglisemilerden, renal glukozürilerden, kusma, ishal ve yeterli besin alamamaktan kaynaklanan ketozis ve ketonüri dışlanmalıdır. Asidoz ve koma tablosunda diyabet her zaman düşünülmelidir.

2.5. Tip 1 Diyabette Tedavi

Tip 1 diyabette ana patoloji mutlak insülin eksikliğidir. Tedavideki temel esas metabolik kontrolün sağlanması yanında kısa dönemli ve uzun dönemli komplikasyonları en az seviyeye indirmek, normal büyüme ve gelişmenin sağlanması ve psikososyal gelişiminin bozulmaması amacıyla pediatrik endokrinolog ile diyabet hemşiresi, psikolog ve diyetisyenden oluşan bir ekip ile tedavi düzenlenmeli ve takip edilmelidir (55).

Temel olarak tip 1 diyabetin tedavisinde 4 önemli basamak mevcuttur (56).

- İnsülin tedavisi
- Eğitim
- Egzersiz
- Beslenme

2.5.1. İnsülin tedavisi

İnsülin tip 1 diyabette tedavinin temel ögesidir. Sağlıklı kişilerde insülin salınımı, sabit bazal bir salınımın üzerine epizotlar şeklinde gerçekleşir. Diyabet tedavisinde amaçlanan, bu fizyolojik mekanizmayı taklit etmektir (57). İnsülin molekül ağırlığı 5808 dalton olan, 51 aminoasit ve A-B zincirleri ile bunları birleştiren C peptid bölümünden oluşmuş küçük bir proteindir (58). İnsülinler, sağlandıkları kaynaklara göre sığır veya domuzdan elde edilen konvansiyonel insülinler (günümüzde artık tercih edilmemektedir), domuzdan elde edilen ve yüksek derecede saflaştırılmış monokomponent insülinler ve domuz insülininden semisentetik yolla veya E.coli'den biyosentetik yolla elde edilen insan insülinleridir (HM). İnsan insülinleri daha az allerjeniktir ve antikor yapımını uyarma olasılıkları daha azdır (8,29,59,60).

Besin enerji homeostazını düzenleyen anabolik bir hormondur (61). İnsülin vücutta; glikozun yağ, kas ve karaciğer hücrelerine girişini, hücrelerde glukoz yıkımının artmasını, glikozun glikojene çevrilerek depolanmasını, yağların yağ asitlerine çevrilmesini ve trigliserid şeklinde depolanmasını ve protein sentezini artırır. İnsülinler etki sürelerine göre çok kısa, kısa, orta ve uzun etkili insülinler olarak sınıflandırılabilir (8).

Tablo 2.5. İnsülin tipleri ve etki profilleri (61).

İnsülin tipi	Etkinin Başlama Süresi (saat)	Pik Zamanı (saat)	Etki Süresi (saat)
Çok kısa etkili analog insülinler Aspart, lispro	0.15- 0.35	1- 3	3-5
Kısa etkili insülinler Regüler	0.5-1	2-4	5-8
Orta etkili insülinler NPH, Lente	2-4 3-4	4-12 6-15	12-24 18-24
Uzun etkili analog insülinler İnsülin Detemir İnsülin Glargin	1-2 2-4	6-12 None	20-24 24-
Uzun etkili insülinler Ultralente	4-8	12-24	20-30

Günümüzde en sık kullanılan insülinler analog (Lispro, İnsülin aspart), soluble (kristalize insülin), orta (NPH(neutral protamine Hagedorn) insülin) ve uzun (İnsülin Detemir, İnsülin Glargin) etkili insülinlerdir. İnsülin subkutan ve intravenöz yoldan uygulanabilir. Diyabetik ketoasidozda ilk seçenek intravenöz yol iken, metabolik olarak stabil, asidozu olmayan hastalarda ilk tercih edilecek yol cilt altı yoldur (55).

Koma dışında ya da ketoasidozdan çıktıktan sonra kullanılan insülin dozu genellikle 0,5–1 U/kg/gündür. Beslenme, günlük aktivite, enfeksiyon, stres durumu ve pubertede insülin gereksinimi artar. Tanı konulduktan sonra geçici remisyon dönemi ile birlikte insülin ihtiyacı 0,5 Ü/kg/24 saate kadar düşer. Bu dönemin sona ermesiyle insülin ihtiyacı yeniden artmaya başlamaktadır. Aynı şekilde puberte öncesi ortalama 0,5–0,7 Ü/kg/24 saat olan insülin ihtiyacı, puberteye girilmesi ile birlikte 1,0–1,5 Ü/kg/24 saate çıkabilir. İnsülin gereksinimi sürekli 1,5 Ü/kg/gün üzerinde olan kişilerde aynı zamanda insülin direncini de düşünmek gerekir (62).

Klasik insülin tedavisi çocuklarda nadiren kullanılmaktadır. DCCT çalışmasının 1993 yılında yayınlanan sonuçları ile yoğun insülin tedavisinin geleneksel yöntemle göre komplikasyonların önlenmesinde daha başarılı olduğu bulunmuş ve yoğun insülin uygulaması tip 1 diyabette daha öne geçen uygulama biçimi olmuştur (63).

Sağlıklı bireylerde, pankreas yemekten bağımsız olarak 24 saat boyunca sürekli olarak az miktardaki insülini portal vene salgılamaktadır. Bazal insülin salınımı 0,1 ünite/kg/saat civarındadır ve 24 saatlik toplam miktarı günlük insülin ihtiyacının yaklaşık %40-50'sini karşılamaktadır (64). Pankreasın yemekle beraber yükselen glikoz seviyesine göre salgıladığı insüline ise bolus insülin denir. İlk salınım fazı, gıda alınımı takiben 5 dakika içinde gerçekleşmekte ve karaciğerin glukoz üretimini baskılamaktadır. Bu faz 8–10 dakika sürer. Bundan sonra 30–60 dakika arasında ikinci faz gerçekleşip, insülin düzeyi pik yapmaktadır. Bolus insülin salınımı, her bir öğünde toplam günlük insülin gereksiniminin %10-20'sini karşılamaktadır (65). İnsülin tedavisi ile fizyolojik insülin salınımı taklit edilerek kan şekeri düzenlenmeye çalışılır.

2.5.2. İnsülin rejimleri

Günde iki doz rejimi: Daha önceleri çok küçük çocuklar için kullanılmıştır. Domuz NPH insülin ve insülin lispro kullanımı ile kan şekeri regülasyonu sağlanır iken, insan insülinine geçilmesi ile aynı kontrol sağlanamamıştır. Günümüzde nadir olarak tercih edilmektedir (66).

Günde üç doz rejimi: Bu rejim kahvaltı ve akşam yemeği sonrası hızlı etkili insülin yanında bir defa glargin ya da insan NPH ile gece yatmadan önce verilen küçük doz hızlı etkili insülinde oluşmaktadır. Daha düşük tokluk kan şekeri ve daha az hipoglisemi olması nedeniyle çocuklarda tercih sebebi olmuştur. Ek bir avantajı da

küçük çocuklarda ve bebeklerde hızlı etkili insülin kullanımları nedeniyle, yemeklerden sonra yönetimde rahatlık sağlamasıdır (66).

2.5.3. Bazal-bolus insülin rejimleri (Çoklu doz insülin tedavisi)

Günümüzde insülin tedavisinde endojen insülin salınımını en iyi taklit eden, günlük yaşamda en fazla esneklik sağlayan ve daha iyi glisemik kontrol elde edilen en seçkin tedavi yöntemidir. Çoklu doz insülin tedavisi, ana öğün öncesi günde 3 kez uygulanan hızlı veya kısa etkili insülin (bolus dozu) ve gece yatmadan önce uygulanan NPH ya da uzun etkili insülin (bazal doz) tedavi rejimidir. Çoklu doz insülin tedavisi kullanmak ve metabolik hedeflere ulaşmak için, diyabetlinin kendi kendine kan glikoz düzeyini izlemesi oldukça önemlidir (66).

Hastalık durumları ile ilgili aileler bilgilendirilmelidir. Enfeksiyonlar sırasında insülin direnci artar. İnsülin karşıtı hormonların salgısının artacağı düşünülerek insülin dozu %10-20 oranında arttırılmalıdır.

2.5.4. Diyet tedavisi

Önerilen kalori alımı, sağlıklı çocuklarda olduğu gibi ilk 10 kg için 100 kal/kg/gün, ikinci 10 kg için 50 kal/kg/gün ve 20 kg üstü için 20 kal/kg/gün olarak hesaplanır. Enerjinin %50-60'ı karbohidrat, %30'u yağ ve %10-20'si proteinden sağlanmalıdır. Diyabet beslenmesinde artık karbonhidratlar kısıtlanmamakta, ancak bunların %70'inin nişasta gibi kompleks karbonhidratlardan sağlanması önerilmektedir. Rafine şekerlerde bulunan glukoz gibi monosakkaritler hızla emilerek kan şekerinde ani yükselmelere neden olduğundan kaçınılmalıdır. Süt, meyve ve sebzelerde bulunan basit karbonhidratların alınmasında sakınca yoktur. Lifli besinler postprandiyal glukoz düzeyini düşürdüğünden beslenmede bunlara yer verilmelidir. Günlük alım 20-35 gr civarında tutulmalıdır. Fazla alınmaları durumunda mineral emilimi bozulabilir. Yüksek protein alımı, böbrek fonksiyonunu etkileyeceğinden toplam kalorinin %10-20'sinin proteinden sağlanması önerilir. Diyabetik nefropatili çocuklarda bu oran %8'e düşürülür. Diyabetlilerde günlük alınması önerilen sodyum miktarı sağlıklı kişilerde olduğu gibidir. Diyabetlilerde öğün sayısı üç ana, üç ara öğün şeklinde düzenlenir. Toplam kalorinin %20'si sabah, %20'si öğle ve %30'u akşam yemeğinde; ara öğünler sabah-öğle arası (kuşluk), akşamüstü ve gece yatmadan önce kalorinin %10'u şeklinde verilir (8,29,59,60).

2.5.5. Egzersiz

Düzenli egzersiz, Tip 1 diyabetli hastalarda tedavinin önemli bir parçasıdır. Egzersiz ile glukoz ütilizasyonu artar, metabolik kontrol düzelir ve hasta kendisini daha iyi hisseder. Egzersizin, insülinin enjeksiyon yerinden emilimini arttırması başlıca etkilerinden biridir (63). Diyabetli kişi her türlü egzersizi yapabilir. Ancak egzersiz sırasında veya izleyen saatlerde hipoglisemi oluşuyorsa ek kalori almak veya insülin dozunu azaltmak gerekir. Egzersiz zamanı insülin etkisinin maksimal olduğu zamana denk gelmemeli ve hastanın yanında glukoz tableti, şeker yada şekerli içecekler bulunmalıdır. Kötü metabolik kontrollü (kan glukozu >300mg/dl) hastalarda egzersiz insülin karşıtı hormonları uyarır ve metabolik tabloyu daha da bozarak ketoasidoza yol açabilir (8,29,59,60).

2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Tip 1 diyabetin sıklığının artışı ile beraber komplikasyonları önemli bir sağlık problemi olmuştur. Diyabetin komplikasyonları hayati tehdit edebilen akut komplikasyonlar; hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz gibi ve multi organı etkileyen kronik komplikasyonlar; nefropati, retinopati, nöropati, kardivasküler hastalıklar gibi geniş bir perspektif gösterir (67). Diyabetin uzun dönem izleminde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar iş gücü kaybı, sakatlık ve erken ölüm gibi ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle, diyabetli hastaların uzun dönem izlemi diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınarak diyabetli hastalarda yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir.

2.6.1. Tip 1 Diabetes Mellitus'un akut komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA) insülin eksikliğinin ciddi bir sonucu olup, tip 1 DM'lu çocuklarda önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olan bir durumdur (68). DKA'ya neden olan sebeplerin arasında enfeksiyonlar, insülin tedavisinin kesilmesi, yetersiz insülin dozu, yeni tanımlı Tip 1 DM sayılabilir. Çocuklarda DKA nedeniyle hastaneye yatış, tüm yatışların %2 ile %8'i arasındadır. Tip 1 DM insidansında belirgin bir artış dikkati çekmesine rağmen bu hastaların DKA ile

başvurmalarında azalma vardır (69). Yeni tanılı hastaların ortalama %25'i (%15-70) DKA ile başvururlar (70). DKA'lı hastalar, tipik olan poliuri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybına ek olarak letarji, dehidratasyon, hiperpne (Kussmaul solunumu) ve nefeste aseton kokusuyla da başvurabilirler (71). Küçük çocuklarda DKA tanısını koymak daha zordur. Süt çocukları pnömoni, astım, bronşiolit gibi yanlış tanımlar olarak mevcut durumu kötüleştiren steroidler ve semptomimetik ajanlar gibi ilaçlara da maruz kalabilirler. DKA'dan şüphelenilmezse semptomların süresi uzayıp asidozun ve dehidratasyonun derecesi yükselir ve olgular komaya girebilirler.

Tablo 2.6. DKA genel özellikleri (72-76).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Hiperglisemi: Genellikle kan glukozu >200 mg/dl- Ketonemi: Toplam ketonlar (β-hidroksibütirat [β-OHB] + asetoasetat[AA]) > 3 mmol/l- Asidoz: Kan pH'sı <7.3 veya serum bikarbonatı <15 meq/l- Hiperozmolar dehidratasyon: Serum ozmolalitesi >320 mmol |
|--|

Diyabetik ketoasidozun, hipoglisemi, üremi, metabolik asidozla giden gastroenterit, laktik asidoz, salisilat intoksikasyonu, ensefalit ve diğer intrakraniyal olaylar gibi asidoz ve koma yapan diğer nedenlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. DKA çoğunlukla travma, infeksiyon, kusma ve psikolojik bozukluklar gibi akut bir stres sonrasında, insülin yetmezliğinin yanında karşıt düzenleyici hormonların aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağır dekompanse katabolik bir süreçtir.

İnsülin eksikliği sonucu kas ve yağ hücrelerine glukoz girişinin bozulmasına bağlı glukozun periferik kullanımı azalır. Hiperglisemi gelişir. Bu durumda hücrelere yakıt temini için stres hormonlarının etkisiyle glukojenoliz ve glikoneogenez uyarılır. Sonuçta karaciğerden kana glukoz mobilize edilir. Ancak bu da hücrelere giremeyeceğinden sadece hipergliseminin artması sağlanmış olur.

Lipolizin uyarılması sonucu yağ asidi ve gliserol üretimi %300'lere kadar artar. Normalde lipoliz sonucu açığa çıkan yağ asitleri gliserol-3-fosfat ile reesterifiye edilerek yeniden triaçil gliserole dönüşür. Gliserol-3-fosfat glukozdan sentezlenen bir substrattır. Diabetes Mellitus'ta glukozun hücre içine girememesi sonucu gliserol-3-fosfat sentezi yetersiz olduğundan serbest yağ asitleri artar. Bunların fazlası karaciğere taşınarak oksidasyona uğratılır ve asetil Co-A'ya dönüştürülür. Oluşan asetil CoA'larda mitokondrilerde kullanılmak üzere birleşerek, asetoasetat, beta hidroksibütirat ve aseton

gibi keton cisimlerini oluştururlar. Sonuçta keton cisimcikleriyle birlikte oluşan asidoza laktik asidozun da katkısıyla hastada dekompanse derin metabolik asidoz oluşabilir. Klinikte aseton kokusu ve hiperventilasyon karşımıza çıkar. Hiperglisemi, osmotik diürez, poliüri ve dehidratasyona, kusmayla birlikte elektrolit kaybına yol açabilir. Bilinç bozuklukları ve komaya kadar giden ağır klinik tablolar oluşturabilir (77).

Tanı konduktan sonra ilk yapılacaklar aşağıda sıralanmıştır (72-76):

Hasta tedaviye başlamadan önce tartılarak dehidratasyon derecesi belirlenir. Tanı konulduğu gibi hastaya damar yolu açılarak 20 ml/kg/saat hızında izotonik sodyum klorür ile iv rehidratasyona hemen başlanır. şuur durumu tedavi boyunca dikkatle izlenir. Hipoglisemi oluşma durumu göz önüne alınarak hasta başında %10 dekstroz bulundurulur. Hipoglisemi oluşursa 2 ml/kg dozunda verilir. Hastanın vital bulguları takip edilip monitörize edilir (elektrokardiyogram ve pulse oksimetre). Klinik gözlemler (özellikle beyin ödemi bulguları), iv ve oral ilaçlar, sıvılar (alınan-çıkarılan-kaybedilen; gastroenterit ve kusma gibi kayıplar ayrıca yerine konur) ve laboratuvar sonuçları tüm tedavi süresince saat başı değerlendirilerek kaydedilir. Hastanın şuuru açık değilse üriner kateter takılır. Kan şekeri ölçümü saatlik takip edilir. Glukoz ve keton ölçümü için bir idrar örneği alınır ve idrar çıkışı izlenir. Elektrolitler, kan ketonu, kan ozmolalitesi, üre, kreatinin venöz pH ve tam kan sayımı için kan örneği alınır. Ozmolarite, elektrolitler, kan ketonu ve venöz kan gazları 2-4 saatte bir izlenir. Kan gazında pH <7.0 olmadıkça bikarbonat verilmez ve bikarbonat bolus tarzında uygulanmaz (kontrendikedir). Gerekli kültürler alınır ve enfeksiyon belirtisi veya şüphesi varsa geç kalınmadan ampirik iv antibiyotik tedavisi başlatılır. Tedavinin devamı kültür sonuçlarına göre düzenlenir.

Tedaviye mutlaka sıvı replasmanı ile başlanır. Sıvı tedavisi başlatılmadan insülin perfüzyonu başlatılmaz. İnsülin perfüzyonu sıvı tedavisinin başlatılmasından sonraki iki saat içerisinde başlatılmalıdır. Sıvı talimatı verildikten sonra insülin perfüzyonu hesaplamaları yapılp ardından geç kalınmadan insülin tedavisi başlatılır. Böylece sıvı replasmanı ve insülin perfüzyonu hasta ağızdan beslenmeye başlayıp subkutan insülin tedavisi başlatılıncaya kadar eş zamanlı olarak sürdürölür. Tablo 2.6'da ketoasidozun derecelendirilmesi verilmiştir. Bu derecelendirme hastanın takibi açısından önemlidir.

Tablo 2.7. DKA kan gazı tablosu (78).

• Hafif	: Venöz pH <7,3 ya da bikarbonat <15 mmol/L
• Orta	: Venöz pH <7,2, bikarbonat <10 mmol/L
• Şiddetli	: Venöz pH <7,1, bikarbonat <5 mmol/

Beyin ödemi

Semptomatik beyin ödemi DKA tedavisinin komplikasyonu olarak kabul edilir. Sıklığı %0.7-1 civarında olup, etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Beyinde idiojenik ozmollerin artışı ile kan beyin arasındaki ozmotik dengenin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle DKA'nın hiperozmolar, hiponatremik bir dehidratasyon olduğu gerçeğine dayanarak osmolaritenin ani düşürülmemesi, sıvı-elektrolit tedavisinde hipotonik sıvı verilmemesi ve sıvının uzun sürede verilmesi, kan şekerinin yavaş düşürülmesi önerilir (79,80).

Serebral tromboz

Ağır dehidratasyon ve asidoza bağlı perfüzyon bozukluğu, hemokonsantrasyon ve koagülasyon bozuklukları beyinde tromboz ve hemorajik infarktlara neden olabilir (81).

Hipoglisemi

Diabetes Mellitus'un en sık görülen akut komplikasyonu olan hipoglisemi, nörolojik fonksiyon bozukluklarının (nöroglikopeni) ortaya çıktığı kan şekeri düzeyidir. Hafif hipoglisemilerde çarpıntı, terleme, açlık ve halsizlik hissi gibi adrenerjik semptomlar, ağır hipoglisemilerde ise bunlara ek olarak baş dönmesi, konfüzyon, konvülsiyon, koma gibi nörolojik bulgular görülür. Ağır egzersiz, yetersiz kalori alımı ya da fazla insülin alımı hipoglisemi sebeplerindendir. Nöroglikopeni otonomik aktivasyondan önce gelişebildiğinden hipoglisemi fark edilmeyebilir. Kötü kontrol, yüksek kan şekeri düzeyi, geçirilmiş hipoglisemi öyküsü ve uyku ile otonomik aktivasyon eşiği düşebilir. Diabetes Mellitus'lu hastalarda, plazma glukozu sağlıklı kişiler için belirtilen hipoglisemi sınırlarına inmeden (<60 mg/dl) belirti verebilir. Metabolik kontrolün iyi olması, beyin glukoz alımında artışa, stres hormonları yanıtının azalmasına ve belirtisiz hipoglisemilere neden olabilir. Bu yüzden iyi kontrollü hastalarda da özellikle gece asemptomatik hipoglisemilere dikkat edilmelidir (82-84).

Hastalarda hafif hipoglisemi geçici baş dönmesi ya da bilinç bulanıklığından periferik sinirlerde uyarı belirtilerine hatta geçici hemiplejiye kadar değişen tipik geri dönüşümlü nörolojik disfonksiyona neden olabilirken, konvülziyona neden olan ciddi uzamış hipoglisemi özellikle küçük çocuklarda kalıcı santral sinir sistemi bozukluğuna yol açabilir.

Erken başlangıçlı Tip 1 DM tanısı almış olan çocuklarda ağır hipogliseminin kognitif fonksiyonlarına etkilerini değerlendiren Strudwick ve arkadaşları, entelektüel, spesifik hafıza güçlükleri açısından kontrol grubu ile aralarında belirgin bir fark bulamamışlardır (83-85).

Dahlquist ve arkadaşları ise İsviçre’de 1977-2000 yılları arasında Tip 1 DM tanısı alan çocuklar ve diyabetik olmayan çocukların notlarını karşılaştıran çalışmalarında 2 yaşından önce tanı alan diyabetik çocukların not ortalamasının diğerlerine göre belirgin olarak düşük olduğunu saptamışlardır.

Düzensiz diyet alışkanlığı, fiziksel aktivitede değişiklik, insülin dozunda hatalar ve emiliminde değişiklikler gibi rutinin düzensizleşmesi, 6 yaşından küçük olması, HbA1c düşüklüğü, endojen insülinin tam eksikliği, önceden geçirilmiş hipoglisemi atakları, hipogliseminin farkında olmama, glukagon ve katekolamin ile ilgili bozukluklar, adolesanın alkol alması hipoglisemiye neden olabilir (86,87).

İnfeksiyona eğilim

Kronik hiperglisemi sonucunda hastaların immün sistemi baskılanmakta ve infeksiyonlara eğilimleri artmaktadır. İnfeksiyon sırasında insülin ihtiyacı artmaktadır.

İnsülin alerjisi

İnsülinlerin içinde bulunan yabancı maddelere, amino asit yapılarının farklı olmasına ve insülin içeriğindeki protamin, çinko gibi maddelere bağlı gelişen immunolojik bir reaksiyondur.

2.6.2. Tip I diabetes mellitus hastalarında subakut komplikasyonlar

Lipodistrofi

İnsülin enjeksiyon sahalarında önce lipohipertrofi, daha sonra lipoatrofi şeklinde kendini gösteren, lokal immünolojik bir reaksiyondur. Önlemenin yolu alerjen özellikli insülin kullanımından kaçınmanın yanında insülini bölgelere dönüşümlü olarak yapmaktır (88).

Büyüme geriliği ve pubertal gecikme

Tip 1 DM'li hastalarda ortalama glukoz kontrolüne rağmen büyüme gerilişinin nadir görüldüğü rapor edilmektedir (6). Özellikle günümüzde daha fizyolojik insulin analoglarının ve yoğun insulin tedavisinin kullanımı ile görülme sıklığı azalmıştır (89). Ancak, metabolik kontrolü kötü olanlarda büyüme hormon (BH) ve IGF-1 aksında bozukluk söz konusudur (6,89). Ortalama glukoz kontrolü ile BH sekresyonu artmakta, IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri azalmaktadır (6,89,90). Uzun dönem metabolik kontrolü kötü olan diyabetlilerde büyüme geriliği ve puberte gecikmesi gözlemlenebilir (6,89). Bunun en iyi örneği Mauriac sendromudur. Bu sendrom ilk kez 1930 yılında Mauriac tarafından tanımlanmıştır (89). Büyüme geriliği, puberte gecikmesi, hepatosplenomegali (hepatosteatoz) ve dislipidemi en önemli karakteristik bulgularıdır (6,89).

Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, diyabetik hastalarda aterosklerotik hastalıkların gelişimini kolaylaştırıcı bir faktördür. Diyabetli hastalardaki lipid düzeylerinin normal aralıkları diyabetli olmayan hastalardaki normal aralıktan farklı değildir. Kabul edilebilir total kolesterol düzeyi <170 mg/dl iken, LDL(düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol için bu değer <110 mg/dl'dir (91). Kolesterol düzeyi yüksek saptanan diyabetli hastada öncelikli tedavi olarak glisemik kontrolün sağlanması, yağ alımının kısıtlanması ve egzersizin artırılması amaçlanmalıdır (89,91). Ailesel hiperlipideminin varlığını ortaya koymak için tanı anından hemen sonra hastaların dislipidemi açısından taranması önerilmektedir. Adolesan döneme ulaşan tip 1 DM'li hastaların ise olası dislipidemi açısından yıllık taranmaları önerilmektedir (55). Yaşı 10'un üzerinde olan, diyet tedavisi ile LDL kolesterol düzeyi 160 mg/dl'nin altına düşürülemeyen, LDL kolesterol düzeyi 130-160 mg/dl arasında olan ve ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü ve buna bağlı erken ölüm riski taşıyan olgularda ilaç tedavisinin başlanması önerilmektedir.

İlaç başlanan olgularda LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl'nin altında tutulması amaçlanmalıdır (55,91). Erişkin hastaların her yıl, 2 yaştan üzerinde tanı alan olguların tanı anında lipid profilleri normal ise her 5 yılda bir rutin taranması önerilmektedir (92).

Psikiyatrik bozukluklar

Tip 1 DM'li hastaların %20'sinde anksiyete bozukluğu görülmektedir. Diyabet yaşı küçük olanlarda bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (93). American Diabetes Association, 8 yaşından büyük tip 1 DM'li hastaların yıllık olarak olası anksiyete ve depresyon açısından çocuk psikiyatristleri tarafından görülmelerini önermektedir (93,94).

2.6.3. Tip 1 diabetes mellitus'un kronik komplikasyonları

Mikrovasküler hastalıklar

Tip 1 DM'de uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonları nefropati, retinopati ve nöropati oluşturmaktadır (89,92). Prepubertal dönemde, özellikle 12 yaş altında görülme sıklığı düşük iken, puberte döneminden sonra ve tanı anından 5 yıl sonra metabolik kontrol ile ilişkili olarak mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (92). Prepubertal dönemde geçirilen diyabet süresinin komplikasyon gelişimindeki etkisi literatürde halen tartışma konusu olmakla birlikte, birçok çalışmada prepubertal diyabet süresinin komplikasyon gelişiminde önemli basamak rolü oynadığı öne sürülmektedir (95-97). Beş yaşından önce diyabet tanısı alan çocukların mikroalbuminüri ve retinopatisiz geçirdikleri süre, 5 yaşından sonra tanı alanlara göre yüksek bulunmuştur. Prepubertal dönemde geçirilen her diyabet süresinin retinopati riskini %28, puberte döneminde geçirilen diyabet süresinin ise retinopati riskini %38 artırdığı saptanmıştır (92,95). Mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde glisemik kontrol önemli rol oynamasına karşın, diyabetin süresi, yaş, aile öyküsü, sigara, dislipidemi ve hipertansiyon diğer önemli faktörlerdir (92). Ancak, son yıllarda diyabetin izlem ve tedavisindeki değişen stratejiler ile birlikte komplikasyon sıklığında azalma gözlemlenmiştir. Özellikle de 1993 yılındaki Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) raporundan sonra kullanımı giderek yaygınlaşan yoğun insülin tedavisi ile komplikasyonların görülme sıklığındaki düşüş ivme kazanmıştır (98). Konvansiyonel insülin tedavisi kullanan diyabetik hastalarda, 1990 yılında yapılan bir çalışmada retinopati sıklığı %90, nefropati %52 ve nöropati %74 oranında rapor

edilirken, 2003 yılındaki başka bir çalışmada retinopati sıklığı %41, nefropati %17 ve nöropati %29 oranında rapor edilmiştir (99,100).

Komplikasyonların gelişimindeki temel patojenik faktör hiperglisemidir. Hiperglisemi varlığında birçok biyokimyasal yol (oksidatif stres, glikolizasyonda artış, polyol ve protein kinaz C sisteminin aktivasyonu vb.) aktive olarak komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır (89,92,101,102). Biyokimyasal yolların aktivasyon kazanması sonucu hücrelerin yapısında ve fonksiyonunda önemli değişimler meydana gelmektedir. Örneğin, vasküler değişimler, organların hiperperfüzyonuna, bazal membran ve mezangial tabakaların kalınlaşmasına ve permeabilite değişikliklerine neden olmaktadır (92,101,103).

Diyabetik retinopati

Tip 1 DM'li çocuk ve adolesan yaş grubunda sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir (89,93,98). Ayrıca, ekonomik olarak gelişmiş olan ülkelerde kazanılmış görme kaybının en sık nedenidir (6). Prevalansı çocukluk ve adolesan yaş grubunda %4,6-14,5 arasında değişkenlik göstermektedir (104,105). On beş yaşından önce görülmesinin nadir olduğu, tanı anından 20 yıl sonra hastaların %50'sinde görüldüğü rapor edilmektedir (104). Metabolik kontrol, retinopatinin başlamasını geciktirmekte veya başlamış olan ilerleyişi durdurmaktadır (6).

Tanı anında görülme prevalansı tip 1 DM'de %0-3'tür (102). Hastalığın süresi ve metabolik kontrol ile yakın ilişkilidir. Tip 1 DM'li hastalarda tanı anından 20-25 yıl sonra hastaların hemen hemen %100'ünde retinopatik değişiklikler gözlemlendiği bildirilmektedir. Gelişimindeki risk faktörleri, diyabet süresi, obezite, yüksek HbA1c (kötü metabolik kontrol), düşük hematokrit, yüksek trigliserid, düşük serum albumin düzeyi, küçük tanı yaşı, diyabetik nöropati öyküsü ve tanı anında görmede azalma olmasıdır (89,98,106). Prepubertal dönemde görülmesi nadirdir.

Prepubertal ve pubertal diyabet süresi aynı olan hasta grupları karşılaştırıldığında, pubertal dönemde görülme sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (107). American Diabetes Association (ADA) grubu tarafından, prepubertal dönemde (<9 yaş) rutin tarama önerilmezken, 9 yaş üzerinde tanı süresi 3-5 yılı gecen hastalarda yıllık rutin tarama yapılması önerilmektedir (108). Yıllık tarama programı ile diyabetik retinopatili hastaların erken ve tedavi edilebilir fazı olan asemptomatik dönemde yakalanması amaçlanmaktadır (106).

Diyabetik retinopati tanısı, oftalmologlar tarafından dilate edilmiş pupillerin fundoskopik muayenesi ile konulur (55,92,106,109). Proliferatif ve non-proliferatif (pamuk atışı görüntüsü, yumuşak ve sert eksuda) karakterde olabilir (92,93,106,107). Proliferatif retinopatisi olan olgularda görme kaybı riski yüksektir (110). Bunun dışında retinopati tanısında, binoküler indirekt oftalmoskop ve biomikroskop, fundus fluoresein anjiyografi, laser Doppler flowmetre, laser oftalmoskop ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler de kullanılmaktadır (92,106). Tedavi olarak, lazer fotokoagülasyon (primer tedavi) ve intravitreal steroid (triamsinolon) veya anti-VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) enjeksiyonu uygulanırken, ileri olgularda vitreoretinal cerrahi yöntemleri de uygulanmaktadır (106).

Diyabetik nöropati

Çocukluk ve adolesan yaş grubunda görülmesi nadirdir (6,89,98). Çocukluk ve adolesan yaş grubunda metabolik kontrolü kötü olanlarda bulguların daha çok genç erişkin dönemde görülebileceği bildirilmektedir. Diyabetik nöropati için şu ana kadar birçok sınıflama yapılmıştır (Asimetrik-Simetrik, Periferik-Otonom) (103,110). İleri yaş, diyabetin süresi, obezite, sigara, yüksek trigliserid ve LDL, mikrovasküler komplikasyonların varlığı polinoropati için risk faktörleridir (89,103). Sıklıkla distal aksonal polinoropatinin klinik bulguları gözlemlenir. Yavaş ve ilerleyicidir. Myelinize ve myelinize olmayan küçük ve büyük sinir fibrilleri etkilenir. Duyusal etkilenme bulguları motor etkilenme bulgularından daha belirgindir (103,110). Ancak, elektrofizyolojik çalışmalarda duysal etkilenme bulguları dominant olanlarda motor etkilenme de gösterilmiştir.

Bulguların başlaması sinsi ve yavaş seyirlidir. Ayak ucundan başlar ve proksimale doğru yayılım gösterir. Alt ve üst ekstremitelerin distal kesimi daha sık etkilenir (alt ekstremit>üst ekstremit) (110). Eldiven-çorap tarzı duyu kaybı daha ön planda olup, klinik bulgular geceleri daha belirgindir (89,92,103,110). Önemli klinik bulguları; ağrı (derin ve yüzeysel), yanma, sızı, uyuşma, derin tendon reflekslerinde azalma, kas güçsüzlüğü ve atrofidir (89,92,110).

Patofizyolojik temelin nedeni tam bilinmemektedir. Birbirini etkileyen birden fazla faktörün rol oynadığı öne sürülmektedir (89,103). Primer patojenik faktörden ziyade hipergliseminin temel faktör olduğu öne sürülmektedir (110). Yüksek kan glukoz

düzeylerinin nöronal hücreler üzerine toksik etkilerinin olduğu ve bu etkiyi de indirekt yol ile yaptığı öne sürülmektedir (103).

Otonom nöropati

Otonom nöropati daha çok nöropatinin ileri safhasında gözlemlenmektedir (103). Otonom nöropati, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, pupil ve terleme disfonksiyonu, karşıt hormonların hipoglisemi cevabında bozulmaya neden olan nöropati tipidir (94). Klinik bulguları; postural hipotansiyon, kusma, ishal, mesane parezisi, impotans, terleme bozukluğu, gastrik dolgunluktur (103,110). Erişkin dönemde semptomatik ve subklinik otonom nöropati yüksek mortalite ve ani ölüm riski taşır. Aritmi ve uzamış QT ani ölüm için önemli bir risk faktörüdür (92,111). Otonom nöropatiyi değerlendirmede basit ve sık kullanılan testler pupil refleksi ve kardiyovasküler fonksiyon testleridir. Kan basıncındaki normal diurnal ritmin bozulması ve noktürnal hipertansiyon otonom nöropati açısından önemli bulgudur (92).

Akut diyabetik polinöropati

Sık görülmeyen ve alt ekstremitelerden başlayan ağırlı bir nöropati şeklidir. Kötü glisemik kontrole ve metabolik kontroldeki ani düzelmeye bağlı gelişen iki farklı klinik formu mevcuttur (110).

1. İnsülin Nöritis

İnsülin tedavisi ile metabolik kontrolün düzelme sürecinde görüldüğü ve kilo kaybı ile ilişkisi olduğu öne sürülmektedir. Nedeni tam bilinmemektedir. Uzun hiperglisemik bir dönemden sonra metabolik kontrolün hızla normale gelmesi öne sürülen hipotezdir (110).

2. Diyabetik Nöropatik Kaşeksi (Akut ağırlı diyabetik nöropati)

Metabolik kontrolün kötü olduğu hiperglisemik dönemde görülmektedir. Anoreksia ve istem dışı kilo kaybı ile ilişkilidir. Hiperglisemik nöropati olarak da ifade edilir. Yeni tanı veya kötü kontrollü diyabetli hastalarda görülmektedir (110,112).

Diyabetik nefropati

Batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının en sık nedenleri arasındadır (93). Tanıdan 25 yıl sonra görülme oranı %30-40 olarak rapor edilmektedir (6). Mikroalbuminüri insidansı yaşla birlikte artmakla beraber, 10-19 yaş arası erkeklerde %30,9, kızlarda %40,4 oranında bir veya birden fazla mikroalbuminüri epizodunun

görüldüğü bildirilmektedir (113). Mikroalbuminüri varlığı hemen her zaman ağır nefropatiye ilerlemeyi göstermez. Hipertansiyon ve mikroalbuminürinin birlikte varlığı, tek başına mikroalbuminüri varlığına göre daha kötü prognostik faktördür (92). İzole mikroalbuminüride 6 yılda spontan gerileme oranı %58, ilerleme oranı %15 olarak rapor edilmektedir (114). Gerilemede etkili olan en önemli faktörler mikroalbuminüri süresinin kısa olması, HbA1c düzeyinin düşüklüğü, hipertansiyonun olmaması ve kolesterol ve trigliserid düzeylerinin düşük olmasıdır (115). Metabolik kontrolün düzenlenmesi ve hipertansiyonun kontrolü nefropatinin başlamasını geciktirmekte veya başlamış patolojinin ilerleyişini yavaşlatmaktadır (92). Sigaranın, nefropati gelişiminde kolaylaştırıcı bir faktör olduğu ve riski 7,9 kat artırdığı bildirilmektedir (115).

Adolesan hastalarda tanıdan 2 yıl sonra, prepubertal hastalarda tanıdan 5 yıl sonra nefropati açısından tarama önerilmektedir (92,109). Nefropatinin klinik olarak erken bulgusu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri hiperglisemi, egzersiz ve ateşli hastalıklardan etkilendiği için 3-6 aylık süreçte en az 2-3 örnekte pozitifliği gösterilmelidir (6,92). Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda ≥ 30 mg/gün (≥ 20 µg/dakika) olarak tanımlanırken, makroalbuminüri (klinik albuminüri) ≥ 300 mg/gün (≥ 200 µg/dakika) olarak tanımlanmaktadır (6,92,109). İyi metabolik kontrol, hipertansiyonun kontrolü, sigaradan ve yüksek proteinli ve yağlı diyetten kaçınmak, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımı (hiperkalemi izlemi), nefropatinin ilerleyişinin durdurulmasında veya gelişiminin önlenmesinde önemli tedavi yaklaşımlarıdır (6,89,93,98).

Makrovasküler hastalıklar

Çocukluk yaş grubunda özellikle 30 yaş altında görülmesi nadirdir (6,92). En sık görülen vasküler hastalıklar koroner arter hastalığı, periferik ve iskemik serebrovasküler hastalıklardır (6,92). Sigara, dislipidemi ve hipertansiyon varlığı komplikasyon sürecinin hızlanmasında ve gelişiminde önemli risk faktörleridir (6,89).

2.7. Tip 1 Diyabette Uzun Süreli İzlem

Glisemi ayarını izlemekte kullanılan parametreler şunlardır:

- **Kan şekeri takibi:** Açlık kan şekeri tek başına izlem için yeterli değildir. Glisemi takipleri en az haftada bir kez öğün öncesi (açlık) ve öğünden 2 saat sonra (tokluk), gece yarısı ve sabaha karşı değerlerini gösterecek şekilde izlenmeli ve bir çizelgeye aktarılmalıdır. Hipo ve hiperglisemik ataklar mutlaka not alınmalıdır.
- **Hemoglobin A1c ölçümü:** Proteinler zayıf glukoz bağları ile bağlanarak, Amadori ürünleri ve ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE) oluştururlar. Bu mekanizma diyabette kronik komplikasyonların gelişiminden sorumludur. Hemoglobin içindeki globulinin glikozillenmesi sonucu oluşan HbA1c irreversibl bir mekanizmadır ve eritrositin ömrü boyunca ölçülebilir. Bu nedenle HbA1c son 3 aylık glisemi ayarının göstergesi olarak kabul edilir.
- **Sürekli Glukoz Monitör Sistemi:** Glukoz sensör sistemlerinden yararlanılarak, cilt altına yerleştirilen ince kateter yardımıyla intersellüler sıvıda 24 saat kan şekeri ölçümü yapan bir sistemdir. Günde yaklaşık 250-300 kez kan şekeri ölçümü yapılabilir.

İdrar/kan keton izlemi: İdrar ya da kan keto kontrolü hiperglisemi ve hastalık günlerinde önerilir. Kan keton kontrolünün özellikle hastalıklar sırasında ketoasidozu engellemede daha etkin olduğu bildirilmiştir (116).

Uzun süreli tedavide amaçlanan hedefler şunlardır:

1. Kan glukoz düzeyini hedeflenen sınırlar içinde tutmak,
2. Diabetik ketoasidoz ve hipoglisemi gibi akut komplikasyonların gelişimini önlemek,
3. Büyüme ve gelişmeyi sağlamak,
4. Uzun süreli komplikasyonları önlemek.

Diyabetin erken tanısı ve metabolik kontrolün sağlanması ile birçok komplikasyonun önlenebileceği veya geciktirilebileceği bilinmektedir. Bu nedenle metabolik kontrolü gösteren glikozile hemoglobin (HbA1c) testinin önemi büyüktür. HbA1c'nin normal değerleri %4-6'dır. "International Society for Pediatric and

Adolescent Diabetes” (ISPAD) tarafından 2007 yılında DM’ta glisemik kontrol hedefi, HbA1c için optimal kontrol $\leq 7,5$, suboptimal kontrol $7,5-9$, kötü kontrol ≥ 9 ve üzeri olarak önerilmiştir (117).

Teorik olarak iyi glisemik kontrolün diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını azaltacağı uzun yıllardır bilinmesine karşın, 1993 yılında yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Araştırması (DCCT) çalışmasına kadar bu teori doğrulanamamıştır. Tip 1 diyabetteki en önemli tedavi başarısı, minimal hipoglisemi riskiyle, pankreastaki fizyolojik insülin salgısına benzer insülin düzeyleri oluşturarak normal glisemik kontrolün sağlanabilmesidir (118-120). DCCT çalışması komplikasyon gelişmesi bakımından yoğun ve geleneksel tedavinin farklarını göstermek için tip 1 diyabetli 1441 hasta üzerinde yapılmış çok merkezli ve randomize bir çalışma idi. Bu çalışmada, 9 yıllık süre boyunca, konvansiyonel tedavi yöntemi ile (amaç hastanın klinik iyi hali) ve yoğun tedavi programının (amaç normoglisemiyi sağlamak) sonuçları karşılaştırılmıştır. Yoğun tedavi grubundaki hastalara günde 3 veya daha fazla enjeksiyon uygulanmış veya insülin pompası takılmış, günde çok kez glukoz ölçümü yapılması sağlanmış, ayda bir kontrollere çağırılmış, haftada bir kez mutlaka telefon açılarak denetlenmiş, günlük kalori alımı ve fiziksel aktiviteye bağlı olarak modifiye edilen dinamik bir insülin rejimi uygulanması konusunda hastalar yöreklendirilmiştir. Konvansiyonel tedavi protokolü uygulanan grupta ise günde bir-iki enjeksiyon yapılmış, en az 3 aylık aralarla kontrole çağırılmış, sabit bir insülin rejimi uygulanmıştır. Geleneksel tedavi ile kıyaslandığında yoğun tedavinin retinopati, nefropati ve nöropati riskini 40 ile 75 oranında azalttığı gözlenmiştir. HbA1c bu çalışmanın köşe taşı olmuştur. Sonuç olarak diyabetik hastalarda uzun vadeli glukoz düzeyi ortalamalarının gösterilmesinde temel indeks HbA1c düzeyidir. Bu çalışmada diyabet hastalarında HbA1c’nin yaklaşık $7,2$ civarında tutulması önerilmiştir (98,118,121).

DCCT’den sonra yapılan birçok araştırma ile HbA1c düzeyini 8 ’in altına düşürmek amacıyla tedavinin yoğunlaştırılması kanaatine varılmıştır (122).

Metabolik kontrol ile ilişkili birçok faktör bulunmasına rağmen bunların hiçbiri tek başına etken olmamaktadır. Yapılan çalışmalar, yaş, cinsiyet, etnik köken ve mevsimin HbA1c üzerine klinik olarak önemli bir etkisi olmadığını göstermişlerdir (123,124). Tip 1 DM’u olan adolesanlarda uzun dönem komplikasyonlar daha fazla görülmektedir. DCCT yoğun tedavi ile HbA1c’yi düşürerek uzun dönem komplikasyonları azaltmayı başarmıştır. DCCT’nin yaptığı bu çalışmada adolesanlarda

yoğun tedavi ile hipoglisemi sıklığının arttığı gösterilmiştir, ancak HbA1c ile hipoglisemi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (98).

Sosyoekonomik düzey, diyabet süresi, DKA atağı, düzenli kontrol, psikolojik durum ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile HbA1c arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildiğinden, birçok ülkede metabolik kontrolün iyi olmasını sağlamak amacı ile her hastaya medikal tedavi ile beraber eğitim, bilinçlendirme ve motivasyon üzerine çalışmalar yapılmaktadır (123,125).

2.7.1. Tip 1 Diyabet ve enfeksiyon

Diyabetli hastalar çeşitli nedenlerle enfeksiyonlara daha yatkın gibi görünmektedirler. Diyabetli hastalarda primer immün sistem bozukluğu (otoimmünite) olduğu bilinmektedir. Tip 1 diyabetli çocukların otoimmün hastalıklara özellikle de tiroid hastalıklarına genetik olarak belirlenmiş bir biçimde yatkınlıkları vardır. Diyabete yatkınlık oluşturan bazı HLA antijenleri (DR3, DR4 gibi) olduğunu hepimiz bilmekteyiz. Yine pankreas adacık antikorlarının ve insülin oto-antikorlarının diyabeti öngörücü değerleri vardır. HLA B8 DR3 haplotipine sahip sağlıklı kişilerde enfeksiyonlara yatkınlık olmadığı ve enfeksiyonların daha sık ya da daha ağır seyretmediği gösterilmiştir. Bu da haplotip farklılıklarının enfeksiyonlara karşı sergilenen immün yanıtı değiştirmedini düşündürmektedir (126-128).

Diyabetin immün sistemi ne derecede etkilediği ise halen tam olarak ortaya konabilmiş değildir ve bu alandaki tartışmalar devam etmektedir. Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda diyabetli hastalarda humoral ve hücrel immünitenin çoğu ölçütü normal olarak bulunmuştur. Ancak diyabetli hastaların enfeksiyonlara yatkın olup olmadıkları konusunda çok önemli tartışmalar yapılmaktadır. Erişkin diyabetliler bakteri ve mantar enfeksiyonlarına, özellikle de cilt ve idrar yolu enfeksiyonlarına yatkın gibi görünmektedirler.

Diyabetin kontrol altında tutulmasıyla yakından ilişkili bir komplikasyon olan diyabetik vaskülopati uzun süreli diyabeti olan erişkinlerin enfeksiyonlara yatkın olmalarına katkıda bulunuyor olabilir. Diyabetli çocuklar ise artmış enfeksiyon riskine sahip gibi görünmemektedirler (126-128).

Hem diyabeti olan erişkinlerde ve hem de diyabetli çocuklarda inflamatuvar yanıtta bozukluklar olduğu bildirilmiştir (127-137).

Tip 1 diyabeti olan hastaların yaklaşık %25’inde komplemanın C4 komponentinde kalıtsal bir eksiklik olduğu bildirilmiştir. Tip 1 diyabetli hastalarda HLA B8 DR3 fenotipi ile ilişkili olmayan bazı hümmoral immünite bozuklukları saptanmıştır. Bu hastalarda bazı bakteriyel antijenlere (E. Coli, Staphylococcus aureus) karşı sergilenen antikor yanıtının düşük olduğu görölmüştür.

Hem in vivo ve hem de in vitro olarak lökositlerin mobilizasyonu yavaşlamıştır. Yine uzun süredir tip 1 diyabet tanısıyla izlenen hastaların yaklaşık olarak yarısında hepatit B aşısıyla oluşan antikor düzeyinin Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) hepatit B virüs enfeksiyonundan korunma için yeterli kabul ettiği düzeyin altında olduğu saptanmıştır.

Diyabetik hastalarda insülin eksikliği sonucunda gelişen hiperglisemi ve hiperlipidemi gibi metabolik değişiklikler de immün sistem hücrelerinin normal fizyolojisini bozabilir. Diyabetik hastalarda kan glukoz düzeylerinin yüksekliği ile enfeksiyon prevalansları arasında pozitif bir ilişki vardır. Hiperglisemi diyabetik hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabilir, ayrıca mikroorganizmaların (mantarlar, aerob ve anaerob bakteriler) virulansını da artırabilir. Ketoasidozda şiddetli enfeksiyonların insidansı artmaktadır. Ketoasidoz stafilokokların fagositoz yoluyla yutulmasını ve bakterisidal aktiviteyi baskılamaktadır.

CD4+/CD8+ oranı genellikle azalmıştır; optimum metabolik kontrolle bu oran normale dönmektedir. Bu da insülin yetersizliğinin rolünü düşündürmektedir. İyi metabolik kontrol sağlanan hastaların tüberküloz, tetanoz, difteri, trikofiton, streptokok, proteus ve kandida gibi farklı antijenik uyarımlarla karşılaşmaları durumunda sekonder immün yanıtın hızla arttığı görölmüştür. Bu da normal T lenfosit fonksiyonlarının bir sonucudur. Hiperkolesterolemi T lenfosit fonksiyonlarını bozabilmektedir. Çinko eksikliği T hücre fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Yine NK hücre fonksiyonlarının da bozulduğu bildirilmiştir. Nötrofillerde enfeksiyona yetersiz bakterisidal yanıt mevcuttur.

Metabolik kontrolü iyi olmayan diyabet hastalarında söz konusu olabilen uzun süreli hücresel immünite bozuklukları (T lenfositler, makrofajlar) hücre içi enfeksiyon ajanlarının (mikobakteriler, listeria, brusella, legionella gibi) bu hastalarda ağır enfeksiyonlara yol açmalarına neden olabilmektedir.

Diyabetik çocuklarda polimorf nüveli lökosit (PMNL) kemotaksisi, adherens, fagositoz ve öldürme fonksiyonları bozulmuş ve serumda bulunan kemotaktik faktörler

azalmıştır (metabolik kontrolü kötü olanlarda). Bozulmuş olan kemotaksi, adherens, fagositoz ve hücre içi öldürme insülinle (iyi metabolik kontrolle) düzeltilmektedir.

Diyabetli hastalarda nötrofil kemotaksisi orta derecede baskılanmıştır. Ancak lökositlerle ilişkili bu bozuklukla hastanın yaşı, diyabetin kontrol altında tutulma derecesi, serum glukoz, kolesterol, trigliserit ve kreatinin konsantrasyonları arasında bir ilişki saptanamamıştır. Yine Hill ve ark (133) nötrofillerde olduğu gibi diyabetli hastaların monositlerinde de baskılanmış bir kemotaktik yanıtın olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca diyabetli hastaların lökositlerinin glukoz içeren bir ortamda insülin ile inkübasyona tabi tutulması, lökosit kemotaksisindeki bozukluğu normale döndürmektedir. Öte yandan hiperglisemik serumlar, diyabetli hastaların lökositlerinin *Candida albicansı* öldürme yeteneklerini baskımlarken, normal kişilerin lökositlerinde böyle bir etki oluşturmamaktadır. Yine diyabetli hastaların normal kan glukoz düzeylerine sahip olan yakınlarında da lökositlerin kemotaktik yanıtının bozulmuş olduğu bildirilmiştir (132). Tip 2 diyabetli hastaların PMNL'deki süperoksit dismutaz aktivitesi kontrol gruplarına göre %41 azalmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarının Glutathione peroksidaz (GSHPx) ve glutathion redüktaz (GR) aktiviteleri kontrol değerlerinin %73.04 ve %81.12'si kadar bulunmuştur. Katalaz aktiviteleri arasında fark yoktur. Thiobartitürik asitle reaksiyona giren ürünlerde ise anlamlı düzeylerde artış (normal değerlerin %141,3'ü kadar) söz konusudur (131-134).

Diyabetteki makrofaj fizyolojisini iki farklı mekanizma etkilemektedir. Birincisi; makrofajlarda bulunan insülin reseptörlerinin doyunluğa ulaşamaması, ikincisi ise; makrofaj yüzeylerinde ileri derecede glikolize olmuş olan son ürünlerin oluşumuna bağlı dolaylı etkidir. Bu ikinci etki muhtemelen reaktif oksijen ara ürünlerinin oluşumundan sorumludur, çünkü uzun süreli insülin tedavisiyle baskılanamamaktadır. İşte bu nedenlerle diyabetli hastalarda saptanan bu baskılanmış kemotaktik yanıt tedavi yetersizliğine ya da metabolik bozukluklara sekonder olarak ortaya çıkan bir durum olmayıp primer bir bozukluk gibi görüldüğü bildirilmektedir (132,136,137).

Tip 1 ve 2 DM'lu hastalarda enfeksiyon sıklığı ile ilgili yapılan birçok çalışmalarda diyabetin enfeksiyon sıklığını arttırdığı bildirilmiştir. Genelde erişkin hastalarda çalışmalar mevcut olup diyabetli çocuklarda enfeksiyon sıklığı ile ilgili yeterli çalışma mevcut olmadığından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniği'nde takip edilen 184 Tip 1 DM tanılı olgu incelenerek yapılmıştır. Mayıs 2012 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında en az bir poliklinik başvurusu olan olgular çalışmaya alındı.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onam alınmasının ardından ailelerinden yazılı onam alınarak 184 olgu çalışmaya katıldı. Bu çalışmada olgulara ait dosyalar retrospektif olarak değerlendirilip, hastalara bir anket uygulanmıştır. Olguların dosyalarında, anamnez, sistemik muayene, hastalıkla ilgili komplikasyon ve tedavi bilgileri ayrıntılı olarak incelendi. Hastaların dosyalardan alınan vücut ağırlıkları büyük terazi ile, boyları ise ayakta ölçülmesi için Harpenden Stadiometre ile aynı kişi tarafından ölçülmüştür.

Ankette hastaların, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, hedef boyu, anne ve baba mesleği, anne ve babanın eğitim durumu, ailenin aylık geliri, evdeki birey sayısı, yaşanılan yer, hastanın tanı aldığı tarih, tanı mevsimi insülin rejimi, hastanın diyet ve egzersiz yapıp yapmadığı, poliklinik kontrol sıklığı, kan şekeri profili tutup tutmadığı, ailede diyabet tanılı birey varlığı, insülin dozlarının kim tarafından yapıldığı, hipoglisemisi olup olmadığı, son bir yıl içinde diyabetik ketoasidoz veya ek bir neden ile hastane yatışı olup olmadığı, son bir yıl içinde enfeksiyon öyküsü sorgulandı (Ek 1: Anket Formu).

Hastaların metabolik kontrol ve komplikasyonları İSPAD konsensus kriterlerine göre değerlendirildi.

DKA, venöz kan gazı değerlerinde $pH < 7,30$, $HCO_3^- < 15$ mcq/l olması ve kan şekeri > 300 mg/dl, idrarda keton çıkması olarak tanımlandı.

Tüm olguların tanındaki ve son muayenelerindeki VKİ'leri [$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / (\text{boy (m)})^2$] hesaplandı. Olguların VKİ, Neyzi ve ark.'nın Türk toplumu standartlarına göre değerlendirildi.

DM yaşı; DM tanısının konulduğu tarihten son muayene tarihine kadar geçen süre hesaplandı.

Olguların ilk tanı esnasında anti-glutamik asit dekarboksilaz antikoru (Anti-GAD) insülin (İAA) ve adacık hücre (ICA) antikorları değerleri varsa kaydedildi.

Tüm olguların kullandığı insülin rejimleri, günlük dozu (ünite/kg) kaydedildi.

Olguların 3 aylık aralıklarla son bir yıl içinde bakılmış olan HbA1c değerinin ortalaması alındı.

Tip 1 DM'e eşlik eden otoimmün hastalıkları kaydedildi.

Otoimmün tiroidit tanısı, serbest tiroksin (sT4) düşük, tiroid stimulan hormon (TSH) ve tiroid otoantikor (anti-hTG ve anti-TPO) yüksekliği ile konuldu.

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ;

Mikroalbuminüri, en az iki kez albumin ekskresyonunun (30-300 mg/gün) üzeri olması mikroalbuminüri kabul edildi.

Retinopati, fundoskopi ve gerekirse renkli fundus fotoğrafı ile tanı konuldu.

Nöropati tanısı, fizik muayene (el ve ayaklarda ağrı, uyuşma, iğnelenme ve geceleri olan ağrı, kaslarda güçsüzlük, dokularda beslenme bozuklukları, ciltte renk değişiklikleri) ve EMG bulguları ile konuldu.

Çölyak hastalığı tanısı, antigliadin IgA, doku transglutaminaz IgA ve biopsi bulguları ile konuldu.

Tanı esnasında; hastanın ateşinin ve akut faz reaktanlarının yüksek olması, fizik muayene bulguları ve/veya kültürlerinde üreme olması ile enfeksiyon tanısı kondu.

Son 1 yılda 8'den fazla enfeksiyon, 2'den fazla ciddi sinüs enfeksiyonu, 2'den fazla pnömoni ve 2'den fazla derin doku enfeksiyonu geçirme, primer immün yetmezlik açısından uyarıcı sıklıkta kabul edilmiştir.

3.1. Biyokimyasal Analiz Metodları

Glukoz: Olgulara ait serumlar bekletilmeden, Roche COBAS 8000 otoanalizör cihazı ile hegzokinaz yöntemiyle mg/dl olarak ölçüldü.

TSH, s-T3, s-T4: Her biri için ayrı roche ticari kiti kullanılarak Roche COBAS 8000 otoanalizöründe elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı. Test kitinde normal referans aralıkları; s-T3 için 1.8-4.6 pg/ml, s-T4 için 0.93-1.7 ng/dl, TSH için ise 0.27-4.2 µIU/ml.

HbA1c ölçümü: Roche COBAS 8000 otoanalizöründe Roche ticari kitleri kullanılarak turbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Sonuçlar yüzde HbA1c (normal aralık %4.8-5.9) ve aynı zamanda mmol/mol olarak değerlendirildi.

Mikroalbuminüri: Roche COBAS 8000 otoanalizöründe kolorimetrik yöntem ile Roche ticari kiti kullanılarak idrarda albumin miktarına bakıldı.

Beklenen referans aralıkları: Yenidoğan (0-4 günlük) 2.8-4.4 g/dl, çocuk (4 gün-14 yaş), 3.8-5.4 g/dl, çocuk (14-18 yaş) 3.2-4.5 g/dl (Bu referans aralıkları kullanılan kittin referans aralıklarıdır).

Anti-insülin antikor (AIA): Diasource kiti kullanılarak radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçüldü (referans aralıkları: %3.7-7.3).

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 18.0 (Chicago) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. İki grubun sürekli dağılımların analizinde test varsayımlarına göre Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi yapıldı. Çok grubun sürekli dağılımlarının analizinde test varsayımlarına göre Kruskal-Wallis analizi yapıldı. Fark bulunan grupların belirlenmesinde ikişerli karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplara göre kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Ölçüm değişkenlerin ilişki analizinde test varsayımlarına göre Spearmann korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniği'nde takip edilen Tip 1 DM tanılı 184 olgu üzerinde gerçekleştirildi.

Olguların %53,3'ü (98) kız, %46,7'si (86) erkek olarak saptandı. Olguların cinsiyetleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmadaki olguların cinsiyete göre dağılımları.

Cinsiyet	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Kız	98	53,3
Erkek	86	46,7
Toplam	184	100

Olguların ortalama yaşı $12,73 \pm 0,31$, tedavi sonrası vücut kitle indeksi ortalamaları $19,98 \pm 0,30$, tanı yaşı $7,71 \pm 0,29$, ortalama diyabet yaşı $4,93 \pm 0,26$, ortalama HbA1c değerleri $8,45 \pm 1,78$ ve ortalama insülin dozu (ünite/kg) $0,88 \pm 0,02$ olarak hesaplandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışmadaki olguların genel özellikleri.

	Ortalama	Standart Deviasyon
Yaş	12,73	0,31
Tedavi sonrası VKİ	19,82	0,30
Tanı yaşı	7,71	0,29
Diyabet yaşı	4,93	0,26
HbA1c	8,45	1,78
Ortalama insülin dozu	0,88	0,02

Olguların yaş dağılımı aşağıda verilmiş olup çoğunlukla 12 yaş üzerindiydi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Olguların yaş dağılımı.

Yaş	Hasta sayısı	Yüzde (%)
0-6 yaş	21	11,4
6-12 yaş	58	31,6
>12 yaş	105	57
Toplam	184	100

Olguların diyabet tanı yaşlarına göre dağılımı aşağıda verilmiştir. Olgular en sık 6-12 yaş aralığında tanı almıştı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olguların tanı yaşına göre dağılımı.

Diyabet tanı yaşı	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi (%)
<6yaş	64	34,8
6-12 yaş	91	49,5
>12 yaş	29	15,7
Toplam	184	100

Olgu annelerinin büyük çoğunluğu ev hanımıydı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Olguların anne meslekleri.

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Ev hanımı	136	73,9
Memur	17	9,2
Emekli	2	1,1
İşçi	13	7,1
Serbest meslek	4	2,2
Çiftçi	12	6,5
Toplam	184	100

Olguların baba meslekleri aşağıda verilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Olguların baba meslekleri.

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Memur	29	15,7
Emekli	16	8,7
İşçi	55	29,9
Serbest meslek	54	29,3
İşsiz	2	1,1
Çiftçi	28	15,2
Toplam	184	100

Anne eğitim düzeyi çoğunlukla ilköğretim düzeyindeydi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Olguların anne eğitim düzeyi.

	Sayı	Yüzde (%)
Okur yazar	24	13,0
İlköğretim	108	58,7
Lise	34	18,5
Üniversite	18	9,8
Toplam	184	100

Baba eğitim düzeyi, annelere göre daha yüksek saptandı (Tablo 4.8). Baba eğitimi ile HbA1c seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanırken anne eğitimi ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Olguların baba eğitim düzeyi.

	Sayı	Yüzde (%)
Okur yazar	10	5,4
İlköğretim	93	50,5
Lise	55	29,9
Üniversite	26	14,1
Toplam	184	100

İnsülin tedavisi olguların %34,2'sinde (63) anne, %0,5'inde (1) baba, %1,6'sında (3) bakıcı, %63,6'sında (117) kendisi tarafından uygulanmaktaydı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Olgularda insülin uygulaması.

Tedaviyi uygulayan	Sayı	Yüzde (%)
Anne	63	34,2
Bakıcı	3	1,6
Kendisi	117	63,6
Baba	1	0,5
Toplam	184	100

Olguların %32 (59) ailede Tip 1 veya Tip 2 diyabet öyküsü mevcut olduğu saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Ailede diyabet öyküsü.

Ailede diyabet öyküsü	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Var	59	32,1
Yok	125	67,9
Toplam	184	100

Olguların cinsiyetine göre HbA1c değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Olguların cinsiyete göre HbA1c verileri.

HbA1c	Ort	SD
Kız	8,27	1,77
Erkek	8,65	1,79

p:0,10

Olguların yaşı arttıkça HbA1c değerlerinde artış saptandı (p değeri: 0,001). Yaş ile HbA1c arasında pozitif ancak güçsüz korelasyon saptandı (r:0,30, p değeri: 0,0001) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Olguların yaşa göre HbA1c değerleri.

	HbA1c ortalaması	SD
<6 yaş	7,61	0,26
6-12 yaş	7,98	0,18
>12 yaş	8,89	0,19

(P değeri:0,001)- (r:0,30)

Olguların diyetleri sorgulandı. Diyetine dikkat eden olguların HbA1c değerleri daha düşük saptandı (p değeri: 0,03) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Olguların diyet yapmalarına göre HbA1c değerleri.

Diyet	HbA1c (Ort)	SD	Hasta yüzdesi
Yapmıyor	8,77	1,63	%15,2
Ara ara yapıyor	8,63	1,74	%40,8
Düzenli yapıyor	8,15	1,85	%44

P değeri:0,03

Olguların egzersiz bilgileri ve egzersiz yapmaları ile HbA1c değeri arasında ilişki değerlendirildi (p değeri: 0,33) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Olguların egzersiz uygulamalarına göre HbA1c değerleri.

Egzersiz	HbA1c (Ort)	SD	Hasta yüzdesi
Yapmıyor	7,98	1,73	%10,9
Ara ara yapıyor	8,35	1,54	%59,8
Düzenli yapıyor	8,83	2,20	%29,3

P değeri:0,33

Ailede diyabeti olan hastaların ortalama HbA1c değeri 8,49, ailede diyabeti olmayan hastaların ortalama HbA1c değeri 8,43 bulundu. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Olguların aile öyküsü ve HbA1c değerleri.

Ailede diyabet öyküsü	HbA1c (Ort)	SD
Var	8,49	1,62
Yok	8,43	1,86

P değeri:0,72

Olguların kendisi dışında ailede yaşayan birey sayısı sorgulandı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Olgu ile birlikte yaşayan birey sayısı.

Ev halkı	Sayı	Yüzde (%)
2	14	7,6
3	45	24,5
4	82	44,6
>4	43	23,4
Toplam	184	100

Ailedeki birey sayısının artmasıyla olguların HbA1c değerlerinde artış olduğu saptandı (p değeri:0,41) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Yaşadığı birey sayısı ve HbA1c değerleri.

Ev halkı	HbA1c (Ort)	SD
2	8,00	1,14
3	8,17	1,72
4	8,53	1,87
>4	8,75	1,84

P değeri:0,41

Olgular il, ilçe ve köyde yaşamalarına göre gruplandı (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Olguların yaşadığı yer.

Yaşadığı yer	Sayı	Yüzde (%)
İl merkezi	89	48,4
İlçe	64	34,8
Köy	31	16,8
Toplam	184	100

İl merkezinde yaşayan olguların HbA1c ortalaması daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p değeri: 0,48) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Yaşadığı yer ve HbA1c değerleri.

Yaşadığı yer	HbA1c (Ort)	SD
İl merkezi	8,26	1,71
İlçe	8,51	1,66
Köy	8,84	2,17

P değeri:0,48

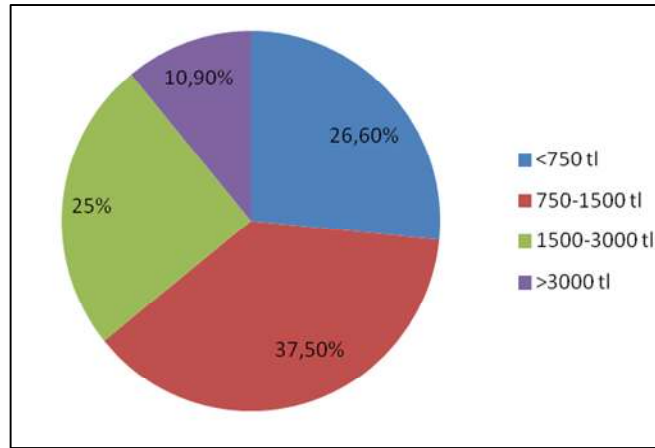
Olguların gelir dağılımı ve gelirlerine göre HbA1c değerleri ortalamaları aşağıda verilmiş olup gelir grupları ile HbA1c değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (p değeri: 0,58) (Tablo 4.20 ve Tablo 4.21).

Tablo 4.20. Aylık gelir ve HbA1c değerleri.

Aylık gelir	HbA1c (Ort)	SD
<750 tl	8,66	2,01
750-1500 tl	8,36	1,71
1500-3000 tl	8,53	1,66
>3000 tl	8,05	1,75

P değeri:0,58

Tablo 4.21. Aylık gelire göre dağılım.



Uzun etkili + 3 doz kısa etkili kullanan grup ile 2 doz orta etkili + 3 doz kısa etkili insülin kullanan grup karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p değeri: 0,16).

Olguların %83'ü kan şekeri profili tutmaktaydı. Kan şekeri profili tutma ile HbA1c değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri: 0,08).

Olguların %15,8'i günde 2 kez kan şekerini ölçerken, %49,5'i günde 4 kez, %23,4'ü günde 6 kez ve %11,3'ü günde 6'dan fazla kan şekeri ölçümü yapmaktaydı. Günlük kan şekeri ölçüm sayısı ile HbA1c düzeyi değerlendirildi. Aralarında anlamlı ilişki saptanmadı (p değeri: 0,21).

Hastaların HbA1c değeri poliklinik kontrol sıklığına göre değerlendirildi. Olguların büyük çoğunluğu 3 ayda bir kontrole gelmekteydi. Düzenli kontrole gelen hastaların ortalama HbA1c değeri 8,28 diğerlerine göre daha düşük saptandı (p değeri: 0,001). HbA1c ile kontrol sıklığı arasında korelasyon saptandı (r:0,003) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Poliklinik kontrolü ve HbA1c değerleri.

Poliklinik kontrol sıklığı	HbA1c ort	SD	Hasta yüzdesi
3 ayda bir	8,28	0,13	%86,4
6 ayda bir	10,14	0,71	%8,7
Yılda bir	9,54	0,80	%4,9

(P :0,001, r:0,003)

Olguların tanı anında ve son poliklinik kontrollerinde kaydedilen vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalamaları incelendiğinde tedavi sonrasında hem kız hem erkek olgular için istatistiksel açıdan anlamlı olarak VKİ’de artış gözlemlendi (Tablo 4.23). Olguların tedavi sonrası VKİ ile HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.23. Olguların VKİ değerlendirilmesi.

	VKİ (tanı) Ort	VKİ Ort	P değeri
Kız	15,61	19,81	0,00
Erkek	16,82	19,68	0,00

Hastaların tanı anında DKA varlığı değerlendirildi. Kız hastaların %57,1’inde, erkek hastaların %46,5’inde tanı anında DKA vardı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p değeri:0,15) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Cinsiyete göre tanı anında DKA varlığı.

	Tanıda DKA	
	Yok	Var
Kız	42(%42,9)	56 (%57,1)
Erkek	46(%53,5)	40 (%46,5)
Toplam	88	96

P değeri: 0,15

Hastaların tanı anında yaşlarına göre değerlendirildi. Hastaların %13,4’ü 6 yaşından küçük, %34,2’ü 6-12 yaş arasında, %52,3’ü 12 yaşından büyüktü. Yaş grupları

ile tanıda DKA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p değeri: 0,562). Hastaların başvuru sırasında, toplam %52,2'sinde DKA tablosu vardı (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Yaşa göre tanıda DKA varlığı.

Yaş	Tanı DKA yok	Tanı DKA var
<6 yaş	8 (%38,1)	13 (%61,9)
6-12 yaş	30 (%51,7)	28 (%48,3)
>12 yaş	50 (%47,6)	55 (%52,4)
Toplam	88 (%47,8)	96 (%52,2)

P değeri:0,562

Tanı anında kız hastaların %24,5'inde, erkek hastaların ise %16,3'ünde enfeksiyon olduğu saptandı. Olguların cinsiyeti ile tanıda enfeksiyon tanıda arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p değeri: 0,07) (Tablo 4.26).

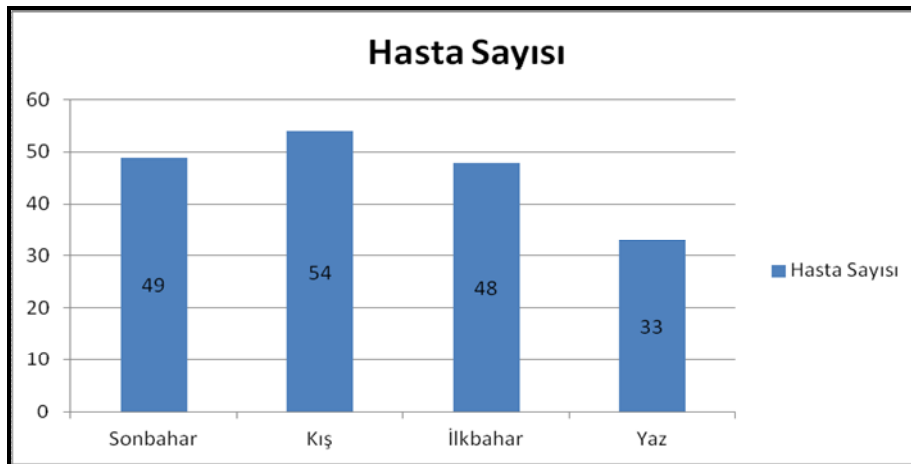
Tablo 4.26. Cinsiyet göre tanı anında enfeksiyon varlığı.

	Tanıda Enfeksiyon	
	var	yok
Kız	24 (%24,5)	74 (%75,5)
Erkek	14 (%16,3)	72 (%83,7)
Toplam	38 (%20,7)	146 (%79,3)

P değeri.0,07

Olguların %26,6'sı sonbaharda, %29,3'ü kışın, %26,1'i ilkbaharda ve %17,9'u yazın tanı almıştı (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Olguların tanı mevsimleri.



Olguların %89,5'inde Anti-GAD, %52,8'inde Anti-insulin antikor, %59,1'inde islet cell antikoru ve %10,3'ünde tiroid otoantikorları pozitif olarak saptandı (Tablo 4.28). Merkezimizde Anti-GAD, anti-insülin antikor ve islet cell antikoru olguların tanı aldığı dönemde çalışılmadığından ve bazı olguların dosyalarına kaydedilmediğinden sadece bilgilerine ulaşılan olgular değerlendirmeye alınmıştır. Olgularımızın 16'sında (%8,7) hipotiroidi mevcuttu.

Tablo 4.28. Olguların otoantikor verileri.

	Anti-GAD	Anti İnsülin Ab	İslet Cell Ab	Anti-TPO/anti-HTG
Pozitif (%)	89,5	52,8	59,1	10,3
Negatif (%)	10,5	48,2	41,9	89,7
N	68	123	44	184

Son bir yılda olguların DKA geçirme sıklıkları verilmiştir. Hastaların %2,1'inde tekrarlayan DKA atağı mevcuttur (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Olguların son bir yılda diyabetik ketoasidoz atak sayısı.

Yatış (DKA) sayısı	Hasta sayısı	Yüzde (%)
1 kez	23	12,5
2 kez	2	1,1
3 kez	2	1,1

Son bir yılda olguların %78,8'i en az bir kez enfeksiyon geçirmiştir (Tablo 4.30 ve 4.31). Yıllık ortalama enfeksiyon sayısı 2,3 olarak saptandı. Olgularda 8'den fazla enfeksiyon geçiren mevcut değildi. Ayrıca hastaneye yatış gerektirecek ağır enfeksiyon olgumuz yoktu. Olguların %9,7 grip aşısı, %4,8'inde pnömokok aşısı öyküsü mevcut olup enfeksiyon sıklığı ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.30. Olguların son bir yılda enfeksiyon sayısı.

Enfeksiyon	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Yok	38	21,2
Var	146	78,8
Toplam	184	100

Tablo 4.31. Olguların son bir yılda enfeksiyon verileri.

	Nezle		Orta kulak iltihabı		Sinüzit		Boğaz iltihabı		Zatüre		Ağızda yara		Ciltte yara		İYE		İshal	
	H.S.	%	H.S.	%	H.S.	%	H.S.	%	H.S.	%	H.S.	%	H.S.	%	H.S.	%	H.S.	%
0	50	27	171	93	158	86	144	78	184	0	175	95	176	96	164	89	153	83
1	73	40	10	5,4	18	9,8	21	11	0	0	9	4,9	4	2,2	13	7,1	23	13
2	39	21	2	1,1	6	3,3	7	3,8	0	0	0	0	3	1,6	2	1,1	3	1,6
3	14	7,6	1	0,5	2	1,1	10	5,4	0	0	0	0	0	0	5	2,7	5	2,7
4	3	1,6	0	0	0	0	2	1,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	5	2,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Son bir yılda olguların %11,4'ünde (21) bir kez ağır hipoglisemi olurken, %2,2'sinde (4) 2 kez, %0,5'inde (1) ise 3 kez ağır hipoglisemi olmuştu. Son bir yılda olguların %3,3'üne (6) 1 kez glukagon uygulandığı, %1,1 olguya (2) ise 2 kez glukagon uygulandığı saptandı.

Olguların diyabetik komplikasyonları açısından bakıldığında 16'sında mikroalbuminüri, 6'sında nöropati, 1 olguda retinopati saptandı (34). Olguların komplikasyonları, HbA1c ortalaması ve diyabet yaşı ile birlikte değerlendirildi. Mikroalbuminüri gelişmesi, HbA1c ortalaması ve diyabet yaşı arttıkça arttığı saptandı. Nöropati gelişmesi, HbA1c ortalaması arttıkça artarken diyabet yaşı ile değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Hastalarda mikroalbuminüri saptanmayan grubun HbA1c ortalaması 8,23 iken, mikroalbuminüri saptanan hasta grubunun HbA1c ortalaması 9,13'dü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri: 0,009). Mikroalbuminüri saptanmayan grubun ortalama diyabet yaşı 4,42 iken, mikroalbuminüri saptanan grubun ortalama diyabet yaşı 6,68 bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri: 0,004). Nöropati saptanmayan hastaların ortalama HbA1c değeri 8,23 iken, nöropati saptanan olguların ortalama HbA1c değeri 11,33 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri: 0,004). Nöropati saptanmayan olguların ortalama diyabet yaşı 4,65 iken nöropati saptanan olguların ortalama diyabet yaşı 5,66 bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değeri: 0,35) (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. HbA1c ve diyabet yaşı ile komplikasyonların ilişkisi.

	Mikroalbuminüri			Nöropati		
	Yok	Var	P değeri	Yok	Var	P değeri
HbA1c (Ort)	8,23	9,13	0,009*	8,23	11,33	0,004*
Diyabet yaşı (Ort)	4,42	6,68	0,004*	4,65	5,66	0,358

Pubertelerini tamamlamış olan toplam 29 hastanın hedef boy ortalamaları ve son poliklinik kontrolündeki boy ortalamaları karşılaştırıldı. Ortalamaya göre değerlendirildiğinde hastaların hedef boylarını yakaladığı saptandı (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Hedef boy ve final boy değerlendirmesi.

	Ort	SD
Hedef boy	1,68	0,08
Boy	1,70	0,09

P değeri:0,05

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus (DM) tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur. Çocukluk ve adölesan döneminin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan Tip1 DM, insülinin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklarla karakterizedir (2,117). Diyabetik hastalarda iyi metabolik kontrol sağlanması ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenilebileceği veya geciktirilebileceği bilinmektedir. Metabolik kontrolün en önemli göstergesi HbA1c olup, İSPAD'a göre $<7,5$ optimal, $7,5-9$ arasında suboptimal ve >9 yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır (117). Çalışmamızda ortalama HbA1c değeri $8,45$ olarak bulundu, bu diğer çalışmalar ile benzerdi (DIABAUD2: $8,9$, Çakır ve ark.: $8,8$) (138,139).

Tip 1 DM'de olguların metabolik kontrolü ile yaş ve diyabet süresi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışma diyabet süresinin uzamasıyla metabolik kontrolün zorlaşacağını ve diyabet süresi 10 yılı aşan olgularda komplikasyon riskinde artışın olacağını bu yüzden diyabet süresi uzayan hastalarda metabolik kontrol için daha dikkatli olunması gerektiğini bildirmiştir (98,122,138). Daneman ve ark. Kanada'da tip 1 DM tanılı konvansiyonel tedavi alan 477 hastada yaptığı bir çalışmada, yaş ile pozitif korelasyon gösterirken diyabet süresi ile korelasyon olmadığını bildirmiştir (140). Buna karşın, Kaufman ve ark., Amerika'da 148 hastalık serilerinde, yaş ve diyabet süresi ile HbA1c değeri arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmiştir (124). "Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic (DIABAUD2)" yaptığı çalışmada 1609 tip 1 DM'lu çocukta, bulgularımıza benzer şekilde ortalama HbA1c düzeyini, $8,9$ olarak saptamış, özellikle 12 yaşın üstünde olanlarda anlamlı olarak yüksek ($9,5$) bulmuşlardır (138). Fransa'da Pediatri Diyabet Grubu ve Belçika'da Dorchy ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda da HbA1c değeri ile diyabet süresi ve yaş ile arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (122,141). Olgularımızın HbA1c değeri ortalaması $8,45$ olup, suboptimal metabolik kontrol sınırlarında yer almaktadır. Adölesan yaş grubundaki olgularımızın HbA1c ortalaması $8,89$ olarak saptandı. Adölesan döneminin psikolojik durumu, yaşın artmasıyla ailenin hasta üzerindeki denetimin zayıflaması, okula başlama ve beraberinde sık enfeksiyon gibi çevresel faktörlerin

devreye girmesi, puberte, hastalığın kronik karakteri, HbA1c değerlerinin yüksek olmasını açıklayabilir.

Tip 1 diyabetteki cinsiyet dağılımının farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin hastalığın sık görüldüğü Finlandiya ve Norveç gibi ülkelerde erkeklerde daha sık, İsrail ve Polonya gibi insidansın düşük olduğu ülkelerde kızlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (142). Kandemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır (143). Bizim çalışmamızda da olguların cinsiyet dağılımı benzerdi, %53,3'ü kız, %46,7'si erkekti.

Tip 1 DM'nin sık görülme yaşı 5-7 yaş ve pubertenin başladığı adolesan yaş grubudur. 5-7 yaş grubu çocuklarda, okula başlamayla infeksiyonlara daha fazla maruz kalma suçlanırken, pubertal dönemde ise pubertenin etkisi ile artan seks steroidleri, büyüme hormonu ve dönemin ruhsal stres faktörlerinin rolü düşünülmektedir (2,119). Tip 1 DM'un giderek 5 yaş altında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (144,145). Taşkın ve ark.'nın Bursa'da yaptığı çalışmada diyabet tanı yaşı 1-6 yaş ve 10-16 yaş arasında pik yapmaktadır (146). Kandemir ve ark., Ankara'da 477 hastayı kapsayan çalışmada, diyabet tanı pik yaşı 12-14 yaş grubu arası olarak bildirmişlerdir (147). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 7,71 olarak bulundu. Olguların %35,2'si 6 yaş altında, %49,5'i 6-12 yaş arasında tanı almıştı. Tanı yaşı olgularımızın büyük çoğunluğunda 12 yaş altında olup (%84,7), pik yaşı 6-12 yaş aralığı olarak saptandı.

Diyabetik ketoasidoz (DKA), insulin eksikliğinin ciddi bir sonucu olup Tip1 DM'lu çocuklarda önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olan bir durumdur (68). Çocuklarda DKA insidansı, dünyanın değişik bölgelerinde farklı olup, genellikle %25-30 oranında olduğu bildirilmiştir (148). Almanya'da 404 hastayı kapsayan çalışmada hastaların %26,3'ü DKA ile başvurmuştur (149). Bursa'da farklı yıllarda yapılan çalışmalarda, DKA ile başvurma sıklığı sırasıyla %48, %33,2 olarak bildirilmiştir (139,150). Demirbilek ve ark. Diyarbakır'da yaptıkları çalışmada DKA ile başvuru oranını %65,9 olarak bildirmiştir (151). Avrupa'da 1260 olguyu kapsayan çok merkezli bir çalışmada, diyabetik ketoasidoz kliniği ile başvuru oranı en az %26 iken, en fazla %67 idi. Aynı çalışmada ketoasidoz insidansının geçmiş yıllara göre azaldığı ve ketoasidoz insidansının 5 yaşın altında daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (152). Çalışmamızda hastaların %52,2'si DKA tablosu ile başvurdu. Hastanemizin Antalya ve çevresindeki il ve ilçeler için bölge hastanesi olması, bu oranın yüksek olmasına neden olmuş olabilir. Diyarbakır'da, tanıda DKA sıklığının yüksek olması (%65,9),

sosyoekonomik durumun düşük olması ile ilgili olabilir. Cinsiyet ve yaş grupları ile tanıda DKA varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Gül ve ark. çalışmalarında, hastaların %1,1'inin son 1 yılda tekrarlayan DKA nedeni ile hastaneye yattığını bildirmiştir (153). Çalışmamızda, 23 (%12,5) hasta bir kez, 4 (%2,1) hasta birden fazla DKA nedeniyle hastaneye yatmıştır. Eğitim, sosyal iletişim araçlarıyla sağlık bilinci geliştirilmesi ve çocuk endokrinoloji hizmetlerinin ülkede yaygınlaşması ile erken tanı ve daha iyi metabolik kontrolün sağlanması, tekrarlayan DKA oranının düşmesini sağlayacaktır.

Birçok çalışmada düşük sosyoekonomik durumun, kötü metabolik kontrol ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gallegos-Maceas ve ark. yaptığı 184 tip 1 diyabet tanılı hastanın sosyoekonomik durumu değerlendirildiğinde, düşük aile geliri olan hastalarda metabolik kontrolün kötü olduğu saptanmıştır. Anne – baba eğitimi ile metabolik kontrol arasında ilişki saptanmamıştır (154). Hassan ve ark. yaptığı çalışmada HbA1c düzeyi ile sosyoekonomik düzey arasında ilişki saptanmıştır (155). Fransa ve Belçika'da yapılan çalışmalarda sosyoekonomik statü ile metabolik kontrol arasında ilişki saptanmamıştır (141,156,157). Avrupa Birliği üyesi iki ülkenin sosyoekonomik olarak benzer olması, hastaların sosyoekonomik durumu ile metabolik kontrolleri arasında ilişki saptanmamasını açıklayabilir. Buna karşın, Delameter ve ark.'nın Detroit'te yaptığı çalışmada; rastgele seçilmiş diyabetik hastalar değerlendirilmiş. Çalışmada sosyoekonomik düzeyi daha kötü olan siyahlarda beyazlara göre metabolik kontrolün daha kötü olduğu bildirilmiştir (158). Çalışmamızda, ailelerin aylık geliri, evde yaşayan birey sayısı, yaşadıkları yer ile kötü metabolik arasında ilişki saptanmadı. Sosyoekonomik olarak olguların büyük çoğunluğunun ekonomik olarak düşük düzeyde olmasına rağmen metabolik kontrol ile ilişkisinin anlamlı olmaması anket doldurulurken hastaların ekonomik durumlarının yeterli değerlendirmemiş olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca anlamlı ilişki saptanmaması olguların büyük çoğunluğunun (%64,1) düşük gelire sahip olmasına da bağlanabilir.

Yapılan çalışmalarda, T1P 1 DM'un en fazla sonbahar ve kış aylarında tanı aldığı bildirilmiştir. (159). İtalya'da yapılan çalışmada kışın daha sık iken, Güven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Samsun'da Tip 1 DM'lu çocukların en fazla sonbahar ve kış aylarında başvuru yaptığı bildirilmiştir (160,161). Elazığ'da yapılan çalışmada ise tip 1 diyabet tanısının en fazla kış ayında olduğu, en az ise sonbahar ve ilkbahar aylarında olduğu görülmüştür (146). Bizim çalışmamızda yazın en az başvuru

mevcut iken kış, ilkbahar ve sonbahar mevsimleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tip 1 DM'lu hastalarda insülinin kullanıma girdiği yıllarda büyüme gelişme geriliği bildirilmiştir. Orta, uzun ve hızlı insülinlerin kullanılması ile normal büyüme ve gelişmenin sağlandığı bildirilmektedir (162). Çalışmamızda pubertelerini tamamlamış 29 hastanın final boyu ortalamasının (170 cm) hedef boyu ortalamasını (168 cm) geçtiği görüldü. Oldukça iyi metabolik kontrollü olguların normal büyüme ve gelişme gösterdikleri saptandı. Mark ve ark da Belçika'da yaptığı çalışmada Tip 1 DM'lu olguların hedef boyuna ulaştıklarını bildirmiştir (163). Uygun insülin tedavisi ve iyi metabolik kontrol ile Tip 1 DM'lu hastaların normal büyüme gelişme sağladığı görülmektedir. Hastalarımızın, tanı sırasında ve son poliklinik kontrolündeki VKİ skorları karşılaştırıldığında; tedaviyle VKİ skorunun belirgin olarak arttığı gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Belçika ve Fransa çalışmalarında benzer olarak takipte hastaların VKİ anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (122,141). Ancak VKİ skoru ile HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İyi metabolik kontrol için suprafizyolojik dozlarda insülin uygulanması, bazen de hastaların kendi uygulamaları ile örneğin fazla yemek yediklerinde insülin dozlarını yükseltmeleri neden olmaktadır.

Pediyatrik hastalarda diyabet yönetimi, insülin tedavisi dışında, hasta ve ailelerinin eğitimi diyetisyen ve psikolojik desteği içermelidir. İnsülin tedavisinin yanında hastaların diyetlerin dikkat etmesi ve egzersiz yapmayı ihmal etmemesi gereklidir. Bunun yanında hastaların poliklinik kontrollerine düzenli gelmesi metabolik kontrolleri açısından çok önemlidir. Fransa'da Pediyatri Diyabet Grubu tarafından yapılan çalışmada diyetini ve egzersizlerini tam uygulayan, gün içinde daha fazla glukoz ölçümü yapan hastalarda daha iyi metabolik kontrolün sağlandığı görülmüştür (122). Kaufman ve ark. Amerika'da 1999 yılında yaptıkları 360 hastayı kapsayan çalışmada kontrollere daha sık gelen hastaların HbA1c düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (123). Amerika'da Boston'da Delahanty ve ark'nın yaptığı çalışmada; insülin tedavisi ile birlikte diyetine uyan olgularda diyetine uymayan olgulara göre daha düşük HbA1c düzeyleri mevcuttur (164). ABD'de yapılan bir çalışmada adolesan hastalar kan şekeri ölçüm sayısı açısından değerlendirilmiş. Kan şekeri ölçüm sayısı arttıkça HbA1c seviyesinde anlamlı düşme gösterdiğini bildirmiştir (165). Benzer olarak Ziegler, Svenson ve Haugstved yaptıkları çalışmalarda kan şekeri ölçümü sıklığı ile daha iyi metabolik kontrol sağlandığını bildirilmiştir (166-168). Çalışmamızda diyetine uyma ve

sık poliklinik kontrolü ile hastaların HbA1c düzeyleri daha düşük saptandı. Egzersiz ve kan şekeri ölçüm sayısı ile HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tip 1 DM gelişiminden sorumlu otoantikorların keşfinden sonra diyabet gelişimi açısından riskli bireylerde bu antikorlar tarama testi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak hastaların büyük çoğunluğu sporadik olup, ailesel değildir. Tip 1 DM’de tanıda anti GAD %60-80, anti islet antikor %70 ve anti insülin antikorunun %35-60 oranında pozitif olabileceği bildirilmiştir (2,66,169). Gül ve ark’nın İstanbul’da yaptığı 441 hastayı kapsayan çalışmada antiinsülin antikor %41,6, anti islet antikor %42,5 oranında pozitif olduğu bildirilmiştir (153). Karjaleinen ve ark’nın çalışmasında %34,7 oranında otoantikor pozitifliği saptandığı bildirilmiştir (170). Bizim çalışmamızda antikor bakılabilen 68 olgunun %89,5’inde Anti-GAD, 123 olgunun %52,8’inde Anti-insulin antikor, 44 olgunun %59,1’inde islet cell antikor pozitif saptandı. Merkezimizde Anti-GAD, anti-insülin antikor ve ICA’nın hastaların tanı aldığı dönemde çalışılmaması, ailelerin maddi veya başka nedenlerle bu tetkikleri yaptırmaması ve/veya bazı hastalarda kayıtların dosyaya işlenmemesi nedeniyle veriler tüm hastaları kapsamamaktadır.

Tip 1 DM’de uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonları nefropati, retinopati ve nöropati oluşturmaktadır (89,92). Prepubertal dönemde, özellikle 12 yaş altında görülme sıklığı düşük iken, puberte döneminden sonra ve tanı anından 5 yıl sonra metabolik kontrol ile ilişkili olarak mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (92). Hiperglisemi komplikasyonlar için başlıca etkindir ve iyi glisemik kontrol diyabetin mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonlarını engellemekte veya geciktirmektedir (98). Şimşek ve ark. Türkiye’de yaptıkları 1032 hastayı kapsayan çok merkezli çalışmada, nöropati %2,6, retinopati %1,4, persistant mikroalbuminüri %5,4 oranında görüldüğü bildirilmiştir (171). Çalışmamızda hastaların %8,7’sinde mikroalbuminüri, %3,5’inde nöropati, %0,6’sında retinopati saptandı, hiçbir olguda kardiyomiyopati saptanmadı. Hastalarda mikroalbuminüri ve nöropati ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu. Hastalarda nöropati ile ortalama HbA1c düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu. Diyabet yaşı ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki mevcut iken nöropati ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı. HbA1c düzeyi ve diyabet yaşı ile komplikasyonlar arasındaki ilişki Şimşek ve ark’nın yaptığı çok merkezli çalışma sonuçları ile benzerdi (171).

Tip 1 DM'lu hastalarda hipoglisemi korkulan komplikasyonlardandır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda ağır hipoglisemi ile metabolik kontrol arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (172). Bizim çalışmamızda hastaların HbA1c değerleri ile ağır hipoglisemi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hafif hipoglisemiler ile HbA1c değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Fransa'da Pediatri Diyabet Grubu yapılan 2579 hastayı kapsayan çalışmada ise HbA1c değerleri ile ağır hipoglisemi arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmada HbA1c değeri daha düşük olan hastalarda daha sık ağır hipoglisemi geliştiği ve ağır hipoglisemisi olan hastaların insülin dozu ortalamasının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (122). Belçika çalışmasında farklı olarak HbA1c değeri daha yüksek olan olgularda ağır hipoglisemi daha fazla görüldüğü ve hipoglisemilerin diyabet süresi ve insülin dozunun yüksek olması ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (141).

Tip 1 DM'da hipotiroidi, en sık görülen otoimmün hastalıktır. Antikorlarının pozitifliği prevalansı %7-40 iken, hipotiroidi sıklığı %3-7 olduğu bildirilmektedir (118,119).

Montavani ve ark. 474 hastalık serilerinde hastaların %16,7'sinde otoimmün tiroidit olduğunu bildirmiştir (173). Şimşek ve ark. otoimmün tiroid hastalığı sıklığını %12 olarak bildirmiştir (171). Karagüzel ve ark. çalışmalarında %38,6 oranında tiroid otoantikor pozitif bulunduğunu bildirmiştir (174). Olgularımızın %8,7'sinde otoimmün tiroid hastalığı, %10,3'ünde de antikor pozitifliği saptandı.

Tip 1 DM tanılı hastalara çölyak hastalığı da eşlik edebilmektedir. Finlandiya, İtalya, Amerika Birleşik Devletleri ve Cezayir'de tip 1 diyabet tanılı çocuklarda yapılan çalışmalarda %1,4 ile %16,4 arasında değişen sıklıkta çölyak hastalığı olduğu belirlenmiştir (175,176). Şimşek ve ark. çok merkezli çalışmalarında Tip 1 DM'li hastaların %4,3'üne çölyak hastalığı eşlik ettiğini bildirmiştir (171). Çalışmamızda bir hastada (%0,5) çölyak hastalığı vardı. Hasta dosyalarına kayıtların yeterli işlenmemiş olması, çölyak sıklığının düşük çıkmasını açıklayabilir.

Hastalarımızın çoğunluğu yoğun insülin tedavisi almaktaydı. İnsülin dozu (ünite/kg) ve insülin doz sayısı ile HbA1c düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalarımızdan 0,5 ünite/kg ve daha düşük dozda alanlar ile 0,5 ünite/kg'dan yüksek dozda tedavi alan hastalar HbA1c düzeyi açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. İskoçya'da yapılan çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir (138).

Tip 1 DM etyopatogenezinde enfeksiyonların rolü olduğu bildirilmiştir. Olguların takibinde enfeksiyon sıklığı olduğu bildirilmektedir. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada diyabet ile asemptomik bakteriüri, piyelonefrit, deri, tırnak ve mukoz membran enfeksiyonları, peridontal hastalıklar ile ilişkisi olduğu bildirilmiş (177). Çocuk hastalarda yeterli çalışma mevcut olmayıp erişkin hastalarla yapılan birçok çalışma, diyabet ile enfeksiyon sıklığının arttığı bildirilmektedir. Jeffrey Model Vakfı immun yetmezlik kriterlerine göre; son 1 yılda 8’den fazla enfeksiyon, son 1 yılda 2’den fazla ciddi sinüs enfeksiyonu, son 1 yılda 2’den fazla pnömoni, 2’den fazla derin doku enfeksiyonu geçirme primer immun yetmezlik açısından uyarıcı olması gerektiği bildirilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın son bir yılda geçirdikleri enfeksiyon sıklıkları incelendiğinde yıllık ortalama enfeksiyon sayısı 2,3 olarak saptanmıştır. Ayrıca ağır ve hastaneye yatış gerektirecek enfeksiyon yoktu. Sık enfeksiyon kriterine uyan hasta yoktur.

Sonuç olarak; çalışmamızda Tip1 DM’lü hastalarda, diyabet süresi ve yaşının artması, puberte, sosyoekonomik durum, diyetle uymama ve poliklinik kontrolüne gelmeme, kötü metabolik kontrol için risk faktörü olarak saptanmıştır. İyi metabolik kontrol ile hastaların hedef boyunu yakaladıkları saptanmıştır. Hastaların VKİ’lerinin artması dikkati çekmiştir. Buna iyi metabolik kontrol için, suprafizyolojik dozlarda insülin uygulanması veya hastaların insülin dozlarını hekim kontrolü dışında yükseltmeleri neden olmuş olabilir. Hastalarımızda enfeksiyon artışı ve hastaneye yatmayı gerektirecek ağır enfeksiyon gözlenmemiştir.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniği'nde takip edilen Tip 1 DM tanılı 184 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Olguların %53,3'ü kız, %46,7'si erkekti. Ortalama yaşı $12,73 \pm 0,31$, ortalama tanı yaşı $7,71 \pm 0,29$ ve ortalama HbA1c değeri $8,45 \pm 1,78$ idi. Olguların %11,4'ü 0-6 yaş arasında, %31,6'sı 6-12 yaş arasında, %57'si 12 yaşından büyüktü. Tanı yaşlarına bakıldığında %34,8'i 6 yaş altında tanı alırken, %49,5'ü 6-12 yaş arasında ve %15,7'si ise 12 yaşında tanı almıştı. Cinsiyetine göre HbA1c değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri: 0,1). 6 yaşından küçük hastaların ortalama HbA1c değeri 7,61, 6-12 yaş arasında olan hastaların ortalama HbA1c değeri 7,98, 12 yaşından büyük hastaların ortalama HbA1c değeri 8,89 bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p değeri: 0,001). Yaş ile HbA1c arasında pozitif ancak güçsüz korelasyon saptandı (r: 0,30, p değeri: 0,0001).
2. Düzenli diyet yapan, ara ara yapan ve hiç yapmayan grupların ortalama HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p değeri: 0,03). Ancak hastaların egzersiz yapan, ara ara yapan ve yapmayan hasta gruplarının ortalama HbA1c değeri arasında anlamlı farklılık yoktu (p değeri: 0,33). Düzenli kan şekeri tutma ve günlük kan şekeri ölçüm sayısı ile ortalama HbA1c değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Uzun etkili + 3 doz kısa etkili rejim kullanan ile 2 doz orta etkili + 3 doz kısa etkili rejim kullanan hastaların ortalama HbA1c değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.
3. Olguların 49'u (%26,6) sonbaharda, 54'ü (%29,3) kışın, 48'i (%26,1) ilkbaharda ve 33'ü (%17,9) yazın tanı almıştı.
4. Olguların aile öyküsü, beraber yaşadığı birey sayısı, yaşadığı yer, aylık geliri ile ortalama HbA1c değeri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Düzenli poliklinik kontrolüne gelen hastaların ortalama HbA1c değeri düzensiz gelenlere göre anlamlı olarak daha düşüktü (p:0,001).
5. Son bir yılda olguların 21'inde (%11,4) bir kez ağır hipoglisemi olurken, 4'ünde (%2,2) 2 kez, 1'inde (%0,5) ise 3 kez ağır hipoglisemi olmuştu. Son bir yılda 6

olgu (%3,3) 1 kez glukagon uyguladığı, 2 olgunun (%1,1) ise 2 kez glukagon uyguladığı saptandı.

6. Olguların diyabetik komplikasyonları açısından bakıldığında 16'sında mikroalbuminüri, 6'sında nöropati, 1 olguda retinopati saptanırken hiçbir olguda kardiyak komplikasyon gözlenmedi. Mikroalbuminüri gelişmesi, HbA1c ortalaması ve diyabet yaşı arttıkça arttığı saptandı. Nöropati gelişmesi, HbA1c ortalaması arttıkça artarken diyabet yaşı ile değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.
7. Olguların %52,2'sinde tanı anında DKA tablosu ile başvurmuştu. Tanı anında DKA varlığı, yaş grubu ve cinsiyet arasında farklılık göstermemişti. Son bir yılda hastaların %2,1'inde tekrarlayan DKA atağı mevcuttu. Bu olguların 23'ü (%12,5) bir kez, 2'si (%1,1) 2 kez ve 2'si (%1,1) ise 3 kez diyabetik ketoasidoz atağı geçirmiştir.
8. 68 olgunun %89,5'inde Anti-GAD, 123 olgunun %52,8'inde Anti-insulin antikor, 44 olgunun %59,1'inde islet cell antikor pozitif saptandı. Hastaların 16'sında (%8,7) hipotiroidi mevcut olup, 19'unda (%10,3) tiroid otoantikorları pozitif olarak saptandı. Merkezimizde Anti-GAD, anti-insülin antikor ve islet cell antikor hastaların tanı aldığı dönemde çalışılmaması ve/veya bazı hastalarda kayıtların dosyaya işlenmemesi nedeniyle veriler tüm hastaları kapsamamaktadır.
9. Pubertelerini tamamlamış olan 29 hastanın hedef boy ortalamaları ve final boy ortalamaları karşılaştırıldı. Ortalamaya göre değerlendirildiğinde hastaların hedef boylarını yakaladığı saptandı. Son poliklinik kontrolündeki VKİ değerleri, tanı anındaki ortalama VKİ değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti. VKİ ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
10. Tanı anında, kız hastaların %24,5'inde, erkek hastaların %16,3'ünde enfeksiyon saptandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değeri: 0,07). Son bir yılda olguların 146'sı (%78,8) en az bir kez enfeksiyon geçirmişti. Ortalama yıllık enfeksiyon sayısı 2,3'tü. Ağır ve hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon yoktu.

7. ÖZET

TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE ENFEKSİYON SIKLIĞI

Tip 1 DM, çocukluk ve adolesan döneminin, en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğudur. Bu çalışmada Tip 1 DM'li çocukların sosyodemografik özellikleri ve enfeksiyon sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 184 Tip 1 DM'li çocuk ve adolesan hasta alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve hastaların, sosyodemografik özellikleri, tanı mevsimi, tedavi ve takip bilgileri, son bir yıl içinde diyabetik ketoasidoz, hastane yatışı ve enfeksiyon öyküsünü içeren bir anket uygulandı.

Olguların %53,3'ü kız, %46,7'si erkekti. Ortalama yaşı $12,73 \pm 0,31$, ortalama tanı yaşı $7,71 \pm 0,29$ ve ortalama HbA1c değeri $8,45 \pm 1,78$ idi. Hasta yaşı arttıkça HbA1c değerinin arttığı görüldü ($r: 0,30$, p değeri: $0,0001$). Olgular en sık kış mevsiminde tanı almıştı. Ailede diyabet öyküsü ve birey sayısı, yaşadığı yer, aylık geliri ile ortalama HbA1c değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Düzenli poliklinik kontrolüne gelen hastaların ortalama HbA1c değeri düşüktü ($p:0,001$). Tanıda DKA, %52,2'sinde mevcut olup tekrarlayan DKA atağı oranı ise %2,1'di. Hastaların VKİ, başlangıca göre anlamlı artış gösterdi. Final boyuna ulaşmış 29 hastanın hedef boyunu geçtiği görüldü. HbA1c ortalaması arttıkça, mikroalbuminüri ve nöropatinin arttığı görüldü. Diyabet yaşı ile mikroalbuminüri artmasına karşın, nöropati ile diyabet yaşı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Antikor bakılabilen 68 olgunun %89,5'inde Anti-GAD, 123 olgunun %52,8'inde Anti-insulin antikor, 44 olgunun %59,1'inde islet cell antikoru pozitif saptandı. Hastaların 16'sında (%8,6) hipotiroidi mevcut olup, 19'unda (%10,3) tiroid otoantikorları pozitif olarak saptandı. Bir olguda (%0,54) ise çölyak hastalığı eşlik ediyordu. Ağır ve hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon yoktu. Yıllık ortalama enfeksiyon 2,3 olup, enfeksiyon artışı gözlenmedi.

Sonuç olarak; çalışmamızda Tip1 DM'li hastalarda, diyabet süresi ve yaşının artması, puberte, sosyoekonomik durum, diyetle uymama ve poliklinik kontrolüne gelmeme, kötü metabolik kontrol için risk faktörü olarak saptanmıştır. İyi metabolik kontrol ile hastaların hedef boyunu yakaladıkları saptanmıştır. Hastaların VKİ'lerinin

artması dikkati çekmiştir. İyi metabolik kontrol için suprafizyolojik dozlarda insülin uygulanması veya hastaların insülin dozlarını hekim kontrolü dışında yükseltmeleri neden olmuş olabilir. Hastalarımızda enfeksiyon artışı ve hastaneye yatmayı gerektirecek ağır enfeksiyon gözlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: HbA1c, tip 1 diabetes mellitus, metabolik kontrol.

8. ABSTRACT

SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND INFECTION FREQUENCY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Type 1 diabetes mellitus is the most common endocrine-metabolic disorder at childhood and adolescence. In the present study, it was aimed to assess sociodemographic characteristics and frequency of infection in children with Type 1 DM.

The present study included 184 children and adolescent with Type 1 DM. The patient charts were retrospectively reviewed and a questionnaire was applied including sociodemographic characteristics of the patients, season at diagnosis, data regarding management, hospitalization for diabetic ketoacidosis (DKA) within prior year and history of infection.

Of the cases included, 53.5% were girl whereas 46.7% were boy with a mean age of 12.71 ± 0.31 years. Mean age at diagnosis was 7.71 ± 0.29 years while mean Hb1ac value was 8.45 ± 1.78 . It was seen that HbA1c value increased with advancing age ($r: 0.30$; $p=0.0001$). The patients were most commonly diagnosed at winter. No correlation was found between mean HbA1c value and family history for diabetes mellitus, household size, residency and monthly income. Mean HbA1c value was lower in patients attending to regular control visits ($p=0.001$). DKA was present at diagnosis in 52.2% of patients, while recurrent DKA rate was 2.1%. There was a significant difference in BMI when compared to baseline. It was observed that 29 patients who reached to final height passed over their height. It was found that microalbuminuria and neuropathy increased as mean HbA1c value increases. Although microalbuminuria increased with diabetic age, no significant relationship was found between neuropathy and diabetic age. Of the cases with available antibody titers, there was positive anti-GAD antibody in 89.5% of 68 cases, while anti-insulin antibody positivity in 52.8% of 123 cases and islet cell antibody positivity in 59.1% of 44 cases. There was hypothyroidism in 16 of the patients while thyroid auto-antibodies were found to be positive in 10.8%. There was a comorbid celiac disease in one case (0.54%). There was

no severe infection requiring hospitalization. The mean number of infection per year was 2.3 without any increase in the infection rate.

In conclusion, duration of disease and increased age, puberty, socioeconomic status, in compliance to dietary recommendation and failure in attending control visits were identified as risk factor for metabolic control in patients with Type 1 DM. It was found that patients reached to target height by improved metabolic control. The increase in BMI was striking. This could be due to administration of supraphysiological insulin doses for improved metabolic control or escalation of insulin doses beyond the control of the clinician. No increase in infection rate or severe infection requiring hospitalization was observed in our patients.

Key words: HbA1c, type 1 diabetes mellitus, metabolic control.

9. KAYNAKLAR

1. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. *Pediatric Diabetes* 2009; 10(12): 3-12.
2. Sperling MA. Diabetes Mellitus in children. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th Ed, Philadelphia. WB Saunders Company 2008; 1947-72.
3. Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2008.
4. Atlas of Diabetes Mellitus. Scobie Ian N. 3rd Edition 2007; 1-121.
5. Günöz H, Oraltay İ. Güven P and National Working Group for Child and Adolescent Diabetics. *Diabetes. Nutrition and Metabolism* 1999; 12(3): 232.
6. Norris AW, Wolfsdorf JL. Diabetes Mellitus. In: Brook GDC, Clayton PE, Brown RS, Savage MO (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5 edition. Massachussetts (USA), Blackwell Publishing Ltd 2005; 436-91.
7. Burden AC, Hearnshaw JR, Swift PG. Childhood diabetes mellitus: an increasing incidence. *Diabet Med* 1989; 6(4): 334-6.
8. Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology* Fourth edition University of Miami School of Medicine 2003; 5: 25/27: 611-80.
9. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2170-5.
10. Brook CGD. *Clinical Pediatric Endocrinology*, Third edition, Oxford, Blackwell Science 1995; 748.
11. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997; 17: 393-8.
12. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 1-10.
13. Johnston CS, Monte WC. Infant formula ingestion is associated with the development of diabetes in the BB/Wor rat. *Life Sci* 2000; 66: 1501-7.
14. Makita Z, Wassara H, Rayfield E. Hemoglobin AGE: a circulation marker of advanced glycosylation. *Science* 1992; 258: 651-3.
15. Khalil I, d'Auriol L; Gobet M. A Combination of HLA-DQ beta Asp 57-negative and HKLA-DQ alpha ARG 52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85: 1315.
16. Kyvik KO, Green A, Beck-Niesan H. Concordance rates insülin dependent diabetes mellitus: a population based study of young danis twins. *Br J Med* 1995; 311: 913-7.

17. Warram JH, Rich SS, Krolewski AS. Epidemiology and genetics of diabetes mellitus. 13th Ed, Baltimore 1994; 201-15.
18. Bilginturan N. Tip I Diyabet Etiyopatogenezi. III. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana-Türkiye 1998; 24-32.
19. Teziç T. Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve Adölesan Çağı Diyabet Grubu. Çocukluk ve adölesan çağı tip I diyabet mellitus 1997; 1-89.
20. Tun RYN, Peakman M, Alviggi L, Lo SS, Shattock M, Pyke DA, et al. Importance of persistent cellular and humoral immune changes before diabetes develops: prospective study of identical twins. BMJ 1994; 308: 1063-8.
21. Usitupa MIJ, Kumpulainen JT, Voutilainen E, Hersio K, Sarlaund H, Pyorola KP. Etiological aspect of tip I diabetes. Am J Clin Nutr 1983; 38: 404-10.
22. Borg H, Marcus C, Sjoblad S, Frenlund P and Sunkvist G. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. Acta Pediatr 2000; 89: 46-51.
23. Colman PG, Steele C, Couper JJ, Bresford SJ, Powel T, Kewming K, et al. Islet autoimmunity in infants with a type 1 diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody. Diabetologia 2000; 43: 203-9.
24. Karjalainen JK. Islet cell antibody as predictive markers for IDDM in children with high background incidence of disease. Diabetes 1990; 39: 1144-50.
25. Palmer JP, Mc Cullah DK. Prediction and prevention of IDDM. Diabetes 1991; 40: 943-7.
26. Castano L, Ziegler A, Ziegler R, Shoelsen S, Eisenbarth GS. Characterization of insulin autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes. Diabetes 1993; 42: 1202-9.
27. Daw K, Powers AC. Two distinct glutamic asid decarboxylase autoantibody specificities in IDDM target different episode. Diabetes 1995; 44: 216-20.
28. Ujihara N, DawK, Gianani R, Boel E, Yu L, Powers AC. Identifications of glutamic acid decarboxylase autoantibody heterogeneity and epitope regions in type 1 diabetes. Diabetes 1994; 43: 975-86.
29. Özalp İ, Tuncer M. Diabetes Mellitus. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18: 1-48.
30. Güler Ö, Teker Z. Tip I diyabetli hastalarda ve diyabetik olmayan kardeşlerinde serum leptin düzeyinin kan glukozu, HbA1c, C-peptid, ve diğer parametrelerle ilişkisi. ÇÜTF Uzmanlık Tezi, Adana 2001.
31. Knip M, Akerblom HK. Early nutrition and later diabetes risk. Adv Exp Med Biol 2005; 569: 142-50.
32. Malcova H, Sumnik Z, Drevinek P, Venhacova J, Lebl J, Cinek O. Absence of breast feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence. Eur J Pediatr 2006; 165(2): 114-9.

33. Thomas F, Roe, Gertrude C. Blood glucose control and albuminuria in type-1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics* 1991; 8: 178-82.
34. Kostraba JN. What can epidemiology tell USA about the role of infant diet in the etiology of IDDM? *Diabetes Care* 1994; 7: 87-93.
35. Paronen J, Vaarala O, Savilahti E, Saukkonen Tand Akerblom HK. Soluble adhesion molecules and oral antigen feeding in infants. *Pediatric Research* 1996; 40: 276-9.
36. Moordian AD, Morley JE. Micronutrient status in diabetes mellitus *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 887-995.
37. Telmke K, Otten A, Williams W. Islet cell antibodies in children with mumps infection. *Lancet* 1980; 2: 211-5.
38. Dahlquist G. The etiology of the type 1 diabetes. An. Epidemiological perspective. *Acta Pediatr* 1998; 425: 5-10.
39. Rossini AA, Appel MC, Williams RM. Genetic influence of the streptozotocin induced insulinitis and hyperglycemia. *Diabetes* 1980; 29: 271-5.
40. Karann C, Levitt P, Young C. Insulinopenic diabetes after rodenticide (vacor) ingestion. *Diabetes* 1980; 29: 271-5.
41. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Higertova J, Prazna J, et al. Screening for Associated Autoimmunity in Type 1 DM With Respect to Diabetes Control. *Physiol Res* 2005; 54: 41–8.
42. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17: 13–9.
43. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–3.
44. Collins J, Pien FD, Houk JH. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. *Am J Med Sci* 1989; 297: 174–5.
45. Becker DJ. Complications of insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatric Endocrinology*. 3th Ed, New York and Basel: Lifshitz F(ed) Marcel Decker Inc 1996; 583–98.
46. Becker DJ. *Pediatric Endocrinology*. 4th Ed., New York : Marcel Decker Inc 2005; 276-85.
47. Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandström AI, Wall SG. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ* 1990; 300(6735): 1302-6
48. Couper J, Donaghue KC. Phases of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 12: 13-6.
49. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314: 1360–8.

50. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A, editor. Pediatric Endocrinology Pennsylvania (USA): Saunders Elseiver Science, Philadelphia 2002; 323–66.
51. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. Diabetes Care 2001; 24: 2030–4.
52. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Eng J Med 1993; 309: 159-64.
53. Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. In Sperling Pediatric Endocrinology. 3th Ed., Philadelphia: Saunders Company 2008; 374-421.
54. Hagopian WA, Michelsen B, Karlsen AE. Autoantibodies in IDDM Primarily recognize the 65000 rather than 67000 isoform of glutamic acid decarboxylase. Diabetes 1993; 42: 631-6.
55. Cooke DW, Plotnick LP. Manangement of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004; 427–49.
56. Flack A, Käär ML, Laatikainen L. A prospective, longitudinal study examining the development of retinopathy in children with diabetes. Acta Paediatr 1996; 85(3): 313–9.
57. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D. Glucose control and the renal and retinal complications of insulindependent diabetes. JAMA 1989; 261(8): 1155–60.
58. Jackson RL, Holland E, Chatman ID, Guthrie D, Hewett JE. Growth and maturation of children with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1998; 1: 96–7.
59. Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ. Rudolph's Pediatric's textbook 21'st edition University of California 2002; 24: 10.
60. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 16. Edition Philadelphia 2000; 25(6): 1767-92.
61. Pınar R. Diyabet ve Yönetimi. Merve Matbaacılık, İstanbul 1998.
62. Aydın M. Diyabetik Nefropati. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18: 108–13.
63. Sargın M. Güncel İnsülin Tedavisi. Aile Hekimliği Dergisi 2007; 1: 4.
64. Güler E, Gönç N, Korkmaz A. Diyabetin kronik komplikasyonlarının etiyopatogenezi; retinopati, Nöropati. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18: 92–107.
65. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. Lancet 2001; 1; 358(9283): 739–46.
66. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth GS. Patophysiology of insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins 2004; 411-26.

67. Helen D. Nickerson&Sanjoy Dutta. Diabetic Complications: Current Challenges and Opportunities, J Cardiovasc Trans Res 2012; 5: 375–9 DOI 10.1007/s12265-012 9388-1.
68. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Pediatrics 2004; 113: 133-40.
69. Hekkala A, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in northern Finland: temporal changes over 20 years. Diabetes Care 2007; 30: 861-6.
70. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 2006; 29: 1150-9.
71. Orłowski JP, Cramer CL, Fiallos MR. Diabetic Ketoacidosis in the Pediatric ICU. Pediatr Clin N Am 2008; 55: 577-87.
72. Baker DJ, Drash AL, Escobar O. Diabetic Ketoacidosis. In: Fima Lifshitz (ed). Pediatric Endocrinology. Fourth Edition. New York: Marcel Decker Inc 2003; 669-82.
73. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Arch Dis Child 2004; 89: 88-194.
74. Kaufman F. Çocuklarda Diyabetik ketoasidoz. In: Lebovitz HE (Ed).Diabetes Mellitus ve ilgili Sorunların Tedavisi. (Türkçe Çevirisi; Halil Sağlam, Çeviri Editörü İlhan Satman) Dördüncü Baskı. İstanbul: Sigma Publishing Danışmanlık & Organizasyon Dış Tic. Ltd. Şti 2005; 60-8.
75. Sperling MA. Diabetic ketoacidosis. Pediatr Clin North Am 1984; 31: 591-610.
76. Rosenbloom AL, Hanas R. Diabetic ketoacidosis (DKA): treatment guidelines. Clin Pediatr 1990; 35: 261-6.
77. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia 1994; 37(1): 95-103.
78. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2009; 12: 118-33.
79. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. Lancet 1990; 336(8706): 64.
80. Rogers B, Sills I, Cohen M, Seidel FG. Diabetic ketoacidosis. Neurologic collapse during treatment followed by severe developmental morbidity. Clin Pediatr (Phila.) 1990; 29(8): 451-6.
81. Genuth SM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. Cur Ther Endocrinol Metab 1997; 6: 438-47.
82. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1993; 623–50.

83. Strudwick SK, Carne C, Gardiner J, Foster JK, Davis EA, Jones TW. Cognitive Functioning in Children with Early Onset Type 1 Diabetes and Severe Hypoglycemia. *J Pediatr* 2005; 147(5): 680–5.
84. Dahlquist G, Mustonen L. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes time trends and birth cohort effects. Childhood Diabetes Study Group. *Acta Paediatr* 2000; 89(10): 1231-7.
85. Karavanaki K, Davies AC, Morgan MH, Baum JD. Autonomic function in a cohort of children with diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10(6): 599-607.
86. Dahlquist G. Environmental factors and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(1): 180-2.
87. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediyatri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi* 2010; 623–50.
88. Gilgor RS, Lazarus GS. Skin manifestations of diabetes mellitus. Medical Examination Publishing 1983; 879-93.
89. Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F, (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. USA, Marcel Dekker 2003; 611-52.
90. Munoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. *Pediatr Res* 1996; 39: 992-8.
91. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents *Pediatrics* 1992; 89: 525-84.
92. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1735-53.
93. Urban AD, Grey M. Type 1 diabetes. *Nurs Clin North Am* 2006; 41: 513-30.
94. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2006; 29: 4-42.
95. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 1224-9.
96. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr* 1998; 132: 790-4.
97. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 160-4.
98. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.

99. Hauner H, Schubert J, Pfeiffer EF. Prevalence of secondary complications in patients with type I diabetes mellitus. Results of a retrospective analysis of 549 type I diabetic patients of the Ulm University clinic. *Med Klin (Munich)* 1990; 85: 690-5.
100. Kozek E, Gorska A, Fross K, Marcinowska A, Citkowska A, Sieradzki J. Chronic complications and risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus—retrospective analysis. *Przegl Lek* 2003; 60: 773-7.
101. Malik R, Aristidis V. Diabetic Neuropathy. In: Johnstone M, Aristidis V (eds). *Diabetes and Cardiovascular Disease*. Totowa, New Jersey USA, Humana Press Inc 2005; 381-401.
102. Nardin R, Freeman R. Diabetic Peripheral Neuropathy. In: Mantzoros C (eds). *Obesity and Diabetes*. Totowa, New Jersey USA, Humana Press Inc 2006; 333-50.
103. Solomon T, Giurini J, Logerfo F. The Diabetic Food. In: Aristidis V (eds). *Diabetic Neuropathy*. Totowa, New Jersey USA, Humana Press Inc 2006; 105.
104. Massin P, Erginay A, Mercat-Caudal I. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type-1 diabetes attending summer camps in France. *Diabetes Metab* 2007; 33: 284-9.
105. Kernell A, Dedorsson I, Johansson B, Wickstrom CP, Ludvigsson J, Tuvemo T, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. A populationbased multicentre study. *Diabetologia* 1997; 40: 307-10.
106. Poulaki V, Miller JW. Diabetic Retinopathy. In: Mantzoros C (eds). *Obesity and Diabetes*. Totowa, New Jersey USA; Humana Press Inc 2006; 291-318.
107. Rogers DG, White NH, Shalwitz RA, Palmberg P, Smith ME, Santiago JV. The effect of puberty on the development of early diabetic microvascular disease in insulin dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1987; 3: 39-44.
108. Lueder GT, Silverstein J. Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: 270-3.
109. Chiarelli F, Mohn A, Tumini S, Trotta D, Verrotti A. Screening for vascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 57: 113-6.
110. Poulaki V, Miller JW. Diabetic Retinopathy. In: Mantzoros C (eds). *Obesity and Diabetes*. Totowa, New Jersey USA, Humana Press Inc 2006; 291-318.
111. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895-901.
112. Yuen KC, Day JL, Flannagan DW, Rayman G. Diabetic neuropathic cachexia and acute bilateral cataract formation following rapid glycaemic control in a newly diagnosed type 1 diabetic patient. *Diabet Med* 2001; 18: 854-7.

113. Twyman S, Rowe D, Mansell P, Schapira D, Betts P, Leatherdale B. Longitudinal study of urinary albumin excretion in young diabetic patients--Wessex Diabetic Nephropathy Project. *Diabet Med* 2001; 18: 402-8.
114. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285-93.
115. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2842-9.
116. Chiarelli F, Verrotti A, Catino M, Sabatino G, Pinelli L. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1999; 427: 31-4.
117. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 408-18.
118. Rosenbloom AL, Winter WE, Escobar O, Diabetes Mellitus. In: Lifshitz F, (ed.), *Pediatric Endocrinology*, 5th edition. New York: Informa Health Care 2007; 57-202.
119. Saka HN. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endokrinoloji*. 1. Baskı. *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık 2003; 415-55.
120. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 857-66.
121. Chandalia HB, Krishnaswamy PR. Glycated hemoglobin. *Current Science* 2002; 83: 1522-32.
122. The French Pediatric Diabetes Group. Factors Associated With Glycemic Control; A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 7: 1146-53.
123. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association Between Diabetes Control and Visits to a Multidisciplinary Pediatric Diabetes Clinic. *Pediatrics* 1999; 103: 948-51.
124. Kaufman FR, Austin J, Lloyd J, Halvorson M, Carpenter S, Pitukcheewanont P. Characteristics of glycemic control in young children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2002; 3: 179-83.
125. Duke DC, Geffken GR, Lewin AB, Williams LB, Storch EA, Silverstein JH. Glycemic Control in Youth with Type 1 Diabetes: Family Predictors and Mediators. *Journal of Pediatric Psychology* 2008; 33: 719-27.
126. Garrison MW, Campbell RK. Identifying and treating common and uncommon infections in the patient with diabetes. *Diabetes Educ* 1993; 19: 522-9.
127. Cheah JS, Thai AC, Alli R, Chan L, Wang KW, Yeo PP. Infections in diabetes with special reference to diabetics in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1985; 14: 240-6.

128. Larkin JG, Frier BM, Ireland JT. Diabetes mellitus and infection. *Postgrad Med J* 1985; 6: 233-7.
129. Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3: 187-97.
130. Ronald W. Quenzer. Diabetic foot and osteoarthricular infections. In: *Infectious Diseases in Emergency Medicine*, 2nd ed. JC Brillman and RW Quenzer (eds). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998.
131. Ptak W, Klimek M, Bryniarski K, Ptak M, Majcher P. Macrophage function in alloxan diabetic mice: expression of adhesion molecules, generation of monokines and oxygen and NO radicals. *Clinical & Experimental Immunology* 1998; 114: 13-8.
132. Molenaar DM, Palumbo PJ, Wilson WR, Ritts RE Jr. Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their nondiabetic first-degree relatives. *Diabetes* 1976; 25: 880-3.
133. Hill HR, Sauls HS, Dettloff JL, Quie PG. Impaired leukotactic responsiveness in patients with juvenile diabetes mellitus. *Clin Immunol Immunopathol* 1974; 2: 395-403.
134. Muchova J, Liptakova A, Orszaghova Z, Garaiova I, Tison P, Carsky J, Durackova Z. Antioxidant systems in polymorphonuclear leucocytes of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 74-8.
135. Drell DW, Notkins AL. Multiple immunological abnormalities in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 132-43.
136. Miller ME, Baker L. Leukocyte functions in juvenile diabetes mellitus: humoral and cellular aspects. *J Pediatr* 1972; 81: 979-82.
137. Mowat AG, Baum J. Polymorphonuclear leucocyte chemotaxis in patients with bacterial infections. *Br Med J* 1971; 3: 617-9.
138. A population-based study (DIABAUD2). Factors Influencing Glycemic Control in Young People with Type 1 Diabetes in Scotland. *Diabetes Care* 2001; 24: 239-44.
139. Çakır S, Sağlam H, Özgür T, Eren E, Tarım Ö. Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Glisemik Kontrolü Etkileyen Faktörler. *Güncel Pediatri* 2010; 8: 7-19.
140. Daneman D, Wolfson DH, Becker DJ, Drash AL. Factors affecting glycosylated hemoglobin values in children with insulin-dependent diabetes. *The Journal of Pediatrics* 1981; 99: 847-53.
141. Dorchy H, Roggemans MP, Willems D. Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age: a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997; 20: 2-6.
142. Drash AL. The Etiology of Diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 1979; 300: 1211-6.
143. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordan N. The Epidemiology of Diabet Onset İnsulin Dependent Diabetes Mellitus in Turkish Children: A Retrospektive Analysis of 477 Cases. *Turk J Pediatr* 1994; 36: 191-5.

144. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-78.
145. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 11: 873-6.
146. Taşkın E, Yılmaz E, Kılıç M, Ertuğrul S. İnsuline Bağımlı Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojik Özellikleri. *FÜ Sağ Bil Derg* 2007; 21: 75-9.
147. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordan N. The Epidemiology of Diabet Onset İnsulin Dependent Diabetes Mellitus in Turkish Children: A Retrospektive Analysis of 477 Cases. *Turk J Pediatr* 1994; 36: 191-5.
148. Bismuth E, Laffel L. Can we prevent diabetic ketoacidosis in children? *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 24-33.
149. Neu A, Ehehalt A, Willasch A, Kehrner M, Hub R and Ranke MB: Rising incidence of Type 1 Diabetes in Germany: 12-Year Trend Analysis in Children 0-14 Years of Age. *Diabetes Care* 2001; 24: 785-6.
150. Sağlam H, Eren E, Çakır ED, Yüce N, Yıldız N, Çakır S, et al. Diyabetik Ketoasidozla Başvuran Çocukların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Güncel Pediatri* 2008; 6: 94-8.
151. Demirbilek H, Özbek MN, Baran RT. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the southeastern region of the country: a regional report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(2): 98-103.
152. Levy-Marchal C, Patterson CC, Gren A; EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 75-80.
153. Gül A, Adal E. Tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adolesan hastaların retrospektiv olarak değerlendirilmesi.
154. Gallegos-Macias AR, Macias SR, Kaufman E, Skipper B, Kalishman N. Relationship between glycemic control, ethnicity and socioeconomic status in Hispanic and white non Hispanic youths with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2003; 4: 19-23.
155. Hassan K, Loar R, Anderson BJ, Heptulla RA. The role of socioeconomic status, depression, quality of life, and glycemic control in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2006; 149: 526-31.
156. Bougneres PF, Landais P, Mairesse AM, Jais JP, Jos J, Peyraud J, et al. Improvement of diabetic control and acceptability of a three-injection insulin regimen in diabetic adolescents. *Diabetes Care* 1993; 16: 94-102.
157. Tubiana-Rufi N, Moret L, Czernichow P, Chwalow J. The PEDIAB Collaborative Group: Risk factors for poor glycemic control in France: immigrant versus nonimmigrant mothers. *Diabetes Care* 1995; 18: 1479-82.

158. Delamater AM, Albrecht DR, Postellon DC, Gutai JP. Racial differences in metabolic control of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 20-5.
159. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006; 27: 43-8.
160. Cotellessa M, Barbieri P, Mazzella M, Bonassi S, Minicucci L, Lorini R. High incidence of childhood type 1 diabetes in Liguria, Italy, from 1989 to 1998. *Diabetes Care* 2003; 26: 1786-9.
161. Güven A, Aydın M. Beş yaşından önce tip 1 diyabetes mellitus tanısı alan çocuklarda parthenogenesis rol alan faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 295-300.
162. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2006; 20: 252-6.
163. Marc VL, Du Caju, Raoul P, Rooman, and Lieve Op De Beeck. Longitudinal Data on Growth and Final Height in Diabetic Children. *Pediatr Res* 1995; 38: 607-11.
164. Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 1453-8.
165. Helgeson VS, Honcharuk E, Becker D, Escobar O, Siminerio L. A focus on blood glucose monitoring: relation to glycemic control and determinants of frequency. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 25-30.
166. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R. The DPVWiss-Initiative: Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 11-7.
167. Svensson J, Johannesen J, Mortensen HB, Nordly S, on behalf of the Danish Childhood Diabetes Registry: Improved metabolic outcome in a Danish diabetic paediatric population aged 0-18 yr: results from a nationwide continuous registration. *Pediatr Diabetes* 2008; 10: 461-7.
168. Haugstved T. Psychosocial family factors and glycemic control among children aged 1-15 years with type 1 diabetes: a population-based survey. *BMC Pediatrics* 2011; 11: 118.
169. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 391-410.
170. Karjalainen J, Knip M, Mustonen A, Akerblom HK. Insulin Autoantibodies at the Clinical Manifestation of Type 1 (Insulin Dependent) Diabetes a Poor Predictor of Clinical Course and Antibody Response to Exogenous Insulin. *Diabetologia* 1988; 31(3): 129-33.

171. Gökşen Şimşek DG. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: A multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(1): 20-6.
172. Bognetti F, Brunelli A, Meschi F, Viscardi M, Bonfanti R, Chiumello G. Frequency and correlates of severe hypoglycemia in children and adolescents with diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 589-91.
173. Mantovani RM, Mantovani LM, Dias VM. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 669-75.
174. Karaguzel G, Simsek S, Deger O, Okten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 238-43. Epub 2008 Jan 31
175. Cacciari E, Salardi S, Volta U. Prevalance and characteristics of celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Acta Peditr Scand* 1987; 76: 671-2.
176. De Vitis I, Ghirland G, Gassbarrini G. Prevalance of coeliac disease in type 1 diabetes; a multicenter study. *Acta Pediatr Suppl* 1996; 4112: 56-7.
177. Peleg AY. Weeraratna T, McCarthy J, Davis T. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 3–13.

10. EKLER

Ek 1. Diyabet Hasta İzlem Anket Formu

Sayın katılımcı,

Bu anket formu Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bölümünden takipli Tip 1 Diyabet Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri ve Enfeksiyon Sıklığının Değerlendirilmesi adlı araştırma kapsamında Tip 1 DM hakkında bilgi toplamayı amaçlamaktadır. Anket formunda 27 adet soru yer almaktadır. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Ankete katılmayan hastaların tedavi izleminde herhangi bir aksaklık olmayacaktır. Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, işbirliğiniz için teşekkür ederiz.

Sorumlu Araştırmacı: İsmail Çetiner

- İsim- Soyisim : Tarih:
- Dosya no :
1. Yaş :
2. Cinsiyet () Kız
() Erkek
3. Boy :
4. Kilo :
5. Anne boyu :
6. Baba boyu :
7. Anne ve baba mesleği nedir?:
8. İnsülin tedavilerini kim uyguluyor? () Anne () Bakıcı () Kendisi
9. Annenizin eğitim durumu nedir?
() Okuryazar () İlköğretim () Lise () Üniversite
10. Babanızın eğitim durumu nedir?
() Okuryazar () İlköğretim () Lise () Üniversite
11. Ailenin aylık geliri nedir? () <750 TL () 750-1500 () 1500-3000 TL () >3000 TL
12. Evde sizinle beraber yaşayan birey sayısı nedir? () 2 () 3 () 4 () >4
13. Yaşadığı yer neresidir? () İl merkezi
() İlçe
() Köy
14. Ailenizde sizden başka diyabet tanılı hasta var mı? () Var () Yok
15. Tanı aldığınız tarih nedir? :
16. Hangi sıklıkla polikliniğine kontrole geliyorsunuz?() 3 ayda bir () 6 ayda bir () Yılda bir
17. Tedavi olarak hangi insülden hangi saatte ne kadar kullanıyorsunuz? :
-

18. Kan şekeri profili tutuyor musunuz? () Evet () Hayır
19. Günde kaç kez şeker ölçümü yapıyorsunuz? () 2 () 4 () 6 () >6
20. Diyet yapıyor musunuz?
() Diyet yapmıyorum () Kısmen diyet yapıyorum () Düzenli diyet yapıyorum
21. Egzersiz yapıyor musunuz? (Öğün sonrasında 1 saatlik egzersiz)
() Yapmıyorum () Ara ara yapıyorum () Düzenli yapıyorum
22. Son bir yıl içinde kaç kez semptomatik ya da ağır hipoglisemi atağı geçirdiniz? ()
Açlık, baş dönmesi, solukluk, görme bulanıklığı, terleme ve kan şekeri düşüklüğü oldu mu, kaç kez? (Semptomatik hipoglisemi sayısı) :
() Baş ağrısı, davranış değişikliği, bilinç kaybı, oryantasyon bozukluğu, uykuya eğilim, konvülsiyon, koma oldu mu, kaç kez (Ağır hipoglisemi sayısı):
23. Son bir yılda hiç glukagon iğne kullanma ihtiyacınız oldu mu, kaç kez?:
24. Son bir yılda hiç şeker yüksekliği nedeni ile hastaneye yatışınız oldu mu, kaç kez?
25. Son bir yıl içinde herhangi bir nedenle hastanede yatışınız oldu mu, neden?
.....
26. Son bir yıl içinde herhangi bir enfeksiyon geçirdiniz mi?

	Evet	Kaç kez
Nezle, soğuk algınlığı		
Orta kulak iltihabı		
Sinüzit		
Boğaz iltihabı		
Zatüre		
Ağızda yara		
Ciltte yara		
İdrar yolu iltihabı		
İshal		

27. Aşağıda adı geçen aşıları yaptırdınız mı?

- Grip aşısı () Evet () Hayır
- Pnömonokok aşısı () Evet () Hayır