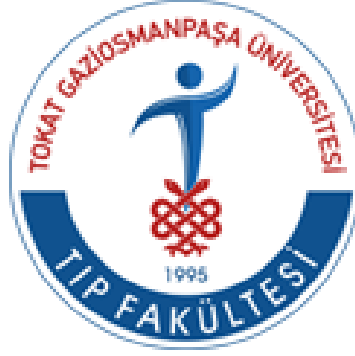




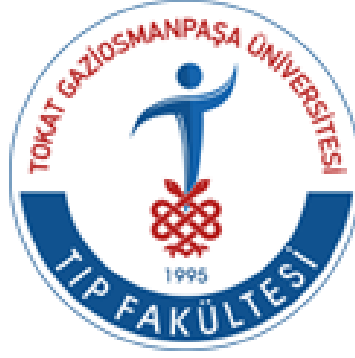
T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOKAT İLİNDE 2011-2021 YILLARI ARASINDA
ÇOCUKLARDA TİP 1 DİYABETES MELLİTUS İNSİDANSI VE
HASTALARIN DÖKÜMÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülsen DOĞAN

TOKAT
2022



**T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TOKAT İLİNDE 2011-2021 YILLARI ARASINDA
ÇOCUKLARDA TİP 1 DİYABETES MELLİTUS İNSİDANSI VE
HASTALARIN DÖKÜMÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülsen DOĞAN

**TOKAT
2022**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ali GÜL**

TEŞEKKÜR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden son güne kadar, hekimliğin inceliklerini ve bir pediatristin nasıl olması gerektiğini bana öğreten, klinik tecrübelerinden faydalandığım, gece gündüz emeğini esirgemeyen, hocalığın haricinde yeri geldiğinde hepimize baba şefkati gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Dr. Öğretim Üyesi Erhan KARAASLAN hocama;

Tez sürecim boyunca danışmanlığımı yürüten, tezimin her aşamasında destek olan, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktaran, tıp dünyasındaki yenilikleri bize aktaran, her daim öğrenmeye teşvik eden ve öğretmeye çalışan, tez danışmanım Doç. Dr. Ali GÜL hocama;

Yenidoğanla ilgili A'dan Z'ye her şeyi öğreten, akademik araştırmalar için sürekli destekleyen, kendisiyle çalışmaktan her zaman heyecan ve mutluluk duyduğum Doç. Dr. Şahin TAKÇI hocama;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hastalara yaklaşımından feyz aldığım, pediatrik hastaya yaklaşımın temeli olan anamnez almayı bana öğreten Dr. Öğretim Üyesi Tuba KASAP hocama, birlikte sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım Dr. Öğretim Üyesi Ergün SÖNMEZGÖZ hocama;

Aramıza katıldığı günden beri hepimize bir abi edası ile hocalık yapan, tecrübelerini aktaran, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Dr. Öğretim Üyesi Arif İsmet ÇATAK hocama;

Asistanlık eğitimim boyunca, nöbet tuttuğum, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, her türlü zor günümüzü paylaştığım, birlikte bu mesleği yapmaktan gurur duyduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Tüm eğitim hayatım boyunca desteği ile her zaman yanımda olan, azmini her daim örnek aldığım, bugünlerimin mimarı canım babam Yusuf TOKUL'a, şefkati ile hepimizin yüreğini dolduran, destekleri ile beni her zaman rahatlatan canım annem Şengül TOKUL'a, bebeklikten bugüne kadar hala koruyup kollayan, abi gibi abi canım Gökçe TOKUL'a;

Tüm hekimlik hayatım boyunca desteklerini yürekten hissettiren, ben nöbet tutarken çocuklarıma evde benim yerime annelik yapan canım annem Hediye ŞAHİN'e;

Tıp fakültesi 3. sınıftan bu zamana, her anımda yanımda olan, arkamda dağ gibi güvenini hissettiğim, sevgisi, ilgisi ile beni her daim destekleyen, asistanlığım süresince de büyük sabır ve özveri gösteren, elimi asla bırakmayan, hayattaki en büyük şansım eşim Salim DOĞAN'a;

Asistanlık sürecimde güzel gülüşleri ile içimi ısıtan, minik elleri ile dünyamı aydınlatan, hayatın çocuk tarafında kalmamı sağlayan canım oğlum Yusuf Tuna DOĞAN'a ve canım kızım Meriç DOĞAN'a sonsuz teşekkür ederim.



ÖZET

Amaç: Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM), pankreasın β -hücrelerinin otoimmün nedenlerle hasarlanması sonucu ortaya çıkan insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Çevresel, genetik ve sosyoekonomik değişkenler hastalığın gelişmesindeki önemli faktörlerdir. Yaptığımız bu çalışmada, Tokat ilinde 1 Ocak 2011-31 Aralık 2021 tarihleri arasındaki 0-18 yaş arası çocukların Tip 1 DM insidansının belirlenmesi ve bu tanıyı almış olan çocukların tanı anındaki klinik, demografik, laboratuvar özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ve Tokat il merkezi ve ilçesindeki devlet hastanelerinde Tip 1 DM tanısı ile takip edilen 147 pediatrik hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya toplam 147 çocuk hasta dahil edildi. Yıllık 0-18 yaş arası Tip 1 DM insidansı belirlendi. Klinik ve laboratuvar verileri olarak hastaların cinsiyeti, tanı yılı, tanı yaşı, başvuru anında diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosu olup olmadığı, kaç defa diyabetik ketoasidoz geçirdiği, ilk glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyi, anti glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD) antikoru, adacık hücre otoantikoru, anti insülin antikor, anti gliadin antikor immunglobulin A (IgA), anti gliadin antikor immunglobulin G (IgG), anti doku transglutaminaz IgA, anti doku transglutaminaz IgG, anti endomisyum antikor IgA, anti endomisyum antikor IgG, anti tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO), anti tiroglobulin antikor değerleri incelendi. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics 26.0 programı kullanıldı.

Bulgular: 2011-2021 yılları arasında Tokat ilinde 147 yeni tanı Tip 1 DM hastası saptandı. 2011-2021 yılları arası 11 yıllık ortalama Tip 1 DM insidansı erkek çocuklarda 6,46/100.000, kız çocuklarda 8,92/100.000, tüm çocuklar için ise 7,69/100.000'di. Çalışmaya dahil edilen ilk 5 yıllık ortalama Tip 1 DM insidansı 6,45/100.000, son 6 yılın ortalama insidansı 8,81/100.000'di. Çalışmaya dahil edilen hastaların 65'i erkek (%44,2), 82'si (%55,8) kızdı. Kız/erkek oranı:1,2'ydi. Hastaların tanı anındaki yaşı 1 ile 17 yıl arasındaydı. Ortalama yaş ise tanı anında $9,42 \pm 4,17$ yıl olarak bulundu. 147 hastanın 19'u (%12,9) 0-4 yaş arası, 51'i (%34,6)

5-9 yaş arası, 60'ı (%40,8) 10-14 yaş arası, 17'si (%11,5) 15 yaş üstündeydi. Hastaların %56,7'sinin tanı anında diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvurduğu saptandı. Yaş ile tanı sırasında diyabetik ketoasidoz tablosu olup olmadığı arasındaki ilişki değerlendirildi yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,691$). Takipleri süresince toplam diyabetik ketoasidoz tablosuna ortalama $0,86 \pm 0,98$ (0-6) kez girdiği görüldü. Hastaların başvuru sırasındaki ortalama HbA1c değeri $11,1 \pm 2,79$ (5,2-19,9) mmol/L'ydı.

Sonuç: Tokat ilindeki kamu hastaneleri verileri incelendiğinde insidans trendinin yükselişte olduğu ve tüm bu verilerin ışığında 2030 yılında Tokat ilinde 0-18 yaş arası tüm çocuklarda beklenen insidansın 15/100.000 civarında olacağı tahmin edilmektedir. DKA tablosunun sık görülmesi ve yüksek HbA1c değerlerinin olması ülkemizde diyabet ile ilgili topluma yönelik yapılan eğitici faaliyetlerin gerekliliğini göstermektedir. Adölesan döneminde tanı alan hastaların oranının yüksek olması nedeni ile bu yaş grubunun atipik yakınmalarına özellikle dikkat edilmelidir. Tanıda gecikme olmaması için farkındalığın artırılmasına yönelik çalışmalar artırılabilir. Çalışmamız tek merkez çalışması olduğundan ülke verileri hakkında fikir sahibi olmak için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diyabetes Mellitus, İnsidans, Otoantikör, Pediatri

ABSTRACT

Introduction: Type 1 Diabetes Mellitus (Type 1 DM) is a chronic metabolic disease characterized by insulin deficiency and hyperglycemia, which occurs as a result of autoimmune damage to the β -cells of the pancreas. Environmental, genetic and socioeconomic variables are important factors in the development of the disease. In this study, it was aimed to determine the incidence of Type 1 DM in children aged 0-18 between January 1, 2011 and December 31, 2021 in the province of Tokat and to examine the clinical, demographic and laboratory characteristics of the children with this diagnosis at the time of diagnosis.

Materials-Methods: The files of 147 pediatric patients who were followed up with the diagnosis of Type 1 DM in Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Hospital and state hospitals in the city center and districts of Tokat were retrospectively analyzed. A total of 147 pediatric patients were included in the study. The annual incidence of Type 1 DM between the ages of 0-18 was determined. As clinical and laboratory data, patients' gender, year of diagnosis, age of diagnosis, presence of diabetic ketoacidosis (DKA) at the time of admission, number of diabetic ketoacidosis, initial glycosylated hemoglobin (HbA1c) level, anti-glutamic acid decarboxylase (anti-GAD) antibody, islet cell autoantibody, anti insulin antibody, anti gliadin antibody immunoglobulin A (IgA), anti gliadin antibody immunoglobulin G (IgG), anti tissue transglutaminase IgA, anti tissue transglutaminase IgG, anti endomysium antibody IgA, anti-endomysium antibody IgG anti thyroid peroxidase antibody (anti-TPO), anti thyroglobulin antibody values were examined. IBM SPSS Statistics 26.0 program was used for statistical analysis.

Results: Between 2011-2021, 147 newly diagnosed Type 1 DM patients were detected in the province of Tokat. The 11 year average incidence of Type 1 DM between 2011 and 2021 was 6,46/100.000 for boys, 8,92/100.000 for girls, and 7,69/100.000 for all children. The mean incidence of Type 1 DM in the first 5 years included in the study was 6,45/100,000, and the mean incidence in the last 6 years was 8,81/100,000. Of the patients included in the study, 65 (%44,2) were male and 82 (%55,8) were female. The male/female ratio was 1,2. The age of the patients at

the time of diagnosis was between 1 and 17 years. The mean age at diagnosis was $9,42 \pm 4,17$ years. Of 147 patients, 19 (%12,9) were between the ages of 0-4, 51 (%34,6) were between the ages of 5-9, 60 (%40,8) were between the ages of 10-14, 17 (%11,5) were over 15 years old. It was determined that %56,7 of the patients presented with diabetic ketoacidosis at the time of diagnosis. The relationship between age and presence of diabetic ketoacidosis at the time of diagnosis was evaluated, and no significant difference was found between age groups ($p=0.691$). During the follow-up period, it was observed that the total number of diabetic ketoacidosis was $0,86 \pm 0,98$ (0-6) times on average. The mean HbA1c value of the patients at admission was $11,1 \pm 2,79$ (5,2-19,9) mmol/L.

Conclusion: When the data of public hospitals in Tokat province are examined, it is estimated that the incidence trend is on the rise and in the light of all these data, the expected incidence in all children aged 0-18 in Tokat in 2030 will be around 15/100.000. The frequent occurrence of DKA and high HbA1c values indicate the necessity of educational activities for the society about diabetes in our country. Particular attention should be paid to the atypical complaints of this age group due to the high rate of patients diagnosed during adolescence. Efforts to increase awareness can be increased so that there is no delay in diagnosis. Since our study is a single center study, multicenter studies are needed to have an idea about country data.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, Incidence, Autoantibody, Pediatrics

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2021 Diyabet Tanı Kriterleri.....	3
Tablo 2. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması	5
Tablo 3. 0-14 Yaş Arası 100.000 Kişi Başına İnsidans Hızının En Fazla Olduğu Ülkeler	9
Tablo 4. İnsülin Tipleri ve Etki Süreleri	21
Tablo 5. Diyabetin Tedavisinde Glisemik Hedefler).....	22
Tablo 6. Diyabetik Ketoasidoz Laboratuvar Bulguları.....	25
Tablo 7. Diyabetik Ketoasidoz Sınıflandırılması... ..	25
Tablo 8. Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Demografik Özelliklerinin Dağılımı ...	31
Tablo 9. Hastaların Yaş, HbA1c ve DKA Dağılımı	33
Tablo 10. Hastaların Tanı Yıllarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	34
Tablo 11. Tanı Yılına Göre Hastaların Tanı Mevsiminin Dağılımı	35
Tablo 12. Tanı Anında DKA Tablosunun Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.....	36
Tablo 13. Tanıda DKA Tablosunun Cinsiyete Göre Dağılımı	36
Tablo 14. Tanı Anında DKA Tablosunun Tanı Yılına Göre Dağılımı	37
Tablo 15. Yıllara Göre Tokat İlindeki Kız/Erkek Çocuk Sayısı Dağılımı	38
Tablo 16. Cinsiyete Göre Yılların 100.000 Popülasyonda Tip 1 DM İnsidansı	39
Tablo 17. 2015 Öncesi ve 2016 Sonrası Ortalama İnsidans Değerleri	39
Tablo 18. 2011-2021 Yılları Arası Erkek ve Kız Arasındaki Ortalama İnsidans Dağılımı.....	41
Tablo 19: Yıllara ve Yaş Gruplarına Göre Tokat İlinde Nüfusa Kayıtlı Çocuk Sayısı ve 100.000 Popülasyonda Tip 1 DM İnsidansı	47

ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Doğal Seyrinde Eisenbarth Modeli.....	16
Grafik 1: Tanı Yıllarına Göre Tip 1 DM Hastalarının Cinsiyet Dağılımı	33
Şekil 2. Yıllara Göre Tip 1 DM Tanı Sayısının Dağılımı.....	34
Grafik 3. Yaş Gruplarının Yıllara Göre 100.000 Popülasyonda İnsidans Dağılımı..	40
Grafik 2. Yıllara Göre Tokat İlindeki Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi	40
Grafik 4. Erkek Çocuklarının Yıllara Göre İnsidans Eğilimi	41
Grafik 5. Kız Çocuklarının Yıllara Göre İnsidans Eğilimi	42
Grafik 6. Kız 0-4 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi	42
Grafik 7. Kız 5-9 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi	43
Grafik 8. Kız 10-14 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi	43
Grafik 9. Kız 15 Yaş Üstü Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi	44
Grafik 10. Erkek 0-4 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi	44
Grafik 11. Erkek 5-9 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi	45
Grafik 12. Erkek 10-14 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi	45
Grafik 13. Erkek 15 Yaş Üstü Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi	46

KISALTMALAR

DM: Diyabetes Mellitus

HLA: İnsan Lökosit Antijen

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

ADA: Amerikan Pediatrik Derneği

HbA1c: Glikozile Hemoglobin

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

ISPAD: Uluslararası Pediatrik ve Adölesan Diyabet Topluluğu

MODY: Maturity Onset Diabetes of Young

HNF4a: Hepatosit Nükleer Faktör-4

HNF1a: Hepatosit Nükleer Faktör 1

IPF 1: İnsülin Promotor Faktör 1

NeuroD1: Nörojenik Farklılaşma Faktörü 1

KLF11: Kruppel Benzeri Faktör 11

CEL: Karboksil Ester Lipaz

PAX 4: Eşleştirilmiş Kutu 4

KCNJ11: Doğrultucu Potasyum Kanalları J Alt Ailesi Üye 11

SUR 1: Sülfanilüre Reseptör 1

DiaMond: Multinational Project for Childhood Diabetes

EURODIAB: Avrupa Diyabet Çalışma Grubu

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi

ICA: Adacık Hücre Antikoru

Anti-GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru

IAA: Anti İnsülin Antikoru

IA- 2A: Anti Tirozin Fosfataz Antikoru

IA-2 β : İnsülinoma ile ilişkili 2 β Otoantikor

CMV: Sitomegalovirüs

DAISY: Diabetes Autoimmunity Study in the Young

SMBG: Self Monitoring of Blood Glucose

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

HHD: Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

SVH: Serebrovasküler Hastalık



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TABLolar LİSTESİ.	vii
ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ.	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.	ix
İÇİNDEKİLER.	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Kriterleri	3
2.1.2 Diyabetes Mellitus Sınıflaması	4
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	6
2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi.	7
2.2.2. Yaş ve Cinsiyet.....	8
2.2.3. Coğrafi Farklıklar / Etnik Köken	8
2.2.4. Mevsim	9
2.2.5 Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Etiyolojisi	10
2.2.5.1. Genetik	10
2.2.5.2. Otoimmünite.....	11
2.2.5.3. Çevresel faktörler	12
2.2.5.4. Obezite.....	14
2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi.....	15
2.2.7. Tip 1 DM Evreleri.	16
2.2.8. Tip 1 Diyabetes Mellitus Klinik Bulguları.	17
2.2.9. Tanı ve Ayırıcı Tanı.	18
2.2.10. Tedavi	19
2.2.11. İzlem.	21
2.2.12. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları	23
2.2.12.1. Hipoglisemi	23

2.2.12.2. Hiperglisemi.....	24
2.2.12.3. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	24
2.2.12.4. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum.....	26
2.2.13. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları	26
2.2.13.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	27
2.2.13.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.	29
3.1. Araştırmanın Etik Yönü.....	29
3.2. İstatiksel İncelemeler.....	30
3.3. Çıkar Çatışması	30
3.4.Çalışmanın Kısıtlılıkları	30
4. BULGULAR.	31
5. TARTIŞMA.	48
6. SONUÇ.	55
7. KAYNAKÇA.	57
EK 1: Etik Kurul Onay Formu.....	67
EK 2: Tokat İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel Araştırma İzni.....	68

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM); çocuklarda ve adölesanlarda çok sık karşılaşılan, pankreasın Langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinin çoğunlukla (%90) otoimmün hasarlanması sonucu görülen, tam veya kısmi insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize olan kronik metabolik bir hastalıktır (1). Çocukluk çağının sık görülen endokrinolojik hastalıklarından olan Tip 1 DM, kalıcı yaşam tarzı değişikliği ve hayat boyu ekzojen insülin kullanımı gerektirmesi nedeniyle hastaların yaşam kalitesini önemli düzeyde fizyolojik ve psikolojik olarak değiştirmektedir (2).

Günümüzde başta genetik faktörler suçlansa da enfeksiyon, stres, beslenme alışkanlıkları, obezite gibi birçok çevresel etkenlerin de fizyopatolojide rol oynadığı görülmüştür (3). Otoimmün yıkım süreci başladıktan sonra semptomların gelişmesi yılları bulabilir. İnsülin seviyesi %10'un altına inmesi ve genellikle enfeksiyon, travma, ilaç kullanımı, stres gibi tetikleyici ile karşılaşma sonucu semptomatik klinik tablo ortaya çıkar (4). Yüksek risk gösteren HLA antijenlerinin varlığı, küçük yaş ve yüksek titrede otoantikor pozitifliği olması durumunda Tip 1 DM gelişme riski daha fazladır (5).

Tip 1 DM insidansı tüm dünyada artış göstermektedir. Ülkemizde insidans 10,8/100.000, prevalans 0,75/1000'tir (6). Son yıllarda, özellikle 0-5 yaş arası çocuklarda olmak üzere tüm yaş gruplarında vaka sayılarının hızla arttığı bilinmektedir (7). 5 yaşın altındaki çocuklarda otoimmünite gelişimi ile semptom görülme arasındaki süre daha kısadır ve ağır asidoz görülme oranı diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir (8).

Tip 1 DM'li hastalar, eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar açısından uzun dönem takip edilmelidir. Ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte hastaların bir kısmı diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosu ile tanı almaktadır. DKA sıklığı her yaş grubunda artmaktadır ve diyabetin en mortal komplikasyonlarından biridir (8). Tip 1 DM'nin erken dönemde tanı alması ve DKA sıklığını azaltarak morbidite ve mortalitenin önüne geçilebilmesi için;

etiyojideki genetik ve çevresel faktörlerin tespit edilmesi, yüksek riskli bireylerin belirlenmesi ve diyabetin erken belirtilerinin atlanmaması için hekimlerin ve toplumun bilinçlendirilmesi önemlidir.

Bu çalışmada 2011-2021 yılları arasında Tokat ilinde Tip 1 DM yıllık insidansının hesaplanması, Tip 1 DM hastalarının başvuru anındaki demografik, klinik, laboratuvar bulgularının, diyabetik ketoasidoz (DKA) sıklığının tespit edilmesi, yaş grupları ve cinsiyete göre DKA durumunun değerlendirilmesi, otoantikör sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Kriterleri

Diyabetes Mellitus; insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisinde bozukluğa bağlı gelişen hiperglisemiyle karakterize, kronik metabolik bir hastalıktır. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluğuna yol açmaktadır. Poliüri, polidipsi, polifajiye rağmen kilo kaybı gibi hiperglisemi semptomlarına sebep olur. Bu şikayetleri olan hastalarda glukometre ile kan şekeri ölçümü pratik bir yöntem olmakla birlikte diyabet tanısı için laboratuvar da venöz kan şekeri ölçümü yapılmalıdır (5).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nin 2021'de yayınladığı diyabet tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (9).

Tablo 1. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2021 Diyabet Tanı Kriterleri (9)

1. Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) saptanması. Açlık en az 8 saat kalori alımının olmaması olarak tanımlanmakta*
2. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma şekeri ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) saptanması. Test Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği standartlara göre yapılmalı*
3. HbA1c** $\geq 6,5$ (48 mmol/mol) olması. Test ulusal hemoglobin standardizasyon programı onaylı metot ile Diyabet Koruma ve Komplikasyonları Önleme Çalışmasına (Diabetes Control and Complications Trial-DCCT) göre standardize edilmiş laboratuvar da yapılmalı*
4. Kliniğe hipergliseminin veya hiperglisemi krizinin belirti ve bulgularıyla*** başvuran çocuk hastanın rastgele bakılan kan şekeri ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) saptanması

* Belirgin hiperglisemi yokluğunda tekrarlanan testlerle doğrulanmalıdır.

**HbA1c: Glikozile hemoglobin

***Hiperglisemin ve hiperglisemi krizinin belirti ve bulguları: Poliüri, polidipsi, glukozüri veya ketonürinin eşlik ettiği açıklanamayan kilo kaybı

Çocuklardaki Tip 1 DM tanısında HbA1c yüzdesinin rolü tartışmalıdır. Tanının doğrulanması için enfeksiyon, stres, travma gibi faktörlerle tetiklenen geçici hiperglisemiler dışlanmalıdır. Bunun için de açlık ve tokluk kan şekeri bakılması, oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması gerekebilir (9).

Hiperglisemi ile başvurup Tip 1 DM tanı kriterlerini karşılamayan hastalar vardır. Bu hastalar için ayrı bir terminoloji kullanılmaktadır. Bunlar:

- Bozulmuş Açlık Glukozu: Açlık kan şekerinin 100-125 mg/dl olması,
- Bozulmuş Glukoz Tolerans Testi: OGTT’de 2. saat kan şekerinin 140-199 mg/dl olmasıdır (5).

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar Tip 2 diyabetes mellitus açısından riskli bir gruptur ve prediyabet olarak değerlendirilir. Hastanın obezitesi yoksa monogenik diyabetler açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (5).

2.1.2 Diyabetes Mellitus Sınıflaması

Diyabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği, insülin direnci veya pankreasın beta hücrelerinde insülin salgılanmasında bozukluk nedeniyle ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize, sık görülen kronik metabolik bir hastalıktır (9). Diyabet tanısının konulmasının ardından etkili bir tedavi yönetimin için diyabet tipinin belirlenmesi yol gösterici olmaktadır. American Diabetes Association-Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2021 ve International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes- Uluslararası Pediatrik ve Adölesan Diyabet Topluluğu (ISPAD) 2018 rehberlerine göre çocuk ve adölesanlarda diyabetin etiyolojik sınıflaması Tip 1 DM, Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM), diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet olmak üzere 4 ana grup altında yapılmaktadır (10).

Diğer spesifik tipler başlığı altında, monogenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (Maturity Onset Diabetes of Young-MODY)), ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler,

enfeksiyonlar, ilaç veya kimyasal madde ile indüklenmiş diyabet, insülinin hareketinde bozulmaya yol açan genetik mutasyonlar, yaygın olmayan immün aracılıklı diyabet ve diğer diyabet ile ilişkili olabilen genetik sendromlar incelenmektedir. Diyabetin etiyolojik sınıflandırması Tablo 2’de özetlenmiştir (9).

Tablo 2. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması (9)

1) Tip 1 DM (β hücre yıkımı sonucu tam insülin eksikliğine yol açan)	
a) İmmün mekanizma aracılıklı	
b) İdiyopatik	
2) Tip 2 DM (daha ağır insülin sekresyon defekti ile birlikte olan göreceli insülin rezistansı veya daha ağır insülin rezistansı ile birlikte olan relatif insülin sekresyon defekti)	
3) Gestasyonel DM	
4) Diğer spesifik tipler	
a) β hücre fonksiyonunun genetik defektleri	
- Kromozom 20, HNF-4 α (MODY-1) - Kromozom 7, glukokinaz (MODY-2) - Kromozom 12, HNF-1 α (MODY-3) - Kromozom 13, insülin promotör faktörü (IPF)-1 (MODY-4) - Kromozom 17, HNF-1 β (MODY-5) - Kromozom 2, NeuroD1 (MODY-6)	- Kromozom 2, KLF11 (MODY-7) - Kromozom 9, CEL (MODY-8) - Kromozom 7, PAX4 (MODY-9) - Mitokondriyal DNA mutasyonu - Kromozom11, KCNJ11 (Kir6.2), ABCC8 sülfanilüre reseptör 1 (SUR1)
b) İnsülin fonksiyonundaki genetik defektler	
- Tip A insülin rezistansı - Lipoatrofik diyabet - Leprechaunism	- Rabson Mendenhall sendromu - Diğerleri
c) Ekzokrin pankreas hastalıkları	
- Pankreatit - Hemakromatozis - Travma - Neoplazi	- Kistik fibrosis - Pankreatoktemi - Diğerleri
d) Endokrinopatiler	
- Feokromasitoma - Cushing hastalığı - Glukagonoma - Akromegali	- Somatostatinoma - Hipertiroidizm - Aldosteronoma - Diğerleri
e) İlaç veya toksik ajanlar	
- Tiroit hormonları - Glukokortikoidler - Vacor - Pentamidin - Nikotinik asit	- Diazoksit - Tiyazidler - Alfa interferon - β adrenerjik agonistler - Dilantin
f) Enfeksiyonlar	
- Konjenital rubella - Kabakulak - Sitomegalovirus	- Coxsackie B4 - Diğerleri
g) İmmün mekanizma ile oluşan diyabetin nadir formları	

- Anti-insulin reseptör antikorları - Stiff-man sendromu	- Otoimmün poliglandüler sendrom I ve II - Diğerleri
h) Diyabet ile ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar	
- Down sendromu - Klinefelter sendromu - Turner sendromu - Porfiri - Wolfram sendromu - Huntington koresi	- Myotonik distrofi - Friedreich ataksisi - Laurence – Moon – Biedl sendromu - Prader Willi sendromu - Diğerleri
f) Enfeksiyonlar	
- Konjenital rubella - Kabakulak - Sitomegalovirus	- Cocksackie B4 - Diğerleri
g) İmmün mekanizma ile oluşan diyabetin nadir formları	
- Anti-insulin reseptör antikorları - Stiff-man sendromu	- Otoimmün poliglandüler sendrom I ve II - Diğerleri
h) Diyabet ile ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar	
- Down sendromu - Klinefelter sendromu - Turner sendromu - Porfiri - Wolfram sendromu - Huntington koresi	- Myotonik distrofi - Friedreich ataksisi - Laurence – Moon – Biedl sendromu - Prader Willi sendromu - Diğerleri

DM: Diyabetes Mellitus; HNF4a: Hepatosit Nükleer Faktör-4; MODY: Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti; HNF1a: Hepatosit Nükleer Faktör 1; IPF 1: İnsülin Promotor Faktör 1; NeuroD1: Nörojenik Farklılaşma Faktörü 1; KLF11: Kruppel Benzeri Faktör 11; CEL: Karboksil Ester Lipaz; PAX 4: Eşleştirilmiş Kutu 4; KCNJ11: Doğrultucu Potasyum Kanalları J Alt Ailesi Üye 11; SUR 1: Sülfanilüre Reseptör 1

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Eski terminolojide insülin bağımlı diyabetes mellitus veya juvenil diyabet olarak adlandırılan Tip 1 DM; pankreastaki β hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle hasarlanması sonucu gelişen, hiperglisemi ile seyreden ve eksojen insülin kullanımı gerektiren kronik bir hastalıktır. Vakaların %90'ının oluşum mekanizmasında otoantikorlar yer almaktadır (Tip 1a). Tip 1b ise otoantikorların olmadığı idiyopatik mekanizmalarla oluşan %10 vakayı tanımlamaktadır (1,10).

Çocukluk çağının en sık görülen endokrin hastalığıdır, ancak vakaların %25'inin yetişkin yaşlarda tanı aldığı bilinmektedir (11). Yetişkin dönemde tanı alan hastalar latent otoimmün diyabet olarak da adlandırılmaktadır. Bu yetişkin olgularının %10-20'sinin hatalı tanı konularak Tip 2 DM tanısı ile izlendiği düşünülmektedir (12). Benzer şekilde obezitenin dünya çapında hızla artışı ile

adölesanlarda Tip 2 DM sıklığı artmış ve bu durum Tip 1 DM tanısı koymada güçlükler sebeptir (11).

2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Çocukluk çağında diyabet epidemiyolojisini belirlemek amacıyla 2000’li yılların başlarında, Multinational Project for Childhood Diabetes (Diabetes Mondiale ya da DiaMond), EURODIAB ACE gibi çok uluslu çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda Tip 1 DM insidans ve prevalansının yaş, etnik köken, coğrafya, çevresel faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir. Yaşam koşullarının değişimi ile birlikte hem insidansın hem de prevalansın yıllar içinde artma eğiliminde olduğu, bu artışın özellikle erken yaş gruplarında daha fazla olduğu saptanmıştır (13).

Tip 1 DM tanısı ABD’de 1,1 milyon, dünyada ise 15 milyondan fazla bireye konulmuştur. ABD’deki Tip 1 DM hastaları, tüm diyabet hastalarının %10’unu oluşturmaktadır (11). Batı ülkelerindeki hasta sayısı, çocukluk çağındaki diyabet olgularının %90’ını oluşturmaktadır (14).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2019 rehberine göre dünyada Tip 1 DM tanılı 20 yaş altı 1.110.100, Türkiye’de 25.953 birey yaşamaktadır (15). Ülkemizde 0-18 yaş arası Tip 1 DM insidansı ortalama 10,8/100.000 bulunmuş olup, yıllık ortalama 2645 yeni vakaya diyabet tanısı konulmaktadır (6). Çinde 2010-2013 yılları arasında 5018 yeni tanılı Tip 1 DM vakasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %24,6’sını 15 yaş altı, %35,8’ini 15-29 yaş arası, %39,4’ünü 30 yaş üstü bireyler oluşturmaktadır (16). Dünyada her yıl 0-19 yaşları arasında 128.900 yeni vaka tanı almaktadır (11). Yıllık yeni vaka sayısında %3-4 oranında artış olmaktadır (17).

2.2.2. Yaş ve Cinsiyet

Vakalar en sık 5-7 yaş ve adölesan döneminde (10-14 yaş) tanı almaktadır. Okul başlangıcı ile birlikte sık enfeksiyon geçirme döneminde ilk pik görülür. 2. pik ise gonadal steroidlerin etkisiyle insülini antagonize eden büyüme hormonu artışına ve psikolojik stres faktörlerinin artmasına karşılık gelmektedir. Son yıllarda beş yaş altındaki çocuklarda insidans artışı görülmektedir (2). EURODIAB çalışmasında 0-4 yaş arası vaka insidansında %5,4, 5-9 yaş arasında %4,3, 10-14 yaş arasında %2,9 artış görülmüştür (13). Yeşilkaya ve ark. yapmış olduğu çalışmada ortalama yaş 10,6 bulunmuştur ve en sık tanı alma yaşı 10-14 yaş arasıdır (6).

Otoimmün hastalıklar sıklıkla kadın cinsiyette daha fazla görülmesine rağmen Tip 1 DM de kadın-erkek arası farklılık görülmemekte hatta bazı çalışmalarda erkek kadın oranı 1,5:1 olarak bulunmuştur. Japonlarda ise kadın oranı hafif baskın olarak saptanmıştır (2). DiaMond çalışması sonuçlarına göre cinsiyetler arasında çoğunlukla farklılık görülmezken, Kuveyt'te kadın hasta sayısında artış görülmüş, Bulgaristan'da ise erkeklerdeki artışın daha fazla olduğu belirlenmiştir (18).

2.2.3. Coğrafi Farklıklar / Etnik Köken

Tip 1 DM insidans ve prevalansı etnik köken ve coğrafi koşullardan etkilenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaptığı çok uluslu DiaMond çalışmasında ülkeler arası 350 kattan fazla insidans farkı görülmüştür. Tip 1 DM insidansı en yüksek Finlandiya (36,5/100.000) ve Sardunya adalarında (36,8/100.000) olarak raporlanmış. İnsidansın en düşük olduğu ülkeler ise Çin ve Güney Amerika ülkeleri olarak raporlanmıştır (19).

Türkiye'de ise ilk ulusal düzeyde Tip 1 DM araştırması Yeşilkaya ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada ülkemizde insidans 10,8/100.000; prevalans 0,75/100.000 olarak saptanmıştır. Coğrafi konumumuza paralel olarak ülkemizin yüksek riskli Avrupa ülkeleri ve düşük riskli Asya ülkeleri arasında orta risk grubunda olduğu belirtilmiştir (6). Tablo 3 de insidans hızının en fazla olduğu ülkelere bazıları gösterilmiştir.

Tablo 3. 0-14 Yaş Arası 100.000 Kişi Başına İnsidans Hızının En Fazla Olduğu Ülkeler (15)

	Ülke	Yıllık İnsidans
1.	Finlandiya	62,3
2.	İsveç	43,2
3.	Kuveyt	41,7
4.	Norveç	33,6
5.	Suudi Arabistan	31,4
6.	Kanada	29,9
7.	Birleşik Krallık	29,4
8.	Katar	28,4
9.	İrlanda	27,5
10.	Danimarka	27,0

2.2.4. Mevsim

Vakaların çoğunun kış aylarında tanı aldığı görülmektedir (11). Bunun nedeninin soğuk mevsimlerde geçirilen enfeksiyonların artmasından ve D-vitamini düşüklüğünden kaynaklandığı düşünülmektedir (20). Çin ve Polonya’da yapılan araştırmalarda vakaların sıklıkla kış aylarında ve sonbaharda tanı aldığı raporlanmıştır (21). İspanya’da yapılan bir çalışmada ise mevsimler arasında farklılık bulunmamıştır (22).

Otoimmün hastalıkların doğum mevsimi ile ilişkisi araştırılmaktadır. Kuzey ülkelerinde, bahar mevsiminde doğan çocuklarda diğer mevsimlerde doğan çocuklara göre daha sık Tip 1 DM geliştiği gösterilmiştir (23). Bu durumun maternal antikörlerin 6. ayda negatifleşmesi ve enfeksiyonlara karşı koruyamamasının sonucunda geliştiği düşünülmektedir (3). Fakat İngiltere ve Avrupa ülkelerin dahil edildiği çok merkezli çalışmada doğum mevsimi ve Tip 1 DM tanı sıklığı arasında ilişki bulunmamıştır (24).

2.2.5 Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Etiyolojisi

Genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörler tarafında tetiklenen pankreasın Langerhans adacık hücrelerine karşı otoimmün yanıt sonucu insülin sekresyonunda bozulma söz konusudur. Diyabet otoantikorlarının gelişimi ilerlemekte olan otoimmün hastalığı işaret etmektedir. Adacık hücrelerinin %80-%90 harabiyeti sonrası Tip 1 DM klinik bulguları gelişir. Çalışmalar beta hücrelerinin yenilenme yeteneklerinin fazla olduğunu ve hiperglisemi başladığında %40-50 hücrenin halen canlı olduğunu ortaya koymaktadır (25). Bu durum otoimmün sürecin başlamasından sonra insülin düzeyinin uzun süre stabil kalmasını açıklamaktadır (12).

2.2.5.1. Genetik

Tip 1 Diyabetes Mellitus hastalarında net bir genetik geçiş tanımlanamamıştır. Genetik rollerin önemi bilinmesine karşın Tip 1 DM gelişiminde herhangi bir kalıtsal faktörün tek başına sorumlu olmadığı, resesif veya dominant geçiş göstermediği, hastalığın gelişiminin poligenik ve multifaktoriyal olduğu düşünülmektedir (2).

Çoğu vakada Tip 1 DM sporadik olarak saptansa da Tip 1 DM'li bir hastanın birinci derece akrabalarında hastalığın gelişme riski normal topluma göre 15-20 kat daha fazladır (26). Buna rağmen Tip 1 DM tanılı hastaların % 85'inde tanılı akraba yoktur (4). Gül ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada; olguların %3,4'ünün birinci derece akrabasında diyabet hastalığına (Tip 1 veya Tip 2) rastlandığı bildirilmiştir (27).

Tip 1 DM gelişmesinde çeşitli gen lokuslarının rol aldığı düşünülmektedir. Altıncı kromozom üzerinde bulunan majör histokompatibilite kompleksi (MHC), Tip 1 DM riski için en önemli genomik bölgedir. MHC immün sistemin fonksiyonu ile ilişkili genleri içerir. Bu genler İnsan lökosit antijen (*Human Leucocyte Antigen*-HLA) sınıf I, II, III ve IV olarak dört gruptur. Özellikle HLA 2'de bulunan DR3, DR4, DQ allelleri Tip 1 DM gelişme riskini daha çok artırdığı bilinmektedir (28, 29).

Beyazlarda Tip 1 DM gelişme riski en çok DR3/DR4 genotipinde daha sonra sırasıyla DR4 ve DR3 homozigotluğunda saptanmıştır. DR2 allelleri ise tüm toplumda %20 görülmesine karşın Tip 1 DM tanılı hastaların %1'inden azında görülür. Bu nedenle koruyucu özellikte olduğu düşünülmektedir (12).

2.2.5.2. Otoimmünite

Genetik zeminde çevresel faktörlerin tetiklemesi ile T hücre aracılıklı pankreasın beta hücrelerinde otoimmun süreç başlar (30). 1965 yılında Gepts ve arkadaşları 'insülinitis' olarak adlandırılan inflamatuvar reaksiyonu ortaya koymuşlar ve bu durum Tip 1 DM'nin bir işareti olarak değerlendirilmiştir (31).

Yerel antijen sunan hücreler pankreasın beta hücreleri ile birleşerek T hücre farklılaşmasını başlatmaktadır. Aynı zamanda B lenfositler, dendritik hücreler, doğal öldürücü (Natural killer-NK) hücreler de beta hücre yıkımına katkıda bulunmaktadır (32).

Otoimmun hasarın başlangıcı ve ilerlemesinde rol oynayan bazı antijenler saptanmıştır. Bu antijenlere karşı gelişmiş otoantikorlar; adacık hücre antikoru (ICA), glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları (anti-GAD), anti insülin antikoru (IAA), anti-tirozin fosfataz antikoru (IA-2A), insülinoma ile ilişkili 2β otoantikor (IA-2β), adacık beta hücrelerinin çinko taşıyıcısına karşı gelişen otoantikorlar (ZnT8) şeklinde tanımlanmıştır (32, 33).

Tanı anında sadece %2-4 hastada bu antikorlar negatif bulunurken hastaların %10'undan azında tek otoantikor, %70'inde ise üç ya da dört otoantikor pozitif saptanmıştır (33). Yeni tanı Tip 1 DM hastalarında anti-GAD pozitifliği %60-80 iken, ICA %70, IA-2 (anti tirozin fosfataz) %40-60 ve IAA %35-60 oranında pozitif bulunmuştur (34). Bu üç otoantikoru negatif olan hastaların %26'sında ZnT8 antikor pozitifliği saptanmaktadır (35).

İnflamatuvar süreç sonunda beta hücrelerinin %80-90 oranında hasarlanmasıyla Tip 1 DM kliniği karşımıza çıkmaktadır. Diyabete ait klinik bulguların ortaya çıkmasından yıllar önce humoral ya da hücrel aktiviteye ait

bulguların varlığı, beta hücre hasarı ile sonuçlanan sürecin yıllar önce başladığı çalışmalarla gösterilmiştir (36). Yaşamın erken yaşlarında başlayan otoimmünitenin daha hızlı hücre harabiyeti yaptığı, 5 yaştan önce ve ağır klinik bulgu ile başvuran hastalarda balayı süresinin daha kısa sürdüğü belirtilmektedir (37).

ICA antikoru taşıyan Tip 1 DM tanılı annenin bebeğinde immunglobulin G sınıfı antikorların plasenta geçişi gösterilmiştir ancak bu antikorların bebeğin karbonhidrat metabolizmasını etkilemediği görülmüştür. Bu durum tek başına in vivo ICA varlığının beta hücre hasarına neden olmadığını göstermektedir (38).

Hipotiroidi, Graves hastalığı, Otoimmün Poliglandüler Sendrom Tip 1 ve 2, Addison hastalığı, Çölyak hastalığı, Pernisiyöz Anemi gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmesi de Tip 1 DM'nin etiyolojisinde otoimmünitenin varlığını desteklemektedir (34, 39).

2.2.5.3. Çevresel faktörler

Diyabet etiyolojisinin tek başına otoimmünite ve genetik yatkınlık ile açıklanamaması, göç eden toplumlarda insidans oranının göç edilen toplum ile farklı olması hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir. Tip 1 DM gelişiminde etkisi olabilecek bir takım olası çevresel faktörler tanımlanmıştır (11, 40).

Enfeksiyonlar: Tip 1 DM etiyolojisinde enfeksiyon ajanı olarak öncelikle virüsler suçlanmaktadır. Enterovirüs enfeksiyonu prenatal dönemden yetişkinliğe kadar beta hücre otoimmünitesini tetikleyerek Tip 1 DM riskini artırmaktadır (41). Yapılan çalışmalarda enteroviruslerin pankreas hücrelerine yerleşmeye meyilli olduğu, Tip 1 DM hastalarının pankreasın beta hücrelerinde daha yüksek oranda enteroviral proteinlere bağlı immun reaksiyonun varlığı gösterilmiştir (42). Yeni başlangıçlı Tip 1 DM hastalarının adacık hücrelerinde enteroviral kapsid protein vp1 saptanmıştır (43).

Konjenital rubella enfeksiyonundan etkilenen çocukların %70'inde B-hücre otoimmünitesi, %40'ında ise Tip 1 DM geliştiği gösterilmiştir. Doğum sonrası

rubella enfeksiyonu gelişimi ve aşılama ise riski artırmamaktadır (2). Konjenital rubella enfeksiyonu iyi tanımlanmış bir Tip 1 DM tetikleyicisi olmasına rağmen şu an çoğu Avrupa ülkesinde aşılamının etkin olması konjenital rubellanın önemini azaltmıştır (42).

CMV, influenza, rotavirüs ve H1N1 gibi diğer virüslerin rolünü destekleyen çok az veri vardır (10). Kabakulak enfeksiyonu Tip 1 DM riskini artırırken aşısı ise koruyucudur. Rutin çocukluk aşıları Tip 1 DM riskini artırmamaktadır (2).

Ocak 2020 de ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılan COVID-19 salgını Tip 1 DM insidansında ve mortalitesinde artışa neden olmuştur. Ayrıca, diabetes mellitusun tipik komplikasyonlarının (kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı) varlığı COVID-19 mortalitesini artırmaktadır (44).

Beslenme: Anne sütü ile beslenme süresinin kısa olması Tip 1 DM gelişimi riskini artırmaktadır (45). Anne sütü ile beslenmenin 3-4 aydan önce kesilmesi veya inek sütü ile beslenmenin 2-3 aydan önce başlanmasının Tip 1 DM gelişme riskini 2 kata kadar artırdığı saptanmıştır (46). Santiago, Şili ve Ruanda gibi geleneksel olarak uzun emzirme süreleri olan ülkelerde Tip 1 DM insidansının düşük olduğu görülmüştür (47, 48).

Gluten içeren besinlerle erken (4 ay altı) ve geç (6 ay üstü) tanışan çocuklarda 4-6 ay arasında tanışanlara göre Tip 1 DM gelişim riski daha yüksektir (49, 50). Pirinç ve yulaf gibi gluten içermeyen tahıllara geç (6 ay üzeri) maruziyet Tip 1 DM riskini artırırken erken maruziyetin riski artırmadığı görülmüştür. Erken meyve maruziyeti riski artırırken, sebze ve ete başlama zamanının Tip 1 DM ile ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca genetik olarak risk altında olan çocukların 4-5 aylıkken ek gıda ile tanıştırılması önerilmektedir (51).

Büyüme: Bebeklik döneminde hızlı büyümenin Tip 1 DM ile ilişkili olduğu saptanmıştır (52). Yapılan bir çalışmada infant döneminde büyüme hızı ile Tip 1 DM ve IA2 antikorları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (53). Üç yaşından sonra obezitenin Tip 1 DM riskini 2 kat artırdığı saptanmıştır (54).

Toksinler: Nitrit, N-Nitrasol, Bafilomycin A1, alloksan, streptozosin, pentamidin, vacor gibi ilaçların pankreas beta hücreleri üzerine toksik olduğu gösterilmiştir (55).

D vitamini: D vitamininin Tip 1 DM patogenezinin olan katkısı halen tartışılan bir konu olsa da yapılan bir çalışmada kalsitriolün rezidüel beta hücrelerinin işlevini etkilediği gösterilmiştir (56). Gül ve arkadaşlarının 2017 de yaptığı bir çalışmada D vitamini eksikliğinin obez çocuk ve adölesanlarda insülin direncini artırdığı raporlanmıştır (57). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada ise süt ürünlerinin D vitamini ile zenginleştirilmesinin Tip 1 DM insidansını azalttığı bulunmuştur (58).

Natal ve prenatal faktörler: Konjenital rubella, maternal enterovirus enfeksiyonu, sezeryan doğum, doğum ağırlığının fazla olması, ileri anne yaşı, gebelikte yetersiz D vitamini alımının Tip 1 DM ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (26).

Psikolojik stres: Erken yaşlarda maruz kalınan psikolojik stresin Tip 1 DM’nin ortaya çıkışında etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da tartışmalıdır. Risk altındaki çocuklarda psikolojik stresin etkisini araştıran prospektif çalışmaların varlığına ihtiyaç vardır (55).

Hijyen hipotezi: Bağışıklık sisteminin gelişmesi için çevresel stres faktörleri ve enfeksiyonların varlığı gerekmektedir. Fazla korumacı ve hijyen koşullarının abartıldığı ailelerde Tip 1 DM’nin de dahil olduğu otoimmün hastalıkların artacağı düşünülmektedir (55).

2.2.5.4. Obezite

Dokuz prospektif çalışmanın dahil edildiği 2658 vakayı içeren bir meta analiz sonucunda çalışmaların dördünde obezitenin Tip 1 DM riskini iki kat artırdığı saptanmıştır (59). Almanya, Avusturya ve Amerika’da yapılan bir çalışmada Tip 1 DM hastalarının %12’sinin obez, %24’ünün fazla kilolu olduğu görülmüştür (60). Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) çalışmasında hızlı boy

uzamasının da adacık otoimmünitesini ve Tip 1 DM riskini artırdığı görülmüştür (61).

2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi

Tip 1a DM, Langerhans adacıklarında insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu ortaya çıkar (62). Bu süreç genetik olarak duyarlı bireylerde bir veya daha fazla çevresel etken tarafından tetiklenmesiyle meydana gelir ve bireyin asemptomatik ve normoglisemik olduğu aylar veya yıllar boyunca ilerler. Sıklıkla erken çocukluk döneminde ortaya çıkan otoantikorlar otoimmün sürecin başlamasından sonra saptanabilir ve klinik bulgular beta hücrelerinin %90'ı yıkıma uğradıktan sonra gelişir (11, 63). Tip 1b DM otoimmün olmayan beta hücre yıkımındır.

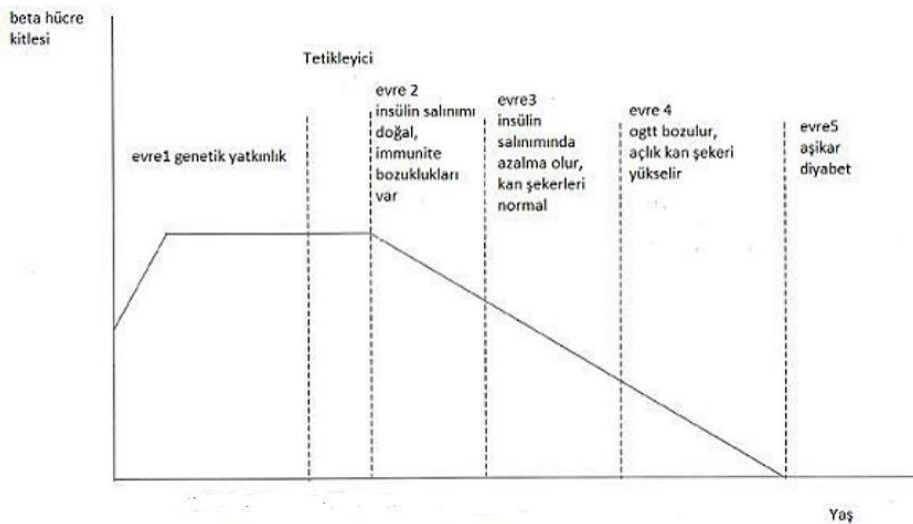
İnsülinin en önemli görevi hücrelerin enerji üretimi için glukoz ihtiyacını karşılamak ve bu kaynakların hücrelerde depolanmasını sağlamaktır. Metabolizmanın normal olarak işlev görebilmesi için açlık ve tokluk zamanlarına göre insülinin uygun bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir. Tip 1 DM'de insülinopeni nedeniyle ortaya çıkan dokuların glikozu enerji ihtiyacı olarak kullanamaması ve depolayamaması sonucu hiperglisemi gelişmektedir. Ayrıca insülinopenide sekonder olarak karaciğerde glikojenolizis ve glikoneojenezis artmakta olup bu durum kan glukoz seviyelerinde yükselmeye sebep olmaktadır (64).

Kan glukozu 180 mg/dl'yi aştığında glukozüri başlar. Glukozüri, osmotik diürez ile dehidratasyon bulgularına ve elektrolit imbalansına neden olmaktadır (12). Bu durum glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin gibi insülin karşıtı hormonların salgılanmasında artmaya neden olur. Bu hormonların etkisiyle lipid sentezi azalır ve lipoliz hızlanır. Kanda total kolesterol, trigliserit ve serbest yağ asitleri artar. Tip 1 DM hastalarında insülin ve glukagon hormonları arasında dengesizlik nedeniyle periferik glukoz kullanılamaz. Artan serbest yağ asitleri kullanımı nedeni ile keton üretiminde artış olur. Keton cisimlerinin artış hızı, kullanım ve atılım hızını geçince ketoasidozis meydana gelir (65).

2.2.7. Tip 1 DM Evreleri

Tip 1 Diabetes Mellitus'un klasik seyri Eisenbarth tarafından 5 aşamalı olarak tanımlanmıştır (66). Genetik olarak yatkın bireylerin küçük bir kısmında adacık hücre antikoru pozitif bulunmuştur. Bununla birlikte otoantikor pozitifliği gelişen olgularında küçük bir kısmında hastalık ilerleyerek aşikar diyabet gelişmektedir. Bu aşamalar arasındaki sürecin karmaşıklığı yeni modeller oluşturulması tartışmalarını doğurmaktadır (67, 68).

Klasik modele göre ilk evrede genetik yatkınlığı olan bireylerin çevresel bir uyararla karşılaşması sonucu adacık hücre inflamasyonu (insülinitis) tetiklenir. Bu evrede beta hücre kitlesi ve fonksiyonu normaldir. Otoantikorların gelişmesi ile 2. evre başlar. Bu evrede beta hücre kitlesinin %50'si kaybedilmesine rağmen klinik metabolik bozukluk yoktur. Otoimmunitenin serolojik kanıtları kanda görülebilir. En erken evre 3'te fonksiyonel beta hücre bozukluğu saptanabilir. İntravenöz verilen glukozla 1. ve 3. dakika insülin cevabında görülen azalma görülür. Evre 4'e gelindiğinde glikoz intoleransı başlamıştır. OGTT'de saptanabilen bir-iki yıl süren glikoz intoleransı sonrası evre 5 olarak adlandırılan hiperglisemiye bağlı semptomların görüldüğü klinik diyabet evresine geçilir. Eisenbarth modeli Şekil 1. de özetlenmiştir (66, 67).



Şekil 1. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Doğal Seyrinde Eisenbarth Modeli (66, 67)

2.2.8. Tip 1 Diyabetes Mellitus Klinik Bulguları

İnsülin pankreas beta hücrelerinde üretilerek kan şekerinin düzenlenmesinde en kritik rolü oynayan hormondur ve dokular üzerinde anabolik etki gösterir. Glukozun dokularda kullanılmasını sağlar, glikojen sentezini artırırken glikojenolizi inhibe eder. Lipogenezi uyarır, lipolizi inhibe ederek serbest yağ asidi oluşumu ve yağ asidi oksidasyonu sonucu oluşan keton cisimlerinin sentezini baskılar (2).

Çocukluk çağında diyabetin klinik gidişi; prediyabet, akut başlangıç, kısmi remisyon (balayı) ve total diyabet olarak 4 evrede sınıflandırılabilir (2, 12). Akut başlayan semptomlarla tanı çocukluk yaş grubunda genellikle kolayca konulmaktadır. Bununla birlikte bazı semptomların hafif olması tanı anında güçlüklerle neden olabilmektedir. Çocuk ve ergenlerde diyabetin en sık başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluktur (2, 65). Metabolik bozukluğun ilerlemesi durumunda hastalar kusma, Kussmaul solunumu, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma bulguları ile başvurabilmektedirler (12).

Serum glukoz düzeyinin böbrek eşik değerini (180 mg/dl) aşması ile osmotik diürez oluşur ve bunun sonucunda poliüri (2000 ml/m²/gün) ve noktüri meydana gelmektedir. Enürezis, idrar kontrolü olan çocuklarda ilk semptom olabilir. Kız çocuklarda kronik glukozüriye sekonder vajinal kandidiazis gelişebilir. Poliüri sonucu oluşan hipovolemi ve hiperglisemi plazma osmolaritesini arttırarak susama merkezini uyarmakta ve bu durum polidipsiye sebep olmaktadır (12).

Sık rastlanan diğer bulgular yorgunluk ve letarjidir. Glukozun enerji kaynağı olarak kullanılamaması sonucu katabolizma başlar ve enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere lipid ve protein yıkımı olur. Kilo kaybı gerçekleşir. Diyabetin başlangıç döneminde polifaji görülürken ilerleyen dönemlerde ketozisin anoreksik etkisi nedeniyle iştah azalması sık görülür (12, 64). Polifaji, polidipsi, poliüri hastalığın klasik triadını oluşturur.

Küçük çocuklarda beta hücrelerinin otoimmün harabiyeti daha agresif olduğundan hastalığın seyri daha hızlı olur haftalar içinde semptom verir (2).

EURODIAB çalışmasında 5 yaş altı çocukların 2 haftadan daha kısa sürede semptom verdiği görülmüştür (8). Kilo kaybının çoğunu kalori kaybı gerçekleşmeden sıvı kaybı oluşturur ve DKA insidansı bu yaş grubunda daha yüksektir. Adölesanlarda süreç daha yavaş ilerler. Tartı kaybının çoğunu uzun süreli açlığa bağlı kalori kaybı oluşturur. Ketoasitler birikerek bulantı, kusma, karın ağrısına yol açar ve hastanın kaybettiği sıvıyı oral yoldan karşılamasını engeller. Hastada dehidratasyon, halsizlik, hipotansiyon, Kussmaul solunumu, nefeste keton kokusu, düzeltilmiş QT aralığının uzaması, bilişsel fonksiyonlarda azalma gelişir ve komaya ilerler (2).

Yeni tanı Tip 1 DM olgularının %30-60'ının 1-6 ay içerisinde kısmi remisyon görülür. İnsülin ihtiyacının 0,5 IU/kg/gün dozunun altına indiği bu döneme balayı dönemi denir. Balayı evresi ortalama 1-2 yıl sürer. Bu dönemde hastaların, hastalığın kronik sürecini unutmaması önemlidir. Bu dönemin ardından endojen insülin üretiminin ilerleyici olarak azalması ile total diyabet fazına geçilir. Balayı döneminde klinik ve laboratuvar bulgular yerleşmiştir. Eksojen insülin kullanımı hayati hale gelmiştir (64, 65).

2.2.9. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Diyabetin tanısı klinik bulgular ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak konulur. ADA 2021, ISPAD 2018 yılında yayınladığı tanı ve tedavi rehberlerinde DM tanı kriterleri Tablo 1 de gösterilen 4 bulgudan biri olarak tanımlamıştır (4, 9).

HbA1c; nonenzimatik yolla glukoza bağlı hemoglobinin yüzdesinin ölçüldüğü, yaklaşık 10-12 haftalık kan şekerini gösteren bir testtir. Hemoglobinopatiler, gebelik ve lohusalık dönemi, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, hemodiyaliz, yakın zamanda kan kaybı veya transfüzyon, eritropoetin tedavisi gibi durumlarda tanı için HbA1c kullanılmamalıdır (9).

Tanı anında obezite varlığı Tip 1 DM ve Tip 2 DM arasında karışıklığa neden olmaktadır. Tip 1 DM'de obezite genellikle beklenmemekle birlikte son yıllarda artan obezite sıklığı durumu değiştirmektedir. Son yıllarda Tip 1 DM tanısı alan hastaların %24' ünün tanı anında obez olduğu saptanmıştır (64).

Tanı anında otoimmün antikorların görülmesi önerilmekle birlikte her zaman tiplendirmede ayırt edici değildir. Diyabet otoantikorları Tip 1 DM’de %87-94 pozitif olmak ile birlikte Tip 2 DM olgularının %11-30’unda, MODY olgularının %1 den azında pozitif bulunabilir. Aynı zamanda otoantikorların negatif olması Tip 1 DM tanısını dışlamamaktadır (64).

İzole glukozüri kan glukoz düzeyi normal sınırlarda olmasına rağmen idrarda glikoz saptanması durumudur. Renal tübülopati ile giden pentozüri, galaktozemi, fruktozemi, Fankoni Sendromu, ağır metal zehirlenmeleri, sistinozis ile birlikte görülebilir (64, 65).

Stres hiperglisemisi; enfeksiyon, travma gibi stres faktörleri altında görülen hiperglisemi durumudur. Kan glukozu 800 mg/dl üzerinde stres hiperglisemisi değerleri tanımlanmasına rağmen nadir olarak 300-400 mg/dl’ nin üzerinde rastlanır. Bu durum azalmış insülin rezervini gösterebileceği için uzun dönem diyabet açısından takibi yapılmalıdır (69).

2.2.10. Tedavi

Tedavide amaç;

- Çocuk / adölesanın ve ailenin gereksinimleri belirlenerek, aileye yönelik bireysel diyabet bakım planının hazırlanması,
- Diyabete özgü semptomatik tedavisinin yapılması,
- Kan glikozunun normoglisemik seviyede tutulması,
- Çocuğun yaşına uygun normal büyüme ve gelişmenin sağlanması,
- Çocuğun evde, okulda, sosyal çevresinde normal sosyal hayatını sürdürebilmesinin sağlanması,
- Psikososyal ve metabolik komplikasyonların önlenmesi veya en aza indirilmesi,
- Uygun psikososyal desteği sağlayarak sorunları tespit etme, önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini artırmaktır (11, 65).

Tip 1 diyabet tedavisinin temel öğeleri; diyabet eğitimi, beslenme, egzersiz, insülin, glisemik kontrolün kendi kendine izlemi ve psikososyal danışmanlıktır (11, 65).

Diyabetin tedavisi ve eğitimi mümkünse pediatrik endokrinolog tarafından yönetilmeli ve multidisipliner bir şekilde uygulanmalıdır. Tedavi hastanın yaşı, klinik durumu, psikososyal faktörleri göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir (70).

İnsülin tedavisi: Tip 1 DM olgularında insülin hormonun endojen üretilmesi nedeniyle eksojen insülin kullanımı şarttır. Doğru insülin dozu; hipoglisemiye neden olmadan glisemik kontrolü en iyi şekilde sağlayan ve çocuğun kilo alımı ve boy uzama hızını optimal sağlayan dozdur. Balayı döneminde total insülin dozu genellikle <0.5 U/kg/gün civarındadır. Prepubertal çocuklarda balayı dönemi dışında 0,7-1 U/kg/gün'dür. Puberte döneminde 1-1,5 U/kg/gün olabilir (5).

İyi metabolik kontrolün uzun dönem komplikasyonların önlenme ve geciktirilmesindeki önemi bilinmektedir (71). Çoklu doz insülin tedavisi veya insülin pompası tarafınan kontrol edilen sürekli subkutan insülin infüzyonu, hastaların güvenliği ve tedavinin etkinliği için en uygun olan rejimlerdir. İnsülin formları etki süreleri Tablo 4.' de özetlenmiştir (72).

Tablo 4. İnsülin Tipleri ve Etki Süreleri (72)

	İnsülin Tipi	Jenerik Adı	Piyasa Adı	Etki-Başlangıç Süresi	Zirve Etki Süresi	Etki Süresi
Bazal İnsülinler	Orta etkili (Human NPH)	-İnsan Nötral İnsülini -Protamin -Hagedron	-Humulin N -İnsulatard HM	2-4 saat	4-12 saat	12-16 Saat
	Uzun Etkili (Bazal Analog)	Glarjin İnsülin	-Lantus -Glarin** -Basaglar	2-4 saat	Yok	20-26 Saat
	Ultra Uzun Etkili (Bazal Analog)	Detemir İnsülin	-Levemir	1-2 saat	Yok	20-26 Saat
		Degludec İnsülin	-Tresiba*	0,5-1,5 saat	Yok	40 saat
Bolus (Prandiyal) İnsülinler	Kısa Etkili (Human Regüler)	Kristalize İnsan İnsülini	-Actrapid HM -Humulin R	30-60 dakika	2-4 saat	5-8 Saat
	Hızlı Etkili (Bolus Analog)	-Aspart İnsülin -Glulisin İnsülin -Lispro İnsülin	-NovoRapid -Apidra -Humalog	15 dakika	30-90 dakika	3-5 Saat

*Ülkemizde bulunmamaktadır, **18 yaş üstünde kullanılmamaktadır

2.2.11. İzlem

Diyabet sağlık ekibinde endokrinolog, diyabet hemşiresi, diyetisyen olmalıdır ve bunların yanı sıra çocuk psikiyatristi uzmanı ya da psikolog yer almalıdır. Multidisipliner diyabet sağlık ekibi; hastalar ve aileleri ile düzenli, tutarlı ve kesintisiz iletişim kurmaya çalışmalıdır (73).

Tip 1 DM izleminde kan şekeri düzeyinin ve insülin dozunun optimize edilmesi için günde en az 4-8 kez kan şekeri ölçümü (Self Monitoring of Blood Glucose, SMBG) yapılmalıdır (74). Hastalar 1-3 ay aralıklarla kontrol edilmelidir.

Her kontrolünde kan şekeri takibi, beslenme programı, egzersiz sıklığı, psikolojik durumu değerlendirilmelidir. Uygun kan şekeri regülasyonunun sağlanması kronik komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir. Bu amaçla hipoglisemi ve hiperglisemi atakları dikkatle izlenmelidir. Ciddi hipoglisemiden veya sık tekrarlayan hafif-orta hipoglisemiden kaçınılmalıdır (75).

HbA1c izlemi glisemik durumun uzun süreli kontrolü amacıyla 3 ay arayla yapılmalıdır. Eritrositlerin 120 günlük yaşamları boyunca ortalama kan glukozunu yansıtır (75).

Tablo 5. Diyabetin Tedavisinde Glisemik Hedefler

	NICE Hedefleri	ISPAD Hedefleri	ADA Hedefleri
HbA1c	≤48 mmol/mol (≤%6,5)	≤53 mmol/mol (≤%7)	≤58 mmol/mol (≤%7,5)
Yemek öncesi KŞ	70-126 mg/dl	70-130 mg/dl	90-130 mg/dl
Tokluk KŞ	90-162 mg/dl	90-180 mg/dl	
Uyku öncesi KŞ	70-126 mg/dl	80-140 mg/dl	90-150 mg/dl

ADA: American Diabetes Association, KŞ: Kan şekeri, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, HbA1c: Glukozile Hemoglobin, KŞ: Kan Şekeri

3 ayda bir serum kreatinin, tam idrar tahlili, yılda bir lipit paneli, ALT, potasyum, spot idrarda albumin/kreatinin oranı, TSH ve vitamin B12 düzeyi istenmelidir (74).

ADA 2021 kılavuzuna göre özellikle çocuk ve ergenlerde çölyak hastalığı taraması için tanı anında Total IgA ile birlikte anti doku transglutaminaz antikor IgA ve anti endomisyum antikor IgA düzeyleri ölçülmeli, tanı sırasında Tip 1 DM hastalarında anti-TPO ve anti tiroglobulin antikor düzeyleri ölçülmeli, normal düzeylerde ise her 1-2 senede bir tekrarlanmalıdır (9).

Addison hastalığı, myastenia gravis, otoimmün hepatit, dermatomiyozit gibi eşlik edebilen diğer diğer otommün hastalıklar eğer klinik gereklilik mevcut ise taranmalıdır (76).

Diyabetik hastalara tanıdan sonraki ilk 5 yıl içerisinde diyabetik retinopati taraması yapılmalı, retinopati saptanmamış ise rutin taramaya 2 yılda bir devam edilmelidir. Retinopatisi olan hastalar yılda en az 1 kez kontrol edilmelidir. Diyabetik nefropati taraması için tanıdan en az 5 yıl sonra başlayarak, yılda bir idrarda albumin/kreatinin oranı ve eGFR ölçümü yapılmalıdır. Hastalar diyabetik nöropati açısından, tanıdan 5 yıl sonrasında başlayarak anamnez ve fizik muayene ile yılda bir kez değerlendirilmelidir (74).

2.2.12. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

2.2.12.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi çocuklarda ve adölesanlarda en sık görülen akut komplikasyondur. Genellikle insülin dozu veya kullanımı ile ilgili hatalar, beslenme ve egzersiz düzeninde bozulmalar, uyku düzensizliği nedeni ile tetiklenir (77).

Hipoglisemi tanımı en temel şekilde, hastayı potansiyel zarara maruz bırakan glikoz değerlerindeki düşme olarak tanımlanır. Bu klinik tabloya neden olabilecek değer kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/L) klinik müdahale için eşik değer olarak kabul edilir (77).

Genç hastalarda hipoglisemi semptomları adrenerjik aktivasyon (titreme, çarpıntı, terleme) ve nöroglükopeni (baş ağrısı, uyuşukluk, konsantrasyon güçlüğü) kaynaklıdır. Küçük çocuklarda halsizlik, ajitasyon, sessizlik ve öfke nöbetleri gibi davranış değişiklikleri görülebilir. Tüm hastalara diyabet hemşiresi tarafından hipoglisemi bulguları konusunda eğitim verilerek ciddi hipogliseminin önüne geçilebilir (77).

2.2.12.2. Hiperglisemi

Kan glikoz seviyesinin normal değerinden fazla olmasıdır. Tip 1 DM’de hipergliseminin sık nedenleri; tedaviye uyumsuzluk, çok fazla ya da yanlış besin çeşitlerinin alınması, aktivite eksikliği, hastalık ya da enfeksiyonlar, travma, fiziksel ya da emosyonel stres şeklindedir. Kan şekeri regülasyonun başarılı şekilde yapılması DM’de komplikasyonların gelişimini yavaşlattığı ve hatta önlediği bilinmektedir (11).

2.2.12.3. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Diyabetik ketoasidoz, insülin eksikliğinden ve karşı düzenleyici hormonların (katekolaminler, glukagon, kortizol ve büyüme hormonu) artan seviyelerinin etkilerinden kaynaklanan, hayatı tehdit eden, ilerleyici acil bir durumdur (78). Bu metabolik bozulmanın sonucunda hiperosmolarite, ketonemi, ketonüri ve metabolik asidoz bulgularıyla karakterize diyabetik ketoasidoz tablosu görülmektedir (78, 79).

Diyabetik ketoasidoz, tüm dünyada diyabetin en fazla mortalite ve morbitiye sebep olan akut komplikasyonudur. Dreschfeld tarafından 1886 yılında tanımlanmasından 1922 yılında insülinin bulunmasına kadar olan sürede DKA, diyabete bağlı ölümlerin %100’ünü oluşturmaktaydı (80). Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, toplumun diyabet konusunda bilincinin artması, hastaneye ulaşımın kolaylaşması ile bu oran yıllar içinde azalmış, DKA’ya bağlı mortalite belirgin oranda düşmüştür (81).

Hastaların %15-70’sinde tanı anında DKA tablosunda olduğu görülmüştür. İnsidansın yüksek olduğu sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde DKA ile başvuru oranı düşük, Tip 1 DM sıklığının az olduğu ülkelerde ise yüksek saptanmıştır. Küçük yaş (<5 yaş, özellikle <2 yaş), düşük sosyoekonomik durum, etnik azınlık, hastaneye erişimin zor olması, Tip 1 DM prevalansının düşük olduğu ülkelerde yaşamak, tanı anında DKA ile başvuru risk faktörleridir (82).

Diyabetik ketoasidoz tanısı klinik bulgularla birlikte bazı laboratuvar bulguları ile konulmaktadır (Tablo 6). Tablo 7’de sınıflandırma kriterleri özetlenmiştir. Klinik bulgular; dehidratasyon, taşikardi, takipne, Kussmaul solunumu, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, bulantı, kusma, konfüzyon, bilinç bulanıklığı, uyku hali, bilinç kaybı, koma olarak karşımıza çıkmaktadır. DKA’nın, asidoz ve koma yapan diğer neden olan hipoglisemi, üremi, metabolik asidozla giden gastroenterit, laktik asidoz, salisilat zehirlenmesi, ensefalit ve diğer intrakraniyal olaylar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (83).

Tablo 6. Diyabetik Ketoasidoz Laboratuvar Bulguları (83)

• Hiperglisemi (kan şekeri >11 mmol/L ($\approx$ 200 mg/dL)]
• Venöz kan gazı pH<7,3 ve/veya HCO ₃ <15 mmol/L olması
• Ketonemi veya ketonüri varlığı *

*Kan β -hidroksibutirat $\geq$ 3 mmol/L olması (eğer ölçülmesi mümkün ise), idrar ketonu tipik olarak $\geq$ 2 pozitifdir.

Tablo 7. Diyabetik Ketoasidozun Sınıflandırılması (83)

• Hafif DKA*: Venöz kan gazında pH:7,2-7,3 veya HCO ₃ :10-15 mmol/L
• Orta DKA: Venöz kan gazında pH:7,1-7,2 veya HCO ₃ :5-10 mmol/L
• Ağır DKA: Venöz kan gazında pH:<7,1 veya HCO ₃ :<5 mmol/L

*DKA: Diyabetik ketoasidoz

Tedavinin hedefleri; sıvı tedavisi ile dehidratasyonun düzeltilmesi, asidoz ve ketozisin düzeltilmesi, kan gazının normal ya da normale yakın düzeye getirilmesi, komplikasyonlar açısından izlem ve tedavisi, tetikleyici nedenlerin saptanması ve tedavisidir (84).

Hastaların Glaskow Koma Skalası ve kan şekeri saatlik takip edilmelidir, daha sonra 2-4 saatte bir bakılabilir. Kan gazı takibi ve elektrolit kontrolleri ilk 12 saat içinde 4 saatte bir yapılmalıdır. İdrar ketonu ve glukozu ise 6 saatte bir takip edilmelidir. Hastanın sonuçlarına göre sıvı elektrolit tedavisi düzenlenmelidir (84).

İnsülin tedavisi sırasında hiperglisemi tedrici olarak düzeltilmelidir. Kan şekerinin saatlik düşme hızı 50-75 mg/dl arasında tutulmalıdır. Kan şekeri takibine göre insülin dozu ayarlanmalıdır (85). Kan şekeri ≤ 250 mg/dl, pH $> 7,30$, $\text{HCO}_3^- > 15$ mmol/L olan, ketonemisi kontrol altına alınan ve oral beslenebilecek hastada insülin infüzyonu kesilip subkutan insülin tedavisine geçilebilir. Klinik ve biyokimyasal düzelmeye rağmen geçici ketonüri devam edebilir (84).

DKA'nın en sık ve en korkutucu komplikasyonu beyin ödemidir. Tedavi sırasında baş ağrısı, bilinç değişikliği, bradikardi, anizokori, solunum düzensizliği, postür değişikliği ve konvülsiyon, kranial sinir felci, üriner inkontinans, anormal solunum paterni, hipertansiyon bulguları varlığında hasta beyin ödemi açısından değerlendirilmelidir. Şüphelenildiği an tedaviye başlanmalıdır. Hastanın başı 30 derece olacak şekilde kaldırılmalı, düzenlenen sıvı 1/3 oranında azaltılmalı, hastaya mannitol veya %3 salin ile hiperosmolar tedavi başlanmalıdır (84, 86).

2.2.12.4. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD); diyabetik ketoasidoz gibi Tip 1 DM'nin hiperglisemik acil durumlarından. Tip 2 DM'de daha sık görülmektedir. Diyabetik ketoasidozdan farklı olarak kan şekeri > 600 mg/dl, pH $> 7,3$, serum bikarbonat > 15 mmol/L dir. HHD'li hastada serum ozmolaritesi > 320 mOsm/L dir ve dehidratasyon vardır. Ketozis görülmez veya minimaldir. HHD'de tedavisinde amaç dehidratasyon, elektrolit bozukluğu ve hiperglisemi düzeltmektir (87).

2.2.13. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

Kronik komplikasyonlar, diyabette geç dönemlerde meydana gelen ve önemli sorunlara neden olan metabolik bozukluklara sekonder gelişen durumlardır. DM'li hastalarda ortalama yaşam süresinin artırılmasında, morbidite ve mortalitenin düşürülmesinde en etkili yöntemin DM'nin kronik komplikasyonların saptanması ve

gerekli önlemlerin alınmasıdır. Mortalite ve morbiditede etkili olan nedenler mikro ve makrovasküler komplikasyonlardır (11).

2.2.13.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık (SVH), periferik arter hastalığı gibi komplikasyonlar makrovasküler komplikasyonlardır. DM’li çocuk ve ergenlerde nadiren görülür (11).

2.2.13.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Kronik hiperglisemi sonucu gelişir. Başlıca mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diyabetik retinopatidir.

Diyabetik nefropati, Tip 1 DM’nin en önemli komplikasyonlarından biridir. Böbrek tutulumunun olması ve şiddeti mortalite ile yakından ilişkilidir. Tanıdan 20 yıl sonra Tip 1 DM hastalarının %20-30’unda, Tip 2 DM hastalarının %15-20’sinde diyabetik nefropati görülmektedir (2).

Diyabetik nefropatide renal hasarın erken başlamasında en önemli etken hiperglisemidir. Hipertansiyon, diyabet süresi, genetik özellikler, nefropati gelişimine etki faktörlerdir. Nefropatinin ilk bulgusu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüriye müdahale edilmediği takdirde geri dönüşümü olmayan hasar ve klinik albuminüri gelişmektedir. Diyabetik nefropati ABD’de son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebeplerindendir (88). Tip 2 DM’li hastaların tanı anından itibaren, Tip 1 DM vakalarında ilk tarama 10 yaş üzerinde veya 2-5 yıllık diyabet süresinden sonra yılda bir defa sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılması önerilmektedir (89).

Diyabetik retinopati; Tip 1 DM’li çocuk ve adölesan yaş grubunda sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir. Prevalansı %4,6-14,5 arasındadır. Diyabetik retinopati, DSÖ tarafından öncelikli göz hastalıklarından biri olarak belirlenmiştir, çünkü diyabetli kişilerin %7’si körlük riski altındadır. Gelişmiş ülkelerde kazanılmış görme kaybının en sık nedenlerindendir. Hastalığın süresi ve

kötü metabolik kontrol ile ilişkilidir. Obezite, anemi, hiperlipidemi, hipoalbuminemi, küçük tanı yaşı, diyabetik nöropati öyküsü ve tanı anında görmede azalma olması diğer risk faktörleridir. Puberte döneminden önce diyabet tanısı alan hastaların tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede tanı aldıysa tanı anında ve sonrasında yılda bir retinopati gelişimi açısından kapsamlı göz dibi muayenesi yapılmalıdır (90).

Diyabetik nöropati; çocuk ve adölesan yaş grubunda nadir görülen komplikasyonlardandır. Prevalansı %10 ile %27 arasındadır. İlk belirtileri el ve ayaklarda uyuşukluk ve duyu kaybıdır. Konvansiyonel sinir iletim hızlarının (vibrasyon algılama eşiği ve taktıl algılama eşiği) değerlendirilmesi altın standart tanı yöntemidir. Diyabetik polinöropatide tarama önerisi ile ilgili süre net olmamakla birlikte, hastanın nöropati düşündürecek şikayetlerinin ve fizik muayene bulgusunun olması nöropati açısından değerlendirilmelidir. Başlangıçtan 5 yıl sonra yıllık kontrol önerilmektedir. Metabolik kontrolün iyileştirilmesi, önleme ve tedavide en önemli yöntemdir (91).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Tokat ilinde 2011 ve 2021 yılları arasında 0-18 yaş aralığında olan ve Tip 1 DM tanısı almış hastaların verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile yapıldı. Hastaların verilerine ulaşım için Tokat İl Sağlık Müdürlüğü ve Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Başhekimliği'nden izin alındı. İl merkezi ve ilçe devlet hastanelerindeki hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastanenin hasta takip programına kullanıcı girişi yapıldı ve hastaların kayıtları, klinik ve laboratuvar bulgularına ulaşıldı. Tokat Nüfus Müdürlüğü ile görüşülerek 2011-2021 yılları arasında, her yıl için 0-18 yaş aralığındaki birey sayıları alındı.

Hastane hasta takip programlarında anahtar kelime olarak insülin, tip 1 diyabet, diyabet, hiperglisemi, ketoasidoz kelimeleri tarandı. ICD tanı kodu olarak E10.0-9, E11.0-9, E13.0-9, E14.0-9, R73.9 tanı kodlarından bir ya da daha fazlasına sahip hastalar listelendi. Bu tarama ile toplam 316 hastaya ulaşıldı. 2011-2021 yılları arasındaki hastalar seçildiğinde hasta sayısı 257'ye düştü. Tüm hastaların içinden pediatrik Tip 1 DM hastaları ayıklanarak çalışmaya toplam 147 çocuk hasta dahil edildi. Hastane takip programı ile yıllık 0-18 yaş arası yeni tanı Tip 1 DM hastaları kaydedildi.

Klinik ve laboratuvar verileri olarak hastaların cinsiyeti, tanı yılı, tanı yaşı, başvuru anında diyabetik ketoasidoz olup olmadığı, kaç defa diyabetik ketoasidoz geçirdiği, kan gazları, ilk HbA1c düzeyi, anti-GAD antikor, adacık hücre otoantikor, anti insülin antikor, anti gliadin antikor IgA, anti gliadin antikor IgG, anti doku transglutaminaz antikor IgA, anti doku transglutaminaz antikor IgG, anti endomisyum antikor IgA, anti endomisyum antikor IgG, anti-TPO, anti tiroglobulin antikor, değerleri incelendi.

3.1. Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma protokolü, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve onaylandı (17.02.2022 tarihli

22-KAEK-034 kayıt numaralı). Etik kurul onayları alındıktan sonra çalışmaya başlandı (Ek-1).

3.2. İstatiksel İncelemeler

Verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama (standart sapma), yüzde değerleri verildi. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare testi kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 26.0 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi. Tokat Nüfus Müdürlüğü'nden alınan veriler baz alındı ve 2011-2021 yılları arasında her yıl için 100.000 çocukta, kaç yeni Tip 1 DM tanısı konulduğu belirlendi. Hastalığın Tokat ili için 11 yıllık insidansı vaka/100.000 olarak hesaplandı.

3.3. Çıkar Çatışması

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali ve ilişki alanı yoktur.

3.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları incelendiğinde, bu çalışma hasta dosyalarının ve hastane hasta takip sisteminin retrospektif taranması ile gerçekleştirildi. Bu nedenle dosya kayıtlarında ve laboratuvar sonuçlarında eksiklik olan hastaların bilgilerine e-nabız veri bankasından bakıldı. Ancak e-nabız verilerinde laboratuvar bulgularına ulaşamayan hastalar oldu. Çalışmamız tek merkez çalışması olup tüm Türkiye genellemesi için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Tokat ilinde 2011-2021 yılları arasında Tip 1 DM takibi yapılan ve/veya tanı konulan 0-18 yaş arası Tip 1 DM tanılı 147 hasta dahil edildi. Tokat ilinde 2011-2021 yılları arasında 147 hasta yeni tanı almıştı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 65'i erkek (%44,2), 82'si (%55,8) kızdı. Kız/erkek oranı:1,2'ydi (Tablo 8). Hastaların tanı anındaki ortalama yaş ise $9,42 \pm 4,17$ (1-17) yıl olarak bulundu (Tablo 9).

Hastaların başvuru sırasındaki ortalama HbA1c değeri $11,1 \pm 2,79$ (5,2-19,9) mmol/L'ydi (Tablo 9).

Çalışma grubunda ortalama $0,86 \pm 0,98$ (0-6) kez diyabetik ketoasidoz tablosu saptandı (Tablo 9).

Tablo 8. Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Demografik Özelliklerinin Dağılımı (n=147)

		N	(%)
Cinsiyet	Erkek	65	(44,2)
	Kız	82	(55,8)
Tanıda DKA	Var	76	(56,7)
	Yok	58	(43,3)
	Belirtilmemiş	13	
Anti-GAD	Pozitif	39	(39,8)
	Negatif	59	(60,2)
	Belirtilmemiş	49	
Adacık Hücre Antikoru	Pozitif	66	(66,6)
	Negatif	33	(33,4)
	Belirtilmemiş	48	
Anti İnsülin Antikor	Pozitif	13	(14,1)
	Negatif	79	(85,9)

	Belirtilmemiş	55	
Anti Gliadin Antikor IgA	Pozitif	2	(2,8)
	Negatif	69	(97,2)
	Belirtilmemiş	76	
Anti Gliadin Antikor IgG	Pozitif	7	(14,9)
	Negatif	40	(85,1)
	Belirtilmemiş	100	
Anti-Doku Transglutaminaz IgA	Pozitif	10	(8,3)
	Negatif	110	(91,7)
	Belirtilmemiş	27	
Anti-Doku Transglutaminaz IgG	Pozitif	6	(5,5)
	Negatif	103	(94,5)
	Belirtilmemiş	38	
Anti Endomisyum Antikor IgA	Pozitif	14	(12,4)
	Negatif	99	(85,6)
	Belirtilmemiş	34	
Anti Endomisyum Antikor IgG	Pozitif	1	(3,7)
	Negatif	26	(96,3)
	Belirtilmemiş	120	
Anti-TPO	Pozitif	14	(10,4)
	Negatif	120	(89,6)
	Belirtilmemiş	13	
Anti Tiroglobulin Antikor	Pozitif	14	(11,6)
	Negatif	106	(88,4)
	Belirtilmemiş	27	

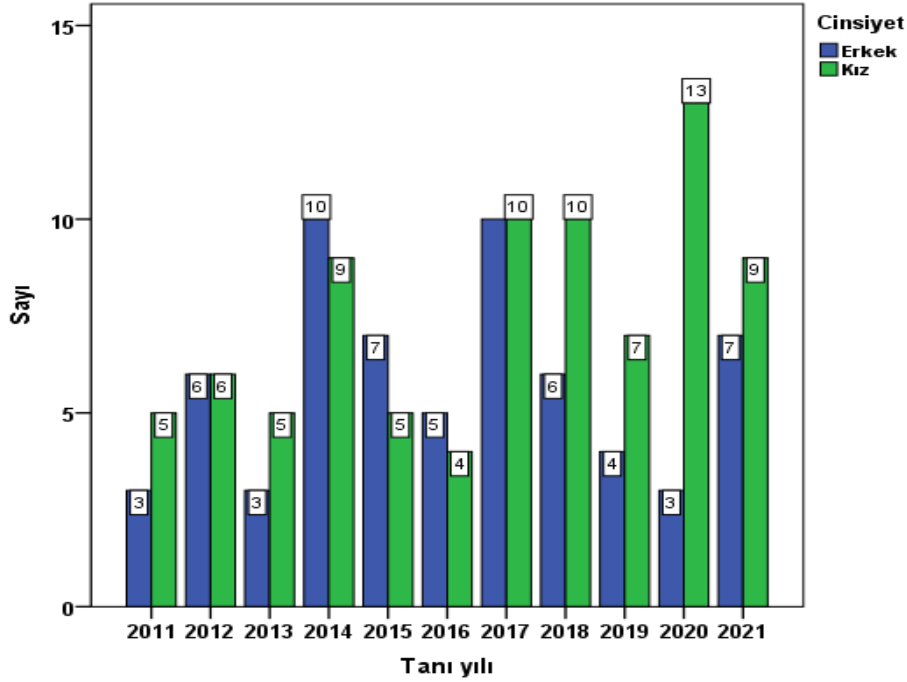
DKA: diyabetik ketoasidoz, anti-GAD: anti glutamik asit dekarboksilaz, IgA: immün globülin A, IgG: immün globülin G, anti-TPO: anti tiroid peroksidaz

Tablo 9. Hastaların Yaş, HbA1c ve DKA Dağılımı (n=147)

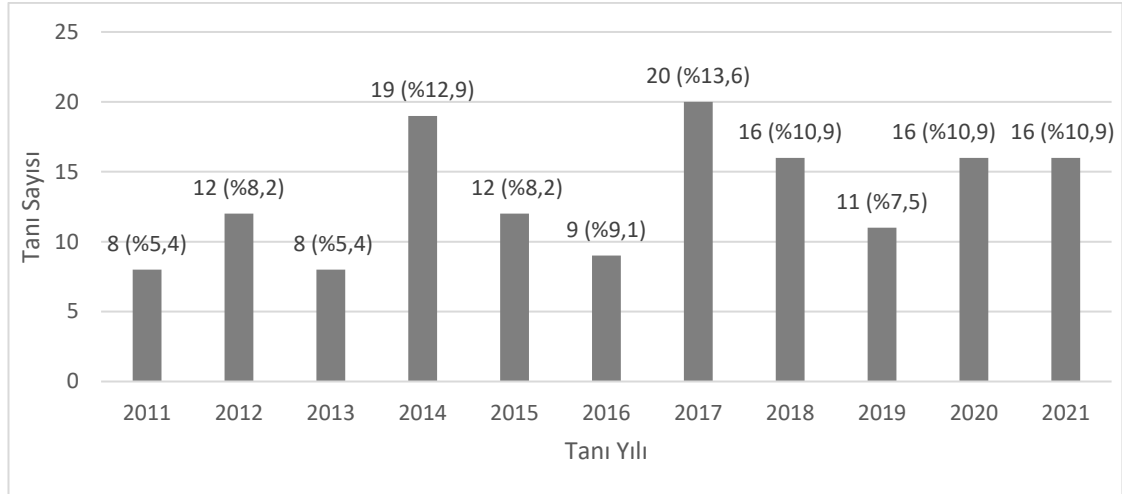
	Ort.	±SS	Medyan	Min-Maks
Yaş	9,42	±4,17	10,0	(1,0-17,0)
HbA1c (mmol/L)	11,10	±2,79	11,1	(6,0-19,9)
DKA sayısı	0,86	±0,98	1,0	(0-6)

Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma, HbA1c: glukozile hemogloblin, DKA: diyabetik ketoasidoz

2011 ve 2021 yılları arasında yeni tanı alan 147 Tip 1 DM tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen süre içinde en çok tanı 20 (%13,6) hasta ile 2017 yılında konulduğu belirlendi (Grafik 1) (Şekil 2).



Grafik 1: Tanı Yıllarına Göre Tip 1 DM Hastalarının Cinsiyet Dağılımı



Şekil 2. Yıllara Göre Tip 1 DM Tanı Sayısının Dağılımı (n (%))

147 hastanın 19'u (%12,9) 0-4 yaş arası, 51'i (%34,6) 5-9 yaş arası, 60'ı (%40,8) 10-14 yaş arası, 17'si (%11,5) 15 yaş üstündeydi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Tanı Yıllarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

		Yaş Grupları							
		0-4		5-9		10-14		15 ve Üstü	
		n	%	n	%	N	%	N	%
Tanı Yılı	2011	1	(12,5)	3	(37,5)	4	(50,0)	0	(0,0)
	2012	4	(33,3)	4	(33,3)	2	(16,7)	2	(16,7)
	2013	1	(12,5)	2	(25,0)	4	(50,0)	1	(12,5)
	2014	1	(5,3)	9	(47,4)	8	(42,1)	1	(5,3)
	2015	1	(8,3)	5	(41,7)	6	(50,0)	0	(0,0)
	2016	2	(22,2)	2	(22,2)	4	(44,4)	1	(11,1)
	2017	3	(15,0)	4	(20,0)	8	(40,0)	5	(25,0)
	2018	1	(6,3)	5	(31,3)	7	(43,8)	3	(18,8)
	2019	1	(9,1)	3	(27,3)	5	(45,5)	2	(18,2)
	2020	1	(6,3)	5	(31,3)	10	(62,5)	0	(0,0)
	2021	3	(18,8)	9	(56,3)	2	(12,5)	2	(12,5)

Hastaların tanı aldığı aylar incelendiğinde, hastalarımızın 10'u Ocak'ta, 6'sı Şubat'ta, 6'sı Mart'ta, 8'i Nisan'da, 11'i Mayıs'ta, 10'u Haziran'da, 10'u Temmuz'da, 11'i Ağustos'ta, 11'i Eylül'de, 8'i Ekim'de, 13'ü Kasım'da, 11'i Aralık'ta tanı aldığı görüldü. Tanı mevsiminin yıllara göre dağılımı değerlendirildi arada anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,645$). Hastaların tanı mevsimi Tablo 11 de özetlenmiştir.

Tablo 11. Tanı Yılına Göre Hastaların Tanı Mevsiminin Dağılımı

Mevsim		Tanı yılı											Total	χ^2	P
		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021			
İlkbahar	n	0	2	2	3	2	2	3	3	2	4	2	25	26,585	0,645
	%	0,0	50,0	33,3	21,4	28,6	22,2	18,8	20,0	20,0	25,0	12,5	21,7		
Yaz	n	0	0	1	2	0	3	6	5	4	6	4	31		
	%	0,0	0,0	16,7	14,3	0,0	33,3	37,5	33,3	40,0	37,5	25,0	27,0		
Sonbahar	n	2	1	3	5	1	2	2	5	1	4	6	32		
	%	100,0	25,0	50,0	35,7	14,3	22,2	12,5	33,3	10,0	25,0	37,5	27,8		
Kış	n	0	1	0	4	4	2	5	2	3	2	4	27		
	%	0,0	25,0	0,0	28,6	57,1	22,2	31,3	13,3	30,0	12,5	25,0	23,5		

Hastaların 76'sında (%56,7) tanı anında DKA tablosu görülürken, 58'inde (%43,3) tanı anında DKA görülmedi. Hastaların 13'ünde ise tanı konulurken DKA tablosu olup olmadığı belirtilmemişti (Tablo 8).

Yaş ile tanı sırasında diyabetik ketoasidoz olup olmadığı arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve yaş grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,691$) (Tablo 12).

Tablo 12. Tanı Anında DKA Tablosunun Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

		Yaş Grup				X^2	P
		0-4	5-9	10-14	15 ve Üstü		
Tanıda DKA*	Var	13(%76,4)	27(%57,4)	28(%51,8)	8(%50,0)	3,895	0,691
	Yok	4(%23,6)	20(%42,6)	26(%48,2)	8(%50,0)		
	Belirtilmemiş	2	4	6	1		

*DKA: diyabetik ketoasidoz

Hastaların cinsiyeti ile tanı sırasında diyabetik ketoasidoz tablosu olup olmadığı arasındaki ilişki değerlendirildi ve cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,516$) (Tablo 13).

Tablo 13. Tanıda DKA Tablosunun Cinsiyete Göre Dağılımı

		Cinsiyet		X^2	P
		Erkek	Kız		
Tanıda DKA*	Var	31(%51,6)	45(%60,8)	1,323	0,516
	Yok	29(%48,4)	29(%39,2)		
	Belirtilmemiş	5	8		

*DKA: diyabetik ketoasidoz

Yıllara göre tanı anında DKA tablosu olup olmadığı değerlendirildi. 2019 yılında toplam 11 hastanın Tip 1 DM tanısı aldığı ve 8 (%80,0) hastada tanı anında DKA tablosu olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Tanı Anında DKA Tablosunun Tanı Yılına Göre Dağılımı

		Var		Yok		Belirtilmemiş
		N	(%)	N	%	N
Tanıda DKA*	2011	1	(16,6)	5	(83,4)	2
	2012	1	(14,3)	6	(85,7)	5
	2013	2	(40,0)	3	(60,0)	3
	2014	12	(63,1)	7	(36,9)	0
	2015	3	(27,3)	8	(62,7)	1
	2016	7	(77,8)	2	(22,2)	0
	2017	13	(68,4)	6	(31,6)	1
	2018	10	(62,5)	6	(37,5)	0
	2019	8	(80,0)	2	(20,0)	1
	2020	8	(50,0)	8	(50,0)	0
	2021	11	(68,8)	5	(31,3)	0

*DKA: diyabetik ketoasidoz

Hastaların otoantikorları incelendiğinde anti-GAD antikor hastaların %39,8'inde, anti insülin antikor hastaların %14,1'inde pozitif. Adacık hücre antikoru ise hastaların %66,6'sında pozitif ve en yüksek pozitiflik oranına sahip otoantikor olarak saptandı. Anti gliadin antikor IgA hastaların %2,8'inde, anti gliadin antikor IgG %14,9'unda pozitif olarak bulundu. Anti doku transglutaminaz antikor IgA hastalarda %8,3, anti doku transglutaminaz antikor IgG %5,5 oranında pozitif. Anti endomisyum antikor IgA hastaların %12,4'ünde pozitif iken, anti endomisyum antikor IgG ise %3,7'sinde pozitif. Anti-TPO hastalarda %10,4, anti tiroglobulin antikor %11,6 oranında pozitif (Tablo 8).

Tablo 15'de Tokat ilinde 2011-2021 arası yıllar için kız ve erkek çocuk nüfusu verilmiştir.

Tablo 15. Yıllara Göre Tokat İlindeki Kız/Erkek Çocuk Sayısı Dağılımı

Yıl	0-4		5-9		10-14		15 ve üzeri		Toplam	
	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız
2011	22038	20574	23287	22271	28231	26960	27685	26882	101241	96687
2012	21737	20318	23244	22165	27613	26273	27940	27264	100534	96020
2013	20613	19183	22187	21266	25588	24292	26800	26126	95188	90867
2014	20320	18767	21893	20909	24420	23377	26643	25894	93276	88947
2015	19653	18427	21561	20257	23424	22341	26782	26083	91420	87108
2016	19585	18437	21509	20201	22723	21753	27191	26479	91008	86870
2017	19329	18269	21058	19859	22415	21554	26002	24736	88804	84418
2018	19209	18087	20850	19527	22220	21448	25087	24132	87366	83194
2019	18703	17880	20851	19519	22400	21309	24256	23344	86210	82052
2020	17400	16645	19917	18779	21473	20326	22864	22085	81654	77835
2021	16883	16156	19969	18751	21316	20200	22190	21885	80358	76992

Tokat Nüfus Müdürlüğü'nden alınan verilere göre 0-18 yaş arasında 2011 yılında 197.928, 2012 yılında 196.554, 2013 yılında 186.055, 2014 yılında 182.223, 2015 yılında 178.528, 2016 yılında 177.878, 2017 yılında 173.222, 2018 yılında 170.560, 2019 yılında 168.262, 2020 yılında 159.489, 2021 yılında ise 157.350 çocuk bulunmaktadır (Tablo 19). Bu yıllar arasında toplam 147 yeni tanı Tip 1 DM saptandı. 2011-2021 yılları arası 11 yıllık ortalama Tip 1 DM insidansı erkek çocuklarda 6,46/100.000, kız çocuklarda 8,92/100.000, tüm çocuklar için ise 7,69/100.000 olarak saptandı. Erkek çocuklarda tüm yaş grupları için en yüksek insidans hızı 2017 yılında görülürken, kız çocuklarda 2020 yılında en yüksek olduğu belirlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Cinsiyete Göre Yılların 100.000 Popülasyonda Tip 1 DM İnsidansı

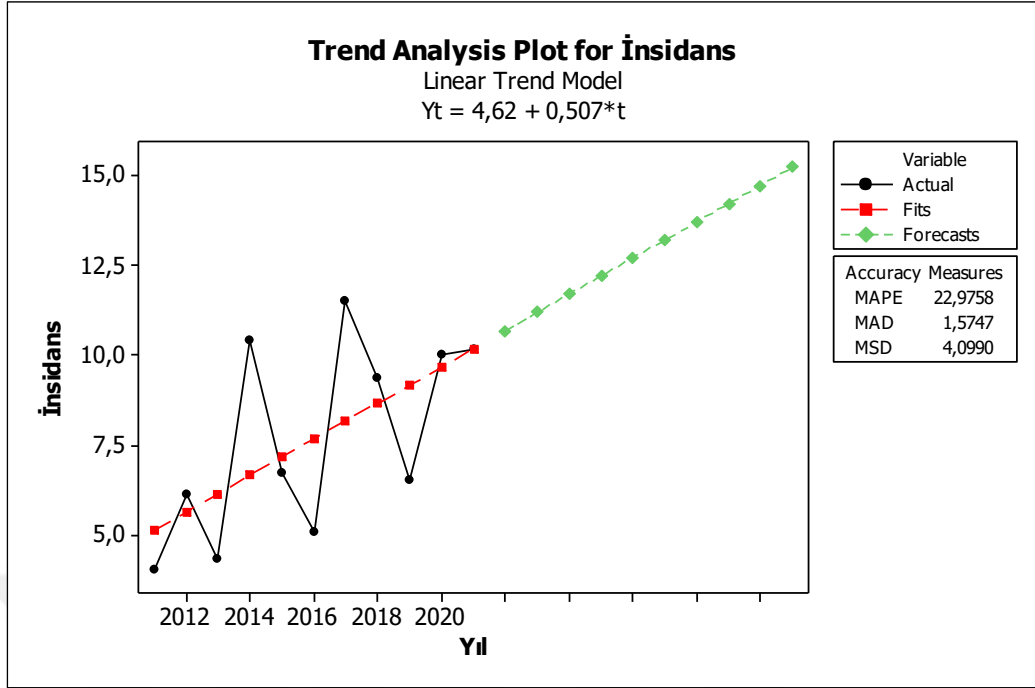
	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kız	
2011	2,96	5,17	4,04
2012	5,97	6,25	6,11
2013	3,15	5,50	4,30
2014	10,72	10,12	10,43
2015	7,66	5,74	6,72
2016	5,49	4,60	5,06
2017	11,26	11,85	11,55
2018	6,87	12,02	9,38
2019	4,64	8,53	6,54
2020	3,67	16,70	10,03
2021	8,71	11,69	10,17
Ortalama	6,46	8,92	7,69

Çalışmaya dahil edilen ilk 5 yılın ortalama Tip 1 DM insidansı 6,45/100.000, son 6 yılın ortalama insidansı 8,81/100.000 olarak hesaplandı. Çalışmaya konu edilen ilk 5 yıl ve son 6 yılın ortalama insidans hızı karşılaştırıldığında arada anlamlı fark bulunmadı ($p=0,154$) (Tablo 17). Yıllık ortalama artış %0,67 olarak belirlendi.

Tablo 17. 2015 Öncesi ve 2016 Sonrası Ortalama İnsidans Değerleri

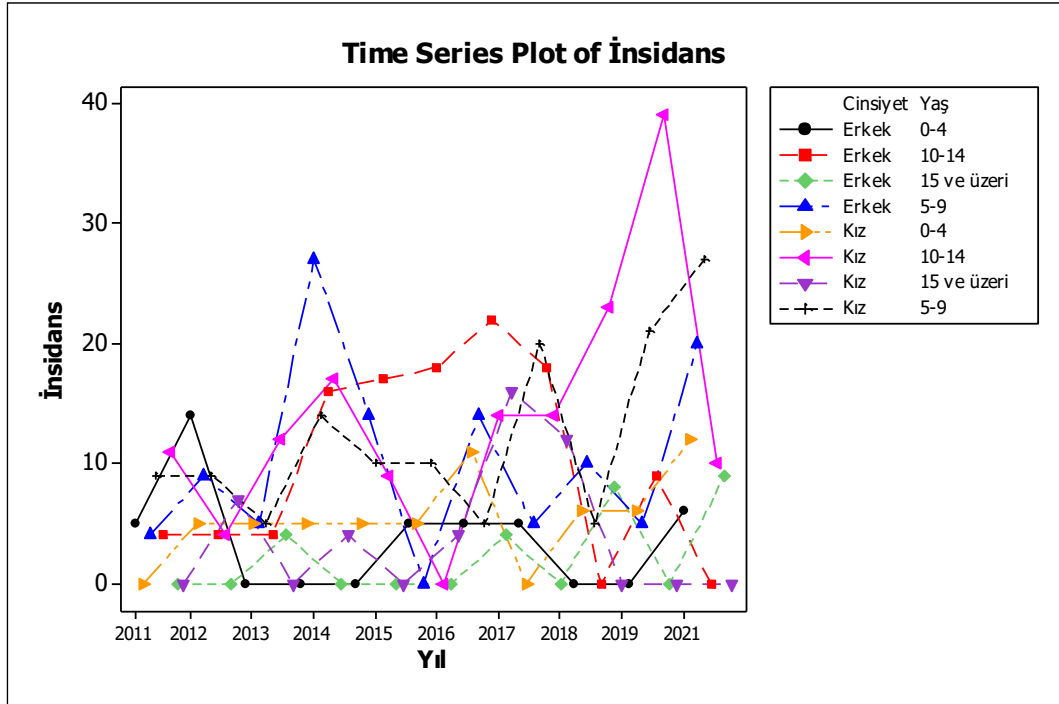
Yıl	Ort±SS	T	P
2011-2015	6,45±6,22	1,439	0,154
2016- 2021	8,81±8,68		

Tüm hastaların yıllara göre Tip 1 DM insidansının trend analizi yapıldı ve artış eğiliminde olduğu görüldü. Trend analizinde 2030 yılında Tokat ilinde 0-18 yaş arası tüm çocuklarda beklenen insidansın 15/100.000 civarında olacağı tahmin edildi (Grafik 2).



Grafik 2. Yıllara Göre Tokat İlindeki Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre insidans dağılımını grafik 3 de özetlenmiştir.



Grafik 3. Yaş Gruplarının Yıllara Göre 100.000 Popülasyonda İnsidans Dağılımı

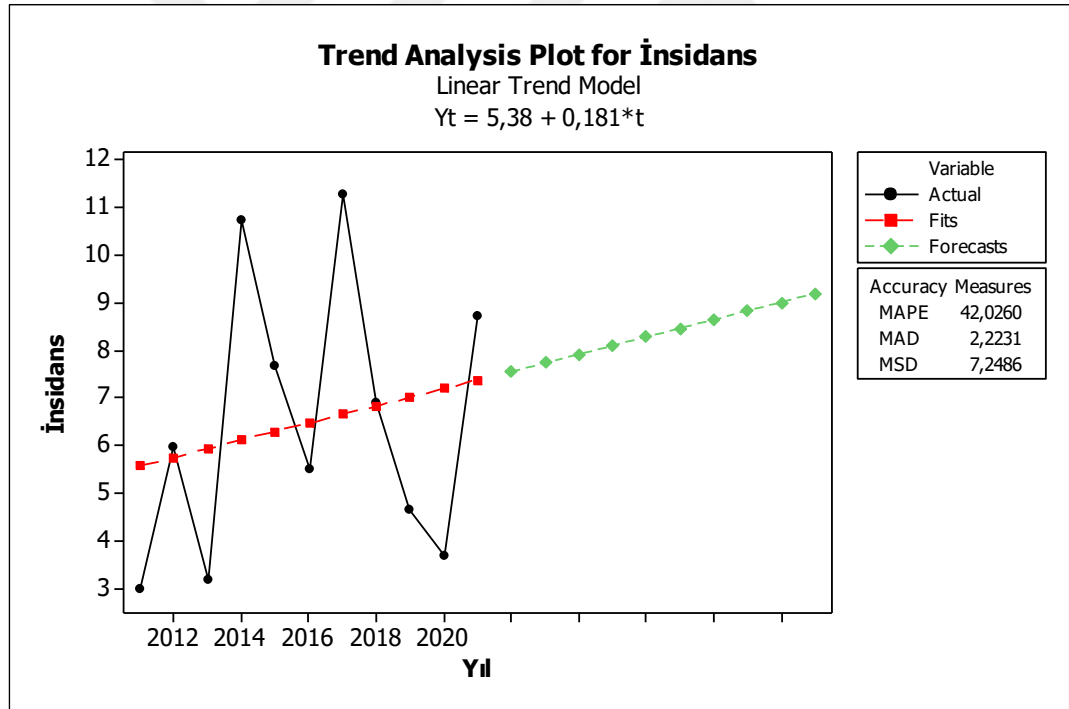
Kız ve erkek çocuklarının 11 yıllık ortalama insidansı kıyaslandığında arada anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,106$) (Tablo 18).

Tablo 18. 2011-2021 Yılları Arası Erkek ve Kız Arasındaki Ortalama İnsidans Dağılımı

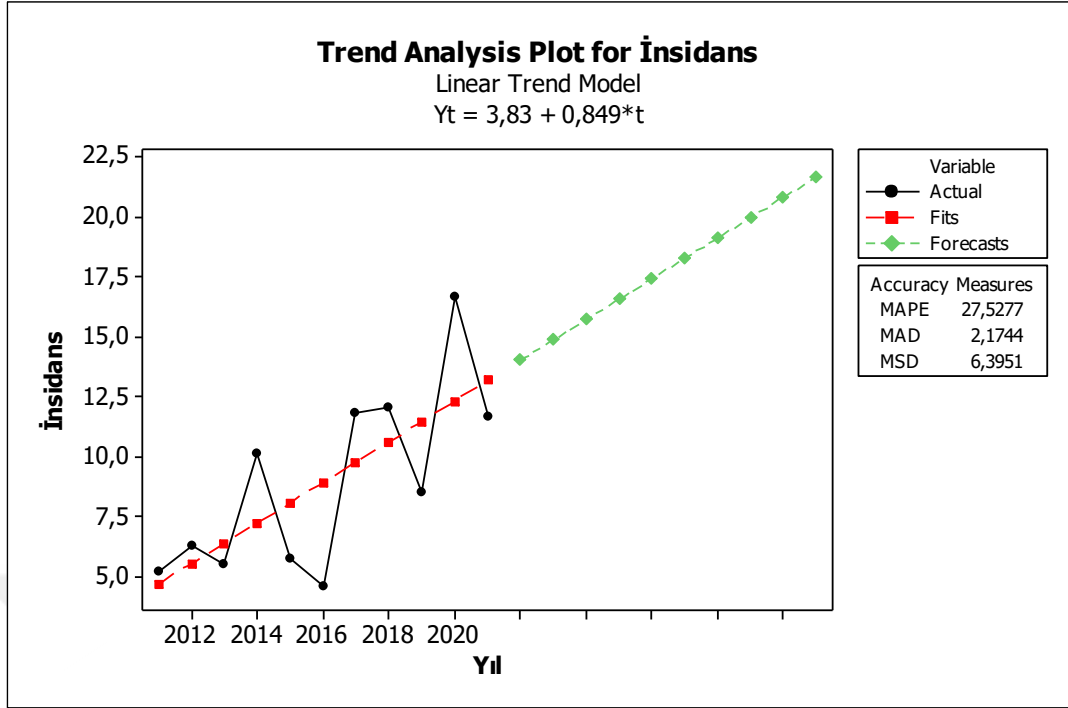
	İnsidans Ort $\pm$ SS	T	P
Erkek	6,46 $\pm$ 2,89	1,691	0,106
Kız	8,92 $\pm$ 3,87		
Total	7,69 $\pm$ 3,56		

*Ort: ortalama, SS: standart sapma

Çalışmaya dahil edilen 11 yıl için erkek ve kız çocuklarının insidans eğilimi grafik 4 ve 5'te belirtildi. Her iki cinsiyette de Tip 1 DM insidansının artma eğiliminde olduğu görüldü.

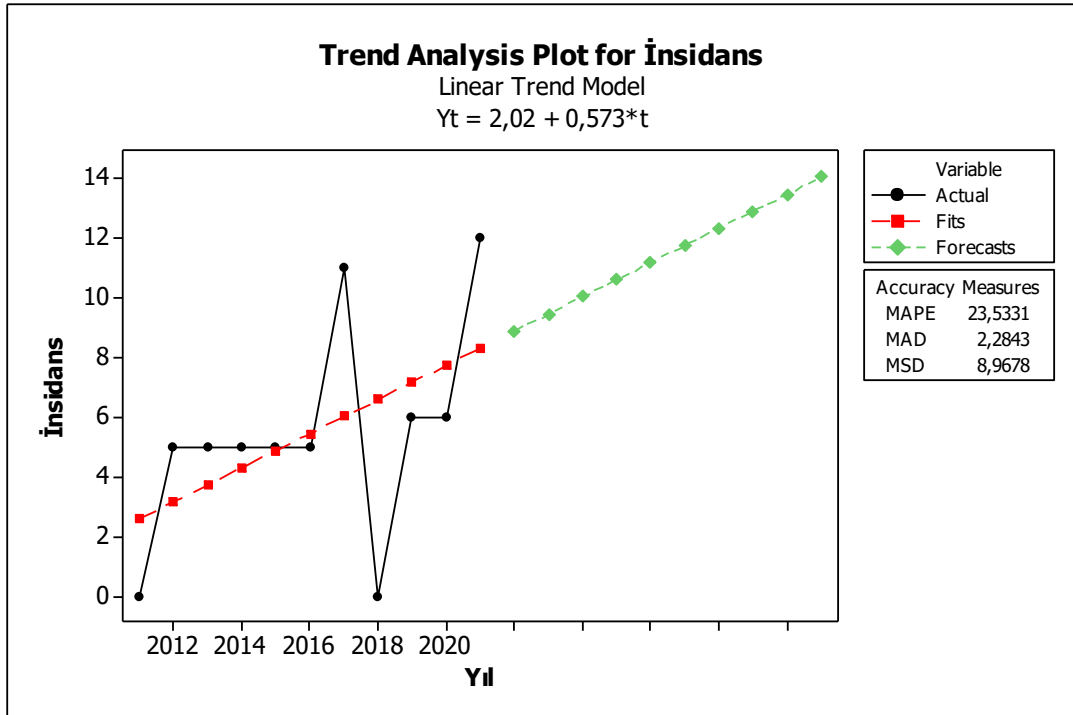


Grafik 4. Erkek Çocuklarının Yıllara Göre İnsidans Eğilimi

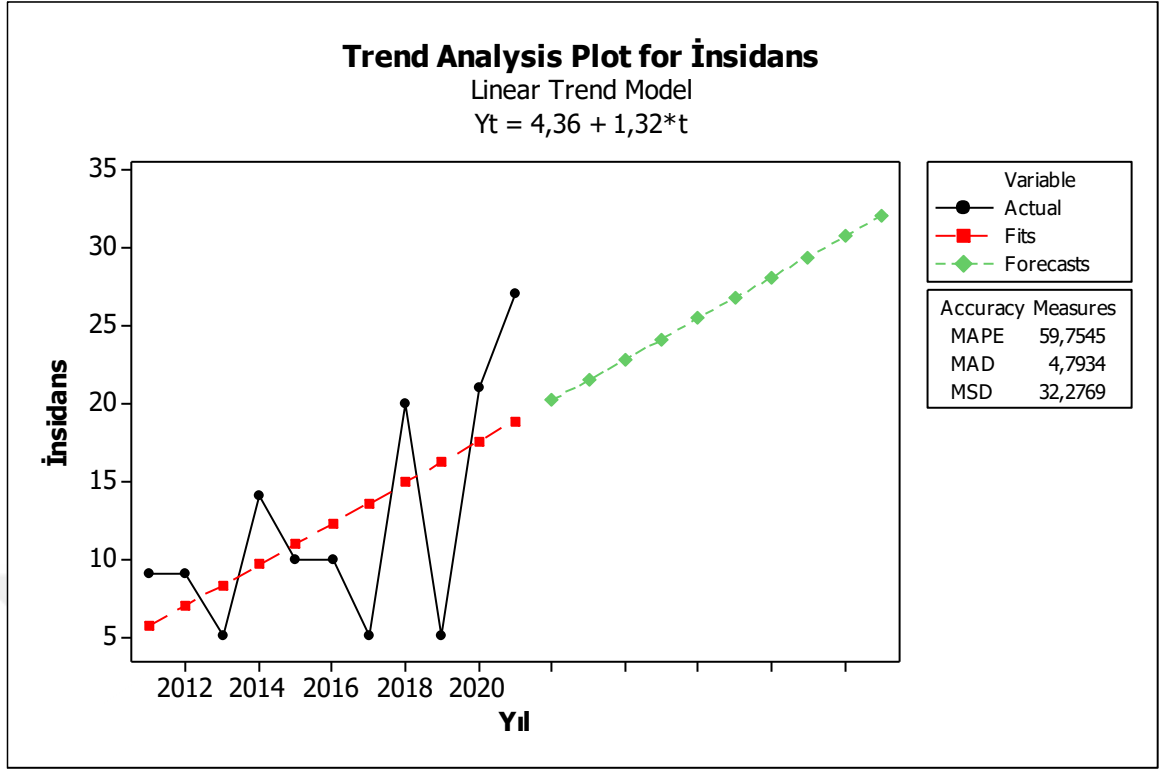


Grafik 5. Kız Çocuklarının Yıllara Göre İnsidans Eğilimi

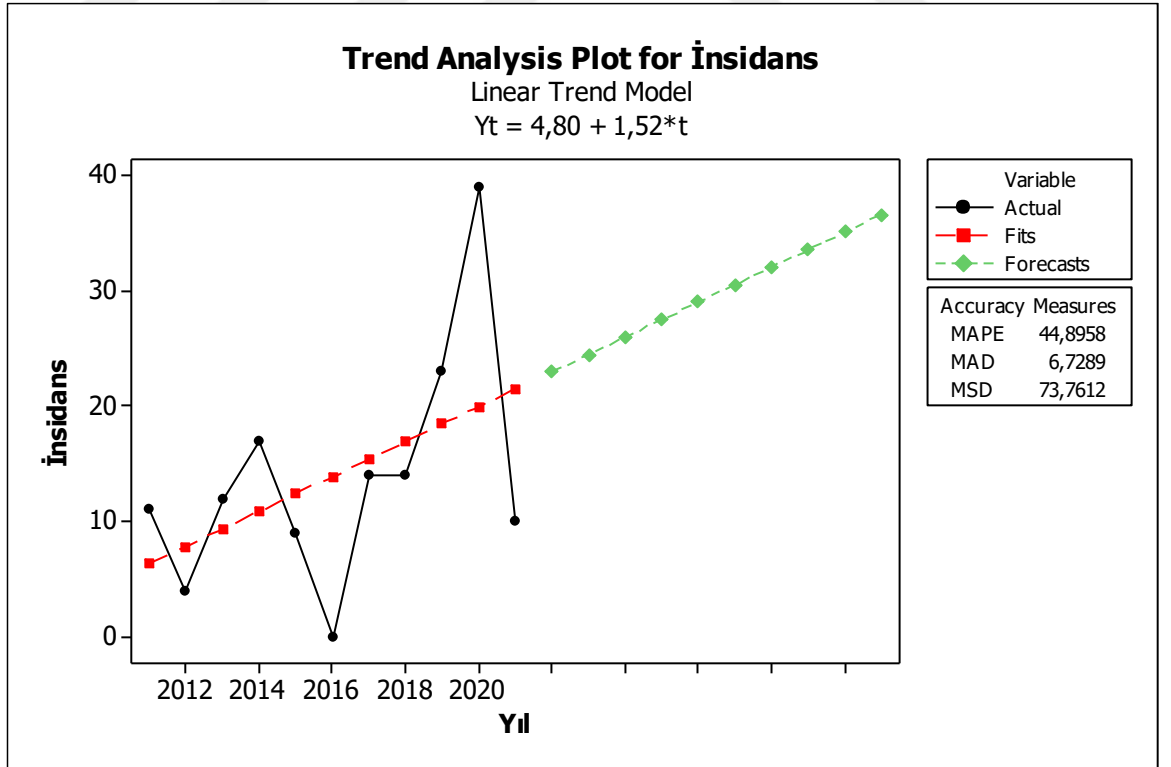
Hastaların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre insidans eğilimleri incelendi ve sonuçları grafik 6-7-8-9-10-11-12-13'te özetlendi.



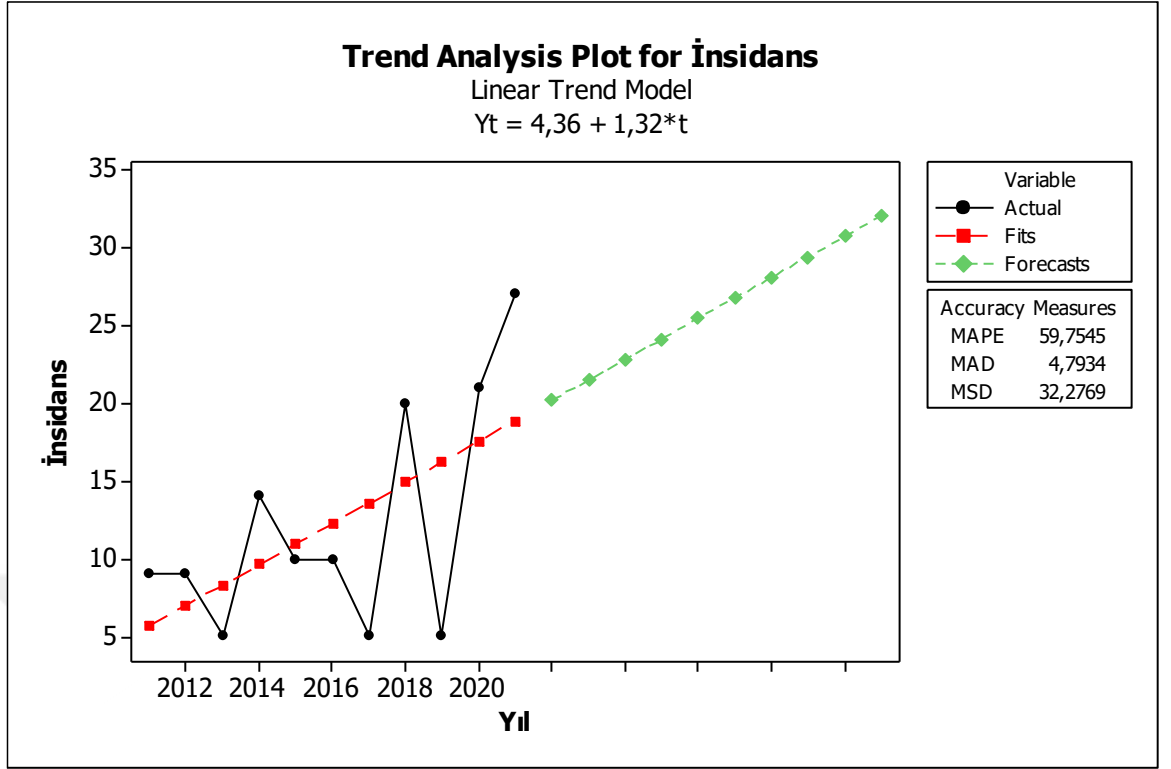
Grafik 6. Kız 0-4 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi



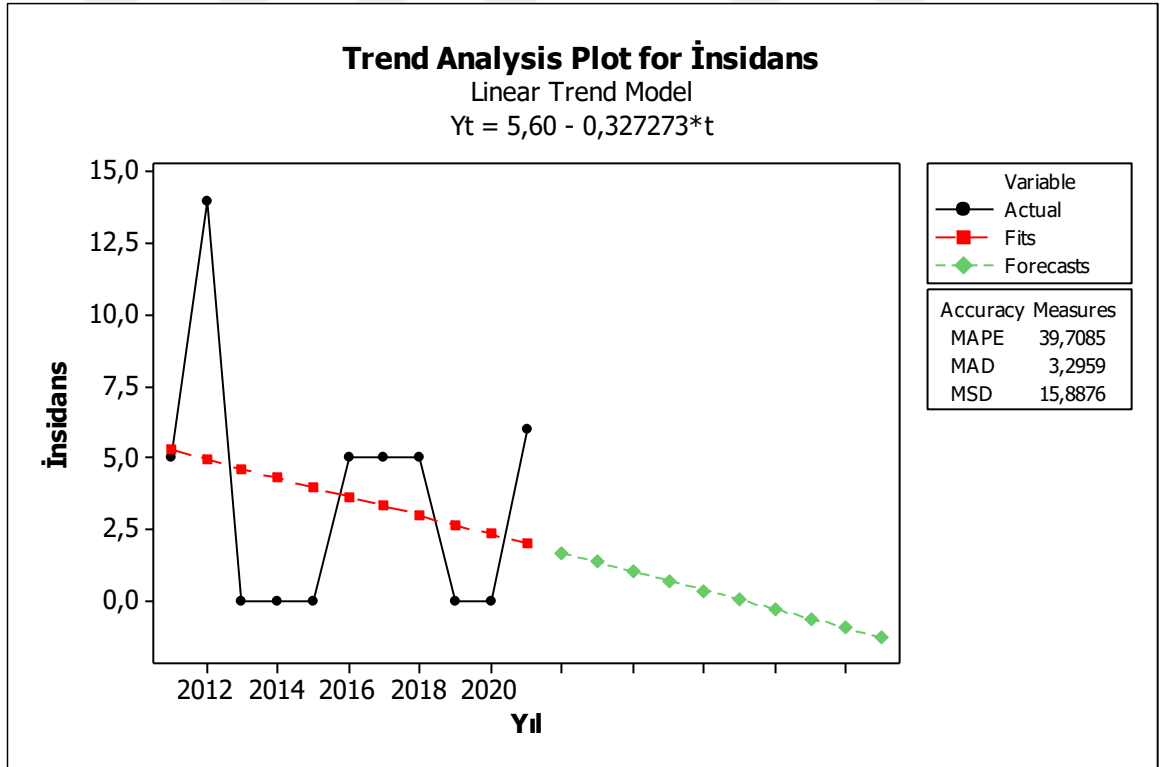
Grafik 7. Kız 5-9 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi



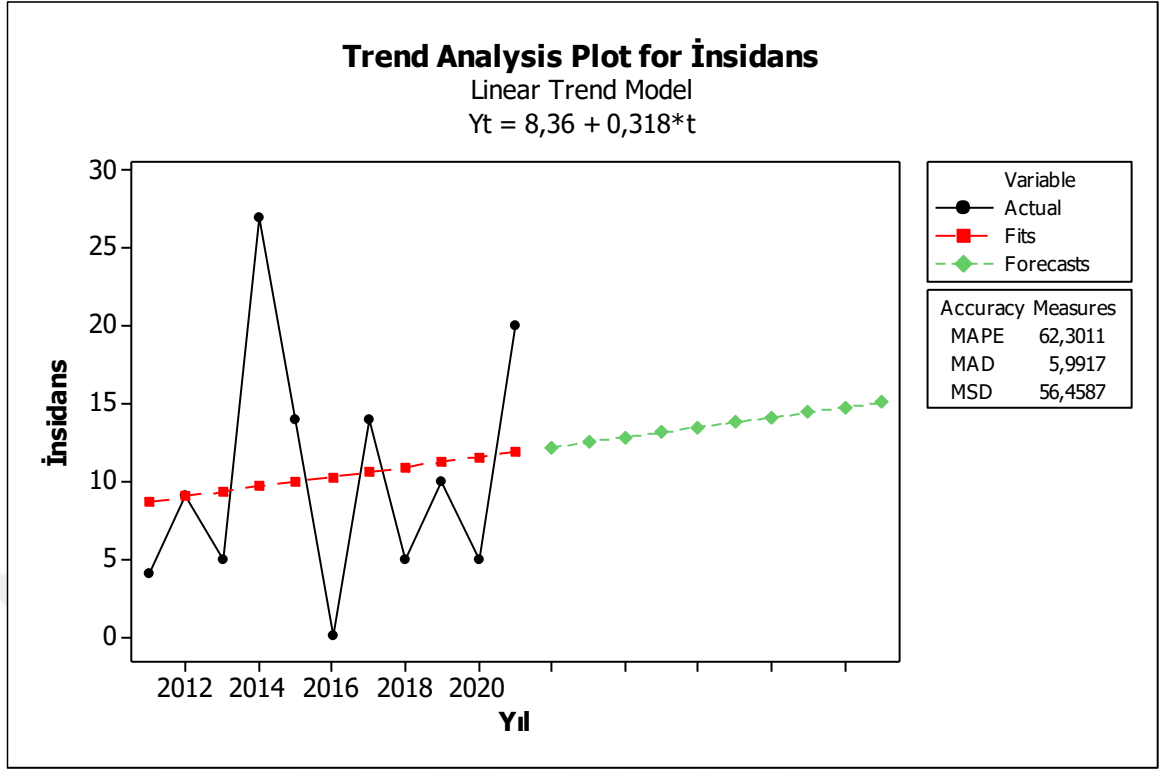
Grafik 8. Kız 10-14 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi



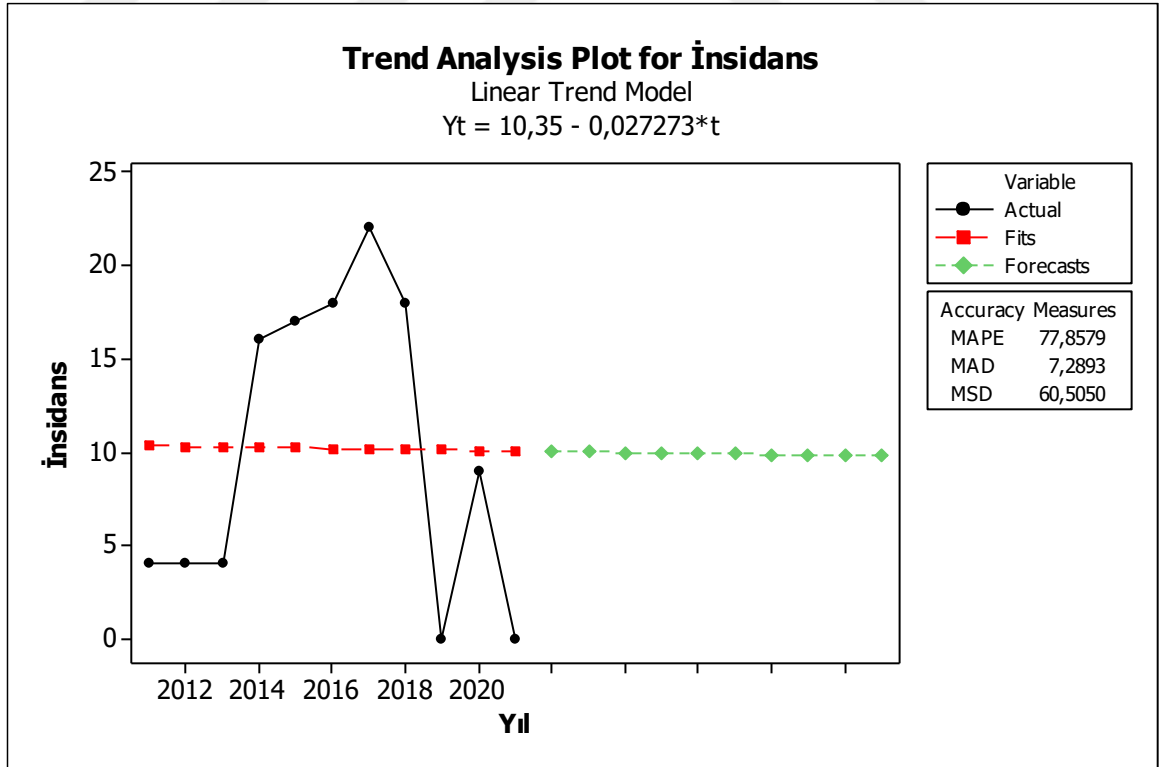
Grafik 9. Kız 15 Yaş Üstü Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi



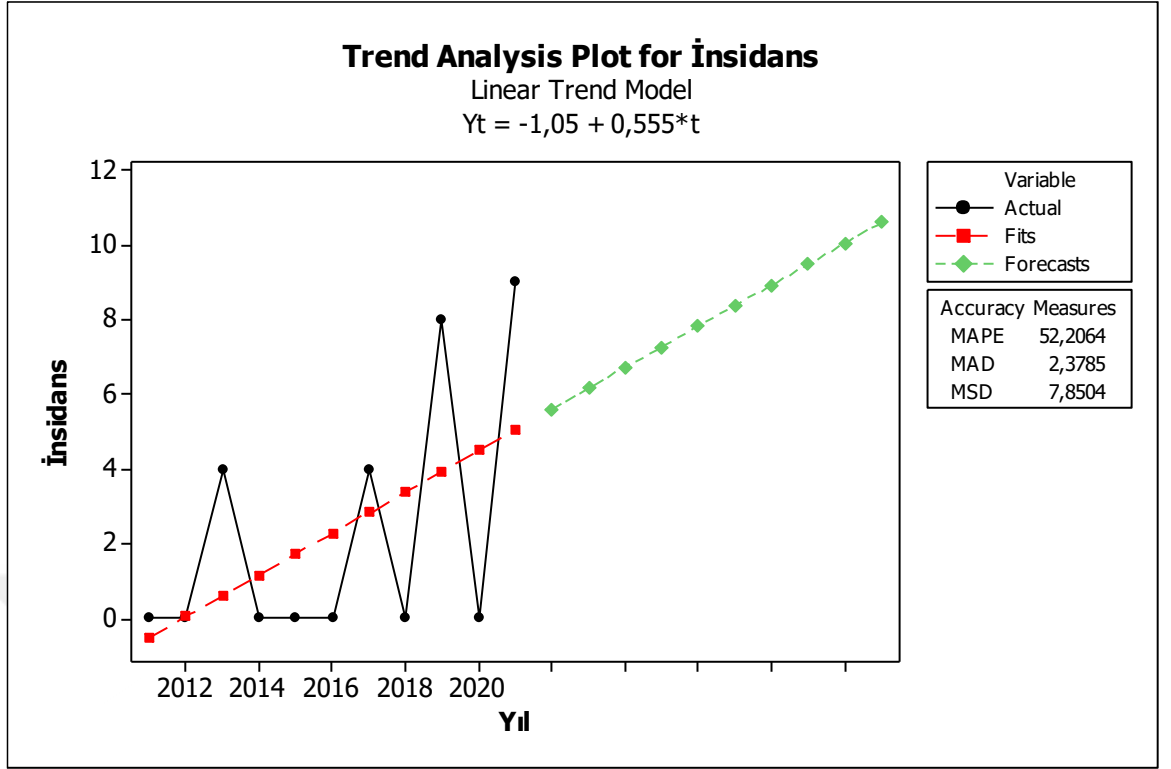
Grafik 10. Erkek 0-4 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi



Grafik 11. Erkek 5-9 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi



Grafik 12. Erkek 10-14 Yaş Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi



Grafik 13. Erkek 15 Yaş Üstü Tip 1 DM İnsidansı Eğilimi

Yaş gruplarına göre yıl yıl Tokat ili çocuk nüfusu ve Tip 1 DM insidansı tablo 19’da özetlenmiştir.

Tablo 19: Yıllara ve Yaş Gruplarına Göre Tokat İlinde Nüfusa Kayıtlı Çocuk Sayısı ve 100.000 Popülasyonda Tip 1 DM İnsidansı

Yaş Aralıkları										
0-4 Yaş			5-9 Yaş		10-14 Yaş		15 Yaş ve Üzeri		Toplam	
Yıl	İnsidans	Nüfus	İnsidans	Nüfus	İnsidans	Nüfus	İnsidans	Nüfus	İnsidans	Nüfus
2011	2,34	42.612	6,58	45.558	7,24	55.191	0	54.567	4,04	197.928
2012	9,51	42.055	8,80	45.409	3,71	53.886	3,62	55.204	6,10	196.554
2013	2,51	39.796	4,60	43.453	8,01	49.880	1,88	52.926	4,29	186.055
2014	2,55	39.087	21,02	42.802	16,73	47.797	1,88	52.537	10,42	182.223
2015	2,62	38.080	11,95	41.818	13,11	45.765	0	52.865	6,72	178.528
2016	5,26	38.022	4,79	41.710	8,99	44.476	1,86	53.670	5,05	177.878
2017	7,97	37.598	9,77	40.917	18,19	43.969	9,85	50.738	11,54	173.222
2018	2,68	37.296	12,38	40.377	16,03	43.668	6,09	49.219	9,38	170.560
2019	2,73	36.583	7,43	40.370	11,43	43.709	4,44	47.600	6,53	168.262
2020	2,93	34.045	12,92	38.696	23,92	41.799	0	44.949	10,03	159.489
2021	9,08	33.039	23,24	38.720	4,81	41.516	4,63	44.075	10,16	157.350

5. TARTIŞMA

Tip 1 DM çocukluk çağında sık görülen, devamlı insülin kullanımı gerektiren, kan şekeri regülasyonu bozulduğunda mortal sonuçları olabilen kronik bir hastalıktır.

Tokat ilinde 2011-2021 yılları arası 11 yıllık Tip 1 DM insidansı 7,69/100.000'di. Çalışmaya dahil edilen ilk 5 yılın ortalama Tip 1 DM insidansı 6,45/100.000, son 6 yılın ortalama insidansı 8,81/100.000'di. DiaMond projesinde, 1990-1999 yılları arasında 57 ülkeden 114 popülasyonda Tip 1 DM insidansındaki eğilimler incelenmiş. 14 yaşından küçük 84 milyon çocuktan oluşan bir çalışma popülasyonundan 43.013 Tip 1 DM vakasına dayanarak, bu zaman periyodunda insidanstaki ortalama yıllık artış %2,8 olarak raporlanmış (18). Ülkemizde ise Yeşilkaya ve ark. tarafından 2011-2013 yılları arasında gerçekleştirilen ilk ulusal ölçekli prevalans ve insidans çalışmasında 10,8/100000 ile orta insidans artışı gözlenen ülkeler arasında yer almaktadır (6). Bizim çalışmamızda yıllık ortalama insidansı artışı %0,67 olarak belirlendi. Ulusal çalışmalarla benzer şekilde, Tip 1 DM insidans hızının artma eğiliminde olduğu görüldü. Bu nedenle çocuklarda Tip 1 DM gelişiminde rol oynayan başta obezite ve beslenme tarzı olmak üzere, önlenebilen etiyolojik faktörlere dikkat edilmesi ve gerekli durumlarda yaşam tarzı değişikliği yapılması önemli görülmektedir.

Rogers ve ark. yaptığı bir kohort çalışmasında incelemeye 32.476 tip 1 diyabet hastası dahil edilmiş. İnsidans oranı en yüksek 10-14 yaş arası bireylerde bulunmuş (45,5 vaka/100.000 popülasyon/yıl). Bizim çalışmamızdan farklı olarak erkek/kadın insidans oranı 1,32 saptanmış. Gençlerde tip 1 diyabet insidansında 2001'den 2015'e kadar her yıl %1,9 oranında artış gösterilmiş. Rogers ve ark. göre Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni tip 1 diyabet (0-64 yaş arası) vakalarının sayısının yıllık 64.000 olduğu belirtilmiş (çocuklarda 27.000 vaka ve yetişkinlerde 37.000 vaka) (92). Elizabeth ve ark. yapmış olduğu çalışmada genel olarak Tip 1 DM insidansında önemli bir artış eğilimi gözlemlenmiş. İnsidansta, 0-4 yaş arası, 5-9 yaş arası ve 15-19 yaş arası hastalarda artış gösterilmiş (11). Tip 1 DM'nin daha nadir

görüldüğü Doğu Afrika ülkelerinden Eritre’de 2021 de yapılan ve 0-25 yaş arası 532 Tip 1 DM hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise en düşük insidans 0-4 yaş arası grupta raporlanmış ve insidansın 14 yaşa kadar kademeli olarak arttığını, ancak insidanstaki en büyük artışın bizim çalışmamızdan farklı olarak, 15-19 yaş arası bireylerde (50,2/100.000) görüldüğü belirtilmiş (93). Ülkemizde Ardıçlı ve ark. 354 pediatrik Tip 1 DM olgusunu inceledikleri 41 yıllık retrospektif bir çalışmada 1990-2010 yılları arasındaki olguların ortalama yaşı 7,0 yılken aynı merkezin 1969-1991 yılları arasında ortalama yaş 9,5 yıldır. Bu da yıllar içerisinde tanı yaşının düşme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Tip 1 DM tanı yaşı dünyada ve ülkemizde bölgesel farklılıklar göstermektedir (94). Çin’de ortalama yaş 8,3 yıl, Amerika’da 9,0 yıl, Finlandiya’da 8,0 yıl, Hırvatistan’da 8,7 yıl, Yunanistan’da 8,0 yıl bulunmuş (95). Kamrath ve ark. 2021 yılında Almanya’da yaptığı bir çalışmada ise ortalama tanı yaşı 10,5 olarak saptanmış (96). Yeşilkaya ve ark. ülkemizde 2017 de yaptığı çok merkezli bir çalışmada ortalama tanı yaşı Almanya ile benzer olarak 10,6 bulunmuş (6). Xia Y. ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 10-14 yaş arası tanıda pik görülmüş (97). Bizim çalışmamızdaki hastaların tanı yaşı ortalaması 9,42’ydi ve pik görülen yaş grubu 10-14’dü ve diğer çalışmalarla benzerdi. Adölesan dönemde Tip 1 DM tanısı alan hastaların sayısının fazla olmasının nedeninin puberte ile birlikte büyüme hormonu dahil anti insülinler hormonların artışı ve diyabetin aşikar hale gelmesi, psikolojik stres faktörlerinin fazla olması ve ayrıca hazır yemek tüketiminin artması olduğu kanaatindeyiz.

Literatürdeki birçok çalışmada Tip 1 DM insidansının dünya üzerinde arttığına yönelik sonuçlar bulunmaktadır. Güney Kore’de Lee ve ark. yaptığı bir çalışmada, son yıllarda Tip 1 DM insidansının artışının COVID-19 pandemisi ile ilgisi olup olmadığı araştırılmış ve COVID-19 salgını sırasında Tip 1 DM’li çocuklarda HbA1c seviyelerinde önemli bir artış tespit edilmiş. Ayrıca, COVID-19 salgını sonrası yeni teşhis edilen Tip 1 DM, HbA1c seviyeleri, DKA insidansı ve şiddetli DKA tablosu olan toplam hasta sayısında, salgın öncesine göre artışlar saptanmış (98). Etiyolojik neden olarak viral hastalıkların da rol oynadığı Tip 1 DM için koronavirüslerin etkisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. COVID-19 pandemisi nedeni ile çocukların daha az egzersiz yapmaları, evde geçirilen zamanın

daha çok artması, obezitenin daha sık görülmesi, D-vitamini düşüklüğünün bu dönemde artmış olması nedeni ile son yıllarda Tip 1 DM insidansının artışında COVID-19 pandemisinin rol oynadığını düşünmekteyiz.

Otoimmün hastalıklar genel olarak kadınlarda daha sık görülmesine rağmen Tip 1 DM için kadın erkek oranının eşit olduğu bilinmektedir. Mayer-Davis ve ark. Tip 1 DM insidansının yüksek olduğu Finlandiya ve Norveç gibi ülkelerde erkeklerde daha sık olduğunu bildirirken, insidansın düşük olduğu İsrail ve Polonya gibi ülkelerde ise kızlarda daha sık olduğu belirtmişler (11). Yeşilkaya ve ark. 2011-2013 yılları arasında başvuran hastalarla yaptığı çalışmasında ise yeni tanıli erkeklerin oranı %49,4, kızların oranı %50,6 bulunmuş (6). Kandemir ve ark. yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla da benzer şekilde cinsiyetler arasında farklılık olmadığını saptamışlar (99). Danimarka'da 5619 çocuğun dahil edildiği Bengtsson ve ark. yaptığı bir çalışmada erkek çocukların daha erken yaşlarda tanı aldıkları ve kızlara oranla Tip 1 DM insidansının daha yüksek olduğunu raporlamışlar (100). Diaz-Valencia ve ark. 54 çalışmayı analiz ettikleri bir derlemede erkeklerin kızlara oranını, 44 çalışmada daha yüksek bulunduğunu saptamışlar (101). Tip 1 DM'nin etiolojisinde yer alan olası çevresel tetikleyicilere maruz kalmada, hormonal ve/veya genetik duyarlılıkta, cinsiyetler arası yaşam tarzı farklılıkları erkek/kız oranındaki farklılığın olası nedeni olarak öne sürülebilir.

Samuelsson ve ark. yaptıkları bir çalışmada hastalarının daha çok Ocak, Şubat ve Ekim aylarında tanı aldıklarını belirtirken en az Nisan ve Mayıs aylarında tanı aldıklarını raporlamışlar (102). Benzer şekilde 2009 yılında Roma'da Nenna ve ark. yaptığı bir çalışmada Tip 1 DM tanısının kış aylarında daha çok konulduğu ve bunun nedeninin o dönemde salgın olan H1N1 virüsü olduğunu düşünmüşler (103). Bizim çalışmamızda hastaların tanı mevsimleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Hasta sayısının azlığı istatistiksel anlamlılığın çıkmamasına sebep olmuş olabilir. Çok merkezli ve daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalarla daha farklı sonuçlar ortaya çıkabilir.

Shaw ve ark. göre, tüm dünyada 2010 yılında 285.000 DM hastası olduğu belirlenmiş ve 2019 yılında diyabetli hasta sayısı 463.000 olarak raporlanmış (104). Uluslararası diyabet federasyonu tarafından 2045 yılında tüm dünyada yaklaşık 700 milyon insanın diyabet hastası olacağı tahmin edilmiş (105). Yaptığımız çalışmada da Tip 1 DM insidansının artış eğiliminde olduğu görülmüştür. Tip 1 DM global bir sağlık problemi olup, toplumun ve hekimlerin diyabet konusunda farkındalığının artırılması, erken teşhis edilip tedavi başlanması ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemli olduğu değerlendirilebilir.

Duca LM ve ark. çalışmasında tanı sırasında diyabetik ketoasidoz tablosu olan hastaların oranı %28 olarak belirlenmiş ve çalışmamızda da olduğu gibi yaş ve cinsiyetle arasında anlamlı ilişki bulunmamış (106). Avrupa Diyabet Çalışma Grubu'nun (EURODIAB) çalışmasında diyabetik ketoasidoz kliniğinin %26 ile %67 arasında değiştiği bildirilmiş ve ketoasidoz insidansının geçmiş yıllara göre 5 yaş altında daha yüksek olduğu vurgulanmış (8). Almanya'da Neu ve ark. yaptığı 2121 olgulu çalışmada hastaların %26,3'ünde ilk tanıda DKA saptanmış. Bu hastaların yaş ortalaması 7,9 yıl olarak raporlanmış. DKA sıklığı kızlarda erkeklere oranla daha fazla, yaşlara göre 0-4 yaş arasında daha fazla bulunmuş (107). Usher-Smith ve ark. çalışmasında DKA ile başvuru Birleşik Arap Emirlikleri, Tayvan, Romanya ve Suudi Arabistan'da en yüksekken, İsveç, Finlandiya, Macaristan ve Kanada'da en düşük bulunmuş (82). İrlanda'daki bir çalışmada DKA ile başvuru %25 olarak bulunurken, Pakistan'da yapılan bir çalışmada oran %75,8'dir (108, 109). Pakistan'da daha önceki yıllarda yapılan başka bir çalışmada bu oranın %57,2 olması düşük insidanslı ülkelerde de insidansın artmakta olduğunu göstermektedir (108). ABD'de yapılan SEARCH for Diabetes in Youth çalışması kapsamında 2008-2010 yılları arasında başvuran hastalarda DKA oranı %31,1 bulunmuş (14). Mencher ve ark. Amerika'daki çalışmasında oran %29 saptanmış (110). Finlandiya'da 1616 vakanın dahil edildiği bir çalışmada DKA sıklığı %19,4 raporlanmış (95). Sağlam ve ark. Bursa'daki çalışmasında Tip 1 DM tanısı alan 490 hastanın %33,2'si DKA tablosu ile tanısı almış (111). Kırıl ve ark. ülkemizde yaptığı çalışmada COVID-19 salgını sırasında, DKA'nın şiddetinde önemli bir artış gösterilmiş. Ayrıca DKA ile başvuran çocuklarda, pandemi sırasında yeni başlayan Tip 1 DM yüzdesi, pandemi öncesine

göre daha yüksek olarak raporlanmış. Şiddetli DKA, COVID-19 pandemisi sırasında yeni başlayan Tip 1 diyabetli çocuklar arasında önemli ölçüde daha yaygın olduğu belirtilmiş (112). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tanı anında DKA tablosu, hastaların %56,7'sinde vardı. Hastaların Tip 1 DM tanısını yüksek oranda DKA tablosu ile almalarındaki nedeni poliüri, polidipsi, polifaji gibi diğer klinik bulguların daha hafif seyirli olması nedeni ile hasta ve hasta yakınları tarafından fark edilmemeleri ya da önemsenmemeleri olabilir. 0-4 yaş grubunda DKA oranının daha yüksek olmasının sebebinin, diyabet bulgularının ebeveynler tarafından fark edilmesinin daha güç olması olabileceğini düşünüyoruz.

Springer ve ark. yaptığı bir çalışmada hastalarının ortalama HbA1c değeri 7,6 mmol/L olarak saptamış, Amerikan ve İspanyol etnik kökenli çocuklarda, Kafkas çocuklara göre, HbA1c'nin daha yüksek seyrettiğini göstermiş. Bunun nedeninin hazır yemek tarzı beslenmeyle ilişkili olabileceğini savunmuşlar (113). Dzygalo ve ark. 2020 yılında raporladıkları çalışmada hastaların ortalama HbA1c değeri 12,9 mmol/L olarak belirtilmiş (114). Triolo ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada Tip 1 DM'li hastalarda tanı anında ortalama HbA1c %11,6 olarak saptanmış (115). Nilsson ve ark. yaptığı bir çalışmada Tip 1 DM'li hastalarda HbA1c %10,6 olarak raporlanmış (116). Demir ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada HbA1c %10,5 olarak bulunmuş (117). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda ise tanı sırasında ortalama değer 11,1 mmol/L'ydı. HbA1c'nin bu yüksekliğinin, hastaların semptomlarının aile tarafından geç fark edilmesine ve Tip 1 DM tanısı konulana kadar hastaların metabolik kontrolünün kötü olmasına bağlıyoruz. Aile tarafından diyabetin geç fark edilmesi toplumsal farkındalığın azlığına işaret edebileceğini düşünmekteyiz.

Belhiba ve ark. Fas'da yaptığı çalışmada hastalarının %62,8'inde anti-GAD antikor pozitif bulunmuş (118). Bilginer ve ark. Tip 1 DM tanılı yetişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise anti-GAD antikor hastaların %72,8 oranında pozitif saptanmış (119). Bizim çalışmamızda anti-GAD %39,8 oranında pozitif. Çalışmamızın literatürle farklı oranlara sahip olmasının sebebinin, hastaların %33,3'ünde anti-GAD antikorun çalışılmamış olması olduğunu düşünüyoruz.

Pöllänen ve ark. yaptığı çalışmaya göre hastalarının %27,3'ünde (120), Zamanfar ve ark. ise hastalarının %66,2'sinde adacık hücre antikoru pozitif bulmuşlar (121). Bizim çalışmamızda ise adacık hücre antikoru %66,6 hastada pozitif. Feeney ve ark. 5 yaş altı yaş grubunda %90, 5–10 yaş grubunda %71, 10–15 yaş grubunda %50 saptamışlar (122). Basu ve ark. Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, adacık hücre antikoru Tip 1 DM'de en yüksek pozitiflik oranına sahip otoantikor olduğunu raporlamışlar (123).

Biester ve ark. anti insülin antikoru seviyesinin, çocuklukta artan immünolojik potansiyele ve diğer yüksek insülin otoantikorlarının seviyelerine bağlı olduğunu düşünmüşler (124). Regnell ve ark. anti insülin antikoru artış hızının en çok 9-24 aylık çocuklarda olduğunu ortaya koymuşlar (125). Antalya'da Kocabaş ve ark. yaptığı yerel bir çalışmada anti insülin antikoru hastaların %28,5'inde pozitif olduğu raporlanmış (126). Bizim çalışmamızda hastalarda %14,1 pozitif. Diğer çalışmalarla anti insülin antikoru pozitiflik oranının çalışmamızda farklı olmasının nedeninin, hastalarımızın bir kısmında antikor düzeyinin bakılmamış olmasına ve bölgesel farklılıklar olmasına bağlıyoruz.

Jalilian ve ark. yaptığı bir derleme çalışmasına 63.349 hasta dahil edilmiş ve bu hastaların ortalama %1,4-24,5'inde çölyak hastalığı gözlenmiş (127). Hansen ve ark. Danimarka'da yaptığı bir çalışmada ise erken başlangıçlı Tip 1 DM'li çocuklarda daha yüksek oranda çölyak görüldüğü tespit edilmiş (128). Ünal ve ark. tarafından 2021 de yapılan çalışmada Tip 1 DM nedeniyle takip edilen hastaların %15,4'ünde seroloji pozitifliği, %6,9'unda biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı saptanmış (129). İlk 1 yaştaki beslenme pratiğinin farklılıkları nedeni ile oranların değişken olduğunu düşünüyoruz. Çölyak otoantikor pozitifliğinin tanı anında dahi genel toplumdan yüksek olması, tanıda çölyak antikoru taramasının önemini ortaya koymaktadır.

Kordonouri ve Ark. tarafından Almanya ve Avusturya'da Tip 1 DM tanısı alan 7,097 çocuk incelenmiş %21,6 hastada en az bir tiroid otoantikoru yüksek saptanmış. Kızlarda ve adölesan yaş grubunda tiroid otoantikor pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulunmuş (39). İşleyen ve ark. Adıyaman'da 2016-2018 yılları

arasında tanı anındaki değerdendirmede %8,8 anti-TPO; %11,1 anti tiroglobulin antikor pozitifliğı saptamışlar (130). Vallianou ve ark. çalışmasında anti-TPO ve/veya anti tiroglobulin pozitif olan hastaların oranı %35,4 olarak raporlamış (131). Kochummen ve ark. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptığı ve bir çok etnik kökenden hastayı dahil ettikleri bir çalışmada anti-TPO ve/veya anti tiroglobulin pozitifliğı %11 olarak gösterilmiş (132). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda ise bu oran %22'ydi. Frommer ve ark. yaptığı genetik çalışmalarda HLA DR3, DR4, DQ2 ve DQ8 gen bölgelerini Tip 1 DM ve otoimmun tiroid hastalıkları ile ilişkilendirmişler (133). Hastanemiz ve literatürdeki veriler Tip 1 DM hastalarının insülin tedavisi ile kan şekeri regölasyonunun sağlanmasında önemli olduğundan, tanı anında ve izlemlerinde tiroid otoantikoru değerdendirilmesinin önemine işaret etmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Tokat ilindeki Tip 1 DM tanılı hastaların cinsiyetleri, tanı yılları, tanı yaşları, tanı anında DKA olup olmadığı ve toplam kaç defa DKA tablosuna girdiği, otoantikörleri ve hastalığın 2011-2021 yılları arasındaki yıllık insidansı incelenmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

1. 2011-2021 yılları arası 0-18 yaş arası Tip 1 DM hasta sayısı 147 olarak saptandı.
2. Çalışmaya dahil edilen yeni tanı Tip 1 DM hastalarının 65'i erkek, 82'si kızdı. Kız/erkek oranı 1,2 olarak belirlendi.
3. Çalışmaya katılan hastaların tanı aldığı ortalama yaş $9,42 \pm 4,17$ (1-17) yılıdır.
4. 147 hastanın 19'u (%12,92) 0-4 yaş arası, 51'i (%34,69) 5-9 yaş arası, 60'ı (%40,81) 10-14 yaş arası, 17'si (%11,56) 15 yaş üstündeydi. En sık tanı konulan yaş aralığı 10-14 yaş arası gruptaydı.
5. 2011-2021 yılları arası 11 yıllık Tip 1 DM insidansı 7,69/100.000'di. Ortalama insidans erkek çocuklarda 6,46/100.000, kızlarda 8,92/100.000 olarak belirlendi.
6. Çalışmaya dahil edilen ilk 5 yıllık Tip 1 DM insidansı 6,45/100.000, son 6 yılın insidansı 8,81/100.000'di.
7. Hastaların başvuru sırasındaki ortalama HbA1c değeri $11,1 \pm 2,79$ (5,2-19,9) mmol/L'di.
8. Hastaların 76'sında (%56,7) tanı anında DKA tablosu görülürken, 58'inde (%43,3) tanı anında diyabetik ketoasidoz yoktu.
9. Cinsiyetin tanı sırasında DKA tablosu olmasıyla ilişkisi saptanmadı.
10. Yaşın tanıda DKA tablosu olmasıyla ilişkisi saptanmadı.

11. Çalışmaya dahil edilen hastaların tüm takipleri boyunca geçirdikleri DKA sayısı incelendi ve ortalama $0,86 \pm 0,98$ (0-6) defa DKA tablosu ile başvurdıkları kaydedildi.
12. Tip 1 DM ile ilişkili antikorlardan %66,6 ile adacık hücre antikoru en yüksek saptanan antikordu. Anti-GAD antikor %39,8, anti insülin antikor %14,1 pozitif saptandı.
13. Anti gliadin antikor IgA hastaların %2,8'inde, antigliadin antikor IgG ise %14,9'unda pozitif. Anti doku transglutaminaz antikor IgA hastalarda %8,3 oranında pozitif iken, anti doku transglutaminaz antikor IgG hastaların %5,5 oranında pozitif. Anti endomisyum antikor IgA hastalarda %12,4 oranında, anti endomisyum antikor IgG ise %3,7 oranında pozitif.
14. Hastaların %10,4'ünde anti-TPO, %11,6'sında anti tiroglobulin antikor pozitif.

7. KAYNAKÇA

1. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-17.
2. Alemzadeh R, Ali O. Çocuklarda Diabetes Mellitus (Çeviri: Gülcan R, Kırkgöz T). In: Nelson Pediatri. Akçay T (Ed.). 19th Ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015; 1968-1997.
3. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(11):635-50.
4. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2018;19:20-7.
5. Atar G. Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi. Türkiye 2018.
6. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabetic Medicine*. 2017;34(3):405-10.
7. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet*. 2009;373(9680):2027-33.
8. Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *Diabetologia*. 2001;44(3):B75-B80.
9. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care*. 2021;44(Supplement 1):S15-S33.
10. Al-Kandari H, Al-Abdulrazzaq D, Davidsson L, et al. Incidence of type 2 diabetes in Kuwaiti children and adolescents: results from the Childhood-Onset Diabetes Electronic Registry (CODER). *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:836.
11. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. *N Engl J Med*. 2017;376:1419-29.
12. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics*. 2005;52(6):1553-78.
13. Group EAS. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *The Lancet*. 2000;355(9207):873-6.
14. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*. 2014;311(17):1778-86.
15. Federation ID. IDF Diabetes atlas 10th. 2021. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> erişim tarihi:30.08.2022
16. Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *Bmj*. 2018;360.
17. Bakay M, Pandey R, Grant SF, et al. The genetic contribution to type 1 diabetes. *Current diabetes reports*. 2019;19(11):1-14.
18. Group DP. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetic Medicine*. 2006;23(8):857-66.

19. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes care. 2000;23(10):1516-26.
20. Moltchanova E, Schreier N, Lammi N, et al. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. Diabetic Medicine. 2009;26(7):673-8.
21. Zhao Z, Sun C, Wang C, et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997–2011. Acta diabetologica. 2014;51(6):947-53.
22. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, et al. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. Diabetologia. 2011;54(3):508-15.
23. Vaiserman A, Carstensen B, Voitenko V, et al. Seasonality of birth in children and young adults (0–29 years) with type 1 diabetes in Ukraine. Diabetologia. 2007;50(1):32-5.
24. McKinney P. Seasonality of birth in patients with childhood Type I diabetes in 19 European regions. Diabetologia. 2001;44(3):B67-B74.
25. Rosenberg L. In vivo cell transformation: neogenesis of beta cells from pancreatic ductal cells. Cell transplantation. 1995;4(4):371-83.
26. Rewers M, Norris J, Dabelea D. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus. Advances in experimental medicine and biology. 2004;552:219-46.
27. Gül A. Tip1 Diabetes Mellituslu Çocuk ve Adolesan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. SB İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi İst. 2006.
28. Cinaz P. Çocuk Endokrinolojisi. Darendeli F, editor. Türkiye 2014.
29. Gökşen D. Diyabetes Mellitus. İçinde: Yurdakök Pediatri, 2017; s: 4082-4088.
30. Grieco FA, Vendrame F, Spagnuolo I, et al. editors. Innate immunity and the pathogenesis of type 1 diabetes. Seminars in immunopathology; 2011: Springer.
31. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes. 1965;14(10):619-33.
32. Li M, Song LJ, Qin XY. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes. Journal of cellular and molecular medicine. 2014;18(5):749-58.
33. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(1):25-33.
34. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2002;31(2):391-410.
35. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007;104(43):17040-5.
36. Tun R, Peakman M, Alviggi L, et al. Importance of persistent cellular and humoral immune changes before diabetes develops: prospective study of identical twins. Bmj. 1994;308(6936):1063-8.
37. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. ‘The honeymoon phase’ in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. Pediatric diabetes. 2006;7(2):101-7.

38. Ziegler A-G, Hillebrand B, Rabl W, et al. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia*. 1993;36(5):402-8.
39. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes care*. 2002;25(8):1346-50.
40. Group TS. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatric diabetes*. 2007;8(5):286-98.
41. Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *Bmj*. 2011;342.
42. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*. 2016;387(10035):2340-8.
43. Richardson SJ, Willcox A, Bone A, et al. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(6):1143-51.
44. Lim S, Bae JH, Kwon H-S, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(1):11-30.
45. Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, et al. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Nutrition reviews*. 2012;70(9):509-19.
46. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus: a critical overview of the clinical literature. *Diabetes care*. 1994;17(1):13-9.
47. Carrasco E, Pérez-Bravo F, Dorman J, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago of Chile: trends in a period of 18 years (1986–2003). *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2006;22(1):34-7.
48. Marshall SL, Edidin D, Arena V, et al. Prevalence and incidence of clinically recognized cases of Type 1 diabetes in children and adolescents in Rwanda, Africa. *Diabetic Medicine*. 2015;32(9):1186-92.
49. Hummel S, Ziegler AG. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(suppl_6):1821S-3S.
50. Lund-Blix NA, Dong F, Mårild K, et al. Gluten intake and risk of islet autoimmunity and progression to type 1 diabetes in children at increased risk of the disease: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes Care*. 2019;42(5):789-96.
51. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA pediatrics*. 2013;167(9):808-15.
52. Johansson C, Samuelsson U, Ludvigsson J. A high weight gain early in life is associated with an increased risk of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1994;37(1):91-4.
53. Bruining GJ. Association between infant growth before onset of juvenile type-1 diabetes and autoantibodies to IA-2. *The Lancet*. 2000;356(9230):655-6.
54. Hyppönen E, Virtanen SM, Kenward MG, et al. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes care*. 2000;23(12):1755-60.

55. Åkerblom HK, Vaarala O, Hyöty H, et al. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *American journal of medical genetics*. 2002;115(1):18-29.
56. Pitocco D, Crino A, Di Stasio E, et al. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic β -cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabetic Medicine*. 2006;23(8):920-3.
57. Gul A, Ozer S, Yilmaz R, et al. Association between vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *Nutricion hospitalaria*. 2017;34(2):323-9.
58. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, et al. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *Jama*. 2013;310(4):427-8.
59. Verbeeten K, Elks C, Daneman D, et al. Association between childhood obesity and subsequent Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine*. 2011;28(1):10-8.
60. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, et al. Obesity in youth with type 1 diabetes in Germany, Austria, and the United States. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(3):627-32. e4.
61. Lamb M, Yin X, Zerbe G, et al. Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia*. 2009;52(10):2064-71.
62. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*. 1994;331(21):1428-36.
63. McCulloch D, Palmer J. The Appropriate Use of B-cell Function Testing in the Preclinical Period of Type 1 Diabetes. *Diabetic medicine*. 1991;8(9):800-4.
64. Sperling MA. *Sperling Pediatric Endocrinology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2020.
65. ABACI A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri*. 2007;5(1):1-10.
66. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. *New England journal of medicine*. 1986;314(21):1360-8.
67. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *The Lancet*. 2001;358(9277):221-9.
68. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2018;391(10138):2449-62.
69. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2009;10:3-12.
70. Clarke L, Bradshaw T, Pemberton M, et al. Paediatric type 1 diabetes mellitus: Multidisciplinary approach needed. *British Dental Journal*. 2019;226(1):3-.
71. Control D, Group CTR. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
72. Çakır E. Tip 1 diabetes mellituslu çocuk ve adolesanlarda yoğun insülin tedavisi. İçinde: Aycan Z (ed) *Ulusal Çocuk Diyabet Grubu Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı ve Tedavi Rehberi* Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri. 2018:21-6.

73. Smart CE, Annan F, Higgins LA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018;19:136-54.
74. Salman S. TEMD Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2022 2022.
https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf erişim tarihi:30.08.2022
75. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. 2018.
76. Association AD. 13. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes care*. 2019;42(Supplement_1):S148-S64.
77. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19:178-92.
78. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabetic ketoacidosis. *Pediatric diabetes*. 2007;8(1):28-43.
79. Acar S, Gören Y, Paketçi A, et al. Tip I Diabetes Mellitus Olgularının Tani Anındaki Diyabetik Ketoasidoz Sıklığının Değişimi: On Bes Yıllık Tek Merkez Deneyimi/Changes in the Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Type I Diabetes Mellitus Cases at Diagnosis: A Fifteen-Year Single Center Experience. *The Journal of Pediatric Research*. 2017;4(3):143-9.
80. Umpierrez GE, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis. *Treatments in endocrinology*. 2003;2(2):95-108.
81. Realsen J, Goettle H, Chase HP. Possibility to reduce diabetic ketoacidosis-related mortality in type 1 diabetes: prevention versus treatment. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2013;15(9):787-.
82. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, et al. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *Bmj*. 2011;343.
83. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*. 2018;19:155-77.
84. Besli GE, Akyıldız BN, Ağın H, et al. Diyabetik Ketoasidoz Tedavi Protokolü. *Cocuk Acil Tip ve Yogun Bakim Dernegi*. 2017;1(1):1-27.
85. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;113(2):e133.
86. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatric diabetes*. 2001;2(3):109-14.
87. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, et al. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(1):9-14. e2.
88. Qi C, Mao X, Zhang Z, et al. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. *Journal of diabetes research*. 2017;2017.
89. Akyürek N, Atabek ME, Eklioğlu BS. Tip 1 diabetes mellitus' lu hastaların uzun dönem izlemi: tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2015;9(4):243-7.

90. Strul S, Zheng Y, Gangaputra S, et al. Pediatric diabetic retinopathy telescreening. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2020;24(1):10. e1-. e5.
91. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. *Diabetes care*. 2013;36(12):3903-8.
92. Rogers MA, Kim C, Banerjee T, et al. Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study. *BMC medicine*. 2017;15(1):1-9.
93. Mebrahtu G, Maniam J, James S, et al. High incidence of type 1 diabetes in adolescents and young adults in Eritrea. *Diabetic Medicine*. 2021;38(7):e14544.
94. Ardicli D, Kandemir N, Alikasifoglu A, et al. Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: secular trend towards earlier age of onset. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27(7-8):635-41.
95. Hekkala A, Reunanen A, Koski M, et al. Age-related differences in the frequency of ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes care*. 2010;33(7):1500-2.
96. Kamrath C, Rosenbauer J, Tittel SR, et al. Frequency of autoantibody-negative type 1 diabetes in children, adolescents, and young adults during the first wave of the COVID-19 pandemic in Germany. *Diabetes care*. 2021;44(7):1540-6.
97. Xia Y, Xie Z, Huang G, et al. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2019;35(1):e3075.
98. Lee MS, Lee R, Ko CW, et al. Increase in blood glucose level and incidence of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes mellitus in the Daegu-Gyeongbuk area during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a retrospective cross-sectional study. *Journal of Yeungnam Medical Science*. 2021;39(1):46-52.
99. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *The Turkish journal of pediatrics*. 1994;36(3):191-5.
100. Bengtsson J, Rieckmann A, Carstensen B, et al. Trajectories of Childhood Adversity and Type 1 Diabetes: A Nationwide Study of One Million Children. *Diabetes Care*. 2021;44(3):740-7.
101. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron A-J. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC public health*. 2015;15(1):1-15.
102. Samuelsson U, Lindblad B, Carlsson A, et al. Residual beta cell function at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents varies with gender and season. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2013;29(1):85-9.
103. Nenna R, Papoff P, Moretti C, et al. Detection of respiratory viruses in the 2009 winter season in Rome: 2009 influenza A (H1N1) complications in children and concomitant type 1 diabetes onset. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2011;24(3):651-9.
104. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):4-14.
105. Federation ID. IDF diabetes atlas international diabetes federation. Brussels, Belgium. 2015.

106. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatric diabetes*. 2019;20(2):172-9.
107. Neu A, Ehehalt S, Willasch A, et al. Rising incidence of type 1 diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0–14 years of age. *Diabetes Care*. 2001;24(4):785-6.
108. Jawaid A, Sohaila A, Mohammad N, et al. Frequency, clinical characteristics, biochemical findings and outcomes of DKA at the onset of type-1 DM in young children and adolescents living in a developing country—an experience from a pediatric emergency department. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(2):115-9.
109. Roche EF, Menon A, Gill D, et al. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2005;6(2):75-8.
110. Mencher SR, Frank G, Fishbein J. Diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes: rates and risk factors today to 15 years ago. *Global pediatric health*. 2019;6:2333794X19870394.
111. Sağlam H, Erdal E, ÇAKIR EDP, et al. Diyabetik ketoasidozla başvuran çocukların klinik ve laboratuvar özellikleri. *Güncel Pediatri*. 2008;6(1):94-8.
112. Kiral E, Kirel B, Havan M et al. Increased Severe Cases and New-Onset Type 1 Diabetes Among Children Presenting With Diabetic Ketoacidosis During First Year of COVID-19 Pandemic in Turkey. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10.
113. Springer D, Dziura J, Tamborlane WV et al. Optimal control of type 1 diabetes mellitus in youth receiving intensive treatment. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(2):227-32.
114. Dzygało K, Nowaczyk J, Szwillig A, et al. Increased frequency of severe diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset among children during COVID-19 pandemic lockdown: an observational cohort study. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*. 2020;26(4):167-75.
115. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes care*. 2011;34(5):1211-3.
116. Nilsson J, Åkesson K, Hanberger L, et al. High HbA1c at onset cannot be used as a predictor for future metabolic control for the individual child with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2017;18(8):848-52.
117. Demir F, Günöz H, Saka N, et al. Epidemiologic features of type 1 diabetic patients between 0 and 18 years of age in İstanbul city. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(1):49.
118. Belhiba O, Aadam Z, Jeddane L, et al. Research of anti-GAD and anti-IA2 autoantibodies by ELISA test in a series of Moroccan pediatric patients with diabetes type 1. *African Health Sciences*. 2020;20(3):1337-43.
119. Bilginer MC, Faki S, Ozdemir D, et al. Organ-specific autoimmune markers in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(12):e14842.
120. Pöllänen PM, Ryhänen SJ, Toppari J, et al. Dynamics of islet autoantibodies during prospective follow-up from birth to age 15 years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(12):e4638-e51.
121. Zamanfar D, Aarabi M, Amini M, et al. Prevalence of autoantibodies in type 1 diabetes mellitus pediatrics in Mazandaran, North of Iran. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020;33(10):1299-305.

122. Feeney SJ, Myers MA, Mackay IR, et al. Evaluation of ICA512As in combination with other islet cell autoantibodies at the onset of IDDM. *Diabetes Care*. 1997;20(9):1403-7.
123. Basu M, Pandit K, Banerjee M, et al. Profile of auto-antibodies (disease related and other) in children with type 1 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2020;24(3):256.
124. Biester T, von Dem Berge T, Bendtsen LQ, et al. The association between anti-insulin aspart antibodies and the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2020;21(5):781-90.
125. Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(8):1370-81.
126. Kocabaş A, Karagüzel G, Akçurum S. Tip 1 diyabetes mellitus olgularımızın antropometrik ve metabolik izlem özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2013;7(3):113-8.
127. Jalilian M, Jalali R. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(3):969-74.
128. Hansen D, Bennedbaek F, Hansen L, et al. High prevalence of coeliac disease in Danish children with type I diabetes mellitus. *Acta Paediatrica*. 2001;90(11):1238-43.
129. Unal E, Demiral M, Baysal B, et al. Frequency of celiac disease and spontaneous normalization rate of celiac serology in children and adolescent patients with type 1 diabetes. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2021;13(1):72.
130. İşleyen F, Semih B. Adıyaman ilindeki diyabetik çocukların epidemiyolojik özellikleri. *Güncel Pediatri*. 2019;17(1):1-16.
131. Vallianou N, Stratigou T, Koutroumpi S, et. al Autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes mellitus: a long-term follow-up study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(1):608-11.
132. Kochummen E, Marwa A, Umpaichitra V, et.al Screening for autoimmune thyroiditis and celiac disease in minority children with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018;31(8):879-85.
133. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease—The Genetic Link. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:618213.

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 980
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 17.02.2022
Toplantı No : 2022/03
Proje No : 22-KAEK-034

02.06.2022

Sayın, Doç.Dr. Ali GÜL

Etik Kurulumuzun 17.02.2022 tarihli toplantısında görüşülen 22-KAEK-034 kayıt numaralı **“Tokat İlinde 2011-2021 Yılları Arasında Çocuklardaki Tip 1 Diabetes Mellitus İnsidansı ve Hastaların Dökümü”** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.


Dr. Öğretim Üyesi Muzaffer KATAR
Başkan

EK 2. TOKAT İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ BİLİMSEL ARAŞTIRMA ONAYI



T.C.
TOKAT VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü



Sayı : E-87064461-044
Konu : Bilimsel Araştırma İzni (Dr.Gülşen DOĞAN)

Sayın GÜLŞEN DOĞAN
(tokulg@hotmail.com)

İlgi : 21/03/2022 tarihli dilekçeniz.

İlgi dilekçenize istinaden; 2011-2021 yılları arasında Tokat il ve ilçe Kamu Hastane Hizmetlerine bağlı ikinci basamak devlet hastanelerine başvuran hasta dosyaları üzerinde retrospektif olarak yürütmeyi planladığınız "Tokat İlinde 2011-2021 Yılları Arasında Çocuklardaki Tip 1 Diyabetes Melitus İnsidansı ve Hastaların Dökümü" isimli tıpta uzmanlık tezi uygulama izin talebiniz Müdürlüğümüz Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonunca incelenmiş çalışmanın yapılması yönünde izin verilmiş, Bağlı birimlerimiz konu hakkında resmi yazı ile bilgilendirilmiş, komisyon karar tutanağı ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr.Yunus TOPAL
Sağlık Hizmetleri Başkanı

Ek: Dr.Gülşen DOĞAN-Komisyon Karar Tutanağı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tokat İl Sağlık Müdürlüğü Binası 2. Kat 20544 no.lu odada.

No:4 60100 TOKAT

Telefon: Faks No: 2144027

e-Posta: seyhan.ozelce@saglik.gov.tr İnternet Adresi: Eğitim Birimi 0356-2121138

(Dahili: 1011)

Bilgi için: Seyhan ÖZELCE

EBE

Telefon No: (0 356) 212 11 38

