

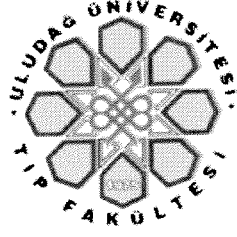
**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANISI ALAN  
ÇOCUKLARDA METABOLİK KONTROLÜ ETKİLEYEN  
FAKTÖRLER**

**Dr. Seher ÇAKIR**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2009**



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

**TIP 1 DİYABETES MELLİTUS TANISI ALAN  
ÇOCUKLARDA METABOLİK KONTROLÜ ETKİLEYEN  
FAKTÖRLER**

**Dr. Seher ÇAKIR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Ömer TARIM**

**Bursa-2009**

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet</b>	.....	<b>ii</b>
<b>İngilizce Özet</b>	.....	<b>iv</b>
<b>Giriş</b>	.....	<b>1</b>
<b>Gereç ve Yöntem</b>	.....	<b>18</b>
<b>Bulgular</b>	.....	<b>22</b>
<b>Tartışma ve Sonuç</b>	.....	<b>38</b>
<b>Kaynaklar</b>	.....	<b>54</b>
<b>Ekler</b>	.....	<b>60</b>
<b>Teşekkür</b>	.....	<b>61</b>
<b>Özgeçmiş</b>	.....	<b>62</b>

## ÖZET

Çalışmamızın amacı, tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) tanısı alan çocuklarda metabolik kontrolü etkileyen faktörleri belirlemektir.

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrin Polikliniği'nde tip 1 DM tanısı ile takip edilen 0 - 18 yaş arasında 200 olgu incelenerek gerçekleştirildi. Çalışma hasta ve aileleri ile yüz yüze görüşülerek, soru-cevap şeklindeki anket formunun doldurulması ile ve retrospektif olarak dosya incelemesi ile yapıldı. Anket formu, hastaların sosyodemografik özelliklerini, hastalıkla ilgili bilgilerini içeren sorulardan oluşmaktaydı. Retrospektif olarak dosyalardan hastaların laboratuvar bulguları ve tıbbi tedavi bilgileri kaydedildi.

Çalışmamıza 104 (%52) kız, 96 (%48) erkek olmak üzere toplam 200 hasta alındı. Hastaların ortalama HbA1c değeri %8,8 olarak bulundu. Hastaların ortalama yaşı 11,7 yıl idi. Diyabet süresi 3,8 yıldır (6 ay - 14 yıl). Toplam hastaların % 89 u, 12-18 yaş arası hastaların ise tamamı yoğun insülin tedavisi kullanmakta idi. Kullanılan insülin doz ortalaması  $0,84 \pm 0,19$  ü/kg/gün, vücut kitle indeksi (VKİ) z skor ortalaması  $-0,06 \pm 1,19$  olarak saptandı. HbA1c ile ilişkili faktörler incelendiğinde; insülin dozu ile pozitif korelasyon olduğu ( $r:0,27$   $p:<0,01$ ), diyabet süresi ve yaş ile korelasyon olmadığı saptandı. Yoğun tedavinin HbA1c değerini düşürmediği ancak ağır hipoglisemi riskini artırdığı saptandı. Ancak geleneksel tedaviden yoğun tedaviye geçen 72 (%36) hastanın HbA1c değerinde düşme saptandı ( $p<0,05$ ). Evde dörtten fazla birey olanlarda, poliklinik kontrolüne uzun süredir gelmeyen ve ayda bir gelen hastalarda, diyetine tam uymayan hastalarda, 6 ay içerisinde 3 ten fazla semptomatik hipoglisemi olanlarda, diyabetik ketoasidoz (DKA) atağı olanlarda, tanı sırasında adolesan olanlarda, tanıda DKA ile başvuranlarda HbA1c düzeyi yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Yoğun tedavi alan hastalarda ortalama insülin dozu  $0,88 \pm 0,18$  ü/kg, geleneksel tedavi alanlarda ise  $0,58 \pm 0,12$  ü/kg olarak saptandı ( $p:<0,01$ ). İnsülin dozu ile diyabet süresi arasında korelasyon mevcuttu ( $r: 0,45$

p:<0,05), ancak VKİ z skoru arasında ilişki saptanmadı (r:0,075 p: 0,29). VKİ z skoru tedaviden sonra tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,01).

Tip 1 DM da metabolik kontrolün sağlanması birçok faktöre bağlıdır. Çalışmamızda kötü metabolik kontrol için risk faktörleri; diyabet süresinin 5 yıldan fazla olması, insülin dozu ihtiyacının artması, kalabalık aile, düzensiz poliklinik kontrolü, tam olarak diyetine uymamak, semptomatik hipoglisemi varlığı, DKA ataklarının varlığı, tanıda DKA varlığı ve tanı sırasında hastanın adolesan olması gibi etkenler saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** HbA1c, tip 1 diabetes mellitus, metabolik kontrol.

## SUMMARY

### **Factors Influencing Metabolic Control in Children With Type 1 Diabetes Mellitus.**

The aim of our study was to explain factors influencing metabolic control in children with type 1 Diabetes Mellitus ( DM ) .

The study was performed in 200 children with type 1 DM between the aged 0 to 18 years whom were followed in Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology. This study was performed by talking individually with children and their families, completing the questionnaire and also retrospectively collecting data from patient charts. The questionnaire form included characteristics of demographic features and data associated with their illness. The laboratory findings and medical information of the patients from the charts were also retrospectively recorded.

There were a total of 200 patients including 104 (%52) girls and 96 (%48) boys. The mean HbA1c value was 8,8 %. The mean age of the patients was 11,7 years. The duration of diabetes was 3,8 years (6 month-14 years). Eighty-nine percent of all patients and all of the patients between 12-18 years old had intensive insulin therapy. Mean insulin dose was  $0,84 \pm 0,19$  u/kg/day, body mass index (BMI) mean z score was  $-0,06 \pm 1,19$ . When factors associated with HbA1c was evaluated, although a positive correlation was found with insulin dosage ( $r:0,27$   $p:<0,01$ ), there were no correlation with duration of diabetes and age. It was found that intensive therapy did not lower HbA1c values, however increased the risk of severe hypoglycemia. Nevertheless, there was a decrease in HbA1c values of 72 (%36) patients whose therapy was converted to intensive therapy from conventional therapy ( $p<0,05$ ). HbA1c values were found to be higher in people who were living more than 4 person in the house, did not come to routine follow-up for long term, come to routine follow-up monthly, poor compliance to diet, had more than 3 symptomatic hypoglycemia in the last 6 months, had attacks of diabetic ketoacidosis (DKA), were adolescent at time of diagnosis and

admitted with diabetic ketoacidosis at time of diagnosis ( $p < 0,05$ ). The mean insulin dosage was  $0,88 \pm 0,18$  u/kg and  $0,58 \pm 0,12$  u/kg in patients with intensive therapy and conventional therapy, respectively ( $p < 0,01$ ). Although there was a correlation between insulin dosage and duration of diabetes ( $r: 0,45$   $p < 0,05$ ), no correlation was determined in BMI z score ( $r: 0,075$   $p: 0,29$ ). The BMI z score was significantly higher after therapy compared with the value before therapy ( $p < 0,01$ ).

In type 1 DM, obtaining metabolic control is multifactorial. In this study the following risk factors were found to be associated with poor metabolic control; duration of diabetes longer than 5 years, need of insulin dosage increase, crowded families, irregular follow-up visits, poor compliance to diet, presence of symptomatic hypoglycemia, presence of attacks of DKA, presence of DKA at diagnosis and being adolescence at the of diagnosis.

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

## GİRİŞ

Çocukluk ve adolesan döneminin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan DM tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur ve insülinin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozuklukla karakterizedir (1,2).

Diyabetin erken tanısı ve metabolik kontrolün sağlanması ile birçok komplikasyonların önlenebileceği veya geciktirilebileceği bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür. Bu nedenle metabolik kontrolü gösteren HbA1c (glikolize hemoglobin) testinin önemi büyüktür. HbA1c, kırmızı kan hücrelerinde glikozun bağlı olduğu hemoglobin yüzdesini gösteren bir ölçü birimidir. Hemoglobin kırmızı kan hücrelerinde oksijeni bağlar ve taşınmasını sağlar. Test, 120 gün yaşayan ve daha sonra dalakta parçalanan kırmızı kan hücrelerine dayalıdır. Kısaca HbA1c son 2-3 ay içindeki ortalama kan glikozu düzeyini verir. HbA1c diyabet kliniğinde düzenli aralarla (en az 3–4 ayda bir) takip edilirse, bu bize glisemik kontrolün yıl boyunca nasıl olduğunun iyi bir özetini verecektir. HbA1c normal değerleri %4-6 dır. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes ( ISPAD ) tarafından 2007 yılında DM da glisemik kontrol hedefi, HbA1c için optimal kontrol; <%7.5, suboptimal kontrol; %7.5–9, kötü kontrol % 9 ve üzeri olarak önerilmektedir (3).

Metabolik kontrolde tatminkar bir iyileşme olmaması hastanın tanı yaşı, ailenin sosyoekonomik durumu, hastanın kişiliği ve motivasyonu, başlangıç eğitimi ve en önemlisi insülin tedavisinin hala fizyolojik olmaması gibi birçok faktöre bağlıdır. Çocukluk çağı diyabetinde Hvidore Çalışma Grubu tarafından yapılan, Japonya, 18 Avrupa ülkesi ve Kuzey Amerika'da 22 çocuk kliniğinde izlenen 2873 çocuğu kapsayan bir araştırmada ortalama HbA1c %8,6 dolayında bulunmuştur. Özellikle geçen 3 yıl içinde çoklu doz insülin kullanan oranı %42 den %71 e çıkmasına karşın HbA1c ortalamasında bir iyileşme olmadığı gösterilmiştir (4). Diyabet Kontrolü ve



Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ise ortalama HbA1c düzeyini % 8,3 saptamıştır (5). İskoçya'da Genç Diyabetik Hastalar için İskoç Çalışma Grubunun Ulusal Denetleme Projesi'nden elde edilen bilgilere göre 1755 tip 1 DM lu hastanın ortalama HbA1c değeri % 9,1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kötü metabolik kontrol için risk faktörleri, kış ayı, diyabet süresinin 5 yıldan fazla olması, günde 2 doz enjeksiyon rejimi, yüksek doz insülin kullanımı olarak belirlenmiş olup, bu faktörlerin diyabetin uzun dönem komplikasyonları için risk oluşturduğu belirtilmiştir (6).

Hvidore Çalışma Grubu tarafından 1995 yılında, 3805 hastanın yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, diyabet süresi, ağır hipoglisemik atak, insülin rejimi ve günlük insülin doz sayısı incelenmiştir. Bu hastaların ortalama HbA1c değeri % 8,6 olarak bulunmuş ve bu oran kızlarda daha yüksek saptanmıştır. Yaş ve diyabet süresi arttıkça HbA1c değerinde artış olduğu, insülin dozunun, yaş ve diyabet süresi ile artış gösterdiği saptanmıştır. Glisemik kontrol ve insülin dozu ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Etnik veya kültürel farklılıkların glisemik kontrol ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük sosyoekonomik düzey, zayıf glisemik kontrol ile ilişkilendirilmiş ve düşük hipoglisemi insidansının başarılı eğitim ve psikolojik destek ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

## **Genel Bilgiler**

### **Diabetes Mellitus**

DM, insülin salgılanmasında veya insülin etkisinde yetersizlik sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. Çocukluk ve adolesan döneminin en sık görülen endokrin ve metabolik hastalığıdır. Tip 1 DM, çocuk ve adolesanlarda en sık görülen tiptir. Bu grup diyabetiklerde insülin salgılanması yetersizdir ve kan glukoz kontrolü ve yaşam için insüline gereksinim vardır. Tip 2 DM genellikle 40 yaşından sonra çıkmakla birlikte her yaşta görülebilir (1,8,9).

### **Epidemiyoloji**

Tip 1 DM Çocukluk ve adolesan çağının en sık görülen endokrin hastalığı olup, tüm diyabetik olguların % 20–25 ini oluşturmaktadır. Tip 1 DM doğumdan sonraki ilk 6 ayda son derece nadir görülürken insidansı 9. aydan itibaren giderek artmaktadır. Tip 1 DM un başlangıç yaşı bimodal dağılım

gösterir. Beş–7 ve 10–14 yaşlar arasında zirve yapmaktadır. Birinci zirve, virüslerle karşılaşmanın sık olduğu okula başlama dönemini temsil ederken, ikinci zirve ise insülin etkisini antagonize eden gonadal steroid hormonları ile büyüme hormon salınımının ve stresin arttığı ergenlik dönemine uymaktadır (9,10).

Tip 1 DM insidansı gerek topluluklar arasında, gerekse aynı topluluk içinde bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Hemen tüm ülkelerde Tip 1 DM insidansı giderek artmakta olup, yaklaşık yıllık artışın ortalama %2,4 olduğu bildirilmektedir (11). Ülkemizde çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabetin insidans ve prevalansını gösteren sağlıklı veriler çok azdır. Bu çalışmalardan biri 1996–1997 yıllarında Türkiye’de 19 merkezi içine alan UÇADİVET (Ulusal Çocuk ve Adolesan Diyabet Veri Toplama) çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Türkiye’de 0–15 yaş arası yıllık diyabet insidansı 2,52/100.000/yıl olarak bulunmuştur (12). Tip 1 DM un ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar olmakla birlikte en fazla sonbahar ve kış aylarında görülmektedir. Erkek ve kızlar eşit olarak etkilenmektedir ve sosyoekonomik durum ile ilgili belirli bir ilişki yoktur (1,8,9).

### **Etiyoloji ve Patofizyoloji**

Tip 1 DM etiyojisinde 30 yıl boyunca genetik, çevresel ve otoimmün faktörlerin rol oynadığı anlaşılmıştır. Patogenezinde, T hücre yolu ile pankreasın beta hücrelerinin otoimmün hasarı sonucunda insülitis tablosu oluşmaktadır. Bu durum daha çok çevresel etmenlere maruz kalan ve genetik yatkınlığı olan bireylerde gelişir (1). Genetik olarak; Tip 1 DM olan hastaların ancak %10-15 inde ailede diyabet öyküsü vardır. Birinci derecede akrabada bulunması durumunda tip 1 diyabet olma riski 1:300 den 1:20 ye yükselmektedir (1,8,9). Epidemiyolojik olarak; Tip 1 DM un ortaya çıkışında mevsim, virüsler (kabakulak, rubella, sitomegalovirüs, coxsackie ve retrovirüs), inek sütü, aşılarda çinko eksikliği, D vitamini eksikliği, çevresel toksinlere maruziyet ve psikolojik stresin rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1,8,13,14,15,16 ). 1970 li yıllardan beri Tip 1 DM un otoimmün etiopatogenezi olduğu bilinmektedir. Otoimmün etiolojinin diğer bir göstergesi Tip 1 DM un hipotiroidi, Graves Hastalığı, otoimmün poliglandüler

sendrom tip I ve II, pernisyöz anemi, Addison ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesidir (1,8,17).

### **Klinik**

Çocuk diyabetinin klinik gidişi, akut başlangıç, remisyon (balayı), şiddetlenme ve total diyabet evreleri olarak belirlenir. Semptomlar günler, haftalar içinde gelişebilir. Bu süre genellikle 4 haftadan azdır. İnsülin eksikliğine bağlı glukozun kullanımı bozulmuş, glikojenez azalmış, glikojenoliz ve glukoneojenez artmıştır. Sonuçta hiperglisemi ve buna bağlı poliüri, polidipsi, polifajiye rağmen kilo kaybı, halsizlik gibi bulgular görülür (1-8-9).

### **Tanı Kriterleri**

Amerikan Diabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) kriterlerine göre normal açlık plazma glukozu (PG) 110 mg/dl (6,1 mmol/L) altındadır (2). Daha sonra önerilen kriterlere göre açlık PG değerinin 100 mg/dl altında olması gerektiği bildirilmiştir (18). Açlık PG: 100–126 mg/dl (6,1-6,9 mmol/L) arasında ise 'bozulmuş açlık glukozu' , 75 g glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saatte PG: 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/L) arasında ise 'glukoz intoleransı' olarak tanımlanır. PG değerinin açlıkta > 126 mg/dl olması veya diyabet semptomları yanında rastgele PG değerinin > 200 mg/dl olması 'diyabet' tanısını koydurur (18).

### **Tedavi**

Pediyatrik diyabet yönetimi, medikal, eğitim, psikolojik gibi öğeleri içeren multidisipliner yaklaşım gerektiren bir süreçtir. Tip 1 DM lu çocukta uygun tedavi ile iyi bir metabolik kontrolün sağlanmasındaki amaçlar:

- 1) Poliüri, polidipsi ve polifaji gibi semptomların kontrol altına alınması,
- 2) Diyabetik ketoasidozun ve hipogliseminin önlenmesi,
- 3) Uzun dönem diyabet komplikasyonlarının önlenmesi
- 4) Normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıyla birlikte obezitenin önlenmesi,
- 5) Psikolojik sorunların önlenmesidir.

Tedavinin dört önemli basamağı vardır. Bunlar:

- a) İnsülin tedavisi
- b) Beslenme planı
- c) Egzersiz
- d) Eğitimidir

Multidisipliner yönetim için diyabet ekibi, pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşmalıdır. Diyabet ekibini oluşturan kişiler acil durumlarda telefonla ulaşılabilir olmalıdır (9).

### a) İnsülin Tedavisi

1990 lı yıllarda insülin tedavisinin amacı, fizyolojik salınmayı mümkün olduğu kadar taklit edecek şekilde insülin uygulaması, metabolik kontrolün sağlanması ve hipogliseminin önlenmesi şeklinde idi. Ancak uygulanan tedavi şemalarının hiçbirisi fizyolojik insülin salınmasına eşdeğer değildir. Dünyada, şu an için tip 1 DM tedavisinde kabul edilmiş evrensel bir insülin tedavi rejimi yoktur. Her bir tip 1 DM olgusunun insülin tedavisi olguya ve aile düzenine göre ayarlanmalıdır (8, 17). Günümüzde en sık kullanılan insülinler analog hızlı (lispro, insülin aspart), kısa (regüler-kristalize), orta (NPH) ve uzun (detemir, glarjin) etkili insülinlerdir (Tablo-1) .

**Tablo-1:** İnsülin Analogları.

Zaman	Başlama	Zirve	Süre
<b>Hızlı etkili insülinler</b> Lispro Aspart	15-30 dk 15-30dk	30-90 dk 30-90 dk	3-5 saat 3-5 saat
<b>Kısa etkili insülinler</b> Regüler	30-60 dk	2-4 saat	6-8 saat
<b>Orta etkili insülinler</b> NPH	1-4 saat	5-10 saat	10-16 saat
<b>Uzun etkili insülinler</b> İnsülin Detemir İnsülin Glarjin	1-2 saat 1-2 saat	Belirgin zirve yok Belirgin zirve yok	20 saat > 20 saat >

**Hızlı Etkili İnsülin Analoglar:** Ticari olarak iki hızlı etkili analog, insülin lispro ve insülin aspart vardır. Bu analoglar, deri altı enjeksiyonunu takiben hızla monomerlerine ayrılır ve regüler insülinlerden daha hızlı emilirler. Bu analoglar ile serum glukoz değerlerindeki postprandiyal

yükselmeler ve geç postprandiyal hipoglisemi riski azalmaktadır. Bunun yanı sıra yemekten hemen önce veya hemen sonra yapılabilirdiğinden tedavide esneklik sağlar. Analoglar ile noktürnal hipoglisemiler azalır, ancak yemek öncesi ve yatma zamanı kan glukoz değerleri daha yüksektir (1,8,18).

**Kısa etkili (regüler, kristalize) İnsülinler:** İntravenöz olarak uygulanabilen insülinlerdir. Kullanılan doz etki zamanı ve etki profilini belirler; doz arttıkça zirve etki gecikir ve etki süresi uzar. Kısa etkili insülinler ketoasidoz ve pompa tedavisi dışında genellikle tek başına kullanılmazlar. Ancak çoğul doz uygulamasında ana öğünlerden önce tek başına verilebilir. Genellikle yemekten 30 dakika önce derialtı yoluyla uygulanır.

**Orta etkili insülinler:** En çok kullanılanı NPH (nötral protamin hagedorn) insülinlerdir. Genellikle kısa etkili insülinlerle birlikte verilir. NPH ve lente insülinler akşam yemek öncesi yapıldığı takdirde noktürnal hipoglisemiye neden olabilirler. Ayrıca aynı kişide dahi günden güne değişen farklı bir emilim gösterirler. Kullanılan orta ve uzun etkili insülinlerle genellikle optimal bazal insülin gereksinimi sağlanamaz.

**Uzun etkili insülinler:** Uzun etkili analoglar belirgin zirve etki göstermez. Etkisi 24 saatten fazla sürer ve belirli bazal insülin düzeyini sağlamak amacıyla kullanımları önerilir. Son yıllarda geliştirilen bir insülin analogu uzun etkili insülin glarjindir. FDA onayı aldıktan sonra ABD de yaygın olarak kullanıma girmiştir (1,2,18). İnsülin glarjinin solubulitesinin ve absorpsiyonunun etkilenmemesi için diğer insülinlerle karıştırılması önerilmemektedir (1,18,19). Günde tek doz gece yatmadan önce yapılırsa noktürnal hipoglisemiye neden olmadan gün boyu bazal insülin düzeyi sağlanabilir (20).

### **İnsülin Rejimleri**

Tip 1 DM un tedavisinde, DKA dışında günlük toplam insülin dozu 0,5–1 Ü/kg olmalıdır. İyi bir glukoz regülasyonu sağlamak için günde en az 2 doz verilir. Toplam dozun 2/3 ü sabah kahvaltı öncesi ve 1/3 ü akşam yemeği öncesi ve her uygulamada karışımın 1/3 ü kristalize, 2/3 ü ise NPH olacak şekilde verilir. Bu insülin rejimi, “geleneksel tedavi” olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda popüler olan özellikle DCCT ın adlandırdığı, 3 veya daha fazla

insülin enjeksiyonu uygulanması veya pompa yolu ile devamlı subkutan insülin infüzyonu olan “yoğun tedavi ” gündemdedir (5). Bu uygulamanın değişik alternatifleri olmakla birlikte en çok kullanılan modeller sabah kristalize ve NPH insülin karışımı, akşam kristalize insülin ve yatmadan önce NPH şeklinde 3 doz veya sabah, öğle, akşam kristalize insülin (ufak dozlarda NPH insülin sabah veya öğlene eklenebilir), yatmadan önce NPH insülin şeklinde 4 doz uygulamadır. Diğer alternatifler sabah, öğle, akşam öğünlerinde hızlı etkili insülin analogları (her öğünde veya sabah ya da öğlen ufak dozlarda NPH ile birlikte) ve yatmadan önce NPH verilmesi veya yine 3 öğünde hızlı etkili analog ile akşam verilen uzun etkili analog (insülin glarjin) şeklinde olabilir (1,5,17, ).

Yoğun insülin tedavisinin bir diğer uygulama şekli insülin pompalarıdır. İnsülin pompaları ile 24 saat boyunca bazal insülin dozu sağlanır ve öğünlerde bolus insülin verilebilir. Çoğunlukla doz insülin tedavisiyle karşılaştırıldığında pompa tedavisiyle daha esnek bir yaşam sağlandığı, HbA1c düzeylerinin düştüğü ve hipoglisemi sıklığında azalma olduğu bildirilmektedir (21). İmplant edilen insülin pompaları, nazal insülinler, oral ve inhale insülinler çeşitli klinik çalışmalarda kullanılan diğer alternatif insülin tedavileridir (22).

Yeni tanı konmuş diyabetli çocukların birçoğunda başlangıçtan kısa bir süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. Çocuk diyabetinin balayı dönemi olarak adlandırılan bu dönem insülin salgılanmasında kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzelmesidir. Vakaların %65 inde bu kısmi iyileşme (parsiyel remisyon) çok belirgin olur ve insülin gereksinimi 0,5 Ü/kg/gün altına iner (1,2,8,). Yapılan çalışmalar yoğun insülin tedavisinin balayı süresini uzattığını, mikrovasküler komplikasyonların başlamasını geciktirdiğini veya ilerlemesini önlediğini göstermiştir. DCCT grubunun 1993 Las Vegas toplantısında yoğun insülin tedavisiyle komplikasyonların azaldığını ve HbA1c düzeyinin düştüğünü göstermesi, insülin tedavisinin önemini bir kez daha göstermiştir (5).

### **b) Beslenme**

Her bir çocuğun diyeti, çocuğun yaşına uygun olarak hazırlanmalı ve aldığı kaloriye uygun insülin tedavisi verilmelidir. Yaşına, boyuna ve ihtiyacına göre verilen kalori, hastanın takiplerindeki büyüme ve gelişme ihtiyacına göre tekrar gözden geçirilmeli ve düzenlenmelidir (1,2,8,17). Genel olarak alınan toplam enerjinin %60-70 inin karbonhidratlardan ve doymamış yağlardan alınması önerilmektedir. Alınan kaloringin %50-60 ını karbonhidratlar, %30 unu yağlar, %15-20 sini proteinler oluşturmalıdır. Alınan karbonhidratların da %70 inin kompleks karbonhidratlar olması ve mümkün olduğunca basit karbonhidratlardan uzak durulması önerilmektedir (17).

### **c) Egzersiz**

Egzersiz ile kan glukoz kullanımı artar, metabolik kontrol düzelir ve hasta kendisini daha iyi hisseder. Diğer yandan kötü metabolik kontrollü (kan glukozu >300mg/dl) hastalarda egzersiz insülin karşıtı hormonları uyarır ve metabolik tabloyu daha da bozarak ketoasidoza yol açabilir Egzersizle insülinin enjeksiyon yerinden emiliminin artması dikkat edilmesi gereken bir sorundur. Bu nedenle egzersiz yapacak olan ekstremiteye enjeksiyon yapılmaması önerilmektedir (1,8).

### **d) Eğitim**

Yeni tanılı tip 1 DM li olguların eğitimi karmaşık ve zaman alıcıdır. Diyabet tedavisinde gün içindeki aktivitelerin, günlük yaşama uyarlanması gereklidir. Bu nedenle eğitim sadece bilgi ve beceri kazanmak için değil, aynı zamanda yaşam düzenine uyum için yeni alışkanlıklar kazandırmaktır. Diyabet ekibi tarafından, çocuğun yaşı uygun ise çocuk da dahil olmak üzere aileye diyabet eğitimi verilmelidir (1,8,17).

### **Komplikasyonlar**

DM da çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların büyük bir bölümü iyi bir izlem ile önlenabilen metabolik bozukluklardır. Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikasyonlardır. Mikro ve makrovasküler komplikasyonlar genellikle diyabetin başlangıcından 10-20 yıl sonra ortaya çıkar (1,8,9).

## **a) Akut Komplikasyonlar**

### **1) Hipoglisemi**

Diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Saatler içinde gelişen diyabetik ketoasidoza karşılık dakikalar içinde hipoglisemi ortaya çıkabilir. Hipogliseminin başlıca semptom ve bulguları, nöroglikopenik (halsizlik, baş ağrısı, davranış değişikliği, uyuklama, konsantrasyon güçlüğü, konvulziyon ve koma) ve otonom aktivasyon (açlık, solukluk, terleme, tremor, görme bulanıklığı, çarpıntı gibi) sonucu ortaya çıkar. Diyabetli kişilerde kan glukozunda ani düşmeler çoğu kez sağlıklı kişiler için hipoglisemi sınırları olarak belirtilen değerlere inmeden (<60 mg/dl) belirti verebilir (23). Diğer yandan iyi metabolik kontrollü hastalarda beyin glukoz alımında kompensatuar artış sonucu, stres hormonları yanıtının azalması belirtisiz hipoglisemilere yol açabilir. Bu çocuklarda özellikle gece asemptomatik hipoglisemiler açısından dikkatli olunmalıdır. Zira tekrarlayan hipoglisemi ataklarının hastalarda algılama işlevinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Özellikle sabah açlık kan glukozunun düşük olduğu durumlarda (sıklıkla <80 mg/dl) nokturnal hipoglisemi düşünülmeli ve gece yatmadan önce kan glukozu ölçülmelidir. Akşam alınan orta etkili insülinin gece yatmadan önce verilmesi ve gece ara öğününe (çiğ mısır nişastası da eklenebilir) dikkat edilmesi nokturnal hipoglisemi riskini azaltacaktır (8). Bazı çalışmalar glikolize hemoglobin düzeyi ile hipoglisemi riski arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (24,25,26). Buna karşın yoğun tedavinin yüksek hipoglisemi riski ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar olmasından dolayı (5) bazı çalışmalar devamlı subkutan glukoz ölçümünün asemptomatik nokturnal hipogliseminin saptanmasına yardımcı olabileceği konusunda hemfikirdir (27). Hipoglisemi diyabetin en korkulan komplikasyonu olduğu için çoğu çalışmalar hipoglisemi riskini en aza indiren tedavi protokollerini araştırmaya yönelik olmaktadır (5-27). Altı yaşın altında tip 1 DM olan çocuklarda NPH ve insülin glarjin karşılaştırıldığında glarjin tedavisinden sonra gece ağır hipoglisemilerde anlamlı şekilde azalma olduğu gösterilmiştir (20).



## 2) Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

DKA yeni tanı tip 1 DM un % 30 unda görülmektedir. Bu oran 4 yaş altı çocuklarda daha fazla görülmektedir (28). ABD de DKA mortalitesi %1–3 arasında gösterilmiştir (29). DKA, küçük çocuklarda daha şiddetli seyreder (1,8,30).

### b) Kronik Komplikasyonları

Çocuklarda Tip1 DM un uzun dönem komplikasyonları, insülin tedavisiyle yaşam süresinin artışına paralel olarak görülmeye başlamıştır. Bu komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler sistemi ilgilendirir. Mikrovasküler komplikasyonlar, retinopati, nefropati ve nöropati klasik triadını meydana getirir. Mikrovasküler sistemdeki değişiklikler daha çok nefropati ve retinopatiden sorumludur. Ancak nöropati patogenezi mikrovasküler hastalıktan ziyade, sorbitol ve myoinisitol metabolizmasındaki bozuklukla ilişkilidir. Makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklar olup daha çok lipid metabolizması ve pıhtılaşma mekanizmasındaki bozukluk sonucunda meydana gelmektedir. DCCT, diyabetik hastalarda, mikrovasküler komplikasyonların (retinopati, nefropati, nöropati) gelişme ve ilerleme riskinin doğrudan glisemik kontrol derecesi ile ilgili olduğunu göstermiş ve bu çalışmalarda, glisemik kontrolün takibinde HbA1c kullanılmıştır (5).

**Retinopati;** Tip1 DM de en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur ve vakaların hemen hemen %9 unda gelişir. Görülme sıklığı yaş ve diyabetin süresi ile artmaktadır (1,8,9). Diyabetik retinopatiye karşı en etkin tedavi yöntemi glisemik kontrolün iyi yapılmasıdır (1,9,31).

**Nöropati;** Tip 1 DM lu çocuk ve adolesanlarda periferik ve otonom nöropatinin klinik bulguları nadiren görülür. Hiperglisemi ve buna bağlı oluşan metabolik değişikliklerin sinir sisteminin çeşitli kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozukluğu, nöropatinin oluşumundaki temel mekanizmadır (32). Yapılan çalışmalarda klinik nöropati prevalansı hastanın yaşı ve diyabetin süresi ile ilgili bulunmuştur (32). Primer tedavi kan şekerinin kontrol altında tutulmasıdır. Yapılan çalışmalarda kötü metabolik kontrole sahip hastalarda tüm diyabet komplikasyonlarının geliştiği gösterilmiştir. Kan şekeri

kontrolünün iyi sağlanması ile klinik nöropati %60 oranında azalmaktadır (32,33).

**Nefropati;** Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Puberte öncesi tanı alan hastalarda nefropatinin daha uzun sürede geliştiği gösterilmiştir. Puberte öncesi tanı alanlarda ortalama 14 yılda son dönem böbrek yetmezliği ortaya çıkarken, 12-20 yaş arasında tanı alanlarda bu süre ortalama 8 yıla inmektedir (34). Nefropati ile diyabet süresi, HbA1c, dislipidemi, kan basıncı ve erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (35).

İdrarla günlük albumin atılımının 20-200 mkg/dk olması mikroalbuminüri olarak adlandırılır. Renal fonksiyonlarda bozulmanın bir belirtisidir ve hipertansiyonla birlikte olması kötü prognozu gösterir (36). İdrarla albumin atılımının >200 mkg/dk olması makroalbuminüri olarak adlandırılır. Mikroalbuminürisi olanların %9 unda bir yıl içinde makroalbuminüri gelişmekte ve makroalbuminürisi olanlar ise son dönem böbrek hastalıkları açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Beş yıldan daha kısa süreli diyabet hastalığı olanlarda mikroalbuminüri nadir görüldüğü için en az beş yıl diyabet hastalığı olanlarda albuminüri taraması ve glomerüler filtrasyon tayini yapılması ve her yıl tekrarı önerilir. Kan şekeri regüle olmayan diyabetiklerde ve hipertansiyonu olanlarda daha sık aralarla tarama yapılmalıdır (36).

### **Büyüme ve Gelişme Sorunları**

İnsülinin keşfiyle hastaların yaşam sürelerinde artış olması nedeniyle birçok araştırmacı tarafından diyabetli çocuklarda büyüme ile ilgili sorunlar bildirilmiştir. Ancak orta ve uzun etkili insülinlerin tedaviye girmesiyle Mauriac sendromu gibi ağır büyüme geriliği, hepatomegali, pubertede gecikmeyle seyreden vakalar artık gelişmiş ülkelerde nadiren görülmektedir. Buna rağmen iyi metabolik kontrollü çocuklarda bile pubertede gecikme ve büyüme geriliği bildirilmektedir (37-38). Diyabetli çocuklarda büyüme geriliğinin sebebi olarak beslenme, psikolojik ve genetik faktörler üzerinde durulmakla birlikte, birçok araştırmacı büyümenin metabolik kontrolün derecesiyle de ilişkili olduğuna değinmektedirler (37). Diğer yandan bir kısım araştırmacılar

büyüme geriliğinin diyabet kontrolünden çok hastalığın süresiyle ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Diyabetik çocuklarda büyüme geriliğinin özellikle puberteden önce hastalığın süresiyle ilgili olduğu ve pubertedeki zirve büyüme hızlanmasında gecikme ve azalmaya bağlı olduğu bildirilmektedir (38). Diyabetik çocuklarda büyüme geriliğinin patogenezi ile ilgili olarak çöliak hastalığı (15) ve hipotiroidi (39) üzerinde durulmuştur. Günümüzde iyi metabolik kontrol ile birçok diyabetli çocuk hedef boylarına uygun bir büyüme göstermektedirler, ayrıca pubertede gecikmeye az oranda rastlanmaktadır.

### **Diyabetli Hastanın İzlenmesi**

Yeni tanı almış Tip 1 diyabet hastası taburcu edildikten sonra ilk ay haftada bir, sonraki üç ayda ayda bir, daha sonra ise 3-6 ayda bir çağrılmalıdır. Diyabetli çocuğun uzun süreli klinik izleminde 3 aylık aralıklarla büyüme ve gelişme, beslenme, spor aktivitelerine katılımı ve psikolojik durumu değerlendirilir (8).

#### **1) Fizik Muayene**

Hastanın tartı, boy ölçümü ve puberte değerlendirmesi 3-6 ay arayla yapılır. İyi bir metabolik kontrol sağlanan çocuk, normal bir büyüme ve normal bir puberte gelişimi gösterir. Her fizik muayenede kan basıncı ölçülmelidir. Tiroid bezi guatr açısından kontrol edilmelidir (8).

#### **2) Kan Şekeri**

Günümüzde iyi bir metabolik kontrolün sağlanması için hastanın evde kan şekerini izlemesi gerektiği tartışmasız kabul edilen bir gerçektir. Genelde açlık kan şekerinin 80- 120 mg/dl arası, postprandiyal kan şekerinin ise 150-180 mg/dl arasında tutulması istenir. Ancak 6 yaş altı çocuklarda hipoglisemiden kaçınmak için açlık kan şekerinin 100-140 mg/dl gibi daha yüksek sınırlarda tutulması önerilir (1,8,9).

#### **3) Glukozillenmiş Hemogloblin (HbA1c)**

Diabetes Mellitusun glisemik kontrolün takibinde kullanılan testler, idrar glukoz, ketonlar, kan glukoz ve glikozile proteinlerden (hemogloblin ve serum proteinleri) oluşur. 1975 ten önce rutin hasta takibi evde yapılan idrar glukoz ve keton analizi ve arada bir laboratuvarda yapılan kan glukoz analizleri ile yapılıyordu (40). 1975 ten sonra diyabetin kronik

komplasyonlarının kronik hiperglisemiye bağlı olduğunun anlaşılması ile 1990 larda günlük takipte idrar glukoz testi yerini kapiller kan glukoz ölümüne bırakmıştır (41). Aynı sıralarda glikozile proteinlerin geçmiş aylardaki ortalama gliseminin klinik olarak faydalı bir göstergesi olduğunun saptanması ile bunlar diyabetin uzun dönemdeki glisemik kontrolünün rutin takibinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde diyabetik hastaların glisemik kontrollerinin takibinde en yaygın kullanılan iki test, kan glukoz ve HbA1c lmleridir. Günlük glisemik kontrolün takibinde, sıklıkla kan glukoz ölümü kullanılırken, uzun dönem glisemik kontrolün takibinde HbA1c ölümü kullanılmaktadır (40,41).

HbA1c retrospektif olarak plazmadaki total glukoz değeri hakkında bilgi verir. Glikolize hemoglobin konsantrasyonu glisemi kontrolü için gereklidir ve bu nedenle yaygın kullanımı vardır. Fakat HbA1c diyabet tanısı koymak için yeterli değildir (40). Glikozilasyon şeker kalıntılarının enzimatik olmayan bir biçimde proteinlerin amino gruplarına eklenmesidir. Normal erişkin hemoglobini % 97 Hb A0, %2.5 HbA2 ve %0.5 HbF den oluşmaktadır. HbA0, 2 alfa 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşmaktadır. HbA1 erişkin eritrositindeki başlıca Hb olan HbA dan (HbA0) enzimatik olmayan glikolizlenme ile oluşur. HbA1 diğer şekerlerin ve bilinmeyen karbonhidratların HbA0 a bağlanması ile oluşur. HbA1 in kromatografik analizi HbA nın çeşitli minör hemoglobinlerden oluştuğunu göstermektedir. Bunlar HbA1a, HbA1b, HbA1c dir (40). HbA1 in  $\beta$ -zincirinin N-terminal (valin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [-(1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA1c olarak tanımlanmıştır (42). HbA1c normal insan eritrositlerinde en bol bulunan kk Hb dir. HbA1c kandaki ana glikolize Hb dir (GHb) ve HbA1 in ortalama %80 ini oluşturur. HbA1c total Hb nin %3-7 sini oluşturur. 1968 lere gelindiğinde bu kk bileşenin diyabetli hastalarda 2-3 kat arttığı tespit edilmiştir (40).

HbA1c düzeyini belirleyen değişkenler; 2-3 ay önceki ortalama serum glikoz düzeyi, eritrosit ömrü, eritrosit plazma membranının glikoza geçirgenliği, doku oksijen konsantrasyonu ve 2-3 difosfolisericidin hücre içi

konsantrasyonuna bağlıdır. HbA1c nin oluşumu irreversibildir ve kan düzeyi eritrositlerin ömrüne (ortalama 120 gün) ve kan glikoz düzeyine bağlıdır. Çünkü glikolize hemoglobinin oluşum hızı direkt olarak kan glikoz düzeyi ile orantılıdır. Glikolize hemoglobin düzeyi önceki 6-8 haftalık kan glukoz düzeyini temsil eder. Bu durum glukoz kontrolünü sağlamak için ek bir avantaj sağlar, çünkü glikolize hemoglobin değeri günden güne kan glukoz değişimlerinden, egzersizden ve son dönemde alınan gıdalardan etkilenmez.

Her ne kadar HbA1c, 120 günlük eritrosit yaşamı süresince oluşursa da, 120 gün içinde son zamanlardaki gliseminin daha fazla etkisi vardır. Gerçekten de teorik modeller ve klinik çalışmalar, glisemisi iyi kontrol edilebilen hastaların HbA1c değerlerinin %50 sinin örnek alınmasından önceki ay içinde, %25 nin ondan önceki ay, kalan %25 nin ise, önceki 2-4 ay içinde oluştuğunu göstermiştir. Bu değişim, vücudun eritrositleri devamlı yıkarak yerine yenilerini yapmasından kaynaklanmaktadır (43). HbA1c nin yarılanma düzeyi 35 gündür. HbA1c nin yorumu normal yaşama süresine sahip eritrositlere bağlıdır. Hemolitik hastalığı ya da eritrosit ömrünü kısaltan herhangi bir hastalığı olan bireylerde HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüşler gözlenir. Benzer şekilde son dönemlerde anlamlı kan kaybı olan bireylerde de HbA1c düzeylerinde yanlış düşük değerler saptanmıştır. Bunun nedeni dolaşımdaki genç eritrositlerin oranının yüksek olmasıdır. Demir eksikliği anemisinde de HbA1c oranı yüksek bulunmuştur (44). Bunun muhtemel nedeninin de dolaşımdaki yaşlı eritrosit oranının artması olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HbF, HbS ve HbC de HbA1c tayininde kullanılan spesifik yöntemlere göre sonuçlar etkilenebilir. Seçilen yöntemle göre HbA1c düzeyinin yanlış saptanmasının kaynağı da karboksi hemoglobin düzeyidir. Bu durum özellikle diyabetik hastalardaki renal yetmezliğe bağlı üre yükselmesi ile oluşmaktadır. Yük farklılığı metoduyla HbA1c düzeyinin saptanmasında labil faktör olan pre-HbA1c (şiff baz) artefakt oluşturmaktadır. Labil faktör kan glukoz miktarının değişimiyle birlikte hızlı bir şekilde değişir. Bu da HbA1c düzeyini önemli oranda değiştirir. Pre HbA1c sağlıklı insanlarda HbA1c in %5 ile %8 i arasında bulunmasına karşın, diyabetik hastalarda bu oran %8 ile %30 arasında bulunmaktadır. Eğer ortamda aşırı glukoz yoksa pre-HbA1c glikoza

ve HbA ya geri dönüşür. Bu nedenle pre-HbA1c yi elimine etmek için yıkanmış eritrositleri tuzda enkübe etmek gereklidir. İnsülinle tedavi edilenlerde HbA1c en azından 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Diyabetik gebeler ve tedavide çok önemli değişikliklerin olduğu hastalarda daha sık (4 hafta aralıkla) HbA1c kontrolü yapılmalıdır. Aslında HbA1c nin kontrolü tanı testi olarak önerilmesine karşın, bu çocuklarda ve hamile olmayan yetişkinlerde geçerli değildir (1,8,40).

### **HbA1c' nin Klinik Kullanımı ve HbA1c'i Etkileyen Faktörler**

Uzun yıllardır iyi glukoz kontrolünün diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını azaltacağı teorik olarak bilinmesine karşın 1993 yılında yapılan DCCT çalışmasına kadar bu teori doğrulanamadı. Tip 1 diyabetteki en önemli tedavi başarısı, minimal hipoglisemi riskiyle, pankreastaki fizyolojik insülin sekresyonuna benzer insülin düzeyleri oluşturarak normal glisemik kontrolün sağlanabilmesidir (1,8,10). Tedavi başarısı ve glisemik kontrolü sağlayabilmek için HbA1c değerlerini düşürmek amacıyla birçok çalışmalar yapılmaktadır. Öncelikle HbA1c yi etkileyen faktörler bulunmaya çalışılmıştır. HbA1c ile yaş, cinsiyet, diyabet süresi, tedavi rejimi, insülin dozu, çevresel etmenler, süt çocukluk dönemi beslenmesi, ailesel faktörler ve daha birçok faktörler arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Bunun en çarpıcı örneği DCCT çalışmasıdır. DCCT çalışması komplikasyon gelişmesi bakımından yoğun ve konvansiyonel tedavinin farklarını göstermek için tip 1 diyabetli 1441 hasta üzerinde yapılmış çok merkezli ve randomize bir çalışma idi. Yedi yıl süren bu çalışmada yoğun tedavide düşük ortalama glukoz düzeyi sağlandı. Geleneksel tedavi ile kıyaslandığında yoğun tedavinin retinopati, nefropati ve nöropati riskini % 40 ile %75 oranında azalttığı gözlenmiştir. HbA1c bu çalışmanın köşe taşı olmuştur. Örneğin retinopati riskinin artışı HbA1c düzeyinin artışı ile birlikte olmuştur ve sadece HbA1c düzeyinin ölçümü ile 4 yıl sonra retinopatinin gelişeceği tahmin edilmiştir. Sonraki analizler göstermiştir ki ortalama HbA1c düzeyi retinopati progresyonu konusunda ana parametredir. HbA1c düzeyinin %10 azalması retinopati riskini %45 azaltmıştır. Sonuç olarak diyabetik hastalarda uzun vadeli glukoz düzeyinin gösterilmesinde temel indeks HbA1c düzeyidir. Bu

çalışmada diyabet hastalarında HbA1c nin yaklaşık %7,2 civarında tutulması önerilmiştir (1,5,40,). DCCT nin bu çalışmasından sonra yapılan birçok araştırmalar ile HbA1c düzeyini %8 in altına düşürmek amacıyla tedavinin yoğunlaştırılması kanaatine varılmıştır (26). Buna benzer başka çalışmalarda, yoğun tedavi açısından insülin pompa kullanımının, her yaş grubunda HbA1c yi anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (45). Bazı çalışmalarda 6 yaş altındaki çocuklarda NPH ile insülin glarjin tedavisinin HbA1c üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir (20). Metabolik kontrol ile ilişkili birçok faktör bulunmasına rağmen bunların her biri tek başına etken olmamaktadır. Fakat birçok çalışmada yoğun tedavinin katkısı daha fazladır (5).

Yapılan çalışmalar, yaş, cinsiyet, etnik köken ve mevsimin HbA1c üzerine klinik olarak önemli bir etkisi olmadığını göstermişlerdir (46-47). Ancak yaşın etkisi konusunda fikir birliği yoktur (48). Adölesanlarda yüksek yaşam kalitesi, psikolojik durum, diyabet tedavi rejimi ile metabolik kontrol arasındaki ilişki tartışmalıdır. Tip 1 DM olan adölesanlarda uzun dönem komplikasyonlar daha fazla görülmektedir. DCCT yoğun tedavi ile HbA1c yi düşürerek uzun dönem komplikasyonları azaltmayı başarmıştır. Bu çalışmada adölesanlarda yoğun tedavi ile hipoglisemi sıklığının arttığı gösterilmiştir, ancak HbA1c ile hipoglisemi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (5). Yoğun tedavide hipoglisemi sıklığını azaltmak için uzun etkili insülin analogu olan insülin glarjin kullanımı önerilmektedir (20).

Çoğu ülkelerde, sosyoekonomik düzey, diyabet süresi, DKA atağı, düzenli kontrol, psikolojik durum, VKİ ile HbA1c arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildiğinden, metabolik kontrolün iyi olmasını sağlamak amacı ile her hastaya medikal tedavi ile beraber eğitim, bilinçlendirme ve motivasyon üzerine yoğunlaşmaya gidilmektedir (46,48).

### **HbA1c yi Ölçme Metotları**

HbA1c yi tespit etme yöntemleri; yük farklılığına göre ayırıştırma (ion-exchange chromatography, elektroforez ve izo elektrik odaklanma), yapısal farklılıklara göre (affinity chromatography ve immunoassay ) ve kimyasal analiz (colorimetry ve spectrometry)' dir. Metotların hepsinde sonuç olarak

HbA1c total hemoglobinin yüzdesi olarak ifade edilir. Eğer kuralına uygun yapılırsa bu metotların hepsi ile yapılan ölçümler doğru kabul edilirler. Dünyada, bu tekniklerden en yaygın kullanılanı afinite kromatografi yöntemidir (40).

### **HbA1c nin Referans Aralığı**

HbA1c total kan hemoglobininin yüzdesi olarak ifade edilir. HbA1c, HbA1 ve total glikolize hemoglobin genellikle ölçülebiliyorlar. Referans aralığı ölçüm yapılan metoda, glikolize hemoglobin metoduna ve labil faktörün bulunup bulunmamasına bağlıdır. Sağlıklı bireylerdeki genel kabul görmüş ortalama referans aralığı aşağıdaki gibidir.

Hemoglobin örneği	Ortalama ( %)	Aralık
HbA1(A1a+b+c)	6,5	5.0–8.0
HbA1c	4,5	3.0–6.0
Total glikolizeHb (A1+Ao)	4,5	4.5–7.0

Referans aralığının yaşla birlikte arttığını gösteren çalışmaların olmasının yanında açlık kan şekeri düzeyi ile de ilgili olduğu gösterilmiştir. İyi izlenmeyen diyabet hastalarında HbA1c değerleri normal değerlerin üst sınırının iki katına ulaşmasına karşın %20 nin üstüne çıktığı seyrek görülmüştür. HbA1c düzeyi %20 nin üstünde saptandığı durumlarda HbF nin varlığını araştırmak için derhal bir değerlendirme yapılmalıdır. Diyabetin komplikasyonlarını elimine edecek bir HbA1c düzeyi belirlenememiştir. Amaç HbA1c düzeyini diyabetik olmayan insanlardaki düzey olan %6,0 ın altında tutmak olmalıdır. Yapılan çalışmalarda HbA1c nin yaklaşık %7,2 civarında tutulması önerilmektedir (1,5,40,). HbA1c nin ölçümündeki hassasiyet çok önemlidir; çünkü HbA1c deki %1 lik yükselme ortalama kan şekeri düzeyinde %25-35 mg/dl ye karşılık gelir (40).

Biz bu çalışmada Tip 1 DM olan çocuklarda metabolik kontrolü etkileyen faktörleri araştırmayı ve kötü metabolik kontrolü oluşturan risk faktörlerini saptayarak hastalarımızın tedavisi ve izlemini tekrar gözden geçirmeyi amaçladık.



## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrin Polikliniği'nde tip 1 DM tanısı ile takip edilen gönüllü 200 olgu incelenerek yapılmıştır. Hastalar 1994–2008 yılları arasında tip 1 DM tanısı almışlardır.

Bizim kliniğimizde uygulanan teröpatik rejim aşağıdaki şekilde özetlenebilir: Tanı anında çocukların hepsi metabolik kontrolün belirlendiği ve diyabet eğitiminin başlatıldığı yaklaşık 7 günlük dönemde hastaneye yatırılırlar. Hastaneden taburcu edildikten sonra çocuklar her 3 ayda bir rutin klinik kontrollerinde görülürler. Polikliniğimizde uzman hekim, diyabet hemşiresi ve diyetisyen görev almaktadır. Kontrolde, her hastanın metabolik kontrolü klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilir ve problemler belirlenir. Diyet, egzersiz, insülin uygulaması, doz ayarlaması ile diyabete psikososyal uyum anlamında problemler belirlendiğinde, ek eğitim verilir.

Çalışmadan önce Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi onayı alındı ve olguların ailelerinden bilgilendirilmiş yazılı onay alındıktan sonra çalışmaya alındı. Çalışma, birebir anket ve retrospektif olarak dosya incelenmesi ile yapıldı. Olguların 3 aylık aralıklarla bakılan son üç HbA1c değerlerinin ortalaması alındı. Hastaların HbA1c değerleri ISPAD a göre: <%7,5, %7,5-9, >%9 olarak 3 gruba ayrıldı (3).

Anket; sosyodemografik veriler (yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, anne ve babanın mesleği, ailenin aylık geliri, anne ve babanın eğitim düzeyi, yaşadığı yer vb.), hastalıkla ilgili bilgileri (hastalığın tanısı, uygulanan tedavi, diyabet süresi, poliklinik kontrolü, semptomatik ve ağır hipoglisemi, DKA vb), hastanın özgeçmiş ve soygeçmiş gibi sorulardan oluştu. Dosyalarından ise, HbA1c, tiroid fonksiyon testleri, tedavi rejimi, otoantikörler, mikroalbüminüri değerlerine bakıldı.

Eğitim ve sosyoekonomik düzey ile HbA1c arasında ilişkiyi değerlendirmek için; düşük eğitim düzeyi: okuma yazma yok, ilkokul-ortaokul, orta eğitim düzeyi: lise, Yüksek eğitim düzeyi: üniversite olarak 3

grupta incelendi. Aile geliri <500 TL, 500–1500 TL, >1500 TL olarak 3 gruba ayrıldı. Olguların yaşadığı yer, evde birey sayısı, yine HbA1c ile kıyaslandı.

Olguların yaş ve cinsiyetleri ile HbA1c arasında kıyaslama yapıldı. Olguların yaş grupları ADA a göre: <6 yaş, 6-12 yaş, >12 yaş olarak ayrıldı (18). Tüm olguların cinsiyeti ve yaşı ile son üç HbA1c değerleri arasında kıyaslama yapıldı. Tanı sırasında ilk VKİ ile son muayenedeki VKİ kaydedildi. VKİ aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{VKİ} = \text{Ağırlık (kg)} / (\text{boy =m}) \text{ karesi}$$

VKİ'leri, yaş, cinsiyet, ağırlık ve boya göre VKİ z skoru kaydedildi ve HbA1c ile karşılaştırıldı.

DM süresi, ilk tanı konulduğu tarihten, son muayene tarihine kadar geçen süre aralığı hesaplanarak kaydedildi. Tüm olguların DM süresinin ortalaması bulunarak son üç HbA1c değerleri ile kıyaslandı.

Tüm olguların kullandığı insülin rejimleri, insülin tipleri ile HbA1c değerleri karşılaştırıldı. İnsülin rejimleri günde insülin doz sayısına göre iki gruba ayrıldı. Günde iki doz insülin kullanımı, geleneksel tedavi, günde dört doz insülin kullanımı ise yoğun tedavi olarak tanımlandı (5).

Geleneksel tedaviden yoğun tedaviye geçen hasta grupları ayrıldı. Bu hasta grupları yoğun tedaviye geçmeden önce (geleneksel tedavi kullanırken) ölçülen son 3 HbA1c değerleri ile geçtikten sonra ölçülen ilk 3 HbA1c değerleri arasında karşılaştırıldı. Ayrıca yoğun tedaviye geçerken ölçülen HbA1c değerleri kaydedildi.

Hastaların son 6 ay içerisinde semptomatik hipoglisemi sıklığı, son 1 yıl içerisinde ağır hipoglisemi sıklığı, glukagon kullanımı öğrenildi. Hipoglisemi ile şu an kullandığı insülin rejimi ve HbA1c arasında kıyaslama yapıldı.

Semptomatik hipoglisemi; Açlık, baş dönmesi, solukluk, görme bulanıklığı, terleme ve kan şekeri düşüklüğü olarak tanımlandı.

Ağır hipoglisemi; Nörolojik bozukluk; başağrısı, davranış değişikliği, bilinç kaybı, oryantasyon bozukluğu, uykuya eğilim, konvulziyon, koma ve kan şekeri düşüklüğu olarak tanımlandı.

Hastaların en son bakılan 24 saatlik mikroalbuminüri kaydedildi. İdrarla günlük albumin atışının 20-200 mkg/dk olması mikroalbuminüri olarak adlandırıldı. İdrarla albumin atılımı > 200 mkg/dk olması makroalbuminüri olarak adlandırıldı (36). Olguların Tip 1 DM un dışında ek kronik hastalık varlığı ve insülin dışında kronik ilaç alımı sorgulandı. Tüm olguların, günde ölçülen glukoz sayısı, polikliniğe gelme sıklığı öğrenilerek HbA1c ile kıyaslama yapıldı. Diyet ve egzersize uyup uymadığı hem kendilerinden hem de dosyalarından bakılarak kaydedildi.

Olguların özgeçmişi ve soy geçmişi ile HbA1c arasındaki ilişki değerlendirildi. Anamnez ve dosya bilgilerine göre; olguların doğum kilosu, yalnız anne sütü alma süresi, mama alma süresi, ilk bir yıl içerisinde inek sütü alımı, D vitamini alma süresi, alerji olup olmadığı, psikiyatri desteği, doğumda anne yaşı, anne-baba akrabalığı, ailede diyabet varlığı öğrenilerek kaydedildi ve bu bilgiler HbA1c ile karşılaştırıldı. Doğum ağırlığı 2500 gr altında olanlar düşük doğum ağırlığı, 4000 gr üstünde olanlar yüksek doğum ağırlığı olarak tanımlandı.

Hastaların tanı özellikleri ayrı olarak değerlendirildi. Tanı sırasında yaş, boy, ağırlık, tanı mevsimi değerlendirilerek, tanıdaki HbA1c ile karşılaştırıldı. Olguların tanı esnasında diyabetik ketoasidozda olup olmadıkları incelendi. Tüm olgularda ketoasidozda olduklarının saptanabilmesi için kapiller bakılan kan gazı değerlerinde pH <7,35 ve HCO<sub>3</sub> <15meq/L olması şartı arandı. Ayrıca hastaların varsa DKA atak sayısı kaydedildi. Hastaların tanı sırasında bakılan otoantikörler kaydedildi.

### **İstatistik**

Çalışmanın istatistiksel analizleri "SPSS 16.0 for Windows" istatistiksel analiz paket programında yapıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (n, %); sürekli değer alan değerken verileri ise ortalama ± standart sapma (ort. ± SS) olarak sunuldu. Kategorik değerken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare testi ile araştırıldı. Sürekli değerkenler için iki grup arasındaki dağılım student's t testi,

normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırmasında ise Wilcoxon testi ve bağımlı örneklem t testi kullanıldı. İki den fazla grupların karşılaştırmasında ise tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları Pearson ve Spearman'ın korelasyon analizi ile elde edildi. VKİ z skoru ve HbA1c için regresyon lineer analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi,  $\alpha = 0.05$  ( $p < 0.05$ ) alındı.

## BULGULAR

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrin Polikliniği'nde takip edilen gönüllü 0 -18 yaş arası 200 tip 1 DM tanılı hastayı kapsamaktadır.

### Hastalarımızın genel özellikleri:

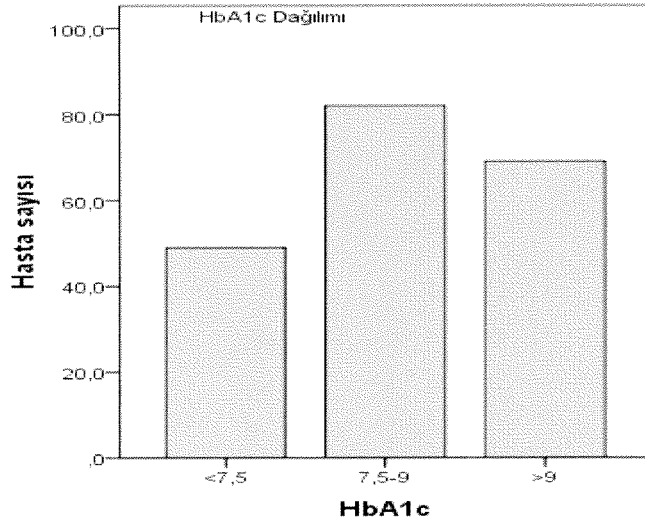
Olguların 104 ü (%52) kız, 96 sı (%48) erkekti (Tablo-2). Hastaların ortalama yaşı  $11,77 \pm 4,26$  idi. Erkeklerin yaş ortalaması  $11,23 \pm 4,41$  yıl, kızların yaş ortalaması ise  $12,27 \pm 4,07$  yıl olarak bulundu (p: 0,08).

**Tablo-2:** Olguların cinsiyet ve Yaş Dağılımı.

Cinsiyet	N (%)	Yaş(yıl) Ortalama± SS
Kız	104 (52)	$12,27 \pm 4,07$
Erkek	96 (48)	$11,23 \pm 4,41$

N: Olgu sayısı                      SD: Standart Sapma

Tüm hastaların ortalama HbA1c değeri  $8,80 \pm 1,76$  (6-15 ) olarak bulundu. Hastaların HbA1c değerleri ISPAD a göre gruplandırıldı (3). HbA1c ortalaması  $<7,5$  olan 49(%24,5) hasta ,  $7,5-9$  olan 82(%41) hasta,  $>9$  olan 69(% 34,5) hasta mevcuttu (p:0,01) (Şekil-1). Diyabet süresi ortalama,  $3,82 \pm 3,01$  yıl (0,6- 14 yıl), kızlarda,  $4,06 \pm 3,13$ , erkeklerde  $3,57 \pm 2,88$  olarak bulundu. Olguların %11 i 2 doz insülin rejimi, %89 u, 4 doz insülin rejimi kullanmaktaydılar. VKİ z skoru tüm hastalarda ortalama  $-0,06$  olarak bulundu. İnsülin dozu ortalama  $0,88 \pm 0,53$  olarak saptandı. Yaş, diyabet süresi, insülin rejimi, VKİ, insülin dozu ve HbA1c ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu (Tablo-3).



**Şekil-1:** Olguların ortalama HbA1c değerine göre dağılımı ( $p<0,01$ ).

**Tablo-3:** Hastaların demografik özellikleri.

	<i>Kız</i>	<i>Erkek</i>	<i>Toplam</i>	<i>p</i>
<b>N (%)</b>	104 (%52)	96 (%48)	200(%100)	0,09
<b>Yaş (yıl) (Ort±SS)</b>	12,27±4,07	11,23±4,41	11,77±4,26	0,08
<b>Diabet süresi (yıl) (Ort±SS)</b>	4,06±3,13	3,57±2,88	3,82±3,01	0,06
<b>İnsülin Rejimi</b>				
<b>N(%)</b>				
<b>2 doz</b>	8 (%4)	14 (%7)	22 (%11)	0,12
<b>4 doz</b>	96 (%48)	82 (%41)	178 (%89)	
<b>VKI zkoru (Ort±SS)</b>	+0,01±1,13	-0,13±1,2	-0,06±1,19	0,4
<b>HbA1c (Ort±SS)</b>	8,88±1,95	8,72±1,54	8,80±1,76	0,87
<b>İnsülin Dozu (Ort±SS)</b>	0,87±0,2	0,82±0,19	0,84±0,19	0,1

### HbA1c ve ilişkili faktörlerin karşılaştırılması:

#### 1) Hastaların özellikleri ve HbA1c:

**a) Cinsiyet:** Erkek ve kız cinsiyet ile HbA1c arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p:0,87$ ).

**b) Yaş:** HbA1c ile yaş faktörün karşılaştırılması için, ADA a göre (18) hastaların yaş grupları <6 yaş, 6-12 yaş, >12 yaş olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların yaş gruplarına göre HbA1c ortalaması Tablo-4 de gösterilmiştir. Bunların arasında İstatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi

(p:0,35). Aynı şekilde yaş ile HbA1c ortalaması arasında korelasyon saptanmadı (r: 0,022, p: 0,75 ).

**c) Diyabet Süresi:** Diyabet süresi ile HbA1c ortalaması arasında kıyaslama yapıldı. Diyabet süresi, 6 ay -18 ay, 18 ay- 5 yıl, >5 yıl olarak 3 gruba ayrıldı. Tablo–4 de görüldüğü gibi diyabet süresi 6ay -18 ay ile >5 yıl olan grup arasında HbA1c açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak her iki grupta, diyabet süresi 18 ay -5 yıl olan hasta grubuna göre daha yüksek HbA1c olduğu bulundu (p:<0,05). Diyabet süresi ile HbA1c ortalaması arasında korelasyon saptanmadı (r: 0,089, p: 0,51).

**c)Vücut Kitle İndeksi:** Hastaların VKİ z skoru ile son üç HbA1c ortalaması arasında regresyon analizi ile lineer bir ilişki olmadığı saptandı (r: 0,04 p:0,53). VKİ z skoru, tanı VKİ z skoruna göre 133 (%66,5) hastanın artarken, 67 (%33,5) hastanın ise azalmıştı. Hastaların tedaviden sonra VKİ z skorunun belirgin olarak arttığı saptandı (p:<0,01).

**Tablo–4:** Hastaların özellikleri ve HbA1c.

	N(%)	HbA1c (%) Ortalama±SS	P
<b>Yaş Grupları</b>			
<6 yaş	26 (%13)	8,48±1,54	0,35
6-12 yaş	60 (%30)	8,98±1,55	
12-18 yaş	114 (%57)	8,78±1,91	
<b>Diyabet süresi</b>			
6 ay-18 ay	50 (%25)	9,40±1,68 *	T:p=0,035 *:p<0,001
18 ay-5 yıl	81 (%40,5)	8,33±1,60*†	
>5 yıl	69 (%34,5)	8,92±1,88 †	

## 2) Tedavi ve HbA1c (Tablo–6)

**a) İnsülin Rejimi:** Geleneksel tedavi alan 22 (%11) hastanın HbA1c ortalaması, 8,28±1,40, yoğun tedavi alan 178 (%89) hastanın ise 8,87±1,80 olarak bulundu. Ancak aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ( p: 0,14). Yaş grubuna göre; 12 -18 yaş grubu olan hastaların hepsi yoğun tedavi almakta idi.

Geleneksel tedaviden yoğun tedaviye geçen hastalar seçildi. Toplam 72 (%36) hasta saptandı. Hastaların yoğun tedaviye geçerken bakılan ortalama HbA1c değeri 9,64±1,72 idi. Bu hastaların yoğun tedaviye

geçmeden, son 1 yıl içerisinde bakılan üç HbA1c ortalama değeri ile geçtikten sonra 1 yıl içerisinde bakılan üç HbA1c ortalama değeri arasında kıyaslama yapıldı. Tablo–5 de görüldüğü gibi yoğun tedaviye geçtikten sonra HbA1c değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu saptandı (p:<0,01). Bununla birlikte yoğun tedaviye geçtikten sonra 62 hastada HbA1c değerinde azalma olurken, 10 hastada ise artış olduğu saptandı.

**Tablo–5:** Geleneksel tedaviden yoğun tedaviye geçen 72 hastanın HbA1c ortalamaları.

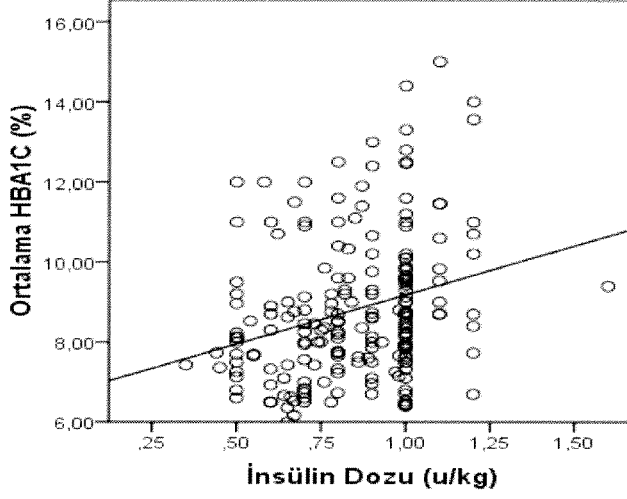
	Yoğun tedavi öncesi	Yoğun tedavi sonrası	p
<b>HbA1c (%) ort±SS</b>	9,62±1,64	8,75±1,55	<b>&lt;0,01</b>

**b) İnsülin Tipi:** Kullanılan insülin tipi olarak, glarjin+lispro insülin kullanan hastalar en fazla gruptandı ve HbA1c değeri, 8,82±1,75 olarak bulundu. Başlangıç tedavisinde insülin glarjin kullanan 108(%54) hasta vardı. Bunların ortalama yaşı 11,83±3,73 ve ortalama HbA1c değeri ise 8,78±1,80 olarak bulundu. Glarjin + regüler kullanan hasta grubunun HbA1c değeri, İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer gruplara göre yüksekti. Kullanılan insülin tipi ve ortalama HbA1c değerleri Tablo–6 da gösterilmiştir. Gruplar arasında HbA1c açısından anlamlı bir fark bulunmadı. (p: 0,085)

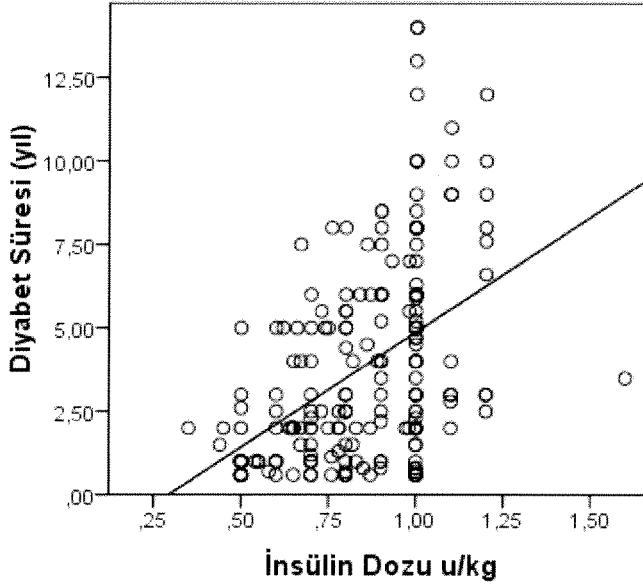
**c) İnsülin Dozu:** Hastaların kullandığı insülin dozuna bakıldığında (Tablo–6); İnsülin dozu < 0,5 u/kg olan 3 (%1,5) hasta vardı. En düşük HbA1c ortalamasına (7,50±0,19) sahip olmasına karşın istatistiksel olarak diğer gruplar ile anlamlı fark bulunmadı. İnsülin dozu >1u/kg olan hastalarda 0,5-1u/kg olan hastalara göre HbA1c ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu (p: 0,001). Ayrıca insülin dozu ile HbA1c arasında spearman’s testi ile pozitif korelasyon olduğu saptandı (r:0,27 p:<0,01) ( Şekil–2). Ortalama insülin dozu ile diyabet süresi arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı (r: 0,45 p:<0,05) (Şekil–3). Yoğun tedavi alan hastaların ortalama insülin dozu 0,88±0,18 u/kg, geleneksel tedavi alanların ise 0,58±0,12 u/kg olarak saptandı. Yoğun tedavi alanlarda insülin dozu istatistiksel olarak yüksek



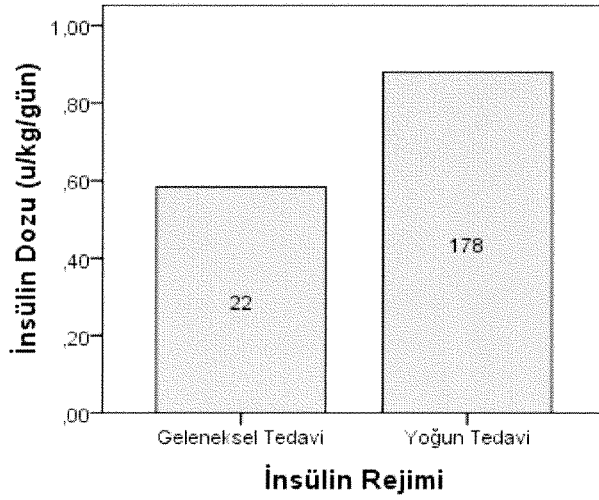
bulundu ( $p < 0,01$ ) (Şekil-4). Hastaların VKİ z skoru ile insülin dozu arasında korelasyon saptanmadı ( $r: 0,075$   $p: 0,29$ ).



**Şekil-2:** İnsülin dozu ve ortalama HbA1c arasında lineer korelasyon saptandı ( $r: 0,27$   $p < 0,01$ ).



**Şekil-3:** İnsülin Dozu ve Diyabet Süresi arasında lineer korelasyon saptandı ( $r: 0,45$   $p < 0,05$ )



Şekil-4: İnsülin rejimi ve insülin dozu (p<0,01).

Tablo-6: Tedavi ve HbA1c.

	N(%)	HbA1c (%) ortalama±SS	P
<b>İnsülin rejimi</b>			
Günde 2 doz	22 (%11)	8,28±1,40	0,14
Günde 4 doz	178 (%89)	8,87±1,80	
<b>İnsülin tipi</b>			
glarjin+lispro	133 (%66,5)	8,82±1,75	0,085
glarjin + regüler	21 (%10,5)	9,56±2,16	
glarjin + aspart	23 (%11,5)	8,60±1,63	
NPH+Regüler	23 (%11,5)	8,21±1,42	
<b>İnsülin dozu u/kg</b>			
< 0,5	3(%1,5)	7,50±0,19	*:p=0,001
0,5-1	143 (%71,5)	8,52±1,52*	
>1	54 (%27)	9,62±2,13*	

### 3) Sosyoekonomik Durum ve HbA1c (Tablo-7)

**a) Aile Geliri:** Hastaların aile gelirine bakıldığında , < 500 TL olan 34 hastanın HbA1c düzeyi en yüksek, >1500 olan 17 hastanın ise HbA1c düzeyi en düşük bulunmasına karşın, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0,16).

**b) Anne-Baba Eğitimi:** Hastaların % 75 i anne eğitimi düşük olan gruptandı. Gruplar arasında HbA1c açısından anlamlı fark yoktu (p: 0,71). Hastaların %58,5 u ise baba eğitimi düşük gruptandı. Gruplar arasında HbA1c açısından anlamlı fark yoktu (p: 0,66).

**c) Evde Birey Sayısı:** Evde yaşayan birey sayılarına göre HbA1c değerleri kıyaslandı. Evde yaşayan birey sayısı dört ve daha az olan hastaların HbA1c düzeyi  $8,61\pm 1,71$ , evde birey sayısı dörtten fazla olan hastaların ise  $9,28\pm 1,82$  olarak saptandı. Evde dörtten fazla birey olan hastalarda HbA1c düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı (p: 0,015).

**d) Yaşanılan Yer:** Hastalar yaşanılan yer açısından sorgulandığında Bursa'da yaşayan ile Bursa dışında yaşayan hastaların HbA1c değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p: 0,69).

**Tablo-7:** Sosyoekonomik durum ve HbA1c.

	N(%)	HbA1c Ortalama $\pm$ SS	P
<b>Aile geliri (TL)</b> < 500 500- 1500 >1500	34 (%17) 149 (%74) 17 (%8,5)	9,43 $\pm$ 2,26 8,70 $\pm$ 1,61 8,42 $\pm$ 1,78	0,16
<b>Baba eğitim</b> Düşük Orta Yüksek	117(%58,5) 62(%31) 21(%10,5)	8,90 $\pm$ 1,87 8,72 $\pm$ 1,64 8,50 $\pm$ 1,55	0,66
<b>Anne Eğitim</b> Düşük Orta Yüksek	150(%75) 43(%21,5) 7(%3,5)	8,87 $\pm$ 1,84 8,59 $\pm$ 1,53 8,63 $\pm$ 1,68	0,71
<b>Evde Birey sayısı</b> $\leq 4$ >4	142(%71) 58(%29)	8,61 $\pm$ 1,71 9,28 $\pm$ 1,82	0,015
<b>Yaşanılan Yer</b> Bursa Bursa dışı	147(%73,5) 53(%26,5)	8,83 $\pm$ 1,73 8,72 $\pm$ 1,88	0,69

#### 4) Özgeçmiş ve HbA1c

**a)Doğum Kilosu (Tablo-8):** Hastalar doğum kilosuna göre <2500 gr, 2500–4000 gr ve >4000 gr olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların %11,5 u <2500 gr, %78 i 2500-4000gr, %10,5 u >4000 gr idi. Aralarında HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,34).

**b) Doğumda Anne Yaşı (Tablo–8):** Doğumda anne yaşı 20–30 yaş olan hastalar en fazla olan gruptu. Doğumda anne yaşı >30 yaş olan hastalarda HbA1c düzeyi en yüksekti ama aralarında anlamlı bir fark yoktu (p: 0,16).

**Tablo–8:** Doğum kilosu ve doğumda anne yaşı ile HbA1c.

	Hasta Sayısı N (%)	HbA1c (%) ort.+ SS	p
<b>Doğum Kilosu(gr)</b>			
< 2500	23 (%11,5)	8,42±1,85	0,34
2500–4000	156 (%78)	8,87±1,76	
>4000	21 (%10,5)	8,75±1,77	
<b>Doğumda Anne Yaşı</b>			
<20 yaş	8 (%4)	8.06±1,01	0,16
20–30 yaş	159(%79,5)	8,74±1,75	
>30 yaş	33(%16,5)	9,27±1,91	

**c) Süt Çocukluğu Döneminde Beslenme (Tablo–9)**

**Anne Sütü:** HbA1c değerleri; hiç anne sütü almayan hastalarda yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p: 0,44).

**İnek Sütü:** İlk 1 yaşına kadar İnek sütü hiç almayan hastalar ile alan hastaların HbA1c değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p:0,67).

**Mama:** Hastaların %7 si 3 -6 ay sadece mama almış gruptandı ve bu hastaların HbA1c değeri (9,24±2,19) yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmadı (p:0,72).

**Tablo–9:** Süt çocukluğu döneminde beslenme ve HbA1c.

	Hasta Sayısı N (%)	HbA1c (%) ort.+ SS	p
<b>Anne Sütü</b>			
Hiç almayan	6(%3)	9,07±1,13	0,44
3 ayın altı	31(%15,5)	8,58±1,78	
3–6 ay alan	163(%81,5)	8,84±1,78	
<b>İnek Sütü</b>			
Hiç almayan	118(%59)	8,84±1,94	0,67
İlk 1 yıl içinde	82(%41)	8,74±1,48	
<b>Mama</b>			
Hiç almayan	168(%84)	8,80±1,77	0,72
3 ayın altında	18(%9)	8,46±1,32	
3–6 ay alan	14(%7)	9,24±2,19	

**d) D Vitamini:** D vitamini alımına göre hba1c değerleri; D vitamini hiç kullanmamış 118(%59) hastada 8,88±1,84, D vitamini 6 aya kadar kullanan 51(%25,5) hastada 8,88±1,85, 6 ayın üstünde kullanan 31(%15,5) hastada 8,36±1,76 olarak saptandı. Aralarında anlamlı fark yoktu (p: 0,31)

**e) Alerji:** Hastaların alerjileri sorgulandı. Alerjisi olan 23(%11,5) hasta vardı ve HbA1c düzeyi 8,67±2,16 olarak saptandı. Alerjisi olmayan 177(%88,5) hasta vardı ve HbA1c düzeyi 8,82±1,71 olarak saptandı. Aralarında anlamlı bir fark yoktu (p: 0,7). Alerji tiplerine bakıldığında; ilaçlara karşı alerji 4 hastada, ev tozu akarlarına karşı alerji 7 hastada, besine karşı alerji 6 hastada ve çimene karşı alerji 6 hastada vardı.

**f) Psikiyatri Desteği:** Psikiyatri desteği alan 28 (%14) hastanın HbA1c düzeyi 9,12±2,08 olarak bulundu. Destek almayan 172 (%86) hastanın ise HbA1c düzeyi 8,75±1,71 olarak bulundu ve aralarında bir fark yoktu (p:0,31).

**g) Kronik Hastalık:** DM yanında başka kronik hastalığı olan 21 (%10,5) hasta saptandı. Bunların HbA1c değeri, 8,56±2,01 iken kronik hastalığı olmayan 179 (%89,5) hastanın ise 8,56±2,01 olarak saptandı. Anlamlı bir fark yoktu (p:0,51). 9 hastada hipotiroidi, 1 hastada septik artrit, 1 hastada, mukor mikozis beyin absesi, 2 hastada büyüme hormonu eksikliği, 1 hastada DİDMOAD+gastroparezi, 5 hastada epilepsi ve 2 hastada psöriazis mevcuttu. Hastaların hiçbirisinde hemoglobinopati yoktu.

**e) İlaç kullanımı:** Hipotiroidi nedeni ile Na-L-tiroksin kullanan sadece 9 hasta vardı. Bu grupta ortalama HbA1c,  $8,31 \pm 0,99$  saptandı. Hipotiroidi olmayanlara göre fark yoktu. Antikonvülzan kullanan 5 hasta vardı. Ortalama HbA1c değeri  $7,84 \pm 1,08$  olarak bulundu, ancak kullanmayanlara göre fark yoktu.

#### **5) Soygeçmiş ve HbA1c:**

**a) Ailede Diyabet:** Birinci derece akrabalarda tip 1 DM olan 9 (%4,5) hasta, ikinci derece akrabalarda tip 1 DM olan, 9 (%4,5) hasta ve ikinci derece akrabalarda tip 2 DM olan 19 (%9,5) hasta vardı. Ailede tip 1 DM olan hastalarda HbA1c ortalaması yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ( $p:0,35$ ). Hastaların HbA1c ortalaması Tablo-10 da gösterilmiştir.

**Tablo-10:** Ailede diyabet ile son üç HbA1c ortalaması karşılaştırılması.

Ailede diyabet	N(%)	HbA1c (ort+SS)	P
yok	163(%81,5)	$8,83 \pm 1,71$	
1.Derece akraba tip 1	9(%4,5)	$9,08 \pm 2,93$	0,35
2. derece akraba tip 1	9(%4,5)	$9,28 \pm 1,94$	
2. derece akraba tip 2	19(%9,5)	$8,19 \pm 1,48$	

**b) Anne-Baba Akrabalığı:** Anne-baba akrabalığı olan 18(%9) hastada HbA1c düzeyi  $9,53 \pm 2,42$ , olmayan 182(%91) hastada ise  $8,73 \pm 1,68$  olarak saptandı. Anne-baba akrabalığı olan hastalarda HbA1c düzeyi yüksek bulunsada istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p: 0,18$ ).

#### **6) İzlem ve HbA1c:**

**a) Kan Şeker Ölçüm Sayısı:** Günde kan şekeri ölçüm sayısı 3 ün altında olan hastaların HbA1c düzeyi  $8,65 \pm 1,56$ , 3-4 olan hastaların  $8,84 \pm 1,81$ , 4 ün üstünde olan hastaların  $8,49 \pm 1,08$  olarak saptandı. Aralarında bir fark yoktu ( $p:0,98$ ).

**b) Poliklinik Kontrolü:** Poliklinik kontrolüne gelme sıklığı ile HbA1c düzeyi karşılaştırıldı. Uzun süredir poliklinik kontrolüne gelmeyen 15 hasta en yüksek HbA1c değerine ( $10,56 \pm 2,53$ ) sahipti. Bu hastalar, 3 ayda bir gelen hastalara oranla HbA1c düzeyi istatistiksel olarak yüksekti ( $p: 0,001$ ). Fakat ayda bir ve 2 ayda bir gelene oranla bir fark yoktu. Ayda bir gelen hastaların HbA1c düzeyi, 2 ayda bir ve 3 ayda bir gelen hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla  $p: 0,004$  ve  $p: 0,043$ ) (Tablo–11).

**Tablo–11:** Poliklinik Sıklığı ve HbA1c.

	N (%)	HbA1c Ort±SS	P
<b>Poliklinik kontrol</b>			
<b>Ayda bir</b>	9(%4,5)	$10,06 \pm 1,26^{\text{T}}$	<b>T: p=0,004</b>
<b>2 ayda bir</b>	10(%5)	$8,92 \pm 1,29^*$	<b>*:p=0,043</b>
<b>3 ayda bir</b>	166(%83)	$8,57 \pm 1,62^{\text{T}\infty}$	<b>\infty:p=0,001</b>
<b>Daha uzun süre</b>	15(%15)	$10,56 \pm 2,53^{\infty}$	

**c) Diyet:** Hastaların diyeti sorgulanarak, HbA1c ile kıyaslama yapıldı. Diyetini tam uyguladığını vurgulayan hastaların HbA1c düzeyi,  $8,36 \pm 1,51$  iken, diyetine hiç uymayan hastaların ise  $9,32 \pm 2,04$  olarak saptandı. Hiç uymayan hastaların HbA1c düzeyi, diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,05$ ) (Tablo–12).

**Tablo–12:** Diyet ve HbA1c.

	N(%)	HbA1c Ort±SS	P
<b>Diyet</b>			
<b>Tam uyguluyor</b>	49(%24,5)	$8,36 \pm 1,51^*$	<b>T: p=0,021</b>
<b>Nadiren</b>	72(%36)	$8,53 \pm 1,45^{\text{T}}$	<b>*: p=0,007</b>
<b>Hiç</b>	39(%39,5)	$9,32 \pm 2,04^{\text{T}}$	

**d) Egzersiz:** Egzersiz yapmayan hasta grubu, en fazla HbA1c düzeyine sahip olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p: 0,089$ ) (Tablo–13).

**Tablo–13:** Egzersiz ve HbA1c.

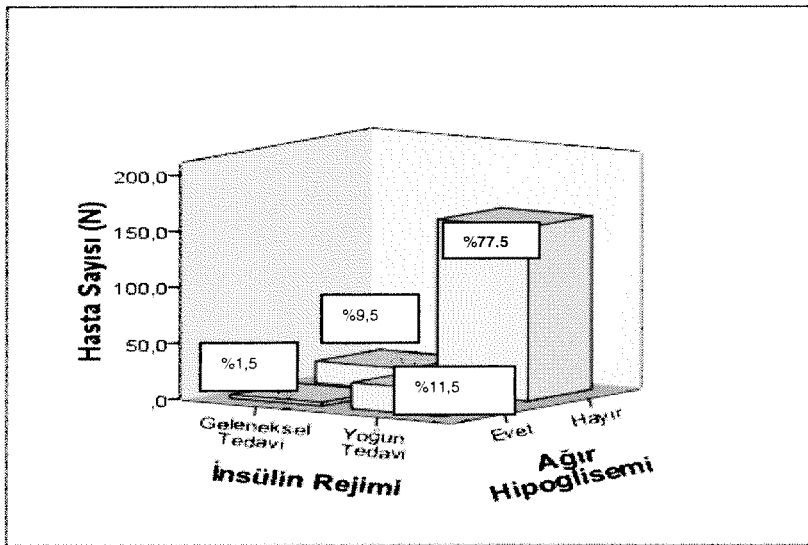
	N(%)	HbA1c Ort±SS	p
<b>Egzersiz</b>			
Her yemek sonrası	51(%25,5)	8,30±1,53	P: 0,089
Hergün bir defa	66(%33)	8,82±1,73	
Haftada 1-2	50(%25)	9,08±1,78	
Hiç	33(%16,5)	9,12±2,03	

## 7) Komplikasyonlar ve HbA1c (Tablo–14):

### a) Hipoglisemi:

**Semptomatik hipoglisemi:** HbA1c değerleri; son 6 ayın içinde hiç semptomatik hipoglisemisi olmayan 96 (%48) hastada  $8,91\pm 1,65$ , 3 ve altında olan 73 (%36,5) hastada  $8,41\pm 1,56$ , 3 ten fazla olan 31 (%15,5) hastada  $9,40\pm 2,33$  olarak bulundu. Semptomatik hipoglisemisi 3 ten fazla olan hastaların HbA1c düzeyi, 3 ten az olana göre, yüksek saptandı (p: 0,02). Ancak semptomatik hipoglisemisi hiç olmayan grup ile anlamlı bir fark yoktu.

**Ağır hipoglisemi:** Son 1 yılda ağır hipoglisemi olan 26 hastanın HbA1c düzeyi  $9,28\pm 2,17$ , olmayan 174 hastanın ise  $8,73\pm 1,69$  olarak saptandı. Aralarında anlamlı bir fark yoktu (p:0,22). Ağır hipoglisemi geçiren 23 hasta yoğun tedavi, 3 hasta ise geleneksel tedavi kullanmakta idi (p: <0,01) (Şekil–5).



**Şekil–5:** İnsülin rejimi ve ağır hipoglisemi (p<0,01).



**Glukagon:** Hastalığı süresince glukagon kullanan hastaların HbA1c değeri, kullanmayanlar ile kıyaslandığında anlamlı bir fark yoktu (p:0,57).

**b) Diyabetik Ketoasidoz Atağı:** Diyabetik ketoasidoz atağı geçiren 12 (%6) hastamız vardı ve hepsi yoğun tedavi almakta idi. Bunların HbA1c ortalaması  $10,55 \pm 2,82$  idi. Atak geçirmeyen 188 (%94) hastanın HbA1c ortalaması ise  $8,69 \pm 1,62$  saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,02)

**Tablo-14:** Hastaların komplikasyonları ve HbA1c.

	N(%)	HbA1c Ortalama+SS	P
<b>Semptomatik hipoglisemi</b>			
Hiç	96(%48)	$8,91 \pm 1,65$	*:p=0,02
≤ 3	73(%36,5)	$8,41 \pm 1,56^*$	
>3	31(%15,5)	$9,40 \pm 2,33^*$	
<b>Ağır hipoglisemi</b>			
Yok	174(%87)	$8,73 \pm 1,69$	P:0,22
Var	26(%13)	$9,28 \pm 2,17$	
<b>Glukagon</b>			
Evet	21(%10,5)	$8,60 \pm 1,76$	0,57
Hayır	179(%89,5)	$8,83 \pm 1,77$	
<b>DKA atak</b>			
Var	12(%6)	$10,55 \pm 2,82$	*:p=0,02
Yok	188 (%94)	$8,69 \pm 1,62$	

**c) Mikroalbuminüri:** Sadece 3 hastada mikroalbuminüri vardı. Bunların ortalama HbA1c değeri  $7,91 \pm 1,75$  olarak saptandı. Hasta sayısının azlığından dolayı istatistik yapılamadı. Mikroalbuminüri olan 3 hastanın diyabet süresi 5 yıldan fazla idi.

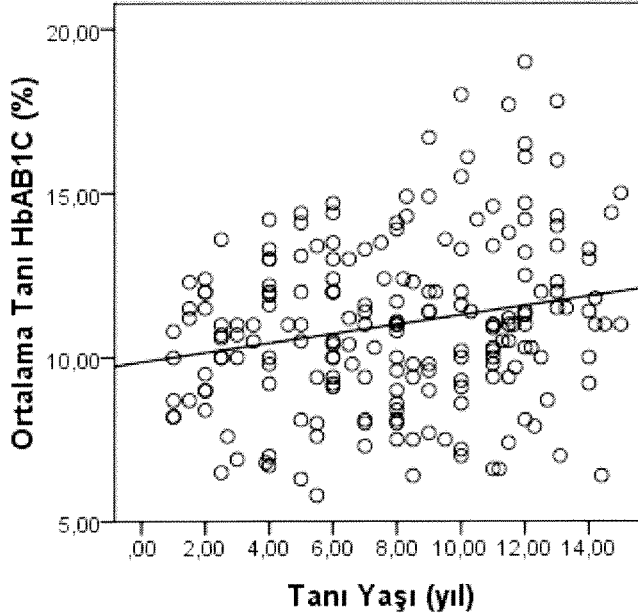
#### **Tanı HbA1c ve İlişkili Faktörlerin Karşılaştırılması (Tablo-15)**

##### **1) Hastaların Tanı anında genel özellikleri:**

**a) Cinsiyet:** Hastaların tanı anındaki özellikleri incelendi. Tanı anında ortalama HbA1c,  $11,00 \pm 2,54$  olarak saptandı. Kızlarda  $11,17 \pm 2,59$ , erkeklerde,  $10,82 \pm 2,47$  olarak saptandı. Aralarında bir fark yoktu.

**b) Tanı Yaşı:** Hastaların tanı yaşları ADA a göre <6, 6 -12, 12 -18 olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların % 29,5 u 6 yaşın altında, %19,5 u ise 12 -18 yaş arasında idi. Tanı ortalama HbA1c düzeyi, 12 -18 yaş grubunda  $12,16 \pm 2,82$  olarak saptanıp, diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek

bulundu ( $p < 0,05$ ). Diğer iki grubun ( $< 6$  yaş,  $6 - 12$  yaş) kendi aralarında tanı HbA1c açısından anlamlı bir fark yoktu. Tanı yaşı ile tanı HbA1c arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r: 0,18$ ,  $p: 0,008$ ) (şekil-6)



**Şekil-6:** Tanı yaşı ile ortalama tanı HbA1c arasında korelasyon saptandı ( $r: 0,18$ ,  $p: 0,008$ ).

**c) Tanıda DKA:** Tanı sırasında diyabetik ketoasidoz olan 96 (%48) hasta vardı. Tanıda DKA olanlarda tanı HbA1c ortalaması,  $11,75 \pm 2,41$  bulunmasına karşın, DKA olmayanlarda tanı HbA1c ortalaması  $10,31 \pm 2,46$  olarak bulundu. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p: < 0,001$ ).

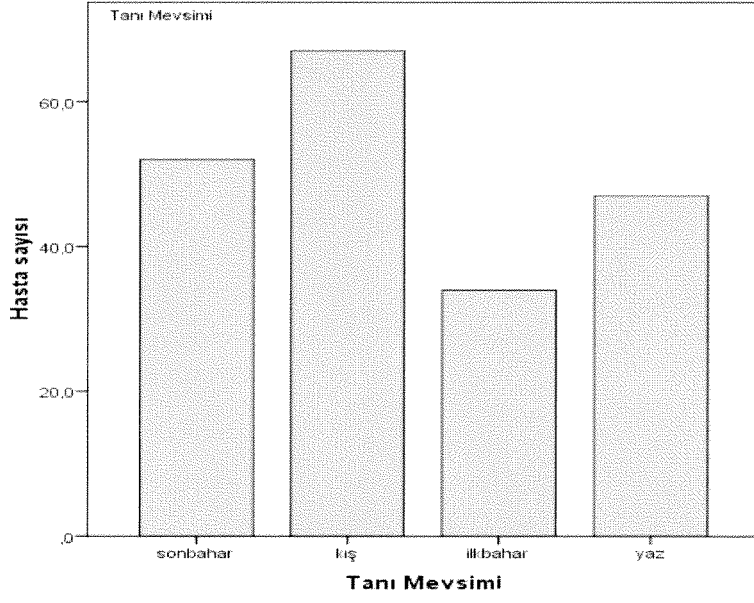
**e) Vücut kitle indeksi:** Tanı sırasında tüm hastaların ortalama VKİ z skoru  $-0,78$  olarak saptandı. Cinsiyet açısından bakıldığında fark yoktu ( $p: 0,36$ ). Tanı sırasında bakılan VKİ z skoru ile tanı HbA1c arasında regresyon analizi ile lineer bir ilişki saptanmadı ( $p: 0,06$ ).

**Tablo-15:** Hastaların başvuru anındaki özellikleri ve tanı HbA1c.

	N (%)	Tanı HbA1c (%) Ortalama +SS	P
<b>Toplam</b>	200(%100)	11,00±2,54	
<b>Cinsiyet</b>			
Kız	104 (%52)	11,17±2,59	0,35
Erkek	96 (%48)	10,82±2,47	
<b>Tanı Yaş (yıl)</b>			
<6 yaş	59 (%29,5)	10,32±2,18 *	<b>T: p=0,013</b> <b>*:p=0,001</b>
6-12 yaş	102 (%51)	10,96±2,47 †	
12-18 yaş	39 (%19,5)	12,16±2,82 *†	
<b>Tanı DKA</b>			
Var	96 (%48)	11,75±2,41	<b>&lt;0,001</b>
Yok	104 (%52)	10,31±2,46	

**2) Otoantikörler:** Otoantikörler sadece 5 hastada pozitif. Hasta sayısının azlığından dolayı istatistik yapılamadı.

**3) Tanı mevsimi:** Hastalar tanı mevsimi açısından değerlendirildiğinde, başvuruların kış ve sonbahar mevsimlerinde daha çok olduğu saptandı (p:0,01). Sonbahar ayında 52 (%26), kış ayında 67 (%33,5), ilkbahar ayında 34 (%17), yaz ayında 47 (%23) hastaya tanı konulduğu saptandı (Şekil-8). Sonbahar ayında gelen hastaların tanı HbA1c değeri 10,95±2,38, kış ayında gelen hastaların 10,55±2,43, ilkbahar ayında gelen hastaların 12,02±3,02, yaz ayında gelen hastaların 10,98±2,33 olarak saptandı. HbA1c düzeyi en yüksek ilkbaharda saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:0,58).



**Şekil-8:** Tanı mevsimi dağılımı.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Tip 1 DM, çocukluk ve adolesan çağının en sık görülen endokrin hastalığı olup, insidansı sürekli artış göstermektedir (10,49). Tip 1 diyabet, insülin üretiminden sorumlu olan pankreatik beta hücrelerinin hasarı ile sonuçlanan, T-hücre-aracılı otoimmün bir hastalık olarak düşünülmektedir (1,9).

DSÖ nün 1990 yılında başlattığı çocukluk diyabeti ile ilgili çok uluslu bir çalışmada (DiaMond) 14 yaş altı Tip1 DM insidansı kaydedilmiştir. 1990–1999 yılları arasında 14 yaş altı olan 84 milyon çocuktan 43.013 ünde diyabet saptanmış olup, prevalansı 1/1953 dir (10).

Avrupa'da 1989 -1998 yılları arasında, Tip 1 DM görülme insidansı, bölgelere göre farklılık göstermiştir. Bu oran 36 merkez içerisinde Makedonya'da 3,6/100.000/yıl dan Finlandiya'da 43,9/100.000/yıl a kadar değişiklik göstermektedir. Tip 1 DM un 5 yaş altında yıllık insidansının arttığı, bu artışın 0–4 yaş arasında %4,8–6,3 iken, 10–14 yaş arası %2,1–2,4 olduğu saptanmıştır (49). 1983–1998 yılları arasında Baltık ülkelerini değerlendiren bir çalışmada Finlandiya'da 14 yaş altı tip 1 DM insidansı 48,5/100.000/yıl olarak bulunmuştur. Genelde insidans Doğu Avrupa ülkelerinde düşüktür. Örneğin Ukrayna'da insidans 1/100.000/yıl, Macaristan'da ise 11/100.000/yıl dır (50). Kandemir ve ark. (51) yaptığı İç Anadolu Bölgesi ağırlıklı, Türkiye 'nin farklı bölgelerinden gelen olguların oluşturduğu epidemiyolojik çalışmada, diyabet tanı yaşı zirvesi olarak 12-14 yaş bildirilmiştir. Bu çalışmada 1969 dan 1991 e kadar izlenen 477 olgu bildirilmiş olup, bu çalışma ülkemizdeki epidemiyolojik verilere ışık tutacak niteliktedir.

Tip 1 DM insidansında sürekli artış olmasından dolayı son 15 yıl içerisinde tip 1 DM olan hastalarda metabolik kontrolün sağlanmasında önemli gelişmeler olmuştur. Tip 1 DM un takibi sırasında glukoz regülasyonunu sağlamanın ve oluşabilecek komplikasyon riskini azaltmanın yanı sıra, birlikte bulunabildiği hastalıkların taranması da gündeme gelmiştir.

Tip 1 DM olan çocukların bakımı ile ilgilenen hekimlerde en büyük endişe metabolik kontrolün sağlanmasıdır. Daha önceleri, hekimler metabolik kontrolü değerlendirmek için çok sayıda günlük idrar glukoz testlerine, açlık veya rastgele kan glukoz ölçüm testlerine güvenmekte idiler. Günümüzde diyabetik hastaların glisemik kontrollerinin takibinde en yaygın kullanılan test HbA1c ölçümleridir. Çoğu araştırmacılar metabolik kontrolü sağlayabilmek için HbA1c düzeyini azaltmanın yollarını aramaktadırlar. Ancak bunu sağlayabilmek için HbA1c yi etkileyen etmenler araştırılmaktadır.

Kötü metabolik kontrolü olan hastaların uzun dönem komplikasyon riskinin arttığı bilinmektedir. Birçok çalışma mikrovasküler komplikasyonlarda, metabolik kontrolün düzeltilmesinin yararlı etkilerini göstermişlerdir (52–53). DCCT 1983–1993 yılları arasında faaliyete geçen çok merkezli bir gruptur. Bu çalışma grubu, hiperglisemi ve diyabetin geç komplikasyonları arasındaki ilişkiyi doğrulayarak, diyabetik hastaların tedavisinde çığır açmıştır (5). Glisemik kontrolün altın standardı olarak kabul edilen HbA1c ölçümü, başarılı bir tedavinin en önemli göstergesi olup,  $\leq 7\%$  değerler vasküler komplikasyonların azaltılmasında uygun görülmektedir. Her ne kadar ADA, HbA1c değerinin DCCT nin çalışmasından sonra,  $7\%$  nin altında tutulmasını önerse de, çoğu çalışmalar HbA1c yi azaltmanın, özellikle küçük çocuklarda, hipoglisemi riskinde artışa neden olduğunu kanıtlamışlardır (5,18,54,55). Bundan dolayı ADA, yaşa göre HbA1c hedefleri önermektedir. Bu HbA1c hedefleri; 6 yaş altındaki çocuklar için  $< 8,5\%$ , 6–12 yaş arasında  $< 8\%$ , 12 yaş üstünde ise  $< 7,5\%$  olarak önerilmektedir (18). ISPAD ın 2007 yılında HbA1c hedef önerilerine göre; HbA1c değeri  $< 7,5\%$  optimal,  $7,5\%–9\%$  arasında suboptimal,  $> 9\%$  yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır (3). Biz bu çalışmada 1994–1998 yılları arasında takip edilen 200 tip 1 DM olan hastanın, ortalama HbA1c değerleri ile çeşitli faktörleri karşılaştırdık. Çalışmamızda  $8,8\%$  olarak saptadığımız ortalama HbA1c değeri, diğer ülkelerin yayınları ile benzerlik göstermekteydi (Fransa:  $9\%$  (26), İskoçya:  $8,9\%$  (6) ). HbA1c ortalaması  $< 7,5\%$  olan 49 ( $24,5\%$ ) hasta,  $7,5\%–9\%$  olan 82 ( $41\%$ ) hasta,  $> 9\%$  olan 49 ( $34,5\%$ ) hasta mevcuttu. Çalışmamızda HbA1c ile ilişkili olabilecek birçok faktörü araştırdık.

Yaş ve cinsiyetin metabolik kontrole etkisi tam olarak belirsizdir. Bazı çalışmalar yaş ve cinsiyetin metabolik kontrole etkisi olduğunu göstermişlerdir (48). Çalışmalar özellikle adolesanlarda hormonal ve psikolojik etki nedeniyle metabolik kontrolün sağlanmasının zor olduğundan bahsetmektedir (5). Daneman ve ark. (56) tip 1 DM tanısı olan ve geleneksel tedavi alan 477 hastada yaptığı bir çalışmada ortalama HbA1c değerini %11,8 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada HbA1c değeri, yaş ile pozitif korelasyon gösterirken diyabet süresi ile korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Ancak hastalar, cinsiyet ve yaş gruplarına göre ayrıldığında sadece 12-16 yaş arasında olan adolesan kızlarda, HbA1c ile diyabet süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Buna karşın, Kaufman ve ark. (46) yaş ve diyabet süresi ile HbA1c değeri arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic (DIABAUD2) 1997–1999 yılları arasında yaptığı bir çalışmada 1609 tip 1 DM lu çocukta, bulgularımıza benzer şekilde ortalama HbA1c düzeyini, %8,9 olarak saptamış, özellikle 12 yaşın üstünde olanlarda anlamlı olarak yüksek (% 9,5) bulmuşlardır (6). Hvidore Çalışma grubunun 1998 yılındaki çok merkezli çalışmasında ise 2101 tip 1 DM lu hastada ortalama HbA1c değeri %8,7 olarak bulunmuş olup kızlarda daha yüksek saptanmıştır (57). Bizim çalışmamızda HbA1c değeri açısından; her iki cinsiyet arasında fark saptanmadı. Başvuru sırasında bakılan HbA1c değerini, 12-18 yaş grubunda anlamlı olarak yüksek bulmamıza rağmen, izlemde HbA1c ile yaş arasında korelasyon saptamadık (r: 0,022, p: 0,75 ). Buna karşın Fransa'da Pediatri Diyabet Grubu tarafından tip 1 DM lu 2579 hasta üzerinde yapılan çalışmada ise, ortalama HbA1c değeri %8.97 olarak saptanmış; HbA1c ile yaş arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca HbA1c değeri, 4–5 yaş arasında düşük bulunurken, 17–18 yaş arasında ise yüksek bulunmuştur (26).

Birçok araştırmada diyabet süresi ile HbA1c arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildikten sonra, diyabet süresinin artmasının, metabolik kontrolü zorlaştıracağı belirtilmiştir (5,6,26,58). Diyabet süresi özellikle 10 yıldan fazla olan hastalarda komplikasyon riskinde artış bulunmaktadır. Böyle hastalarda glisemik kontrolün sağlanması için daha

dikkatli olunmalıdır. Klemens ve ark. (35) yaptığı çalışmada tip 1 DM lu 27,805 çocuğu, nefropati açısından değerlendirmiş ve diyabet süresi 10 yıl olan hastalarda mikroalbüminüri, 20 yıl olan hastalarda ise makroalbüminüri geliştiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda olgularımızın ortalama diyabet süresini 3,82 yıl (en az 6 ay ve en fazla 14 yıl) olarak saptadık. HbA1c düzeyini, diyabet süresi 6 ay–18 ay ile 5 yılın üzerinde olan hastalarımızda anlamlı olarak yüksek saptamamıza ( $p:<0,05$ ) rağmen, diyabet süresi ile HbA1c arasında anlamlı korelasyon saptamadık ( $r: -0,046$ ,  $p: 0,51$ ). Buna karşın, Duke ve ark. (48) 120 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, HbA1c ile yaş, diyabet süresi, aile geliri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Ayrıca çalışmamızda sadece 3 hastada mikroalbüminüri görüldü ve bu hastaların diyabet süresi 5 yıldan fazla idi.

İnsülin tedavisinin ilk yıllarında diyabetik çocuklarda büyüme ve gelişmede gerilik sık görülen bir bulguydu. Orta ve uzun etkili insülinlerin tedaviye girmesi ve metabolik kontrolün düzelmesiyle ağır büyüme geriliği gösteren olguların sayısında belirgin azalma kaydedilmiştir (37). Bugün metabolik kontrolü iyi yapılan diyabetli çocukların beklenen normal boya ulaştığı görülmektedir. Danne ve ark. (59) diyabetik çocukların büyüme geriliğinin en önemli nedeninin, kötü glisemik kontrol olduğunu bildirmişlerdir. DIABAUD2 çalışmasında ise VKİ z skoru -2 nin altında olanlarda HbA1c düzeyi oldukça yüksek saptanmıştır (6). Çalışmadaki olgularımızın, tanı sırasında (insülin tedavisine başlamadan önce) ve tedavi sonrası (son muayenedeki) VKİ z skorları değerlendirildiğinde; tedaviden sonra VKİ z skorunun belirgin olarak arttığını saptadık ( $p:<0,01$ ) Ancak VKİ z skoru ile HbA1c arasında korelasyon saptamadık ( $r: 0,06$   $p: 0,53$ ). Cinsiyet açısından bakıldığında ise, VKİ z skorlarında farklılık görülmedi. Avusturya Viyana Tıp Fakültesi ve Çek Cumhuriyeti Charles Tıp Fakültesinde, Jan ve ark. (60) Tip 1 DM lu çocuklarda büyümeyi değerlendiren bir çalışmada, VKİ ile HbA1c düzeyi arasında bir ilişki saptamamışlardır. Bu çalışma, Springer ve ark. (61) çalışmasını ve bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Yeni tanıli tip 1 DM lu olguların eğitimi karmaşık ve zaman alıcıdır. Tedavideki genel amaç metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem



(hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları minimuma indirmektir (1,2,8,). Prepubertal çocuklarda, insülin duyarlılığının fazla olması ve küçük çocuklarda hipoglisemi farkedilemeyebileceği için, bu çocuklarda hipoglisemi riski yüksek olarak kabul edilmektedir. Bu yüzden tip 1 diyabeti olan çocuklarda yoğun tedavi, sadece geç çocukluk döneminde önerilmektedir (29). DCCT nin, 1993 yılında 1441 tip 1 DM lu çocuk üzerinde yapılan ve ortalama 6,5 yıl süren bir çalışmada, yoğun insülin rejimi (günde 4 veya daha fazla enjeksiyon veya pompa tedavisi) kullanımının, geleneksel tedaviye (günde bir veya 2 doz insülin enjeksiyonu) göre iyi glikemik kontrol oluşumunda ve uzun dönem komplikasyonların azaltılmasında majör faktör olduğu gösterilmiştir. HbA1c ortalaması geleneksel tedavide %9,1 iken yoğun tedavi grubunda %7,2 olarak saptanmıştır. Özellikle HbA1c düzeyindeki % 1 ve üzerindeki azalmaların, mikrovasküler komplikasyonları %21–49 oranında azalttığı gösterilmiştir (5). Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) ise DCCT çalışma grubundaki hastalarda, DCCT çalışmasından 4 yıl sonra HbA1c ortalamasını, geleneksel tedavi alan grupta %8,2 ; yoğun tedavi grubunda ise %7,9 olarak bulmuştur. DCCT ve EDIC çalışması karşılaştırıldığında; her iki çalışmada yoğun tedavinin komplikasyon riskini azalttığı, geleneksel tedavinin ise artırdığı gösterilmiştir. Ancak HbA1c değerlerine bakıldığında her iki çalışmada farklı sonuçlar çıkmaktadır. EDIC çalışmasında, yoğun tedavi alan hastalarda HbA1c değerinin arttığı (DCCT:%7,2- EDIC:%7,9), geleneksel tedavi alan hastalarda ise azaldığı saptanmıştır (DCCT:%9,2- EDIC:%8,2). Bu ilişki incelendiğinde her iki grupta komplikasyon riski ile HbA1c arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (62). DCCT, 1994 yılında yaptığı çalışmada özellikle adolesanlarda, yoğun tedavinin ortalama HbA1c değerini %1,5-2 oranında azalttığını, ancak hipoglisemi riskinde 2-4 kat artışa neden olduğunu göstermiştir. DCCT nin bu çalışmasında adolesanlarda, geleneksel tedavi alan hastaların ortalama HbA1c değeri % 10,1 iken yoğun tedavi alan hastaların ortalama HbA1c değeri % 8,1 olarak saptanmıştır (63). DCCT nin, 1995 yılında geleneksel veya yoğun tedavi alan hastalarda HbA1c ile retinopati gelişimi arasındaki

ilişkiyi değerlendiren bir raporunda her iki tedavi grubu arasında HbA1c değerleri farklı olmamasına rağmen geleneksel tedavi alan hastalarda retinopati riskinde belirgin artış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ortalama HbA1c düzeyinin gliseminin derecesini tamamen yansıtmadığı ve komplikasyon riski ile daha yakından ilişkili başka faktörlerin de olabileceği ileri sürülmüştür (64). Fluck ve arkadaşlarının (4) yaptığı prospektif çalışmada tip1 DM lu çocukların metabolik kontrolünü etkileyen faktörler incelenmiş, çalışmada HbA1c düzeyi ortalaması  $8.07 \pm 1.1$  bulunmuştur. Metabolik kontrol ile cinsiyet ve insülin tedavi rejimi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada biyofizyolojik desteğin, multidisipliner takım yaklaşımının iyi glisemik kontrolde en önemli etken olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda toplam olarak % 11 hasta geleneksel tedavi alırken, %89 hasta yoğun tedavi almaktaydı. 12–18 yaş grubundaki bütün hastalar yoğun tedavi almaktaydı. Çalışmamızda, geleneksel tedavi alan hastalarda HbA1c değeri %8,2 iken yoğun tedavi alan hastalarda ise %8,8 olarak saptanıp istatistiksel olarak aralarında fark yoktu. Ancak geleneksel tedaviden yoğun tedaviye geçen 72 hastanın HbA1c değerlerine bakıldığında geleneksel tedavide % 9,6 iken yoğun tedaviye geçtikten sonra % 8,7 e kadar anlamlı bir düşme saptandı ( $P:<0,01$ ). Görüldüğü gibi, yoğun tedavinin HbA1c üzerine etkisi konusunda fikirbirliği yoktur. Ancak birçok çalışma yoğun tedavinin komplikasyonları azalttığı konusunda hemfikirdir. (4,5,8,63,64)

Günümüzde tip 1 diyabetin en korkulan komplikasyonu akut hipoglisemidir. Hipoglisemi sıklığı değişken olmakla beraber bazı yayınlarda çalışmamıza benzer şekilde %14,5 olarak belirtilmiştir. Pediatrik popülasyonda, glisemik kontrol ile ağır hipogliseminin ortaya çıkması arasında bir ilişkinin olmadığını rapor eden çok sayıda çalışma vardır (25). Saunders ve ark. nın (58) yaptığı çalışmada 1991–2001 yılları arasında izlenen 286 tip 1 DM lu hastanın ortalama HbA1c düzeyi %9,2 olarak saptanmış ve hastaların yalnız %3,4 ünde HbA1c düzeyi %7 nin altında bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde, geleneksel tedavi ile yoğun tedavi arasında HbA1c değerinde bir farklılık saptanmamışlardır. Yine bu çalışmada ağır hipoglisemi geçiren hastaların geçirmeyenlere göre ortalama HbA1c

değerinde bir farklılık bulunamamıştır ve bu da bizim çalışmamız ile uyumludur. Farklı olarak bizim çalışmamızda son 6 ay içerisinde 3 ten fazla semptomatik hipoglisemi geçiren hastalarda HbA1c düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,02). Hastalığı süresince glukagon kullanan 21 hasta mevcuttu, ancak HbA1c ile glukagon kullanımını arasında ilişki saptamadık (p:0,57).

Tip 1 DM da fizyolojik insülin sekresyonu bozulduğu için tedavide tek amaç; mevcut insülinler ile belirtilen fizyolojik insülin paterninin hipoglisemi yapmadan taklit edilmeye çalışılmasıdır. Bunun için yeni geliştirilen 24 saat bazal değeri olan uzun etkili insülin analogu glarjin günümüzde adolesanlarda sık kullanılmaktadır. Glarjin tedavisinin, adolesanlarda nokturnal hipoglisemi riskini ve başlangıç insülin dozunu azalttığı gösterilmiştir (65). ABD de yapılan bir çalışmada yoğun tedavi alan 534 hastada glarjin ile NPH karşılaştırıldığında, glarjin tedavisi alan grupta ağır hipoglisemi ve nokturnal hipoglisemi riskinde belirgin azalma olduğu saptanmıştır. Ancak her iki grup arasında, HbA1c değerinde belirgin fark olmadığı görülmüştür (66). Murphy ve ark. (67) 25 adolesan üzerinde yaptığı 4 aylık bir çalışma sonucunda; Glarjin+Lispro ve NPH+Regüler tedavi gruplarını karşılaştırmıştır. İnsülin doz ihtiyacının, Glarjin+Lispro tedavi grubunda daha düşük olduğu saptanmış, ancak HbA1c değerinde ve hipoglisemi riskinde bir farklılık gösterilememiştir. Bu çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da, insülin tipi ile HbA1c değerlerinde anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak glarjin kullanan grupta, NPH kullanan gruba göre ağır hipoglisemi riski yüksek saptandı. Bununla birlikte, NPH tedavisinden glarjin tedavisine geçişin, HbA1c düzeyini anlamlı olarak düşürdüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (68). Ankara'da 6 ay önce glarjin tedavisine geçen 25 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, glarjin tedavisine geçtikten sonra HbA1c değerinde düşme olması, bizim çalışmamızı desteklemekteydi (69).

Hastalarımızın kullandığı insülin dozu ortalaması 0,88 u/kg olarak bulundu. İnsülin dozu >1u/kg/gün kullanan hastaların HbA1c değeri anlamlı olarak yüksek, <0,5 u/kg/gün kullananların ise en düşüktü (p:<0,01). İnsülin dozu ile HbA1c arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık (r:0,29

p:<0,01). Düşük dozda insülin tedavisi alan hastaların HbA1c düzeyinin düşük bulunmasının balayı döneminde olmalarına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Diyabet süresi ile insülin dozu arasındaki pozitif ilişki bu düşüncemizi desteklemektedir (r:0,14 p:<0,05). Ayrıca yoğun tedavi alan hastaların insülin dozu anlamlı olarak yüksekti (p:<0,01). Bizim çalışmamıza benzer şekilde DIABAUD2 nun çalışmasında yüksek insülin dozu kullanan hastalarda HbA1c değeri daha yüksek, insülin dozu <0,5u/kg olan hastalarda ise oldukça düşük saptanmıştır (6). Mortensen ve ark. nın (70) 18 merkezde 2873 tip 1 DM tanısı almış çocukta yaptığı çalışmada, ortalama HbA1c değeri %8,6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi, enjeksiyon sıklığı ile HbA1c arasında fark bulunamamıştır. Yoğun tedavi alanlarda insülin dozunun daha yüksek saptanması, yine çalışmamıza paralellik göstermekteydi.

Kötü metabolik kontrol ile DKA atağı arasında ilişki olduğu bilinmektedir (71). Kaufman ve ark. (47) 148 tip 1 DM lu hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, yoğun tedavi alan hastalarda, HbA1c değeri %8 in altında olan ile %8 ve üzerinde olan hastalar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Aralarında ortalama yaş, diyabet süresi, insülin dozu, ciddi hipoglisemi ve DKA atak sayısında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Saunders ve ark. (58), DKA atağı olan hastaların HbA1c düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır; bu sonuç bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. DCCT 1994 yılındaki çalışmasında ise adolesanlarda DKA insidansını yoğun tedavi alanlarda %2,8, geleneksel tedavi alanlarda ise %4,7 olarak saptamıştır (63). Çalışmamızda DKA atağı olan 12 (%6) hasta mevcuttu ve hepsi yoğun tedavi almakta idi. Bu hastaların ortalama HbA1c değerini (%10,5 ), anlamlı olarak yüksek saptadık (p:0,02).

Birçok çalışmada düşük sosyoekonomik durumun, kötü metabolik kontrol için risk faktörü olduğu saptanmıştır (7,72,73,). Meksika'da 2000 yılında tip 1 DM lu 184 hastanın sosyoekonomik durumu değerlendirildiğinde, düşük aile geliri olan hastalarda metabolik kontrolün kötü olduğu saptanmıştır. Ancak anne-baba eğitimi ile metabolik kontrol arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (72). Krishnavathana ve ark (74) 2006 yılında

yayınladıkları çalışmalarında ise yüksek sosyoekonomik durumun, HbA1c düzeyini azaltmada anlamlı bir etken olduğunu göstermişlerdir. Frey ve ark. (75), düşük VKİ ni, düşük sosyoekonomik düzeyi ve tek ebeveyn olmasını, kötü metabolik kontrol için risk olarak saptamışlardır. Çalışmamızda aile geliri, anne-baba eğitimi, yaşanan yer ile HbA1c arasında ilişki yoktu. Ancak evde dörtten fazla kişinin yaşadığı kalabalık ailelerde HbA1c düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı.

Süt çocukluğu dönemindeki beslenme alışkanlıklarının, tip 1 DM oluşma riskinde rol oynadığı birçok çalışma tarafından belirtilmiştir (1,9). Ancak literatürde süt çocukluğu döneminde besleme alışkanlıklarının HbA1c üzerine etkisi konusunda bir çalışma bulamadık. Anne sütünde bulunan insülinin bebeklerde insüline tolerans gelişiminde yardımcı olduğu, ancak üç aydan önce inek sütüne başlanarlarda bu toleransın olmadığı savunulmuştur. İnek sütünde bulunan insülin benzeri proteinlere karşı gelişen immünizasyon, adacık hücre yıkımına yol açarak, otoimmün bir cevabı başlatabilir. Bunun yanında hidrolize kazeinli mamalarla beslenen bebeklerde bile sığır insüline karşı antikor oluştuğu gösterilmiştir (76). Ayrıca üç aydan önce gluten içeren besinlerle beslenmeye başlamanın da adacık antikor gelişmesine yol açarak ileride tip 1 diyabet gelişiminde rol oynayabileceği yayınlanmıştır (77). Bizim çalışmamızda, süt çocukluğu döneminde beslenme ile metabolik kontrol arasında ilişki olmadığı görüldü.

Tip 1 diyabet oluşma riski ile düşük doğum ağırlığı ve doğumda anne yaşı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (78). Çalışmamızda düşük doğum ağırlığı olan 23 hasta mevcuttu. Doğumda anne yaşı, ortalama 26 yaş idi. Doğumda anne yaşı 30 yaşın üstünde ve 20 yaş altında olan az sayıda hasta vardı. Doğum ağırlığı ve doğumda anne yaşı ile HbA1c arasında ilişki saptanmadı.

Tip 1 diyabet etiyopatogenezinde D vitamini eksikliği gündeme getirilmiştir. D vitamininin, immünmodülatör olarak beta hücrelerine karşı gelişen otoimmün zedelenmeyi inhibe ettiği sanılmaktadır. Finlandiya'da yapılan kohort çalışmasında tip 1 diyabetli hastaların bebeklik dönemlerinde yeteri kadar D vitamini almadıkları gözlemlenmiştir. Süt çocukluğu

döneminde D vitamini desteğinin çocukları, tip 1 diyabet gelişiminden koruyabileceği bildirilmiştir (16). Hastalarımızda D vitamini almayan 118 (%59) hasta vardı. İlk 6 ay alan ise 51 (%25,5) hasta vardı. Metabolik kontrol açısından bakıldığında ilişki bulunmadı.

Tip 1 DM, anormal T hücre otoimmün cevabı ile oluşur ve bunda T helper tip 1 rol oynar. Bunun aksine T helper tip 2, alerjik hastalıklarda baskındır (79). Tip 1 diyabet ve alerji ilişkisi birçok çalışma tarafından doğrulanmıştır (80–81). Yaptığımız çalışmada sadece 23 hastada alerji mevcuttu. Metabolik kontrol açısından değerlendirdiğimizde anlamlı fark yoktu.

Tip 1 DM lu çocuk ve ergenler sağlıklı yaşlılarına göre daha fazla ruhsal güçlük yaşamakta ve bu güçlükler yaşla birlikte artmaktadır. Antalya'da yapılan bir çalışmada tip 1 DM lu çocuklarda daha fazla depresyon görüldüğü ancak metabolik kontrol üzerinde etkisi olmadığı yayınlanmıştır (82). Psikiyatri desteği alan 28 (%14) hastamız mevcuttu ve cinsiyet olarak eşitti. Psikiyatri desteği ile metabolik kontrol arasında ilişki saptanmadı. Akbaş ve ark. (83) Samsun'da yaptıkları bir çalışmada ise tip 1 DM lu 50 hastanın sadece 6 (%12) sının psikiyatri desteği aldığını belirtmişlerdir.

Tip 1 DM da hipotiroidi, en sık görülen otoimmün hastalıktır ve erkeklerin %15 inde, kızların %20 sinde görülebileceği bildirilmektedir (1-8). Genel olarak, tiroid antikörlerinin pozitif saptanma prevalansı %7–40 iken, tiroid disfonksiyonunun %3–7 olduğu bildirilmektedir (1–8–9). Çalışmamızda tip 1 DM tanısı yanında başka kronik hastalığı olan yalnız 21 hasta vardı. 9 hastada hipotiroidi, 1 hastada septik artrit, 1 hastada mukor mikozis beyin absesi, 2 hastada büyüme hormonu eksikliği, 1 hastada DİDMOAD+gastroparezi, 5 hastada epilepsi ve 2 hastada psöriazis mevcuttu. Otoantikörler sadece 5 hastada pozitif saptandı.

Diyabetli olguların ailelerinde % 12,8 ile % 22,4 arasında değişen tip 1 diyabet prevalansı bildirilmiştir (84–85). Taşkın ve ark. nın (86) Elazığ'da yaptıkları bir çalışmada 27 (%37) hastanın birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü, 11 (% 14,9) hastanın ise anne ve babası arasında akrabalık

olduğu saptanmıştır. Bu oran farklılığı, Elazığ yöresinde akraba evliliklerinin yüksek oranda olmasına bağlanmıştır. Şimşek ve ark. (87) Batı Karadeniz bölgesinde tip 1 DM lu 46 hastada yaptıkları çalışmalarında 12 (%26) olgunun anne ve babası arasında akrabalık olduğunu, 6 (%13) olgunun ise birinci derece yakınlarında tip 1 diyabet olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise 18 (%9) hastada anne-baba akrabalığı ve 37 (%18,5) hastanın ailelerinde diyabet olduğunu tespit ettik. Birinci derecede akrabalarında tip 1 DM olan 9 (%4,5) hasta mevcuttu. Metabolik kontrol açısından bakıldığında aralarında fark yoktu. Bu durum tip 1 diyabetin genetik yatkınlık ve çevresel etmenler zemininde gelişen multifaktöriyel bir hastalık olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır.

Pediyatrik diyabet yönetimi, medikal, eğitim, psikolojik ve multidisipliner yaklaşım ile oluşan bir süreçtir. Diyabet tedavisinin temelini insülin, nutrisyonel yaklaşım ve egzersiz oluşturmaktadır. Bu nedenle büyümekte ve gelişmekte olan diyabetli hastaların nutrisyonel planlaması önemlidir. Düzenli diyet ve egzersiz, tip 1 diyabetli hastaların tedavisinde önemli bir etkidir. Diyabetli hastalarda insülin tedavisine göre ana ve ara öğün sayısı ayarlanabilir. Diyetini tam uygulayan olgularımızın HbA1c düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı (p:0,01). Egzersizi her gün yemekten sonra yapan olgularımızın HbA1c değeri düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Yine çalışmamızda kan şekeri ölçüm sıklığı ile HbA1c arasında ilişki bulunmadı. Çalışmamızın aksine Weitgasser ve ark. (88) HbA1c ile kan şekeri ölçüm sıklığı arasında ilişki olduğunu, ölçüm sıklığı fazla olanlarda, HbA1c değerinin düşük bulunduğunu saptamışlardır. Fransa' da Pediatri Diyabet Grubu tarafından yapılan çalışmada diyetini tam uygulayan, günde daha fazla glukoz ölçümü yapan, eğitim ve ekonomik düzeyi iyi olan hastalarda daha iyi metabolik kontrolün sağlandığı görülmüştür (26).

Tip 1 DM lu hastaların poliklinik kontrollerine düzenli gelmesi, iyi metabolik kontrol için önemlidir. Jacobson ve ark. (89) glisemik kontrol açısından, kontrollere düzenli gelen ile düzenli gelmeyen hastalar arasında kıyaslama yaparak her iki grubun HbA1c değerlerine bakmışlar ve kontrollere düzenli gelmeyen hastaların HbA1c değerini yüksek tespit etmişlerdir. Ayrıca

kontrollere düzensiz gelen veya hiç gelmeyen hastaların sosyoekonomik durumlarının kötü olduğunu ve ebeveynlerinin boşanmış olduğunu belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada yaş ve diyabet süresi ile HbA1c değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda poliklinik kontrollerine aylık gelen hastalar ile uzun süredir gelmeyen hastaların HbA1c değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Merkezimizde rutin kontroller, 3 ayda bir yapılmaktadır. Aylık gelen hastalarımızın HbA1c yüksekliğinin nedenini, merkezimizdeki uygulama ile metabolik kontrolü kötü olan hastaların aylık olarak çağrılmasına bağladık. Üç aylık rutin poliklinik kontrolüne düzenli gelen hastaların HbA1c düzeyi (%8,5) diğer gruplara göre daha düşüktü. Kaufman ve ark. (46) 1999 yılında yaptıkları 3 yıllık bir çalışmada sık kontrollere çağrılan hastaların HbA1c düzeyinin anlamlı olarak düştüğünü saptamışlardır.

Hastalarımızın başvuru sırasındaki özelliklerini değerlendirdiğimizde; ortalama HbA1c düzeyini %11 olarak saptadık ve cinsiyet açısından fark bulamadık. Ancak 12–18 yaş grubunda HbA1c düzeyi, %12,1 olarak bulundu ve diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti.

Tip 1 diyabetin tanısında DKA oranı Avrupa ve Kuzey Amerika'da %15 ila %67 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha yüksek olduğu bilinmektedir (90). Şimşek ve ark. (87) Tip 1 DM lu 46 olgunun %33 ünün DKA ile başvurduklarını ve sadece 4 hastada koma olduğunu bildirmişlerdir. DKA ile başvuru, olgularımızın %48 inde mevcut olup, bu hastaların tanı sırasında bakılan HbA1c değerleri anlamlı olarak yüksekti. Özkan ve ark. (91) 1990 -1999 yılları arasını kapsayan dönemdeki Doğu Anadolu Bölgesi'nin Tip 1 diyabet hastalarının epidemiyolojik özelliklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada tanı yaşlarının ortalama zirve değerlerinin daha küçük yaşlara kaydığı ve diyabetik ketoasidoz koması insidansının azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Cadario ve ark. (92) İtalya'da 73 hastada yaptıkları araştırmada, başvuru sırasında DKA tablosunda ( $pH< 7,36$ ) olan 30 (%41) hasta bildirmiştir.

Tip 1 DM un ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar olmaktadır ve sonbahar ve kış aylarında diyabet en fazla görülmektedir (1,2). Güven ve ark.



nın (93) yaptığı bir çalışmada, Samsun'da tip 1 DM lu çocukların en fazla sonbahar-kış aylarında başvuru yaptığı bildirilmiş olup bizim çalışmamıza benzerlik göstermekteydi. Elazığ' da yapılan çalışmada tip 1 DM tanısının en fazla kış ayında olduğu, en az ise sonbahar ve ilkbahar aylarında olduğu görülmüştür (86). Kış mevsiminde viral enfeksiyonlarda artış olması ve hava soğukluğu gibi faktörler, insülin ihtiyaını artırmakta ve böylece tip 1 DM un başlangıç zamanı üzerine etkili olmaktadır.

Bu çalışmada poliklinikten takip edilen 200 Tip 1 DM'lu hastalara yapılan anket ve retrospektif olarak incelenen dosyalara göre şu sonuçlara varılmıştır.

### **Hastaların Genel Özellikleri**

- 1) Tip 1 DM lu hastaların cinsiyet oranında anlamlı bir fark yoktu.
- 2) Ortalama yaş 11,7 yıl olarak bulundu. Diyabet süresi ortalama 3,8 yıl olarak bulundu (6 ay- 14 yıl).
- 3) Hastalar insülin rejimi açısından % 89 oranında 4 doz insülin enjeksiyonu kullanmaktaydılar. 12–18 yaş grubun tamamı 4 doz insülin enjeksiyon kullanmaktaydı. İnsülin doz ortalamasını  $0,84 \pm 0,19$  u/kg/gün olarak saptadık.
- 4) VKİ z skor ortalaması  $-0,06 \pm 1,19$  idi.
- 5) Cinsler arasında yaş ortalamaları, diyabet süresi, insülin rejimi, insülin dozu ve VKİ z skoru açısından fark yoktu.

### **HbA1c ve İlişkili faktörler:**

- 1) Hastaların ortalama HbA1c değerini %8,8 olarak bulduk. Cinsiyet ve yaş grubunda fark yoktu.
- 2) Diyabet süresi 6 ay–18 ay ile 5 yılın üstünde olanlarda 18 ay- 5 yıl olana göre HbA1c değeri yüksekti. Ancak ikisi arasında bakıldığında fark yoktu. Diyabet süresi ile HbA1c ortalaması arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( r:  $-0,046$ , p:  $0,51$ ).
- 3) İnsülin rejimi ve insülin tipi ile HbA1c değeri arasında ilişki yoktu.
- 4) Sadece 72 (%36) hasta 2 doz insülinde 4 doz insülin rejimine geçmişti. Geçiş sonrasında HbA1c değerlerinin anlamlı olarak düştüğünü saptadık.
- 5) İnsülin dozu  $>1$  u/kg olan olgularımızda HbA1c değeri en yüksek,  $<0,5$  u/kg olanlarda ise en düşük olarak saptadık. insülin dozu ile HbA1c ve diyabet süresi arasında korelasyon mevcuttu. İnsülin dozu ile VKİ z skoru arasında ilişki yoktu.
- 6) VKİ z skoru tedaviden sonra tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek saptandı, ancak HbA1c ile ilişkisi bulunamadı.

- 7) HbA1c ile aile geliri, anne-baba eğitimi, yaşanılan yer arasında ilişki bulamadık. Ancak evde 4 den fazla birey olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti.
- 8) Doğum kilosu, doğumda anne yaşı, süt çocukluğu döneminde beslenme, D vitamini, alerji durumu, psikiyatri desteği alma, ek kronik hastalık, ilaç alımı ile HbA1c arasında ilişki saptamadık.
- 9) Anne -baba akrabalığı, ailede diyabet durumu ile HbA1c arasında ilişki yoktu.
- 10) Kan şekeri ölçüm sıklığı ve egzersiz ile HbA1c arasında ilişki yoktu. Poliklinik kontrolüne uzun süredir gelmeyen ve ayda bir gelen hastalarda HbA1c düzeyini anlamlı olarak yüksek saptadık ( $p:<0,05$ ). Diyetine tam uymayan hastalarda HbA1c düzeyini yüksek saptadık ( $p:<0,05$ ).
- 11) Ağır hipoglisemi ve glukagon kullanımı ile HbA1c arasında ilişki yoktu. Altı ay içerisinde 3 ten fazla semptomatik hipoglisemi olanlarda HbA1c düzeyini yüksek saptadık ( $p:0,02$ ). DKA atağı olanlarda HbA1c düzeyi daha yüksekti ( $p:0,02$ ).
- 12) Sadece 3 hastada mikroalbüminüri vardı. HbA1c düzeyi ile ilişkili değildi, ancak 3 hastanın diyabet süresi 5 yıldan fazla idi. Sadece 9 hastamızda hipotiroidi görüldü, ancak HbA1c ile ilişki bulunamadı.

#### **Tanı sırasındaki HbA1c ve ilişkili faktörler**

- 1) Ortalama tanı HbA1c değerini %11 olarak saptadık. Tanı anında yaş gruplarına bakıldığında 6–12 yaş grubu en fazlaydı ve 12–18 yaş arasında başvuranların HbA1c değeri daha yüksekti ( $p:0,01$ ).
- 2) Olgularımızın % 48 i DKA ile başvurmuşlardı ve HbA1c düzeyi daha yüksekti.
- 3) Tüm hastaların sadece 5 inde otoantikörler pozitif saptandı.
- 4) Hastalarımız en fazla kış ve sonbahar ayında başvuru yapmışlardı, ancak mevsimler ile HbA1c değeri ilişkili değildi.

**Sonuç olarak;** diyabet süresinin 5 yıldan fazla olması, insülin dozu ihtiyacının artması, kalabalık aile, düzensiz poliklinik kontrolü, tam olarak diyetine uymamak, semptomatik hipoglisemi varlığı, DKA ataklarının

varlığı, tanıda DKA varlığı ve tanı sırasında hastanın adolesan olmasını, kötü metabolik kontrol için risk faktörü olarak saptadık.

## KAYNAKLAR

1. Rosenbloom AL, Winter WE, Escobar O, Diabetes Mellitus. In: Lifshitz F, (ed.), Pediatric Endocrinology, 5th edition. New York: Informa Health Care; 2007.57–202.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006; 27: S43-S48.
3. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 408–18.
4. Fluck CE, Kuhlmann BV, Mullis PE. Metabolic Control in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus Type 1 in Berne: A Cross-Sectional Study. *Schweiz Med. Wochenschr* 1999;129: 1650-5.
5. DCCT Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complication in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
6. A population-based study (DIABAUD2). Factors Influencing Glycemic Control in Young People With Type 1 Diabetes in Scotland. *Diabetes Care* 2001;24:239–44.
7. For The Hvidore Study Group On Childhood Diabetes. Persistent Differences Among Centers Over 3 Years in Glycemic Control and Hypoglycemia in a Study of 3,805 Children and Adolescents With Type 1 Diabetes From the Hvidøre Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24:1342-7.
8. Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endokrinoloji*. 1. Baskı. Ankara: Kalkan Matbaacılık;2003. 415-55.
9. Sperling MA: Diabetes Mellitus.In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics* 16. edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000 .1767 – 92.
- 10.The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetic Medicine* 2006; 23 : 857–66.
- 11.Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42:1395-403.
- 12.Günöz H, Oraltay İşgüven P and National working group for child and adolescent diabetics *Diabetes, Nutrition and metabolism* 1999;12:23.
- 13.Dahlquist GJ. G, Blow LG, Persson LA et al. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ* 1990; 300: 1302-6.
- 14.Anon. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D Supplement in Early Childhood and Risk For Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 51-54.
- 15.Graziano B, et al. Occurrence of Celiac Disease After Onset of Type 1 Diabetes: A 6-Year Prospective Longitudinal Study. *Pediatrics* 2002;109; 833-38.
- 16.Hyppönen E, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–03.

17. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. *Tip 1 Diyabet. Güncel Pediatri* 2007; 5;1–10.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2009. *Diabetes Care* 2009; 32: 13-S61.
19. Ratner R.E, et al. Less Hypoglycemia With Insulin Glargine in Intensive Insulin Therapy for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:639–43.
20. Dixon B, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2005; 6: 150–4.
21. Garg S. G, et al. Impact of insulin lispro on HbA1c values in insulin pump users. *Diabetes, Obesity metabolism* 2000; 2: 307-11.
22. Hilsted J, et al. Intranasal insulin therapy: the clinical realities. *Diabetologia* 1995; 38:680-4.
23. Ryan CM, Dulay D, Suprasongsin C, et al. Detection of symptoms by adolescents and young adults with type 1 diabetes during experimental induction of mild hypoglycemia: role of hormonal and psychological variables. *Diabetes Care* 2002;25:852–8.
24. Cox DJ. et al. Frequency of severe hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus can be predicted from self-monitoring blood glucose data. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1659–62.
25. Bognetti E. et al. Frequency and correlates of severe hypoglycaemia in children and adolescents with diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 589–91.
26. The French Pediatric Diabetes Group. Factors Associated With Glycemic Control; A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 7: 1146-53.
27. Peter CH. Et al. Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring in Children With Type 1 Diabetes. *Pediatrics* 2001;107;222-6.
28. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA: Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group. *Diabetologia* 1994;37:70 – 74,
29. A statement of the American Diabetes Association. Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 186-212.
30. Edge JA, et al. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999;81;318–23.
31. American Diabetes Association. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 84-S87 .
32. Low PA. Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. In: Kahn CR, Weir GC (eds) *Joslin's Diabetes Mellitus* (14th ed). Philadelphia: Lea and Febiger; 2004. 839-47.
33. Tarsy D, Freeman R. The Nervous System and Diabetes Mellitus In: Kahn CR, Weir GC (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus* (14th ed). Philadelphia: Lea and Febiger; 2004. 951-69.
34. Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ, Ludvigsson J: Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of type 1 diabetes: the Linköping Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2004; 47:1266–72.

35. Raile K, et al. Diabetic Nephropathy in 27,805 Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:2523–8
36. Viberti G, Viseman MJ, Pinto JR, Massent J. Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. In: Kahn CR, Weir GC (eds). *John's Diabetes Mellitus* (14rd ed), Philadelphia: Lea @ Febiger, 2004; 51: 853-60.
37. Elamin A, et al. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2006; 20 :252– 6.
38. Lebl J, et al. Growth data in large series of 587 children and adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Endocrine regulations* 2003; 37: 153-61.
39. Kordonouri O, et al. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2002 ;19: 518–21.
40. Chandalia H. B. Krishnaswamy P. R. Glycated hemoglobin. *Current Science* 2002;83:25; 1522–32.
41. Kurt İ. Glikolize Hemoglobin (HbA1c) Ölçümü ve Diabetes Mellitusun Uzun Dönem Glisemik Kontrolünde Kullanılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003: 45 : 387-95.
42. Jeppsson, J-O, Kobold U, Ban J, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40: 78-89.
43. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 1995;18: 440- 7.
44. Tarım O, et al. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics International* 1999; 41: 357–62
45. Ahern J.A.H, et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatric Diabetes* 2002: 3: 10–15.
46. Kaufman FR, et al. Association Between Diabetes Control and Visits to a Multidisciplinary Pediatric Diabetes Clinic. *Pediatrics* 1999;103;948-51.
47. Kaufman FR, et al. Characteristics of glycemic control in young children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2002: 3: 179–83.
48. Duke DC, et al. Glycemic Control in Youth with Type 1 Diabetes: Family Predictors and Mediators. *Journal of Pediatric Psychology* 2008; 33: 719–27.
49. Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001; 44:3-8.
50. Podar T, Solntsev A, Karvonen M, et al. Increasing Incidence of Childhood-onset Type 1 Diabetes in Three Baltic States and Finland, 1983-1998. *Diabetologia* 2001; 44: 17-20
51. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordan N: The Epidemiology of Diabet Onset İnsulin Dependent Diabetes Mellitus in Turkish Children: A Retrospektive Analysis of 477 Cases. *Turk J Pediatr* 1994; 36: 191-5.
52. Azar et al. Frequency Of Nephropathy And Its Relation To Metabolic Control In Patients With Diabetes Mellitus. *ARYA Atherosclerosis Journal* 2008; 3: 219-22.

53. Chuang LM et al. The status of diabetes control in Asia—a cross sectional survey of 24 317 patients with diabetes mellitus in 1998. *Diabet. Med* 2002;19; 978-85.
54. Davis Ea, Keating B, Byrne Gc, Russell M, Jones Tw. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998; 78: 111–5.
55. Chase Hp, Lockspeiser T, Peery B et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 430–4
56. Daneman et al. Factors affecting glycosylated hemoglobin values in children with insulin-dependent diabetes. *The Journal of Pediatrics* 1981;99:847-53.
57. For The Hvidøre Study Group On Childhood Diabetes. Good Metabolic Control Is Associated With Better Quality of Life in 2,101 Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1923–8.
58. Saunders et al. Glycaemic control in a type 1 diabetes clinic for younger adults. *Q J Med* 2004; 97:575–80.
59. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B: Factors Influencing Height and Weight Development in Children with Diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1997; 20:281-5.
60. Jan L, et al. Growth Data in Large Series of 587 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Endocrine Regulations* 2003;37: 153-61.
61. Springer D, et al. Optimal Control Type 1 Diabetes Mellitus in Youth Receiving Intensive Treatment. *J Pediatr* 2006;149:227-32.
62. DCCT/EDIC. Retinopathy And Nephropathy In Patients With Type 1 Diabetes Four Years After A Trial Of Intensive Therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
63. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr.* 1994;125:177-88.
64. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968– 83.
65. Tan CY, et al. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 80- 6.
66. For The U.S. Study Group Of Insulin Glargine In Type 1 Diabetes. Less Hypoglycemia With Insulin Glargine in Intensive Insulin Therapy for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:639–43.
67. Murphy N.P, et al. Randomized Cross-Over Trial of Insulin Glargine Plus Lispro or NPH Insulin Plus Regular Human Insulin in Adolescents With Type 1 Diabetes on Intensive Insulin Regimens. *Diabetes Care* 2003;26:799–804.



68. Alemzadeh R, Flexible Insulin Therapy With Glargine Insulin Improved Glycemic Control and Reduced Severe Hypoglycemia Among Preschool-Aged Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 2005;115;1320-4.
69. Çetinkaya E, et al. Tip 1 Diabetes Mellitus'ta İnsülin Glargin Tedavisine Geçişin Hipoglisemik Ataklara ve Hemoglobulin A1C Düzeylerine Etkisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2008;2:5-10.
70. Mortensen H.B, et al. Insulin Management and Metabolic Control of Type 1 Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence in 18 Countries. *Diabet Med* 1998; 15: 752–9 .
71. Rewers A, et al. Predictors of Acute Complications in Children With Type 1 Diabetes. *JAMA* 2002;287:2511-8
72. Gallegos-Macias AR et al. Relationship between glycemic control, ethnicity and socioeconomic status in Hispanic and white non-Hispanic youths with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2003; 4: 19- 23.
73. Alan M et al. Risk for Metabolic Control Problems in Minority Youth With Diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:700–5.
74. Krishnavathana H, et al. The role of socioeconomic status, depression, quality of life, and glycemic control in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2006;149:526-31.
75. Frey M.A, et al. Predicting metabolic control in the first 5 yr after diagnosis for youths with type 1 diabetes: the role of ethnicity and family structure. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 220–7.
76. Paronen J, Knip M, Savilahti E, et al. Effect of cow's milk exposure and maternal type 1 diabetes on cellular and humoral immunization to dietary insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. Finnish Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk Study Group. *Diabetes* 2000; 49: 1657–65.
77. Anette-G, et al. Early Infant Feeding and Risk of Developing Type 1 Diabetes–Associated Autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721-8.
78. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Perinatal Risk Factors for Childhood Type 1 Diabetes in Europe. *Diabetes Care* 1999;22:1698–702.
79. Cardwell Cr, et al. A Meta-Analysis of the Association Between Childhood Type 1 Diabetes and Atopic Disease. *Diabetes Care* 2003;26:2568–74.
80. The Childhood Diabetes In Finland (DIME) Study Group Predisposition to Atopic Symptoms to Inhaled Antigens May Protect From Childhood Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:865–8.
81. Leif G. E, et al. Atopic allergy and delayed hypersensitivity in children with diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:188- 92.
82. Fettahoğlu EÇ, et al. İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus Tanılı Çocuk Ve Ergenlerde Gözlenen Ruhsal Güçlükler. *Psychiatry in Türkiye* 2007;9:32-36.
83. Akbaş S, et al. Tip 1 Diyabet Tanısı Alan Çocukların Hastalıkla İlgili Özellikleri ve Güçlükleri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2008;3:117–21.
84. Pociot F, Norgfird K, Hobolth N, Andersen O, Nerup J and the Danish study group of diabetes in childhood A nationwide population-based study of the familial aggregation of insulin-dependent diabetes in Denmark. *Diabetologia* 1993;36: 870-5.

85. Lorenzen T, et al. Long-term risk of IDDM in first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 1994;37:321- 7.
86. Taşkın E, et al. İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojik Özellikleri. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg* 2007; 21 :75 – 79.
87. Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocukluklarda insüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2003; 38: 216–22.
88. Weitgasser R, et al. Blood glucose self-monitoring in intensified insulin therapy: acceptance of frequent measurements and effect on quality of diabetic control. *Acta Med Austriaca* 1998;25:61–4.
89. Jacobson AM, Hauser ST, Willett J, Wolfsdorf JI, Herman L. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.*1997;131:727–33.
90. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JI ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004;89:188 – 94.
91. Özkan B, Tan H, Orbak Z, Döneray H. İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus'lu Olguların Epidemiyolojik Özellikleri (1990–1999). *Atatürk Üniversitesi Dergisi* 1999. 31: 57-60.
92. Cadario F, Vercelotti A, Trada M, Zaffaroni M, Rapa A, Iafusco D et al. Younger age at diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children of immigrated families born in Italy. *J Endocrinol Invest* 2004;27:(10):913 - 8.
93. Güven A, et al. Beş yaşından önce tip 1 diyabetes mellitus tanısı alan çocuklarda etiyopatogeneizde rol alan faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 295-300.

## EKLER

### Kısaltmalar

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ADA:	Amerikan Diabet Birliği
DCCT:	Diabetes Control and Complication Trial
DIABAUD2:	Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic
DKA :	Diabetik ketoasidoz
DM :	Diabetes Mellitus
EDİC:	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
DSÖ :	Dünya Sağlık Örgütü
FDA:	Food and Drug Administration
GBH:	Glikolize hemoglobin
Hb:	Hemoglobulin
HbA1c :	Glukozillenmiş hemoglobin düzeyi
ISPAD:	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
NPH:	Nötral protamin hagedorn
PG :	Plazma glukozu
SS:	Standart Sapma
Ort:	Ortalama
Vb.	Ve benzeri
VKİ :	Vücut kitle indeksi

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, yönetici olarak takdir ettiğim ve kendime örnek aldığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ünsal GÜNAY'a

Bu çalışmanın, planlama, yürütme, değerlendirme safhalarında ve her zaman her konuda bana destek olan, kişilik olarak ve eğitmen olarak takdir ettiğim tez danışmanım Prof. Dr. Ömer TARIM'a

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde geçen öğrencilik ve asistanlık dönemlerimde eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Verilerin toplanması sırasında yardımcı olan Çocuk Endokrin Polikliniği'nde çalışan asistan arkadaşlarıma ve poliklinik çalışanlarına,

Asistanlık süresi boyunca üzüntülü ve sevinçli anlarımda yanımda olan asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Dostluklarını hiç esirgemeyen sevgili arkadaşlarım, Dr. Aysun BEYAZIT'a ve Dr. Şahin ERDÖL'e

Başasistanlık boyunca bana destek veren sevgili ortağım Dr. Zuhal KARALI'ya

Bu çalışmanın istatistik bölümünde yardımlarını esirgemeyen Çocuk Gastroenteroloji Uzmanımız sevgili Dr. Taner ÖZGÜR'e

Hep yanımda olduğunu bildiğim, varlığı mutluluk veren, hayatın bana en güzel armağanı sevgili eşim Ümit ÇAKIR'a, canımız, herşeyimiz, biricik oğlumuz Mehmet Yiğit'e,

Çalışmam boyunca gösterdikleri sabır ve destek için kardeşim Serap TÜKENMEZ'e ve aileme,

Teşekkürü borç bilirim.

## ÖZGEÇMİŞ

5 Mart 1979 yılında Adıyaman'ın Gölbaşı ilçesinde doğdum. İlkokul öğrenimini Gölbaşı İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Kilis Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 1997 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak tıp öğrenimime başladım ve 2003 yılında mezun oldum. 2003 Eylül TUS'unda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Kasım 2003 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım. Evliyim ve bir oğlum var.