



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

TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA TANI GECİKMESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma KOCAEL

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



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

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA TANI GECİKMESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma KOCAEL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer TARIM

BURSA – 2017

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary)	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem	31
Bulgular	34
Tartışma ve Sonuç	50
Kaynaklar	59
Ekler.....	68
Teşekkür.....	75
Özgeçmiş.....	76

ÖZET

Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM) çocukluk ve adölesan dönemde en sık görülen endokrin-metabolik bozukluktur. DM'nin erken tanısı ve metabolik kontrolün sağlanması ile birçok komplikasyonun önlenilebileceği ve geciktirilebileceği bilinmektedir. Tip 1 DM'li hastalar daha çok poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi semptomlarla başvururlar. Bu çalışmada, tip 1 DM tanılı hastalarda tanıdaki gecikme oranını, gecikmenin nedenlerini ve sonuçlarını saptamak amaçlanmıştır.

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde 2007-2016 tarihleri arasında tip 1 DM tanısı ile takip edilen gönüllü 175 olgu incelenerek yapılmıştır. Hastalara ve ebeveynlerine "Tip 1 DM'li Hastalarda Tanı Gecikmesinin Değerlendirilmesi Anketi" verilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif incelenerek kan gazı parametreleri, HbA1c, GAD 65 ve c-Peptid, tiroid ve çölyak otoantikörleri ve uzun dönem izlemdeki komplikasyonlar incelenmiştir. Hastalara mevcut şikayetleriyle konulan ilk tanılar; 139 (%79,4) hasta Tip 1 DM, 14 (%8) hasta üriner sistem enfeksiyonu, 13 (%7,4) hasta üst solunum yolu enfeksiyonu, 5 (%2,9) hasta anemi, 1 (%0,6) hastada ensefalit ve/veya menenjit tanısı almıştı. Hastaların çoğunda semptomların başlangıcından sonraki ilk iki hafta içinde tanı konduğu saptandı. Tanı alma süresi ve HbA1c değerlerinde istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Tip 1 DM dışı tanı alan hastaların %41,7'si DKA ile başvurduğu saptandı.

Tip 1 DM tanısı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen; hastalarımızın hala önemli bir bölümünün diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başvurması dikkat çekicidir. Erken tanı; mortalite ve morbidite oranının düşmesine ve acil tedavide daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilmesine olanak vermektedir. Toplumun ve hekimlerin diyabet konusunda bilinçlendiği, hizmet kalitesinin arttığı, ulaşılabilir sağlık merkezlerinin çoğaldığı ve sosyoekonomik olanakların arttığı oranda tip 1 DM'de erken tanı ve tedavi olanaklarının da artacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 DM, tanı, hatalı tanı, komplikasyon.



SUMMARY

Evaluation of Delayed Diagnosis in Type 1 Diabetes Mellitus

Type 1 diabetes mellitus (type 1 DM) is the most common endocrine-metabolic disease in childhood and adolescence. Early diagnosis and optimum metabolic control can prevent and delay the complications. The most common symptoms at presentation of type 1 DM are polyuria, polydipsia, and weight loss. In this investigation, we aimed to study the frequency of delayed diagnosis as well as the reasons and consequences of the delay.

This study was performed on 175 patients with type 1 DM who volunteered to participate in the study and who were followed at Uludag University Department of Pediatric Endocrinology between 2007-2016. The questionnaire titled "Evaluation of Delayed Diagnosis in Type 1 DM" was given to patients and their parents. The charts of the patients were retrospectively evaluated to record the results of blood gases, HbA1c, GAD65, C-peptide, and autoantibodies for thyroid and celiac disease and the long-term complications were noted. It's detected that 41,7% of all non- type 1 DM patients were admitted to the hospital as DKA.

The initial diagnosis of the patients were type 1 DM in 139 (79.4 %); urinary infection in 14 (8%), upper respiratory infection in 13 (7.4%), anemia in 5 (2.9%), and encephalitis and/or meningitis in 1 (0.6%). Most patients received the correct diagnosis in two weeks after the onset of symptoms. There was no correlation between the level of HbA1c and the time that elapsed from the onset of symptoms until diagnosis ($p>0.05$).

Despite advances in diagnosis and treatment of diabetes, a considerable number of patients in our cohort were admitted to hospital with DKA at diagnosis. Early diagnosis enables prevention of mortality and morbidity and improves patient care. We anticipate early diagnosis and treatment of type 1 DM will be facilitated as the awareness of the community

and health personnel about diabetes is increased, as the number of health centers that the patients can reach is increased and as the socioeconomic status of the community rises.

Key Words: Type 1 DM, diagnosis, delayed diagnosis, complication.



GİRİŞ ve AMAÇ

Tip 1 Diyabetes Mellitus (tip 1 DM) tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur (1).

Tip 1 DM gelişiminde pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya diğer nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet patogenezinde otoimmün, genetik ve çevresel faktörlerin rolü vardır(2). Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozukluğun temelinde, insülinin etkisindeki yetersizlik, sekresyonunda azalma veya insüline verilen doku yanıtında azalma yatmaktadır (1).

Son 20 yıldaki epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 DM görülme insidansında ve prevalansında belirgin dramatik değişikliklerin ve dünya ülkeleri arasında belirgin farklılıkların olduğunu göstermiştir (3). Ayrıca DM coğrafya, yaş, cinsiyet, etnik köken, geçirilmiş enfeksiyonlar, aşılama ve aile öyküsü gibi faktörlerden etkilenmektedir. İnsidansın en yüksek olduğu yer Finlandiya ve Sardunya, en düşük olduğu yer Venezuela ve Çin'dir (4). Genetik olarak yatkınlığı bulunan kişilerde bir veya daha fazla çevresel faktöre maruziyet sonucunda pankreatik beta hücrelerinde yıkım ile sonuçlanan immun yanıt oluşmaktadır (5). Çevresel faktörler ile ilgili yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonlar, çocukluk çağı aşuları, inek sütüne erken maruziyet ve vitamin D eksikliği gibi bir çok faktör araştırılmış fakat hiçbirinin etkisi kanıtlanamamıştır. Herhangi bir yaş grubunda görülmekle beraber en sık görüldüğü yaş grubu 7-15 yaşlarıdır (6,7).

Kan şekeri regülasyonunun bozulması sonucu hastalarda ileri dönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Konuyla ilgili yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda; sıkı kan şekeri kontrolünün diyabet komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (5).

Tip 1 DM; erken tanı ve metabolik kontrolün sağlanması ile birçok komplikasyonun önlenebileceği ve geciktirilebileceği bilinmektedir. Tip 1 DM'li

hastalar daha çok poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi semptomlarla başvururlar (6). Özellikle 10 yaşın altında sekonder enürezis noktürna önemli semptomlardan biridir (7). Klinik bulgular, immunolojik bozuklukların ortaya çıkışından aylar yıllar süren bir prodromal dönemi takiben ortaya çıkar. Yapılan çeşitli araştırmalarda Tip 1 DM tanısının zaman içerisinde daha erken yaşlara indiği saptanmıştır; ancak tanı yaşının azalmasının nedeni bilinmemektedir (4).

Bu çalışmada, tip 1 DM tanılı hastalarda tanıdaki gecikme oranını ve nedenini saptamak amaçlanmıştır. Ayrıca tip 1 DM tanısı almış hastaların tanı anındaki kan gazı parametreleri, HbA1c, GAD 65 ve c-Peptid değerlerine bakılması hedeflenmiştir. Hastalık süresince tip 1 DM'ye bağlı gelişen diyabetik nefropati, nöropati, retinopati araştırılarak erken tanı ve tedavinin komplikasyon gelişimi ile ilişkisinin saptanması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

1. Tip 1 DM Tarihçesi

Diyabet ilk olarak Milattan önce (M.Ö.) 1500 yılında antik Mısırlılar tarafından idrar miktarında artma olarak farkedilmiştir. M.Ö. 5. Yüzyılda Hindistan'dan ünlü cerrah Sushruta tarafından bu hastaların idrarı bala benzetilmiş ve şekerli olmasının yanında yapışkan bir his verdiği de dikkat çekilmiştir. DM tanımı ilk olarak M.S. 80-150 senesinde yaşamış olan Kapadokya'lı Arateus tarafından kullanılmış ve bu kişilerin idrar miktarının artmış olduğu ve şekerli olduğu farkedilmiştir (8). İlk olarak Matthew Dobson tarafından 1776 yılında idrarda glukoz miktarı ölçülmüş ve bu kişilerde artmış olarak tespit edilmiştir. 1889 yılında Joseph von Mering ve Oskar Minkowski'nin, köpeklerde yapılan pankreasın çıkarılması ile diyabet gelişimini gösteren çalışması kan glukoz düzeyinin düzenlenmesinde pankreasın rolünü gösteren ilk çalışma olmuştur. 1910 yılında Edward Albert Sharpey-Schafer diyabetin pankreas tarafından üretilen bir maddenin eksikliği ile geliştiği hipotezini öne sürmüştü ve bu kimyasal maddeye Latin alfabesinde 'ada' anlamına gelen insula kelimesinden gelen 'insülin' adını koymuştur (9).

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri (post transplant diyabet) <p>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-insülin reseptör antikoları • "Stiff-man" sendromu • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri <p>H. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

Şekil-1: DM'nin etyolojik sınıflaması.

2. Tip 1 DM'nin Epidemiyolojisi

Tip 1 DM insidansı coğrafya, yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Halen dünya genelinde 15 yaş altındaki çocuk nüfusu 1 milyar 900 milyondur. Bu yaş grubunda tip 1 diyabet prevalansı %0,025'dir. Bir başka şekilde ifade etmek gerekirse 15 yaş altı 47.960.000 çocuğun tip 1 diyabetli olduğu sanılmaktadır (10). Ancak tip 1 diyabet bazı

bölgelerde (özellikle İskandinav ülkelerinde) artmaktadır. Artış hızı yılda %3 olarak hesaplanmıştır (11).

Dünyada beş yaş civarındaki genel prevalans 1/1430, 16 yaşlarında ise 1/360 civarındadır. Ülkemizdeki prevalansı yaklaşık 1/2000, insidansı 2,52/100,000'dir. Tip 1 DM tüm yaş gruplarında görülebilmekle beraber; daha çok çocukluk çağıında (1-18 yaş) görülmektedir. İlk 6 ayda nadirdir. Tip 1 DM'nin başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir. Beş ile yedi yaş arası enfeksiyonlarla sık karşılaşmanın olduğu dönemde birinci pikini yaparken; gonadal steroid hormonları, büyüme hormonu ve stresin arttığı ergenlik döneminde ikinci pikini gösterir (12). Tüm toplumlarda görülebilen bir hastalık olmakla beraber, insidansı gerek toplumlar arasında ve gerekse bir toplum içindeki genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile bölgesel farklılıklar göstermektedir (13). Göçmen popülasyonlar, tip 1 DM gelişiminde çevresel faktörlerin ne kadar önemli olduğunu gösteren iyi bir örnektir. Hawaii'de yaşayan Japon ırkında tip 1 DM görülme sıklığı Japonya'da yaşayanlara göre 5 kat daha yüksek saptanmıştır. Etnik kökenleri Fransa ve İtalya olan Montreal halkında tip 1 DM görülme sıklığının 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kanada'da yaşayan İsrail kökenli çocuklarda tip 1 DM insidansının İsrail'de yaşayan çocuklara göre 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tip 1 DM insidansının 20. yüzyılda, kuzey Amerika ve batı Avrupa ülkelerinde artma eğiliminde olduğu saptanırken, birçok doğu Avrupa ülkelerindeki insidanda yavaşlama gözlemlenmiştir (14–16).

2.1. Coğrafya

Tip 1 DM'nin insidansı dünya genelinde farklılık göstermektedir (4). Avrupa genelinde ve Çin'de ekvatorдан uzaklık arttıkça insidans artmaktadır (14). İnsidansın düşük olduğu yerden yüksek olduğu yere göç edenlerde tip 1 DM gelişim riskinin arttığı gözlenmiştir, bu da çevresel faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. Hastalığın insidansının en yüksek olduğu bölgeler Finlandiya ve Sardunya'dır (12,13). En düşük insidansın olduğu bölgeler ise Venezuela ve Çin'dir (17).

2.1. Yaş ve Cinsiyet

Tip 1 DM tanı alma yaşı, 5-7 yaşında ve 10-14 yaşında olmak üzere iki pik yapar. Otoimmün hastalıkların çoğu kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, tip 1 DM sıklığı cinsiyete göre farklılık göstermemektedir. Bazı seçilmiş gruplarda erkeklerde insidans daha yüksek saptanmıştır (18).

3. Tip 1 DM'nin Etiyolojisi

3.1. Genetik Faktörler

Tip 1 DM heterojen bir hastalık olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Birçok ülkede yapılan çalışmalarda diyabet insidansında artış saptanmış ve bu artış diyabete yatkınlık sağlayan genlerin kuşaktan kuşağa aktarılması ile açıklanmıştır (19,20). ABD'de çocukluk çağı tip 1 DM riski üçyüzde bir kadardır. Bu risk birinci derece yakınlarında tip 1 DM tanısı olanlarda 15 kat daha fazladır. Tek yumurta ikizinde tip 1 DM olanlarda 150 kat artmış risk mevcuttur (21). Japonya'da toplumun tip 1 DM riski ABD'den 15 kat daha az da olsa, tek yumurta ikizinde tip 1 DM olanların tip 1 DM gelişme riski ABD'deki gibi 150 kat artmıştır (22). Bu da genetik faktörler devreye girdiğinde çevresel faktörler ne olursa olsun riskin oldukça yükseldiğini göstermektedir. Birinci derece yakınlarında tip 1 DM olanlarda risk yüksektir; fakat tip 1 DM hastalarının %85'inden çoğunda aile öyküsü bulunmamaktadır. Sporadik vakaların %40'ının tip 1 DM için yüksek riskli HLA aleli taşıdığı gösterilmiştir (23).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu bildirilmesine karşın, herhangi bir Mendelian kalıtsal faktörün tek başına rol oynamadığı ve gelişiminin kompleks ve multifaktörial olduğu öne sürülmektedir (23). Şu ana kadar tip 1 DM gelişimi için resesif veya dominant geçiş tanımlanmamıştır. HLA genlerinin tip 1 DM gelişiminde önemli rollerinin olduğu bilinmesine karşın %20'sinde HLA dışındaki genlerin de (IDDM2, IDDM12 vs.) diyabete yatkınlık sağladığı saptanmıştır (19). Tip 1 DM'li bir bireyin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riskinin 15–20 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (24). Bir çalışmada, tip 1 DM olgularının birinci derece akrabalarının %8,5'inde (141/1641) tip 1 DM öyküsünün olduğu saptanmıştır (25). İkiz çalışmalarında

genetik ve çevresel faktörlerin önemli rolünün olduğu gösterilmiştir (26). Tek yumurta ikizlerinde gelişme riskinin %30–50 olduğu bildirilmesine karşın ayrı yumurta ikizlerinde bu riskin %6–10, ikiz olmayan kardeşlerde ise bu riskin %6 olduğu bildirilmiştir (24). Anne tip 1 DM ise çocuklarında diyabet görülme riski %2, baba tip 1 DM ise çocukta diyabet görülme riski %7 olarak bildirilmektedir (27). Bir başka çalışmada babanın tip 1 DM olmasının anneye göre çocuklarda tip 1 DM geliştirme riskini 1,8 kat artırdığı saptanmıştır (19). Tek yumurta ikizlerinin ikisinde de tip 1 DM gelişim oranının eşit olmaması genetik faktörlerin dışında çevresel faktörlerin de önemli rolü olduğunu gösteren bir kanıt olarak öne sürülmektedir (28).

Tip 1 DM'de genetik yatkınlıktan ve koruyuculuktan sorumlu HLA (human leukocyte antigen) genleri, 6p21 kromozomda yer alan major histokompatibilite kompleksine (MHC) lokalizedir (29,30). Bu bölgeler tip 1 DM gelişimindeki yatkınlığın %45-60'ından sorumlu tutulmaktadır (31). Bu genlerin tip 1 DM gelişim patogenezindeki rolünün tam olarak ne olduğu anlaşılmasına karşın immün cevabın gelişiminde (T hücrelerine antijen sunumu gibi) önemli fonksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. HLA genlerinin tip 1 DM gelişiminde önemli rolleri olduğu kadar koruyucu rolleri de mevcuttur. HLA-DR2 geninin koruyucu özelliği mevcut iken HLADR3/DR4 pozitifliğinin tip 1 DM gelişimi için yatkınlaştırıcı genler olduğu öne sürülmüştür (26,29). MHC genleri, birçok HLA genlerini kapsayan class I, II ve III gen bölgeleri olarak sınıflandırılmaktadır. MHC genleri bilinen en polimorfik genlerdir. Tip 1 DM ile ilişkisi gösterilen ilk genler HLA class I genleri olup daha sonraki yapılan çalışmalarda HLA class II genlerinin tip 1 DM ile daha yakın ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Şu an için tip 1 DM gelişiminde en önemli genetik faktör HLA class II genleri ve özellikle HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP'dir. Beyazlarda HLA-DR4-DQ8 ve HLA-DR3-DQ2 haplotipleri maksimum yatkınlık sağlarken, DR2-DQ6 ve DR5'in koruyucu genler olduğu saptanmıştır (21,32). Beyaz ırkta HLA-DQ antijenindeki aminoasit değişikliklerinin diyabet gelişimini etkilediği saptanmıştır. HLA-DQ beta zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asitin homozigot yokluğu (nonASP/nonASP) tip 1 DM gelişim riskini 100 kat artırdığı saptanmıştır.

Heterozigot (Non ASP/ASP) yokluğunda tip 1 DM gelişim riskinin homozigot formuna göre daha az saptandığı bildirilse de normal (ASP/ASP) olanlara göre riskin yüksek olduğu saptanmıştır. Tip 1 DM hastalarının büyük çoğunluğu HLA DR3 ve DR4 class II antijenlerini taşımaktadır. Beyaz ırkta HLA DR3/DR4 heterozigot genotipi taşıyanlarda diyabet riskinin homozigot HLA DR4 ve HLA DR3 taşıyanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (19,26,33). HLA-DR3 veya DR4 antijenlerinin varlığında tip 1 DM gelişme riskinin 2-3 kat, her ikisinin varlığında ise riskin 7-10 kat arttığı saptanmıştır. Ancak HLA DR3/DR4 genleri genel toplumun %50'sinde görülmektedir. Tip 1 DM hastalarının birçoğu HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenleri yönünden pozitif iken %30'unun HLA-DR3/DR4 heterozigotluğu gösterdiği ve koruyucu özellikte olan HLA-DR2 antijen pozitifliğinin %1'in altında olduğu saptanmıştır (7). Ayrıca tip 1 DM kişilerin yaklaşık %10'unun HLA DR3 ve DR4 negatif olduğu saptanmıştır (1). Bu da tip 1 DM gelişiminde HLA dışındaki genlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir (7). Tip 1 DM'de yatkınlığı sağlayan ancak fonksiyonları tam olarak bilinmeyen HLA genleri ile ilişkisi olmayan yaklaşık 20 gen ve bunlar içerisinde de fonksiyonları bilinen iki gen tanımlanmıştır. Bunlar, diyabete yatkınlığın %10'undan sorumlu olan ve 11p5.5. kromozomda yer alan IDDM2 ile 2q33 kromozomda yer alan ve T hücre aktivasyonundan sorumlu olan IDDM12 genleridir (29,34).

İnsülin geni promoter bölgesi ile ilişkili polimorfizmlerin ve PTPN22 tarafından kodlanan lenfosit spesifik tirozin fosfatazdaki aminoasit değişikliklerinin de birçok populasyonda tip 1 diyabet riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (35,36). Yaklaşık 5000 hasta üzerinde yapılmış 33 çalışmanın metaanalizinde sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 gen polimorfizminin tip 1 diyabet riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (37). Tip 1 DM riskinin yanında bazı HLA alelleri diğer otoimmün hastalıklara yatkınlık da oluşturmaktadır. DR3-DQ2 homozigot hastaların 1/3'ünde transglutaminaz antikorları da pozitifdir ve bu hastaların yarısı biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı almaktadır (38).

3.2. Otoimmünite

Adacık hücre antikorları ilk olarak otoimmün poliendokrin yetmezliği olan hastaların serumunda saptanmıştır. Yeni tanı tip 1 DM'liler ve

prediyabetik hastaların da %85'inde bulunduğu görülmüştür (39). Halen devam etmekte olan birçok çalışma otoimmün adacık hücre hasarının başlamasında ve devamında etkili olan birçok pankreatik beta hücre otoantikorunun varlığını göstermiştir. Birden fazla otoantikor pozitifliği hastalığın patogenezinde önemlidir (40).

İnsüline karşı antikorlar doğumdan diyabet gelişimine kadar geçen sürede ilk pozitifleşen antikorlardır, fakat subkutan insülin uygulanmasıyla birlikte insülin otoantikorları oluşmaya başladığı için tedavi başladıktan sonra bakılmasının tanıya katkısı yoktur. Daha erken yaşta diyabet gelişen çocuklarda anti insülin antikor düzeyleri daha yüksektir (41,42).

Bir diğer önemli otoantikor GAD enzimine karşıdır. Tanı anında tip 1 DM'li hastaların %70'inde anti GAD pozitifdir. Adacık hücre antikorunun uzun yıllar boyunca diyabet tanısında altın standart olduğu biliniyordu; fakat günümüzde tanı ve taramada daha sensitif, spesifik ve ucuz olan GAD antikorunun kullanılması önerilmektedir. İnsulinoma ilişkili protein-2, insülin ve GAD'a karşı olan antikorlardan daha sonra görülür. Bir çalışmada hastaların %58'inde bulunduğu gösterilmiştir (43).

Bir diğer otoantikor katyon efflux ailesinin üyesi olan çinko transporter ZnT8 antikorudur. Tip 1 DM'li hastaların %60-80'inde bulunduğu gösterilmiştir. GAD ve tirozin fosfataz antikorlarının aksine, beta hücresine spesifiktir. Bu nedenle, ZnT8A ölçümlerinin adacık hücre yıkım miktarının ve önleyici tedavilerin başarısının belirlenmesinde gösterge olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (44).

Diğer bilinen otoantikorlar; adacık hücre otoantijen 69 kDa (ICA69), IGRP, kromogranin A, insülin reseptörü, ısı şok proteinleri, CD 38, penirephrin ve glial fibriler asidik proteindir (45).

3.3. Çevresel Faktörler

Dünya genelinde tip 1 DM insidansındaki artış, tip 1 DM gelişiminde çevresel faktörlerin etkili olduğuna veya bir takım koruyucu faktörlerin ortadan kalktığına önemli bir kanıttır (46).

3.3.1. Perinatal Faktörler

Tip 1 DM tanılı 892 çocuk ve 2291 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada perinatal faktörlerin tip 1 diyabet riskini arttırdığı görülmüştür (47). Anne yaşının yirmi beşin üzerinde olması, preeklampsi, neonatal respiratuvar hastalık, ABO uyumsuzluğuna bağlı sarılık tip 1 DM gelişimini arttıran faktörlerdir. İlk çocuk olmak, düşük doğum ağırlığı ve boy kısalığı koruyucu faktörlerdir. Postnatal diyet ile ilişkili, D vitamini alımı, omega 3 yağ asidi alımı gibi faktörler de diyabet gelişiminde etkisi araştırılmakta olan faktörlerdir (48).

3.3.2. Enfeksiyonlar

Tip 1 DM ile ilişkisi en iyi bilinen viral enfeksiyon konjenital rubella enfeksiyonudur (11). Diyabet riskini ne şekilde arttırdığı tam olarak bilinmemektedir, uzun dönemde T hücre fonksiyonundaki bozulma ya da potansiyel moleküler benzerlik hipotezleri öne sürülmüştür (49,50). Enteroviral enfeksiyonların diyabet gelişimindeki önemi ile ilgili bazı çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalarda gebelik dönemindeki enteroviral enfeksiyonun riski arttırdığına dair veriler elde edilse de bazı çalışmalarda fark saptanmamıştır (51). Ayrıca enteroviral enfeksiyonun anti adacık hücre antikor pozitifliği ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (52). Rotavirüs enfeksiyonu çocuklarda sık görülen bir enfeksiyondur. Yapılan çalışmalarda tip 1 DM gelişimini arttırdığına dair bir veri yoktur, fakat rotavirüs enfeksiyonu geçirenlerde antiadacık hücre antikor düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca etiyolojide koksaki, kabakulak ve hepatit A virüsü de suçlanmaktadır (52). Tip 1 DM gelişiminin ilk bir-iki haftasındaki 75 hastanın postmortem otopsi çalışmasında, pankreasta EBV, kızamık, koksaki ve CMV virüs infiltrasyonu gözlenmemiştir (53).

3.3.3. Aşılama

Çocukluk çağı aşılarının tip 1 DM de dahil olmak üzere kronik hastalıkları arttırdığına dair bir düşünce vardır; fakat yapılan çalışmalarda destekler bir bulgu saptanmamıştır. Çocukluk çağı aşılarının zamanı ile ilgili de bir çok çalışma yapılmış olup herhangi bir fark saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda hemophilus influenza, kızamık-kızamıkçık-kabakulak ve boğmaca aşılarının tip 1 DM insidansını arttırdığı gösterilmiştir (54,55).

Bunun üzerine yapılan diğerk çalışmalarda bu hipotezi destekler bulgu saptanmamıştır (12,56,57).

3.3.4. Diyet

Bir çok araştırmacı tarafından retrospektif çalışmalara dayanılarak, inek sütüne erken maruz kalmanın tip 1 DM riskini arttırdığı hipotezi öne sürülmüştür (58). Yapılan prospektif çalışmalarda anne sütü alan çocuklar ve inek sütü alanlar arasında bir fark saptanmamıştır (28).

Almanya'da yapılan bazı çalışmalarda 3 aydan önce tahıl başlanan çocuklarda adacık hücrelerine karşı otoimmunitenin arttığı saptanmıştır (59).

Ayrıca Colorado ve Yorkshire'da yapılan çalışmalarda; içme suyundaki nitrat oranı 14,8 mg/dl'nin üzerinde olanlarda tip 1 diyabet oranının %30 daha fazla olduğu görülmüştür (60,61).

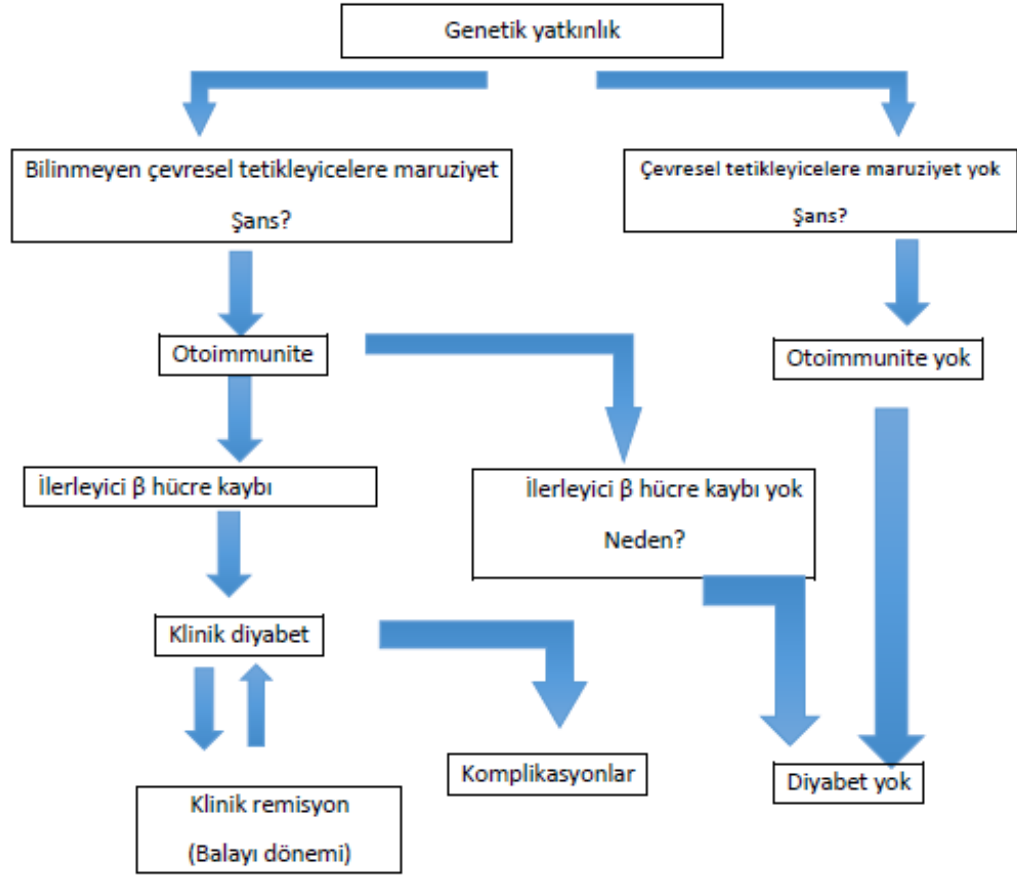
3.3.5. İlaçlar ve vitamin D

Tip 1 DM gelişiminin immunmodulatör etkisi olan Vitamin D düzeyi ile de ilişkisinin olduğu öne sürülmüştür (29). Finlandiya, dünyada tip 1 DM insidansının en sık görüldüğü ülke olup, özellikle daha az güneş ışınlarına maruz kalan kuzey kesimindeki insanlarda D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (54). Finlandiya'da D vitamini süplemantasyonu yapılan süt çocuklarında D vitamini verilmeyenlere göre göreceli riskin daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, 0,16 ve 1). Aynı çalışmada, infantlara yeterli D vitamin takviyesinin yapılması durumunda artma eğiliminde olan tip 1 DM insidansının azalabileceği öngörülmüştür (54). Kimyasal ajanların ve ilaçların da pankreasın beta hücrelerinde haraplanma yaparak tip 1 DM gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır. Alloxan, streptozotocin, pentamidin ve vacor gibi ilaçların diyabetojenik ilaçlar olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan en önemlisi diyabetik hayvan modeli oluşturmak için kullanılan streptozotosindir. Streptozotosin, pankreasın beta hücrelerini direkt olarak ve otoimmuniteye neden olarak haraplamaktadır (62,63).

4. Tip 1 DM'nin Patogenezi

İnsülinin en önemli görevi hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak ve enerji kaynaklarını hücrede depolamaktır. Sekresyonu, besinlerin alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü

altında gerçekleşmektedir. Normal metabolik kontrolün sağlanması için açlık ve tokluk durumlarında insülinin normal bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir. Tip 1 DM hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki süregelen kayba bağlı olarak gelişen insülinopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glukozu enerji ihtiyacı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. İnsülinopeni gelişen olgularda karaciğerden glikojenolizis ve glikoneojenezis artarak kan şekerinin yükselmesine neden olmaktadır (64). Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı durumda glukozüriye neden olarak, osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır (29). Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olmaktadır. Artan insülin karşıtı hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, trigliserid, ve serbest yağ asitlerinin artmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı arasındaki etkileşim sonucu artan serbest yağ asitleri periferik glukozun kullanılmamasına ve keton üretiminin artmasına neden olmaktadır. Artan keton ürünleri periferik kullanım kapasitesinin ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması durumunda ketoasidoza neden olmaktadır (65).



Şekil-2: Tip 1 DM'nin doğal öyküsünün şematik gösterimi.

Bilinmeyen tetikleyiciler genetik olarak duyarlı bireylerde otoimmüniteyi başlatırlar. Otoimmünitesi olanların bir kısmında ilerleyici β hücre kaybı gelişerek klinik diyabete ilerler. Bu dönemi geçici klinik remisyon izler (balayı dönemi). Zamanla insulin sekresyonu kaybolur ve hastaların bazılarında hipergliseminin derecesi ile ilişkili olarak komplikasyonlar gelişir (3).

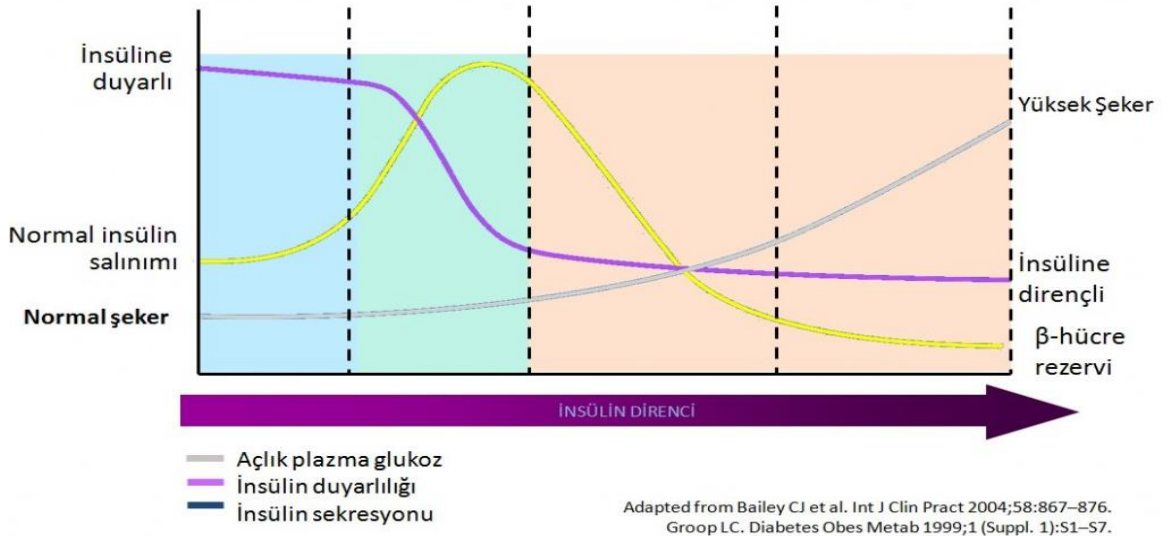
5. Tip 1 DM'nin Belirtileri

- ✓ Keton Cisimlerin üretilmesi sonucu
- Bulantı
- Yorgunluk
- Karın ağrısı
- Kilo kaybı

- Derin solunum
- Aseton kokusu
- Baygınlık hissi ve dalgınlık
- ✓ Kan şekerinin yüksek olması sonucunda
- Çok idrar yapma
- Çok su içmek
- Sıvı kaybı
- Susama ve ağız kuruluğu
- Zayıflama
- İştahın artması

6. Klinik

Çocukluk dönemi diyabetinin klinik gidişi prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon (balayı) ve total diyabet evresi olarak 4 evrede sınıflandırılmaktadır (65).



Şekil-3: Tip 1 DM evreleri.

Çocukluk yaş grubunda tip 1 DM tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Serum glukoz düzeyi renal eşiğin üzerine çıkması ile birlikte poliüri ortaya çıkmaktadır (12,25). Çocuk ve adölesan yaşlarında diyabetin en sık klasik başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur (29,61,66). Metabolik

bozukluğun ilerlemesi durumunda hastalar kusma, Kussmaul solunumu, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma bulguları ile başvurabilmektedirler (64,67). Okul öncesi çocuklarda, β hücrelerinin otoimmün haraplanması daha agresif seyretmektedir. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocuklarda semptom sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmekte ve sıklıkla da ketoasidoz semptomları olan letarji ve kusma semptomları ile başvurumaktadırlar. Adölesan yaş grubunda ise otoimmün haraplanmanın daha yavaş progresyonlu olması nedeniyle semptom sürelerinin daha uzun olabileceği bildirilmektedir (26). Pubertal dönemdeki kız olgularda mantar enfeksiyonlarına bağlı vulvovajinit sık görülen bir semptomdur. Ayrıca piyogenik deri enfeksiyonları ve kandida enfeksiyonları da görülebilmektedir (66,68). Karın ağrısı ile başvuran olguların bazıları akut batın veya akut apandisit ön tanısı ile cerrahi girişimlere de maruz kalabilmektedirler. İnsülin rezervi azalmış olan olgularda araya giren enfeksiyonların veya travmaların etkisiyle artan karşıt hormonlar diyabet semptomlarının daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır (12). Ayrıca hastalar halsizlik gibi semptomlar ile başvurduklarında sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu gibi tanılar almaktadır. Bunun yanı sıra karın ağrısı ile başvuran olgularda hastalara idrar yolu enfeksiyonu tanısı da sıklıkla konularak tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Fakat bu durum hastada diyabet tanısının konmasında gecikmeye sebep olmaktadır. Bu nedenle yeni tanılı tip 1 DM olgularının %15-40'ı diyabetik ketoasidoz bulguları ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar (4,12,27). Yeni tanılı tip 1 DM olgularının %30-60'ı ortalama 1-6 ay içinde insülin ihtiyacının azaldığı kısmi remisyon evresine girmekte ve bu evreye balayı dönemi denmektedir. Diyabet ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından sonraki birkaç yıl içinde ise endojen insülinin azalmasına bağlı olarak klinik ve biyokimyasal bulguların daha hakim olduğu total diyabet evresi başlar. Total diyabet evresi insülin tedavisinin zorunlu olarak uygulanması gerektiği ve uygulanmadığı takdirde diyabetik ketoasidozun ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (25).

Tablo-1: Tip 1 DM'nin tanı kriterleri, IDF 2015 (10).

1. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı ile birlikte) random kan glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) üzerinde olması,
2. En az 8 saat tam açlık sonrası açlık plazma glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) olması,
3. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) olması,
4. HbA1c $\geq 6,5$ olması

Klinik bulguları olan çocuklarda rastgele bakılan plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'den yüksek olması tip DM tanısı koydurur (1,3). Ayrıca açlık kan şekerinin 126 mg/dl'den yüksek olması, başka bir günde doğrulanmak koşuluyla, tanısaldır. HbA1c'nin %6,5'den yüksek olması diyabet tanısını koydurur. İnsülin ve C-peptit düzeylerinin çok düşük olması Tip 1 DM tanısını destekler.

Glikozile hemoglobin (HbA1c)

Tip 1 DM 'li hastalarda uzun vadeli glikoz kontrolünü takip etmek için HbA1c ölçümü gereklidir. HbA1c retrospektif olarak plazmadaki total glikoz değeri hakkında bilgi verir. HbA1c total kan hemoglobinin yüzdesi olarak ifade edilir. Glikozile hemoglobin konsantrasyonu glisemi kontrolü için gereklidir ve bu nedenle yaygın kullanımı vardır. Glikozile hemoglobin düzeyi önceki 6-8 haftalık kan glukoz düzeyini temsil eder. Bu durum glukoz kontrolünü sağlamak için ek bir avantaj sağlar; çünkü glikozile hemoglobin değeri günden güne kan glukoz değişimlerinden, egzersizden ve son dönemde alınan gıdalardan etkilenmez. HbA1c nin ölçümündeki hassasiyet çok önemlidir; çünkü HbA1c'deki %1'lik yükselme ortalama kan glukoz düzeyinde 25-35 mg/dl'ye karşılık gelir (46).

7. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda özellikle obez hastalarda ilk olarak tip 2 DM düşünülmeli ve ekarte edilmelidir (3). Ancak yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak pubertal dönemde artan kilo nedeniyle yeni tanı alan tip 1 DM olgularının %24'ünün tanı anında obez olabilecekleri de bildirilmektedir (21). Ayrıca

obezitesi olmayan, diyabet konusunda şüphe taşımayan olgularda otoimmün antikorlara bakılmasının tanı için zorunlu olmadığı da bildirilmektedir (3). Ancak diyabeti stabil hale getirilen olgularda diyabette görülme sıklığı yüksek olan tiroid (anti-tiroid ve anti-peroksidaz) ve çölyak antikorlarının da (doku transglutaminaz Ig A ve total IgA) araştırılmasını öneren çalışmalar vardır (1,10,69). Tip 1 DM'de görülen glukozüri, renal tübülopati ile giden galaktozemi, pentozüri, fruktozüri, Fanconi sendromu gibi tübülopatiye neden olan patolojilerden ayırt edilmelidir (1,65). Stres faktörlerine bağlı olarak hiperglisemi ve glukozüride görülebilmektedir. Stres hiperglisemilerinde 800 mg/dl üzerine çıkan kan şeker ölçümleri tanımlanmış olmasına karşın, kan şeker düzeyleri nadiren 300-400 mg/dl'nin üzerine çıkmaktadır. Stres hiperglisemisi olan olguların insülin rezervlerinin yetersiz olabileceği düşüncesi ile bu olguların uzun dönem olası persistan hiperglisemi veya diyabet açısından da takip edilmeleri önerilmektedir (64). Enfeksiyonlarda, kronik hastalıklarda, travma durumlarında veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak da hiperglisemi görülebilmektedir. Ayırıcı tanı amacıyla bu olgulara akut hastalık veya stres faktörleri ortadan kaldırıldıktan sonra OGTT'nin yapılması veya tip 1 DM'nin otoimmün belirleyicileri olan otoantikorların araştırılması önerilmektedir (65). Tip 1 DM ön tanısı ile araştırılan olgularda hipergliseminin süresi konusunda, tedaviye başlama kararında ve izleminde HbA1c de önemli bir parametredir (3).

8. Tip 1 DM Komplikasyonları

8.1. Akut (metabolik) komplikasyonlar

8.1.1. Diyabetik ketoasidoz

8.1.2. Hiperosmolar non-ketotik koma

8.1.3. Hipoglisemi koması

8.1.4. Laktik asidoz koması

8.2. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

8.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar:

8.2.1.1. Diyabetik nefropati

8.2.1.2. Diyabetik retinopati

8.2.1.3. Diyabetik nöropati

8.3.1. Makrovasküler komplikasyonlar

8.3.2. Kardiyovasküler hastalıklar

8.3.3. Serebrovasküler hasta

8.3.4. Periferik damar hastalığı

8.4. Diğer

8.1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

8.1.1. Diyabetik ketoasidoz

DKA; ağır insülin eksikliği veya insülin etkisinin yetersizliğinden kaynaklanan metabolik bozukluklar ile sonuçlanır. İnsülin etkisinin yetersizliği ve stres sırasında karşıt düzenleyici hormonların etkisiyle oluşur. Yeni başlangıçlı DKA olan çocukların %20-40'ında ve insülin dozlarını atlayan veya araya giren hastalıklar sırasında insülin dozları yetersiz kaldığı bilinen diyabetli çocuklarda görülür. DKA kabaca hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Ağır ketonüri, yüksek anyon açığı, azalmış serum bikarbonat düzeyi ve düşük pH düzeyi, hipertonic dehidratasyonu gösteren yüksek serum osmolalitesi vardır (3).

	NORMAL	HAFİF	ORTA	AĞIR*
HCO₃ (mEq/L, venöz)+	20-28	16-20	10-15	<10
pH (venöz)+	7,35-7,45	7,25-7,35	7,15-7,25	<7,15
Klinik	Değişiklik yok	Oryante, uyanık fakat bitkin	Kussmaul solunumu, oryante; fakat uykulu, uyandırılabilir.	Kussmaul ya da deprese solunum; uykulu durumunda bilinç kapalılığına ve komaya kadar.

+HCO₃ ve pH ölçümü metoda bağlıdır; normal aralıkları değişebilir.

*Ağır hipernatremi (düzeltilmiş Na>150 mEq/L) de ağır diyabetik ketoasidoz olarak sınıflandırılabilir.

Şekil-4: DKA sınıflaması

8.1.2. Hiperosmolar Non-Ketotik Koma

Bu sendrom ağır hiperglisemi (kan glukozu>800 mg/dl), ketozis yokluğu veya sadece hafif ketoz, ketotik olmayan asidoz, ağır dehidratasyon, deprese algılama veya belirgin koma ve grandmal nöbetler,hipertermi, hemiparezi ve pozitif Babinski bulgusunun dahil olabildiği çeşitli nörolojik bulgular ile karakterizedir. Solunum sıklıkla yüzeyledir; ancak eşlik eden metabolik (laktik asidoz) nedeniyle Kussmaul solunumu görülebilir. Serum osmolaritesi sıklıkla 350 mOsm/kg veya üzerindedir. Bu durum çocuklarda nadirdir. Bilinçteki baskılanma DKA olduğu kadar hiperosmolaritenin derecesi ile yakından ilişkilidir. Hemokonsantrasyon serebral arterial ve venöz trombozlara zemin hazırlar (3).

Ketotik olmayan hiperosmolar komanın tedavisi vasküler volum defisitinin yavaş replasmanı ve hiperosmolar durumun çok yavaş düzeltilmesinden oluşur (3).

8.1.3. Hipoglisemi Koması

Hipoglisemi en sık karşılaşılan endokrin acillerden biridir ve normal değerlere yakın kan şekeri kontrolünü hedefleyen diyabet tedavisinin akut komplikasyonlarından (70). Diyabetik hastalarda en sık karşılaşılan sorundur. Hipoglisemi plazma glikoz düzeyinin 50 mg/dl'nin altına inmesi olarak tanımlanmasına rağmen kan şekeri 65 mg/dl'nin altına indiğinde epinefrin, glukagon, kortizol ve büyüme hormonu gibi kontrainsülin hormonların salgısı artar (71). Glikoz beyin için en önemli enerji kaynağıdır. Beyin, glikoz üretmez ve ancak birkaç dakikalık ihtiyacını sağlayacak kadar glikojen depolayabilir. Bu nedenle, fonksiyonlarını yerine getirmede glikozun sürekli sağlanması zorunludur. Hipoglisemi gibi yeterli glikozun sağlanamadığı durumlarda santral sinir sistemi fonksiyonlarında bozulma görülür. Anksiyete, çarpıntı, tremor, terleme, açlık hissi, parestezi, konfüzyon, davranış değişiklikleri ve kognitif bozukluklar, epilepsi ve komaya kadar giden belirtiler hipogliseminin değişik aşamalarında görülebilir. Fokal nörolojik bozukluklar da hipoglisemide görülen bulgular arasındadır. Uzamış şiddetli hipoglisemi nadiren kalıcı beyin hasarı ve ölüme yol açsa da çoğu zaman hipogliseminin tedavi edilmesi ile tüm belirti ve bulgular düzelir (72).

Hipoglisemi gelişimine yol açan risk faktörleri arasında aşırı dozda, yanlış zamanda, yanlış ilaç kullanımı; öğün atlanması, yetersiz beslenme; egzersiz gibi glikoz tüketimini arttıran durumlar; insüline hassasiyeti arttıran durumlar (egzersiz sonrası ve insülin hassasiyetini arttıran ilaç-insülin kombinasyonu); renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği gibi insülin metabolizmasını azaltan durumlar sayılabilir. Hipoglisemi belirtilerini hissetmeyen otonomik nöropatisi olan hastalarda da şiddetli hipoglisemi riski fazladır (72).

8.1.4. Laktik Asidoz Koması

Laktik asidoz; kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı metabolik asidozdur. Ağır diyabetik hastalarda düşük bikarbonat ve pH; artmış anyon açığı ile birlikte ketoasitlerin düşük olması laktik asidoz komasını düşündürmelidir (73).

Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı olanlarda görülen, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi laktat yapımı ve kullanımını arasındaki dengesizliği işaret eder. Laktik asit, anaerobik metabolizmanın son ürünüdür. Laktik asidozda kan laktat düzeyi artmış ve $pH < 7.30$ bulunur. Plazma glukoz seviyeleri sıklıkla orta derecede yüksek bulunur (74). Tedavide öncelikle altta yatan hastalığı tedavi etmek gerekir (75).

8.2. Tip 1 DM'nin Kronik Komplikasyonları

Tip 1 DM'nin uzun dönem izleminde kötü metabolik kontrole bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Altta yatan otoimmün fonksiyon bozukluğuna, tedavi rejimine ve hiperglisemi süresine bağlı olarak endokrin (otoimmün tiroidit ve adrenalitis) ve endokrin dışı (eklem hareket kısıtlılık sendromu, pubertal gecikme, boy kısalığı, hepatomegali, cilt komplikasyonları vb.) patolojilerin görülme sıklığı da yüksektir (12). Tip 1 DM'nin uzun dönem izleminde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, sakatlık ve erken ölüm gibi ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle diyabetli hastaların uzun dönem izlemi diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınarak yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir (76).

8.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

Tip 1 DM'de uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonları nefropati, retinopati ve nöropati oluşturmaktadır (1). Prepubertal dönemde, özellikle 12 yaş altında görülme sıklığı düşük iken, puberte döneminden sonra ve tanı anından 5 yıl sonra metabolik kontrol ile ilişkili olarak mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (77). Prepubertal dönemde geçirilen diyabet süresinin komplikasyon gelişimindeki etkisi literatürde halen tartışma konusu olmakla birlikte, birçok çalışmada prepubertal diyabet süresinin komplikasyon gelişiminde önemli basamak rolü oynadığı öne sürülmektedir (76). Prepubertal dönemde geçirilen her diyabet yılının retinopati riskini %28, puberte döneminde geçirilen diyabet süresinin ise retinopati riskini %38 artırdığı saptanmıştır (76). Mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde glisemik kontrol önemli rol oynamasına karşın, diyabetin süresi, yaş, aile öyküsü, sigara kullanımı, dislipidemi ve hipertansiyon diğer önemli faktörlerdir (77). Ancak, son yıllarda diyabetin izlem ve tedavisindeki değişen stratejiler ile birlikte komplikasyon sıklığında azalma gözlemlenmiştir. Özellikle de 1993 yılındaki Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) raporundan sonra kullanımı giderek yaygınlaşan yoğun insülin tedavisi ile komplikasyonların görülme sıklığındaki düşüş ivme kazanmıştır (78). Konvansiyonel insülin tedavisi kullanan diyabetik hastalarda, 1990 yılında yapılan bir çalışmada retinopati sıklığı %90, nefropati %52 ve nöropati %74 oranında rapor edilirken, 2003 yılındaki başka bir çalışmada retinopati sıklığı %41, nefropati %17 ve nöropati %29 oranında rapor edilmiştir (79,80). Komplikasyonların gelişimindeki temel patojenik faktör hiperglisemidir. Hiperglisemi varlığında birçok biyokimyasal yol (oksidatif stres, glikozilasyonda artış, polyol ve protein kinaz C sisteminin aktivasyonu vb.) aktive olarak komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır (81).

8.2.1.1. Nefropati

Gelişmiş ülkelerde diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir (84). Tanıdan 25 yıl sonra görülme oranı %30-40 olarak rapor edilmektedir (2). Mikroalbuminüri insidansı yaşla birlikte

artmakla beraber, 10-19 yaş arası erkeklerde %30,9, kızlarda %40,4 oranında bir veya birden fazla mikroalbuminüri epizodunun görüldüğü bildirilmektedir (82). Diyabetik nefropatinin patogeneğinde metabolik, hemodinamik, genetik ve çevresel faktörler etkili olabilir (83). Diyabetik nefropatinin ilk bulgusu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda ≥ 30 mg/gün (≥ 20 μ g/dakika) olarak tanımlanırken, makroalbuminüri (klinik albuminüri) ≥ 300 mg/gün (≥ 200 μ g/dakika) olarak tanımlanmaktadır (21,76). Ancak unutulmamalıdır ki; mikroalbuminüri varlığı hemen her zaman ağır nefropatiye ilerlemeyi göstermez. Hipertansiyon ve mikroalbuminürinin birlikte varlığı, tek başına mikroalbuminüri varlığına göre daha kötü prognostik faktördür (77). İzole mikroalbuminüride 6 yılda spontan gerileme oranı %58, ilerleme oranı %15 olarak rapor edilmektedir (81). Gerilemede etkili olan en önemli faktörler mikroalbuminüri süresinin kısa olması, HbA1c düzeyinin düşüklüğü, hipertansiyonun olmaması ve kolesterol ve trigliserid düzeylerinin düşük olmasıdır (84). Metabolik kontrolün düzenlenmesi ve hipertansiyonun kontrolü nefropatinin başlamasını geciktirmekte veya başlamış patolojinin ilerleyişini yavaşlatmaktadır (77). Sigaranın, nefropati gelişiminde kolaylaştırıcı bir faktör olduğu ve riski 7,9 kat artırdığı bildirilmektedir (84). Adolesan hastalarda tanıdan 2 yıl sonra, prepubertal hastalarda tanıdan 5 yıl sonra nefropati açısından tarama önerilmektedir (76). Mikroalbuminüri hiperglisemi, egzersiz ve ateşli hastalıklardan etkilendiği için 3-6 aylık süreçte en az 2-3 örnekte pozitifliği gösterilmelidir (28). İyi metabolik kontrol, hipertansiyonun kontrolü, sigaradan ve yüksek proteinli ve yağlı diyetten kaçınmak, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımı, nefropatinin ilerleyişinin durdurulmasında veya gelişiminin önlenmesinde önemli tedavi yaklaşımlarıdır (1,78,85). Glisemik kontrolün daha iyi seviyelere gelmesi sebebiyle diyabetik nefropati oranları son on yılda azalma göstermiştir (86).

8.2.1.2. Retinopati

En sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. Tanı anında görülme prevalansı tip 1 DM'de %0,3'tür. Ayrıca, ekonomik olarak gelişmiş olan ülkelerde edinsel görme kaybının en sık nedenidir (87). Prevalansı çocukluk

ve adolesan yaş grubunda %4,6-14,5 arasında değişkenlik göstermektedir (88). On beş yaşından önce görölmesinin nadir olduğu, tanı anından 20 yıl sonra hastaların %50'sinde görüldüğü rapor edilmektedir (89). Dolayısıyla diyabetik retinopati için tarama; tanıdan sonraki beşinci senede başlamalıdır (12). Hastalığın süresi ve metabolik kontrol ile yakın ilişkilidir. Tip 1 DM'li hastalarda tanı anından 20-25 yıl sonra hastaların hemen hemen %100'ünde retinopatik değişiklikler gözlemlendiği bildirilmektedir. Metabolik kontrol, retinopatinin başlamasını geciktirmekte veya başlamış olan ilerleyişi durdurmaktadır (21).

Gelişimindeki risk faktörleri, diyabet süresi, obezite, yüksek HbA1c, düşük hematokrit, yüksek trigliserid, düşük serum albumin düzeyi, küçük tanı yaşı, diyabetik nöropati öyküsü ve tanı anında görmede azalma olmasıdır (79). Prepubertal dönemde görölmesi nadirdir. Prepubertal ve pubertal diyabet süresi aynı olan hasta grupları karşılaştırıldığında, pubertal dönemde görölme sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (90). American Diabetes Association (ADA) grubu tarafından, prepubertal dönemde (<9 yaş) rutin tarama önerilmezken, 9 yaş üzerinde tanı süresi 3-5 yılı geçen hastalarda yıllık rutin tarama yapılması önerilmektedir (91). Yıllık tarama programı ile diyabetik retinopatili hastaların erken ve tedavi edilebilir fazı olan asemptomatik dönemde yakalanması amaçlanmaktadır (92). Diyabetik retinopati tanısı, oftalmologlar tarafından dilate edilmiş pupillerin fundoskopik muayenesi ile konulur (76,89,93). Proliferatif ve non-proliferatif karakterde olabilir (76,77,89). Proliferatif retinopatisi olan olgularda görme kaybı riski yüksektir (76). Bunun dışında retinopati tanısında, binoküler indirekt oftalmoskop ve biomikroskop, fundus fluoresein anjiografi, lazer doppler flowmetre, lazer oftalmoskop ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler de kullanılmaktadır (87). Tedavi olarak, lazer fotokoagülasyon (primer tedavi) ve intravitreal steroid (triamsinolon) veya anti-VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) enjeksiyonu uygulanırken, ileri olgularda vitreoretinal cerrahi yöntemleri de kullanılmaktadır (92).

8.2.1.3. Nöropati

Çocukluk ve adolesan yaş grubunda görülmesi nadirdir (94). Çocukluk ve adolesan yaş grubunda metabolik kontrolü kötü olanlarda bulguların daha çok genç erişkin dönemde görülebileceği bildirilmektedir. En sık görülen generalize nöropati sensorimotor polinöropatidir, periferik nöropati şeklinde başlar ve takibinde gastroparezi, erektil disfonksiyon, kardiyovasküler otonom nöropati gelişir. Periferik nöropati ile birlikte periferik vasküler hastalık, iyileşmeyen ayak ülserleri, gangrene sebep olabilir ve amputasyon gerekebilir (12).

Diyabetik nöropati için şu ana kadar asimetric-simetrik, periferik-otonom gibi birçok sınıflama yapılmıştır (95). Polinöropati için en önemli risk faktörleri; ileri yaş, diyabetin süresi, obezite, sigara, yüksek trigliserid ve LDL, mikrovasküler komplikasyonların varlığıdır (1). Hastalarda sıklıkla distal aksonal polinöropatinin klinik bulguları gözlemlenir. Yavaş, ilerleyici olmasının yanısıra myelinize ve myelinize olmayan küçük ve büyük sinir fibrilleri etkilenir. Duyusal etkilenme bulguları motor etkilenme bulgularından daha belirgindir (95). Ancak, elektrofizyolojik çalışmalarda duyusal etkilenme bulguları dominant olanlarda motor etkilenme de gösterilmiştir. Bulguların başlaması sinsi ve yavaş seyirlidir. Ayak ucundan başlar ve proksimale doğru yayılım gösterir. Alt ekstremitte üst ekstremitteye göre daha fazla etkilenir ve distalde her zaman daha fazladır. Eldiven-çorap tarzı duyu kaybı daha ön planda olup, klinik bulgular geceleri daha belirgindir (1,89). Önemli klinik bulguları; ağrı (derin ve yüzeysel), yanma, sızı, uyuşma, derin tendon reflekslerinde azalma, kas güçsüzlüğü ve atrofidir (77). Patofizyolojik nedeni tam bilinmemektedir. Primer patojenik faktörden ziyade hipergliseminin temel faktör olduğu öne sürülmektedir (12). Yüksek kan glukoz düzeylerinin nöronal hücreler üzerine toksik etkilerinin olduğu ve bu etkiyi de indirekt yol ile yaptığı öne sürülmektedir (95). Diyabetik polinöropatide temel amaç metabolik bozukluğun düzeltilmesi, ağrıların giderilmesi ve gelişmiş olan komplikasyonların (diyabetik ayak, vb.) tedavisidir. Nöropatiye bağlı gelişen ağrıların tedavisinde tiamin, vitamin B12, pantotenik asit, vitamin E, trisiklik antidepresan (imipramin, amitriptilin, vb.), antikonvülsan (karbamazepin,

fenitoin, gabapentin, pregabalin vb.), topikal capsaicin (%0,075), intravenöz lignocain ve oral mexiletin, opiatlar, g-linoleik asit ve a-lipoik asit tedavileri denenmektedir (77,95). Deneysel hayvan çalışmalarında aldoz redüktaz inhibitörleri ve intravenöz rekombinan nöral büyüme faktör tedavileri de denenmektedir (77,81). Diyabetik polinöropatide tarama önerisi ile ilgili süre net olmamakla birlikte, hastanın nöropatiyi düşündürecek şikayetlerinin ve fizik muayene bulgusunun olması nöropati açısından değerlendirmeyi gerektirir (77).

8.3. Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalıklar, tip 1 ve tip 2 DM hastalarında ölümün ana sebebidir ve diyabete bağlı sağlık harcamalarının çoğunu oluşturmaktadır (96,97). Kardiyovasküler hastalıklar için diyabetik bireylerdeki risk faktörleri; diyabetik nefropati, dislipidemi, hipertansiyon, otonom nöropatidir (84). Sıkı kan şekeri kontrolü yapılan hastalarda kan şekeri iyi kontrollü olmayanlara göre istirahat kalp hızının daha düşük olduğu ve bunun kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97). Hipergliseminin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisi ileri glikozillenmiş son ürünler aracılığı ile olabilir (98).

8.4. Diğer Komplikasyonlar

8.4.1. Dermatolojik Komplikasyonlar

8.4.1.1. Lipodistrofi

Lipoatrofi, insülin enjeksiyonu yapılan bölgelerde cilt altı yağ dokusunun kaybı ile karakterize bir lezyondur. Hastaların %3'ünde görülmektedir (21). Tekrarlanan insülin enjeksiyon bölgelerinde ve aynı iğne ucunun uzun süre değiştirilmemesi sonucu gözlenmektedir (1). İmmün kökenli olduğu ve immün sistemin lokal aktivasyonunun yağ hücrelerinin farklılaşmasını inhibe ederek patolojiye neden olduğu öne sürülmektedir (1). Rekombinant teknoloji ile üretilen insülinlerin kullanımı ile sıklığı azalmıştır (1). Ancak yeni kuşak insülin analogları (detemir, glargin, lispro insulin) ile de geliştiği rapor edilmiştir (96). Lezyonun ağırlığı ile plazma anti-insulin antikor konsantrasyonları arasında yakın ilişki saptanmıştır. Enjeksiyon bölgelerinin düzenli rotasyonu ile lezyonlar birkaç yıl içinde düzelmektedir (1).

Lipohipertrofi,tekrarlanan enjeksiyon travmalarına ikincil gelişen ve enjeksiyon bölgelerinde görülen cilt altı yağ dokusunun hipertrofisi ile karakterize lokal reaksiyonlardır (17,66). Enjeksiyon bölgelerinde yeterli rotasyon yapılmaması sonucu görülür. Aynı bölgeye uygulanan enjeksiyonlar büyüme faktörlerinin serbest kalmasına neden olarak, dokuda sertleşmeye neden olmaktadır (lipohipertrofi). Bu bölgeler ağrının en az hissedildiği noktalar olduğu için daha çok tercih edilmekte ve bir kısır döngü oluşmaktadır (1). Enjeksiyonun erken döneminde görülebilir. Ancak, enjeksiyon bölgelerinin dinlendirilmesi ile kısa bir dönemde gerileme gözlenmeyebilir. Bu bölgeler, kozmetik problemlerin yanı sıra, kan şekeri kontrolünün sağlanmasını da güçleştirmektedir (17,94).

8.5. Büyüme Geriliği ve Pubertal Gecikme

Tip 1 DM'li hastalarda ortalama glukoz kontrolüne rağmen büyüme geriliğinin nadir görüldüğü rapor edilmektedir (21). Özellikle günümüzde daha fizyolojik insulin analoglarının ve yoğun insülin tedavisinin kullanımı ile görülme sıklığı azalmıştır (1,97). Ancak, metabolik kontrolü kötü olanlarda büyüme hormonu (BH) ve IGF-1 aksında bozukluk söz konusudur (21). Ortalama glukoz kontrolü ile BH sekresyonu artmakta, buna karşın IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü) ve IGFBP3 düzeyleri azalmaktadır (98). Uzun dönem metabolik kontrolü kötü olan diyabetlilerde büyüme geriliği ve puberte gecikmesi gözlemlenebilir (12). Bunun en iyi örneği Mauriac sendromudur. Bu sendrom ilk kez 1930 yılında Mauriac tarafından tanımlanmıştır (94). Büyüme geriliği, puberte gecikmesi, hepatosplenomegali (hepatosteatoz) ve dislipidemi en önemli karakteristik bulgularıdır (1,2).

8.6. Psikiyatrik Bozukluklar

Tip 1 DM'li hastaların %20'sinde anksiyete bozukluğu görülmektedir. Diyabet yaşı küçük olanlarda bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (89). ADA, 8 yaşından büyük tip 1 DM'li hastaların yıllık olarak olası anksiyete ve depresyon açısından çocuk psikiyatristleri tarafından görülmelerini önermektedir (89).

8.7. Yeme Bozukluğu

Adolesan tip 1 DM'li kız olgularda, diyabetik olmayanlara göre yaklaşık

2 kat daha sık görülmektedir (99). Tip 1 DM'de anoreksia ve bulimia nervosa prevalansının %10-16 olduğu bildirilmektedir (100,101). Yeme bozukluğu; kötü metabolik kontrol, mikrovasküler komplikasyonların erken başlangıcı ve ilerleyişi ile ilişkilidir (102). Yeme bozukluğu olan adolesan hastalarda ortalama HbA1c (%9,4) değerlerinin, olmayanlara (%8,6) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (99). Özellikle adolesan hastalarda, kilo verme amacıyla insülin dozlarında ve öğünde atlama sık gözlemlenir. Bu nedenle, hedef kan şekerlerine ulaşamayan, açıklanamayan kilo kaybı ve metabolik kontrolde bozulma olan adolesan hastalarda akılda tutulmalıdır (7,99).

8.8. Tip 1 DM ve Otoimmün Tiroidit

Tip 1 DM'de en sık görülen otoimmün hastalıktır (17). Tip 1 DM'li erkeklerin %15'inde, kızların %20'sinde görülebileceği bildirilmektedir (94). Genel olarak, tiroid antikorlarının pozitif saptanma prevalansı %7-40 iken, tiroid disfonksiyonunun %3-7 olduğu bildirilmektedir (89). Yaşları 20'nin altında olan 200 tip 1 DM'li hastanın tarandığı bir çalışmada, otoimmün tiroidit prevalansı %17,6 olarak saptanırken, bunların %77'si ötiroid, %11'inde subklinik hipotiroidizm, %3'ünde belirgin hipotiroidizm, %3'ünde subklinik hipertiroidizm, %6'sında ise belirgin hipertiroidizm saptanmıştır (103). Bulgular genelde siliktir ve rutin tarama esnasında saptanır. Diyabetin süresi ve yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle tip 1 DM'li hastaların yıllık olarak otoimmün tiroidit açısından taranması önerilmektedir (93). Genel olarak 12 yaşından sonra tüm tip 1 DM'li hastaların olası otoimmün tiroidit açısından klinik bulguları olmasa da yıllık taranması önerilirken, kız olguların 9 yaşından sonra taranması önerilmektedir (104). Tanı anında, tiroid antikoru (Anti-TPO) ve diğer otoimmün antikorları negatif saptanan hastalarda, taramanın yıllık değil iki yıllık ara ile yapılması önerilmektedir (77). Klinik bulguları; tiromegali, büyüme hızında yavaşlama, hipoglisemi sıklığında artış ve hipotiroidizme özgü bulgulardır (93).

8.9. Tip 1 DM ve Gluten Enteropatisi

Tip 1 DM'de görülme prevalansı %1,7-10 arasındadır (105). Karın ağrısı ve diyare gibi klasik bulguları olmayabilir (89,95,106). Tip 1 DM tanısından kısa bir süre sonra, klinik bulgu olarak, açıklanamayan sık

hipoglisemiler, kötü metabolik kontrol, büyüme geriliği varsa rutin tarama önerilirken, bazı merkezler klinik bulgu olmayan olgularda da yıllık tarama önermektedirler (107). Taramada klinik bulgusu olmayan hastalarda duyarlılık ve özgünlüğü yüksek olan doku transglutaminaz ve endomisyum antikorlarına bakılması önerilmektedir (106,108). Tanı için altın standart yöntem ise ince barsak biyopsisidir (108).

8.10. Tip 1 DM ve Otoimmün Adrenalitis

Tip 1 DM ile ilişkisi sık bildirilmemektedir. Otoimmün tiroidit ve gluten enteropatisi olan olgularda rutin tarama önerilmektedir. Klinik bulgular; sık açıklanamayan hipoglisemik ataklar, insülin ihtiyacında azalma ve adrenal yetmezlik bulgularıdır (hiperpigmentasyon, hipotansiyon, halsizlik) (17).

8.11. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, diyabetik hastalarda aterosklerotik hastalıkların gelişimini kolaylaştırıcı bir faktördür. Diyabetli hastalardaki lipid düzeylerinin normal aralıkları diyabetli olmayan hastalardaki normal aralıktan farklı değildir. Kabul edilebilir total kolesterol düzeyi <170 mg/dl iken, LDL kolesterol için bu değer <110 mg/dl dir (55). Kolesterol düzeyi yüksek saptanan diyabetli hastada öncelikli tedavi olarak glisemik kontrolün sağlanması, yağ alımının kısıtlanması ve egzersizin artırılması amaçlanmalıdır (1,109). Ailesel hiperlipidemisinin varlığını ortaya koymak için tanı anından hemen sonra hastaların dislipidemi açısından taranması önerilmektedir. Adolesan döneme ulaşan tip 1 DM'li hastaların ise olası dislipidemi açısından yıllık taranmaları önerilmektedir (110). Yaşı 10'un üzerinde olan, diyet tedavisi ile LDL kolesterol düzeyi 160 mg/dl'nin altına düşürülemeyen, LDL kolesterol düzeyi 130-160 mg/dl arasında olan ve ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü ve buna bağlı erken ölüm riski taşıyan olgularda ilaç tedavisinin başlanması önerilmektedir. İlaç başlanan olgularda LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl'nin altında tutulması amaçlanmalıdır (109). Erişkin hastaların her yıl, 2 yaşın üzerinde tanı alan olguların tanı anında lipid profilleri normal ise her 5 yılda bir rutin taranması önerilmektedir (77).

9. Tip 1 DM Tedavisi

Çocuklarda diyabet yönetimi, psikolojik destek, hastaların eğitimi ve medikal tedavi gibi öğeleri içeren; birçok bölümün takibini gerektiren bir süreçtir. Tedavideki amaçlar:

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

Tedavinin dört önemli basamağı vardır. Bunlar:

- ✓ İnsülin tedavisi
- ✓ Beslenme planı
- ✓ Egzersiz
- ✓ Eğitim.

Tedavi ekip işidir ve bu ekip, pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşmalıdır (39).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde 2006-2016 tarihleri arasında tip 1 DM tanısı ile takip edilen gönüllü 175 olgu incelenerek yapılmıştır. Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne 2006-2016 tarihleri arasında başvuran Tip 1 DM tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28 Mart 2017 tarih ve 2017-4/3 numaralı kararı ile onam alındı. Ayrıca olguların ailelerinden bilgilendirilmiş yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma birebir anket ve retrospektif olarak dosya incelemesi ile yapıldı.

Anket ile sosyodemografik veriler (yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, anne ve babanın eğitim seviyesi, ailenin aylık geliri, kardeş sayısı vb.), hastalıkla ilgili bilgileri (hastalığın tanısı, diyabet süresi, DKA, ek hastalığı olup olmadığı vb.), hastalık tanısı konma sürecinde ağız kuruluğu, kilo kaybı, çok su içme, çok idrara çıkma gibi semptomların ne kadar süredir var olduğu sorgulandı. Tip 1 DM tanısını hangi merkezde (üniversite hastanesi, eğitim araştırma hastanesi, devlet hastanesi, aile hekimi, özel hastane vb.) aldığı soruldu. Anne sütü alma süresi sorgulandı. Aynı zamanda diyabete uyum ile ilgili sorular sorularak en sık yaşadığı problemlere ulaşılmaya çalışıldı.

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 gruplara bölünerek incelendi. Aile geliri 1000 TL ve altı, 1001-3300 TL, >3300 TL olarak 3 gruba ayrıldı. Olguların evdeki birey sayısı, gelir düzeyleri HbA1c ile kıyaslandı.

Olguların yaş ve cinsiyetleri ile HbA1c arasında kıyaslama yapıldı. Son muayenedeki vücut kitle indeksleri (VKİ) kaydedildi. VKİ'leri; yaş, cinsiyet, boy ve ağırlıklarına göre VKİ z skoru kaydedildi ve HbA1c değerleriyle kıyaslandı. VKİ aşağıdaki formül ile hesaplandı.

VKİ: Ağırlık (kg) / Boy (metre)²

Tip 1 DM süresi, ilk tanı konulduğu tarihten; son muayeneye kadar geçen süre aralığı olarak hesaplandı. Olguların DM süreleri ile HbA1c değerleri kıyaslandı.

Hastaların tanı anında DKA olup olmadığı ve kaç kez DKA girdiği sorgulandı. HbA1c ile kıyaslandı.

Olguların en son bakılan 24 saatlik mikroalbuminüri düzeyleri kaydedildi. Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda ≥ 30 mg/gün (≥ 20 μ g/dakika) olarak tanımlanırken, makroalbuminüri (klinik albuminüri) ≥ 300 mg/gün (≥ 200 μ g/dakika) olarak tanımlandı.

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş ile HbA1c arasındaki ilişki değerlendirildi. Anamnez ve dosya bilgilerine göre; olguların anne sütü alma süresi, psikiyatri desteği, ailede ek hastalık varlığı öğrenilerek kaydedildi. Bu bilgiler ile HbA1c değerleri kıyaslandı.

Hastaların tanı özellikleri ayrı olarak değerlendirildi. Tanı sırasında yaş, tanı mevsimi, tanıdaki HbA1c değerleri ile kıyaslandı. Olguların tanı esnasında DKA'da olup olmadığı incelendi. DKA tanısı için pH<7,35, HCO₃<15 meq/L olması şartı arandı. Ayrıca hastaların varsa DKA atak sayıları kaydedildi.

Olguların tanı anındaki otoantikörlerine (GAD 65, anti insülin antikoru, C-Peptid, insülin seviyesine) bakıldı. Hastanın izleminde çölyak (anti endomisyum antikör Ig G-A, anti transglutaminaz Ig G-A) ve tiroid otoantikörleri (anti-tiroid peroksidaz antikoru, anti tiroglobulin antikoru) bakılmış ise kaydedildi. Böylece tip 1 DM'nin yanında, tiroid metabolizması bozukluğu ve çölyak hastalığı olan hastalar saptandı.

Hastaların uzun dönem izleminde tip 1 DM'ye bağlı gelişen komplikasyonlardan olan diyabetik retinopati sorgulanması amacıyla göz hekimi tarafından yapılmış göz muayeneleri kaydedildi. Nöropati açısından ise; nörolojik muayene bulguları kaydedildi.

Ayrıca ailelere çocuklarının hastalığı ile ilgili en sık yaşadıkları problemler ve tip 1 DM'ye uyum sağlamakta zorlanıp zorlanmadıkları soruldu.

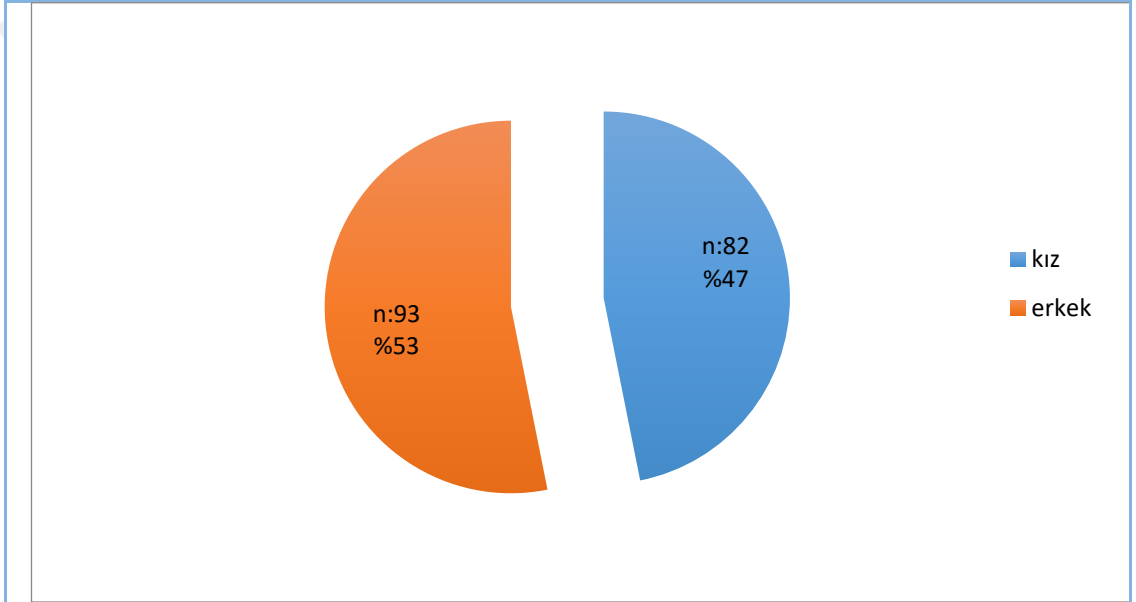
İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde “SPSS 23 paket programı” kullanıldı. Normal dağılımda olan verilerin değerlendirilmesinde bağımsız gruplar t-testi ve pearson korelasyon analizi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde nonparametrik testler uygulandı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (n, %); sürekli değer alan değişken verileri ise ortalama \pm standart sapma (ort. \pm SS) olarak sunuldu. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup karşılaştırmalarında student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grupların karşılaştırmada ise Kruskal Wallis testi ve tek yönlü varyans analiz testi kullanıldı. Ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları Pearson korelasyon analizi ile elde edildi. Anlamlılık düzeyi, $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$) alındı.

BULGULAR

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde takip edilen gönüllü 0-18 yaş arası 175 hastayı kapsamaktadır.

Olguların 82'si kız (%46,9), 93'ü erkekti (%53,1) (Şekil-5). Hastaların ortalama yaşı $13,35\pm 3,45$ (min:4, maks:17,5) yıldır. Erkeklerin yaş ortalaması $13,46\pm 3,39$ yıl, kızların yaş ortalaması ise $13,23\pm 3,54$ yıl olarak bulundu ($p=0,65$).



Şekil-5: Çalışmaya alınan vakaların cinsiyet dağılımı

Tüm hastaların tanı anında ortalama HbA1c değeri $11,88\pm 2,94$ olarak bulundu. HbA1c değeri kızlarda ortalama $11,5\pm 2,66$, erkeklerde ise $12,22\pm 3,14$ olarak saptandı. Her iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0,10$).

Tablo-2: HbA1c değerinin kız ve erkeklerdeki dağılımı

Cinsiyet	N	Ortalama HbA1c ±SS	p
Kız	79	11,5±2,66	0,10
Erkek	92	12,22±3,14	

1. HbA1c ve İlişkili Faktörlerin Karşılaştırılması

1.1. Cinsiyet

Erkek ve kız cinsiyet ile HbA1c arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,10$).

1.2. Yaş

HbA1c ile yaş faktörünün kıyaslanması için; ADA'ya göre hastaların yaş grupları <6 yaş, 6-12 yaş, >12 yaş olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların yaş gruplarına göre HbA1c düzeyleri Tablo-3'de gösterilmiştir. Yaş grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ortalama HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,24$). Aynı şekilde yaş ile HbA1c ortalaması ile korelasyon yoktu ($r=0,093$, $p=0,22$).

Tablo-3: Yaş gruplarına göre HbA1c değerleri.

Yaş grupları			HbA1c düzeyleri		
	N	%	Ortanca	Min	Max
<6 yaş	7	4,0	9,90	8,80	12,90
6-12 yaş	41	23,4	11,40	6,10	19,20
>12 yaş	127	72,6	11,85	6,00	19,20
Total	175	100,0	11,60	6,00	19,20

1.3. Diyabet Süresi

Diyabet süresi ile HbA1c ortalaması arasında kıyaslama yapıldı. Diyabet süresi; <6 ay, 6-18 ay, 18 ay-5 yıl, >5 yıl olarak 4 gruba ayrıldı. Tablo-4'te görüldüğü gibi diyabet süresi ile HbA1c'nin ortalama düzeyleri artmakta olup yapılan korelasyon analizinde de diyabet süresi ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,16$, $p=0,03$).

Tablo-4: Hastaların diyabet süresi ve HbA1c.

Diyabet süresi	N	%	Ortalama HbA1c ±SS
<0,5 yıl	15	8,6	8,75±3,82
0,5-1,5 yıl	14	8,0	8,90±1,84
1,5-5 yıl	69	39,4	9,51±1,62
>5 yıl	77	44,0	10,25±2,18

1.4.Vücut Kitle İndeksi

Hastaların son HbA1c değeri ile VKİ z skoru ilişkisine bakıldı ve anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,13$, $p=0,07$).

2.Sosyoekonomik Durum ve HbA1c

2.1. Aile Geliri

Hastaların aile gelirlerine bakıldığında, <1000 TL olan 25 hastanın tanı anındaki HbA1c düzeyi en yüksek; >3300 olan 36 hastanın HbA1c düzeyi en düşük bulunmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-5:Gelir düzeylerine göre HbA1c değerleri.

Gelir düzeyi	N	HbA1c Ortalama ±SS
1000 tl ve altı	25	12,80±2,94
1001-3300 tl arası	110	11,82±2,96
3300 üstü	36	11,44±2,81

2.2. Anne-Baba Eğitim Durumu

Hastaların anne ve baba eğitimlerine bakıldığında; lise ve üzeri okul mezunu annelerin yüzdesi %28, lise altı okul mezunu annelerin yüzdesi ise %45,8'di. Her iki grubun ortalama HbA1c değerlerine bakıldığında sırasıyla 11,90±2,96 ve 11,83±2,93 olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark

yoktu (p=0,89).

Tablo-6: Anne-baba eğitim düzeylerine göre HbA1c değerleri.

Anne eğitim düzeyi	HbA1c ort±SS	P
Lise altı	11,90±2,96	0,89
Lise ve üstü	11,83±2,92	
Baba eğitim düzeyi		
Lise altı	12,28±2,93	0,06
Lise ve üstü	11,43±2,91	

2.3. Evdeki Birey Sayısı

Evde yaşayan birey sayılarına göre şimdiki HbA1c değerleri kıyaslandı. Evde yaşayan birey sayısı dörtten az olan hastaların ortalama HbA1c düzeyi 9,76±2,06, evde birey sayısı dört ve üstünde olan hastaların ise 9,74±2,21 bulundu (p=0,95).

3. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyetlere Göre Tanı Anındaki Genel Özellikleri ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Hastaların genel özellikleri ve laboratuvar parametreleri.

	Cinsiyet	N	Ortalama±SS	P
Tanı yaşı	Kız	82	7,93±3,7	0,38
	Erkek	93	8,46±4,11	
DM süresi	Kız	82	5,34±3,67	0,49
	Erkek	93	4,96±3,58	
AKŞ	Kız	78	417,46±144,4	0,07
	Erkek	93	459,34±157,4	
C-peptid	Kız	52	0,73±0,67	0,002
	Erkek	56	0,38±0,42	
İnsülin	Kız	32	4,58±4,60	0,66
	Erkek	28	4,01±5,50	
GAD-65	Kız	32	66,59±114,09	0,94
	Erkek	45	68,41±111,65	
Anti insülin antikor	Kız	27	2,96±2,80	0,21
	Erkek	35	5,40±9,71	
pH	Kız	77	7,24±0,14	0,66
	Erkek	91	7,23±0,14	
HCO3	Kız	77	15,14±6,53	0,49
	Erkek	91	15,82±6,15	
Şimdiki HbA1c	Kız	80	9,85±2,14	0,53
	Erkek	89	9,65±2,11	
VKİ z skoru	Kız	82	-0,16±1,33	0,06
	Erkek	93	-0,35±1,22	

4. Süt Çocukluğu Dönemindeki Beslenme

Tanı anındaki ve şimdiki HbA1c değerleri 1 yıldan az anne sütü alan hastalar ile 1 yıldan fazla anne sütü alan hastalar kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tanı anında 1 yıldan az anne sütü alanların HbA1c değeri 11,7±2,91, 1 yıl ve üzeri anne sütü alan hastaların ise 12,6±2,0 olarak saptandı. Şimdiki HbA1c değerleriyle anne sütü 1 yıldan fazla alan ve 1 yıldan az süreyle alan hastalar kıyaslandığında da her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,60) (Tablo-8).

Tablo-8: Anne sütü ile beslenme ve HbA1c değerleri arasındaki ilişki.

	Anne sütü	N	Ortalama HbA1c±SS	p
Tanı anındaki HbA1c değeri	1 yıl ve altı	140	11,7 (±2,91)	0,12
	1 yıl üzeri	29	12,6 (±3,07)	
Şimdiki HbA1c değeri	1 yıl ve altı	137	9,75 (±2,13)	0,60
	1 yıl üzeri	30	9,53 (±2,00)	

5. Psikiyatri Desteği

Çalışmaya alınan hastalar sorgulandığında psikiyatri desteği alan sadece iki (%1,1) hasta olduğu için HbA1c'ler arasında karşılaştırma yapılamadı.

6. Kronik Hastalık

Tip 1DM yanında başka kronik hastalığı olan 17 (%9,7) hasta saptandı. Bunların HbA1c değeri $9,91 \pm 2,53$ iken kronik hastalığı olmayanların ortalama HbA1c değerleri $9,66 \pm 1,86$ saptandı ($p=0,47$). İki hastada hipotiroidi, 12 hastada çölyak hastalığı birlikteliği, 2 hasta major depresyon nedeniyle takipli, 2 hastada Mauriac sendromu, 2 hastada astım, birinde frajil X sendromu vardı. Bir hasta özafagus distal atrezi nedeniyle opere olmuştu ve kronik akciğer hastalığı ile izleniyordu.

7. Hastaların İzlemede En Çok Yaşadıkları Problemler

Tip 1 DM izleminde problem yaşayıp yaşamadıkları sorulduğunda 154 (%88) hasta sorun yaşadığını bildirdi. En sık yaşanan problemin ise diyetle uyum olduğu görüldü (n:111[%63,4]). Diğerleri sırasıyla egzersiz yapmak (n:65[%37,1]), kan şekeri ölçümü (n:50[%28,6]), insülin uygulaması (n:46[%26,3]) idi (Tablo-9).

Tablo-9: Hastaların izlem boyunca en sık yaşadıkları problemler.

Problem	Ortalama HbA1c \pmSS	p
Diyete uyum sorunu Var Yok	9,95 \pm 2,00 9,37 \pm 2,29	0,09
Egzersiz sorunu Var Yok	10,14 \pm 2,35 9,51 \pm 1,94	0,06
Kan şekeri ölçüm sorunu Var Yok	9,89 \pm 2,01 9,69 \pm 2,17	0,58
İnsülin uygulaması sorunu Var Yok	9,81 \pm 2,00 9,73 \pm 2,17	0,82

8. Komplikasyonlar ve HbA1c

8.1. Diyabetik Ketoasidoz Atağı

Diyabetik ketoasidoz atağı hiç geçirmeyen 4 (%2,3) hasta saptandı. İki ve daha az DKA atağı geçiren 87 (%49,7) hasta, 2'den fazla atak geçiren 88 (%50,3) hasta saptandı (Tablo-10).

Tablo-10: DKA sayısı ve ortalama HbA1c değerlerinin karşılaştırılması.

DKA atak sayısı	N(%)	HbA1c ortalama \pm SS	p
İki ve altı	87 (%49,7)	9,50 \pm 1,90	0,14
İkinin üzerinde	88 (%50,3)	9,99 \pm 2,30	

8.2. Mikroalbuminüri

Diyabetik nefropatinin ilk bulgusu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda ≥ 30 mg/gün (≥ 20 μ g/dakika) olarak tanımlanırken, makroalbuminüri (klinik albuminüri) ≥ 300 mg/gün (≥ 200 μ g/dakika) olarak tanımlanmaktadır (21,76). Diyabetik nefropatinin geriye döndürülebilir son evresidir.

Bu çalışmada toplam 54 (%39,4) hastada mikroalbuminüri saptandı. Bu hastaların ortalama HbA1c değeri $10,38 \pm 2,31$ iken mikroalbuminüri olmayanların $9,52 \pm 1,69$ idi ($p=0,02$).

8.3. Nefropati

Tip 1 DM ile izlenen hastalardan 14'ünde (%10,3) nefropati saptandı. Bu hastaların ortalama HbA1c değeri $9,45 \pm 1,30$ idi ($P=0,41$).

8.4. Nöropati

Toplam 6 hastada (%3,4) nöropati saptandı. Bu hastaların ortalama HbA1c değeri $12,11 \pm 2,76$ iken nöropatisi olmayanların $9,60 \pm 1,96$ idi ($p=0,003$).

8.5. Retinopati

Toplam 2 hastada (%1,4) retinopati saptandı. Bu hastaların ortalama HbA1c değeri $10,65 \pm 4,73$ iken retinopati olmayanların $9,75 \pm 1,97$ bulundu.

Tablo-11: Komplikasyonlar ve HbA1c arasındaki ilişki.

Komplikasyon	N(%)	HbA1c ortalama \pm SS	p
Mikroalbuminüri			
Var	54 (%39,4)	$10,38 \pm 2,31$	0,02
Yok	83 (%60,6)	$9,52 \pm 1,69$	
Nefropati			
Var	14 (%10,3)	$9,45 \pm 1,30$	0,41
Yok	122(89,7)	$9,92 \pm 2,07$	
Nöropati			
Var	6 (%3,7)	$12,11 \pm 2,76$	0,003
Yok	158 (%96,3)	$9,60 \pm 1,96$	
Retinopati			
Var	2 (% 1,4)	$10,65 \pm 4,73$	--
Yok	158 (%96,3)	$9,75 \pm 1,97$	

9. Tanı Anındaki HbA1c ve İlişkili Faktörlerin Karşılaştırılması

9.1. Hastaların Tanı Anında Genel Özellikleri

9.1.1. Cinsiyet

Hastaların tanı anındaki özellikleri incelendi. Tanı anında ortalama HbA1c $11,8 \pm 2,94$ olarak saptandı. Kızlarda $11,5 \pm 2,66$, erkeklerde $12,2 \pm 3,14$ olarak saptandı. Aralarında bir fark yoktu ($p=0,10$).

9.1.2. Tanıda DKA

Tanı anında DKA olan 83 (%48,5) hasta vardı. Tanıda DKA olanlarda HbA1c ortalaması $11,78 \pm 3,00$, DKA olmayanlarda $11,89 \pm 2,92$ olarak bulundu ($p=0,81$).

9.1.3. VKİ

Tanı sırasında tüm hastaların VKİ z skoru değerleri kaydedildi. Tanı sırasında bakılan VKİ z skoru ile tanı HbA1c arasında korelasyon analizi ile doğrusal ilişki görülmedi ($r=0,81$, $p=0,29$).

9.1.4. Otoantikolar

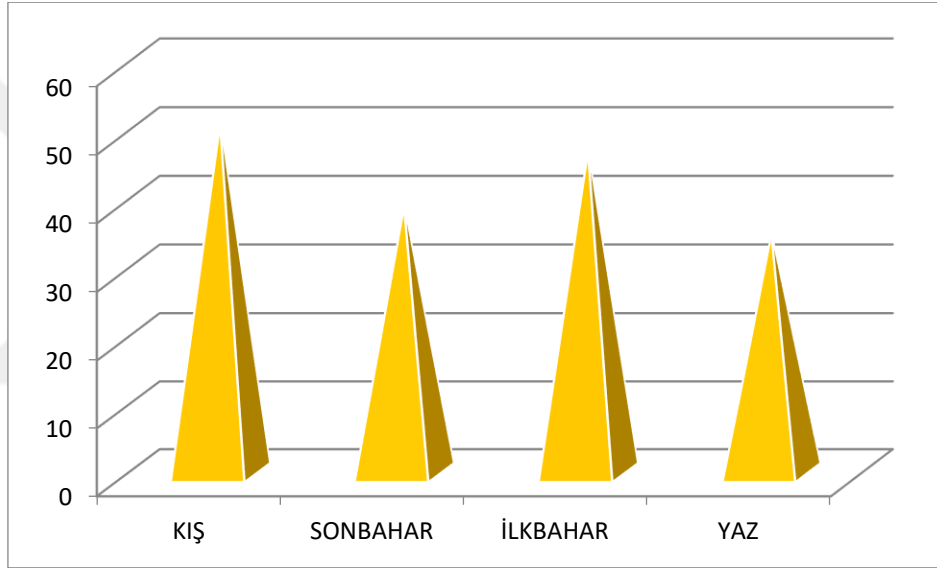
Tip 1 DM ile takipli hastaların çölyak ve tiroid otoantikoları incelendi. Çölyak otoantikoları olan doku transglutaminazlarına ve anti-endomisyum antikolarına bakıldı. Yirmi altı hastanın (%20,5) çölyak otoantikoları pozitif saptandı. Bu hastaların 12 tanesi klinik ile de uyumlu olup çölyak hastalığı tanısı almıştı. Tiroid otoantikolarından ise anti-tiroid peroksidaz ve anti-tirogloblin otoantikolarına bakıldı ve 20 hastada (%20,8) pozitif saptandı. Bu hastaların hiçbirinde klinik olarak hipotiroidizm saptanmadı.

9.2. Tanı mevsimi

Hastalar tanı mevsimi açısından değerlendirildiğinde, hastaların kış ve ilkbahar mevsimlerinde daha çok tanı aldığı saptandı. Kış ayında 51 (%29,7), ilkbahar 47 (%27,3), sonbahar ayında 39 (%22,7), yaz aylarında ise 35 (%20,3) hastaya tanı konulduğu görüldü. Sonbahar ayında gelen hastaların ortalama HbA1c değeri $10,94 \pm 2,91$, kış ayında gelen hastaların $12,34 \pm 2,93$, ilkbahar ayında gelen hastaların $11,55 \pm 2,69$, yaz ayında gelen hastaların ise $12,6 \pm 3,11$ saptandı. HbA1c düzeyi en yüksek yaz mevsiminde saptandı. Mevsimlere göre ikişerli kıyaslama yapıldığında ortalama HbA1c değerlerinde istatistiksel fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo-12).

Tablo-12: Tanı mevsimi dağılımı.

Mevsim	N (%)	HbA1c ortalama \pm SS
Kış	51 (%29,7)	12,34 \pm 2,93
Sonbahar	39 (%22,7)	10,94 \pm 2,91
İlkbahar	47 (%27,3)	11,55 \pm 2,69
Yaz	35 (%20,3)	12,6 \pm 3,11



Şekil-6: Mevsimlere göre hasta oranlarının dağılımı.

10. Hastaların Tanı Anında Olan Şikayetleri ve HbA1c değerlerinin karşılaştırması

10.1. Poliüri

Tip 1 DM tanısı alan 160 (%91,4) hastada sık idrara çıkma şikayeti saptandı. İki haftadan kısa süreli şikayeti olan 78 (%44,6), 2-4 haftadır sık idrara çıkma şikayeti olan 52 (%29,7), 4-8 haftadır şikayeti olan 19 (%10,9), >8 haftadır şikayeti olan 11 hasta (%6,3) saptandı. Bu gruplar arasında tanı anındaki HbA1c açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu.

10.2. Yorgunluk

Tip 1 DM tanısı alan hastaların 167'sinde (%94,4) yorgunluk şikayeti vardı. İki haftadan az şikayeti olan 71 (%40,6), 2-4 haftadır şikayeti olan 60 (%34,3), 4-8 haftadır şikayeti olan 20 (%11,4), >8 haftadır şikayeti olan 16 (%9,1) hasta saptandı. Bu gruplar arasında tanı anındaki HbA1c açısından bakıldığında fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo-13).

Tablo-13: Yorgunluk süresi ve HbA1c.

Yorgunluk süresi	Ortalama HbA1c \pm SS	P
2 haftanın altı	11,54 \pm 3,09	
2-4 hafta	12,49 \pm 3,01	
4,1-8 hafta	12,29 \pm 2,64	>0,05
>8 hafta	12,06 \pm 2,20	

10.3. Kilo Kaybı

Tip 1 DM tanısı alan hastaların 155'inde (%88,6) kilo kaybı şikayeti vardı. İki haftadan az şikayeti olan 66 (%37,7), 2-4 haftadır şikayeti olan 52 (%29,7), 4-8 haftadır şikayeti olan 23 (%13,1), >8 haftadır şikayeti olan 14(%8) hasta saptandı. Bu gruplar arasında tanı anındaki HbA1c açısından fark yoktu ($p>0,05$) (tablo-14).

Tablo-14: Kilo kaybı süresi ve HbA1c.

Kilo kaybı süresi	Ortalama HbA1c \pm SS	p
<2 hafta	12,09 \pm 3,32	
2-4 hafta	12,39 \pm 2,87	>0,05
4,1-8 hafta	11,52 \pm 2,52	
>8 hafta	11,71 \pm 2,66	

10.4. Ağızda Kötü Koku

Tip 1 DM tanısı alan hastaların 149'unda (%85,1) ağızda kötü koku şikayeti vardı. İki haftadan az şikayeti olan 55 (%31,4), 2-4 haftadır şikayeti olan 54 (%30,9), 4-8 haftadır şikayeti olan 29 (%16,6), >8 haftadır şikayeti olan 11 (%6,3) hasta saptandı. Bu gruplar arasında tanı anındaki HbA1c açısından fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo-15).

Tablo-15: Ağızda kötü koku süresi ve HbA1c.

Ağızda kötü koku süresi	Ortalama HbA1c ±SS	P
< 2 hafta	11,81±3,38	>0,05
2-4 hafta	12,59±2,81	
4,1-8 hafta	12,07±2,65	
>8 hafta	12,11±2,95	

10.5. Ağız Kuruluğu

Tip 1 DM tanısı alan 160 (%91,4) hastada ağız kuruluğu şikayeti saptandı. İki haftadan az şikayeti olan 77 (%44,3), 2-4 haftadır şikayeti olan 52 (%29,7), 4-8 haftadır şikayeti olan 23 (%13,1), >8 haftadır şikayeti olan 14 (%8) hasta saptandı. Bu gruplar arasında tanı anındaki HbA1c açısından fark yoktu (Tablo-16).

Tablo-16: Ağız kuruluğu süresi ve HbA1c.

Ağız kuruluğu süresi	Ortalama HbA1c ±SS	P
< 2 hafta	11,91±3,20	>0,05
2-4 hafta	11,7±2,95	
4,1-8 hafta	12,41±2,28	
>8 hafta	11,90±2,92	

11. Hastaların Şikayetleri İle Tanı Konma Süresi

Hastaların şikayetleri ile tanı konma süreleri sorgulandığında hastaların çoğunda semptomların başlangıcından sonraki ilk iki hafta içinde tanı konduğu saptandı. İki hafta içerisinde tanı alan hasta sayısı 108 (%61,7), 2-4 hafta içerisinde tanı alan hasta sayısı 31 (%17,7), 4-8 hafta içerisinde tanı alan hasta sayısı 24 (%13,7) , >8 hafta içerisinde tanı alan hasta sayısı 12 (%6,9) idi. Bu gruplar arasında tanı anındaki HbA1c açısından fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo-17: Tanı alma süresi ve HbA1c.

Tanı alma süresi	Ortalama HbA1c \pm SS	P
< 2 hafta	12,06 \pm 2,98	>0,05
2-4 hafta	11,38 \pm 2,72	
4,1-8 hafta	12,35 \pm 3,10	
>8 hafta	10,65 \pm 2,69	

12. Hastaların Mevcut Şikayetlerle Başvurduğu Merkezde Konulan Tanılar

Hastaların başvurdukları merkezlerde konulan tanılar sorgulandığında 139 (%79,4) hastaya doktora ilk başvurusunda Tip 1 DM tanısı konduğu saptandı. 14 (%8) hasta üriner sistem enfeksiyonu olduğu söylenerek tedavi edilmiş, 13 (%7,4) hasta üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı almıştı. Beş (%2,9) hastada anemi, 1 (%0,6) hastada ensefalit ve/veya menenjit şüphesi olduğu söylenmişti (Tablo-18).

Tablo-18: Hastaların ilk başvuruda aldığı tanılar ve HbA1c (Üç hastanın bu konudaki bilgilerine ulaşılamamıştır).

İlk tanı	N (%)	HbA1c ortalama \pm SS	p
Üst solunum yolu enfeksiyonu	13 (%7,4)	11,62 \pm 2,67	>0,05
Üriner sistem enfeksiyonu	14 (%8)	12,31 \pm 2,99	
Tip 1 DM	139 (%79,4)	11,81 \pm 2,99	
Anemi	5 (%2,9)	12,48 \pm 3,68	
Ensefalit/menenjit	1 (%0,6)		--

13. Tip 1 DM Tanısı Konulan Sağlık Kuruluşları

Hastaların hangi hastanede tanı aldıkları sorgulandığında 88 (%50,6) hasta üniversite hastanelerinde, 49 (%28,2) hastaya devlet hastanelerinde tanı konmuştu. Onbir (%6,3) hasta eğitim araştırma hastaneleri, 7 (%4) hasta aile hekimliği, 19 (%10,9) hasta özel hastanelerde tanı almıştı (Tablo 19).

Tablo 19: Tip 1 DM tanısı konulan sağlık kuruluşları ve HbA1c.

	N (%)	HbA1c ortalama ± SS	p
Üniversite	88 (%50,6)	11,74±2,78	
Devlet hastanesi	49 (%28,2)	11,89±3,15	>0,05*
Eğitim araştırma hastanesi	11 (%6,3)	12,51±3,52	
Aile hekimliği	7 (%4)	14,18±3,89	
Özel hastaneler	19(%10,9)	11,19±2,14	

Hastaların ilk başvurdukları merkezde tip 1 DM tanısı alanlar ve almayanlar tanıda DKA olmalarına göre gruplara ayrıldı. İlk başvuruda tanı alanlar ve almayanlar arasında DKA açısından fark yoktu (Tablo-20).

Tablo-20: İlk başvuruda tip 1 DM tanısı alan ve almayan hastaların tanıda DKA durumu.

	Tanıda DKA var		Tanıda DKA yok		p
	N	%	N	%	
Tip 1 DM dışı tanı alanlar	15	%41,7	21	%58,3	0,35
DM	68	%50,4	67	%49,6	
Toplam	83	%48,5	88	%51,5	

14. İlk başvuruda Tip 1 DM Dışı Tanı Alan Ve Almayan Hastaların Uzun Dönem İzlemede Gelişen Komplikasyonlar Açısından Karşılaştırılması

İlk başvuruda tanı alan ve almayan gruplar arasında uzun dönem komplikasyonlar açısından fark yoktu (Tablo 21-23).

Tablo-21: İlk başvuruda tip 1 DM tanısı alan ve almayan hastaların nöropati açısından karşılaştırılması.

	Nöropati var		Nöropati yok		P
	N	%	N	%	
Tip 1 DM dışı tanı alanlar	1	%2,9	33	%91,1	0,99
DM	5	%3,8	125	%96,2	
Toplam	6	%3,7	158	% 96,3	

Tablo-22: İlk başvuruda tip 1 DM tanısı alan ve almayan hastaların retinopati açısından karşılaştırılması.

	Retinopati var		retinopati yok		P
	N	%	N	%	
Tip 1 DM dışı tanı alanlar	0	%0	30	%100	N/A
DM	2	%1,8	109	%98,2	
Toplam	2	%1,4	139	% 98,6	

Tablo-23: İlk başvuruda tip 1 DM tanısı alan ve almayan hastaların nefropati açısından karşılaştırılması.

	Nefropati var		Nefropati yok		p
	N	%	N	%	
Tip 1 DM dışı tanı alanlar	3	%10,7	25	%89,3	0,93
DM	11	%10,2	97	%89,8	
Toplam	14	%10,3	122	%89,7	

Tablo-24: İlk başvuruda tip 1 DM ve tip 1 DM dışı hastalık tanısı konan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Tip 1 DM dışı hastalık		Tanı anında HbA1c	AKŞ	CPEPTİD	İnsülin	GAD-65	Anti insülin antikor	pH	HCO3	Şimdiki HbA1c
Yok	Median	11,5	427	0,39	2,40	9,20	2,15	7,30	17,0	9,15
	Minimum	6,00	143	0,00	0,00	0,00	0,19	6,89	3,40	4,90
	Maksimum	19,20	1060	3,70	19,7	501	43,0	7,50	27	17,20
Var	Median	12,3	365,0	0,41	3,45	4,40	3,70	7,30	18,0	9,30
	Minimum	6,20	267,0	0,10	0,90	2,10	0,60	7,10	2,00	8,20
	Maksimum	17,7	743,0	1,00	5,90	7,40	14,7	7,43	25,0	19,0

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tip 1 DM; genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin zemininde gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (12). Tip 1 DM'nin epidemiyolojisi ve etyolojisine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatür ile uyumlu saptandı.

Tip 1 DM başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir, zirve insidansı 5-7 ve 10-14 yaşlar arasında olmaktadır. Bizim çalışmamızda olguların en fazla 7-8 yaşında tanı aldığı saptandı. Bu durum pubertal dönemdeki pik insidans hızına karşılık gelmesi nedeniyle, diğer çalışmalarda da olduğu gibi anlamlıydı. Xin ve ark. 203 tip 1 diyabetli çocukta yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde olguların en fazla 10-14 yaş arasında tanı aldığını bildirmişlerdir (111). Kandemir ve ark. 1994 yılında 477 olgunun retrospektif değerlendirilmesi ile yaptıkları epidemiyolojik çalışmada tanı yaşının 4-6 yaş arasında küçük bir pik, 12-14 yaş arasında ise büyük bir pik yaptığı ve kız olgularda tanı yaşının erkek olgulardan yaklaşık 2 yaş küçük olduğunu göstermişlerdir (112). Bonfig ve ark. 22,651 tip 1 DM'li çocuk ve adolesanda yaptıkları çalışmada tanı yaşı ortalamasını $8,8\pm 4,2$ yaş bulmuşlardır (113). Benzer şekilde, Chemtob ve ark. (114) tanı yaşı ortalamasını $8,0\pm 4,7$ yaş; Poyrazoğlu ve ark. (115) ise $9,8\pm 2,8$ yaş saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda tanı yaşı ortalaması literatürle uyumlu olarak kızlarda $7,93\pm 3,7$, erkeklerde ise $8,46\pm 4,11$ yıldır.

Bazı çalışmalarda tip 1 DM insidansının erkeklerde fazla olduğu bildirilmesine rağmen bazı çalışmalarda ise her iki cinsiyet arasında fark olmadığı saptanmıştır. Xin ve ark. (111) tip 1 DM'li çocuklarda yaptıkları çalışmada cinsiyet dağılımı açısından fark olmadığını saptamışlardır. Benzer şekilde Demir'in (116) yaptığı çalışmada da cinsiyetler arasında farklılık olmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların cinsiyet dağılımı arasında farklılık saptanmadı.

Tip 1 DM'de yeni vakaların ortaya çıkmasında mevsimsel farklılıklar görülebilir. Tip 1 DM insidansı daha çok kış aylarında pik yapmaktadır (117). Kış aylarında yeni vaka sayısındaki artış kış aylarında enfeksiyonların daha sık olmasına bağlanmıştır. Kandemir ve ark.'ın (112) yaptığı epidemiyolojik çalışmada olguların en sık kış aylarında tanı aldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak çocuklarda tip 1 DM tanısının kış aylarında zirve yaptığı saptanmıştır.

Tip 1 DM otoimmün antikor pozitifliğinin kız çocuklarında daha yüksek oranda görüldüğünü bildiren çalışmalar olsa da, bizim çalışmamızda anti-GAD düzeyi açısından cinsler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (118). Bir çalışmada klinik bulgular ortaya çıktığında pankreasın anatomik yapısı incelendiğinde sağlam beta hücre kitlesinin ancak %10'unun kaldığı ileri sürülmüştür ve karışık bir yemek sonrası salgılanan C-peptit cevabının ancak %33 oranında normal olduğu saptanmıştır (119). Diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışması (DCCT) sonucunda yayınlanan raporda eğer C-peptit düzeyi 0,2 pmol/l'nin üzerinde ise insülin rezervinin mevcut olduğu veya hastalık gelişmişse bile hastalığın hızının azalmış (balayı dönemi) olabileceği belirtilmiştir. C-peptid düzeylerinin 0,2 pmol/l altında olması insülin rezervinin yokluğuna işaret etmektedir (120). Jung Won Hwang ve ark.'ın (121) 34 hasta ile Japonya'da yaptığı çalışmada, düşük C-peptid düzeylerine sahip hastalarda ilk başvuruda DKA olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda C-peptid düzeyleri ve tanıda DKA arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,23$, $r=-0,11$). Hastaların başvuru anında bakılabilen antikor düzeylerinin retrospektif olarak incelenmesi, dış merkezde tanı alıp takibe giren hastalar ile ilgili yeterli veriye sahip olamamıza neden olmuştur.

Çocuklarda diyabetin en sık başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur. Diyabetin diğer klasik bulgusu olan polifaji ise ketozisin anoreksik etkisinden dolayı sık görülmemektedir. Başvuru şekilleri incelendiğinde 160 hastanın (%91,4) hiperglisemiye bağlı poliüri yakınması ile başvurduğu görüldü. Kilo kaybı 155 hastada (%98,6), yorgunluk 167 hastada (%95,4), ağızda kötü koku 149 hastada (%85,1) vardı. Bu hastaların 18'i (%61,7) iki haftadan kısa sürede tanı almıştı. Semptomları olmasına

rağmen sekiz hafta ve üzerinde tanı alan hasta sayısı 12 (%6,9) idi. Hastaların 84'ü (%48,6) iki haftanın altında bir sürede doktora başvurmuştu. Semptomların üzerinden sekiz hafta geçmesine rağmen başvuru süresi uzayan hasta sayısı ise 13 (%7,5) idi. Umman'da Saif Al-Yaarubi ve ark.'ın (122) 2006-2013 yılları arasında tip 1 DM tanısı almış 144 hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada hastaların %94'ü poliüri, %82'si polidipsi, %59'u kilo kaybı şikayetiyle başvurmuş olup, ortalama 10 gün içerisinde tanı almışlardı. Xin ve ark.'ın (111) Çin'de yaptığı bir başka araştırmada ise 2004-2008 yılları arasında tanı almış hastaların %41,9'unun DKA tablosuyla başvurduğu saptandı. Hastaların en çok şikayetleri ise poliüri, polidipsi ve kilo kaybı olarak belirlenmiş, hastaneye ortalama başvuru süreleri ise 24,5 gün olarak saptanmıştı. Dört yaş altında tanı alan hastaların ise ortalama tanı alma süresi 17,1 gün olarak bulunmuştu. Magamsi ve ark.'ın (123) 1992-2001 yılları arasında Suudi Arabistan'da yaptıkları çalışmada ise hastaneye başvuru süresi 17,1 gün olarak saptanmıştı. Bizim çalışmamızda ise hastaların %61,8'i ilk iki hafta içerisinde tanı almıştı.

Çalışmamızdaki olguların tanıda başvuru şekilleri değerlendirildiğinde, %48,5 oranında ketoasidoz ile başvurduğu saptandı. Demir ve ark.'ın çalışmasında ise olguların %65,5'i ketoasidoz, %20,2'si ketozis, %14,3'ü ise hiperglisemi ile başvurmuştur (124). Tip 1 DM insidansının düşük olduğu Çin'de yapılan bir çalışmada ise hastaların %41,9'unun diyabetik ketoasidozla başvurduğu saptanmıştır (111).

Tanı anında DKA varlığının tip 1 DM'nin bölgesel insidansı ile negatif korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Ek olarak, beş yaşından küçük olma, düşük sosyoekonomik düzey, sağlık güvencesinin olmaması ve ailede tip 1 DM bulunmamasının tanı anında DKA tablosunda bulunma riskini arttırdığı belirtilmektedir (125). Ülkemizden Bideci ve ark. (14) tarafından yapılan bir çalışmada, 1995-1999 arası tanı alan olgularda DKA ile başvuru oranı %50 bulunurken, bu oran 2000-2004 arasında başvuran hastalarda %34,1'e gerilemiştir. DKA sıklığındaki bu azalma söz konusu alanlardaki gelişmelere bağlanmıştır. Bunu destekler biçimde Elazığ'da yapılan başka bir çalışmada (126), bu oran %59,5 bulunurken, Antalya'da yapılan bir başka çalışmada

hastaların yaklaşık 1/3'ünün DKA tablosu ile başvurduğu saptanmıştır (127). Bizim çalışmamızda ise; olguların daha fazla ketoasidoz ile başvurduğu saptandı. DKA ile başvuran hastaların cinsiyetleri arasında fark saptanmadı. Eğitim ve Araştırma Hastanelerine getirilen çocukların anlamlı olarak daha yüksek bir oranının DKA tablosunda bulunmasının sevk zinciri, ulaşım ve hastanelerdeki yer durumuna bağlı olabileceği gibi bu durum hastalığın erken dönemde tanınmamasına da bağlı olabilir. Demir ve ark.'ın (128) Ege Bölgesi'nde yaptıkları çalışma sonuçları da bizim çalışmamız ile benzerdi. Bu durumun hastaların sosyoekonomik durumlarının kötü olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. 2017 TÜİK verilerine bakıldığında yoksulluk sınırı aylık gelir 4,818 TL iken bizim hastalarımızın çoğunun aylık gelir oranı 3300 TL olan yoksulluk sınırının altındaydı (n:139, %73,7). Evdeki birey sayısına bakıldığında 81 (%46,7) hastamız 4 ve üzerinde aile bireyine sahipti.

Rosenbauer ve ark. (129), Almanya ve Avusturya'da 1995-2009 yılları arasında 305 diyabet merkezinin verilerini değerlendirerek, 30,708 hastada yaptıkları çok merkezli bir çalışmada diyabetik ketoasidoz atak sıklığını 100 hasta yılında 5,9 atak olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların sadece 4'ü hiç DKA atağı geçirmemişti. İki ve altı DKA atağı geçiren 87 hasta (%49,7); ikinin üzerinde DKA atağı geçiren 88 (%50,3) hasta vardı. Bu hastaların HbA1c değerleri arasında fark saptanmadı.

Ankara'da yapılan bir çalışmada; hastaların %41,3'ünün ilk tanısı eğitim araştırma hastanesinde, %26,1'inin üniversite hastanesinde, %6,5'unun özel hastanede, %19,6'sının devlet hastanesinde ve %5,4'ünün ise sağlık ocağında konulmuştur. Yüzde otuz sekizi ilk başvurdukları merkezde tip 1 DM tanısı almış, ancak %48,8'i başvurdukları ikinci merkezde, %13,1'i ise başvurdukları üçüncü merkezde tanı almıştır. Oniki hastaya tanı almadan önce eş zamanlı enfeksiyon nedeniyle başka merkezlerde antibiyotik tedavisi başlanmıştı (130). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %50,6'sı üniversite hastanelerinde, %28'i devlet hastanelerinde, %6,3'ü eğitim araştırma hastanesinde, %4'ü aile hekimliğinde, %10,9'u özel merkezde tanı almışlardı. İlk başvuruda %79,4 hasta tip 1 DM tanısı almıştı; fakat üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle

%7,4, üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla da %8 hasta tanı anında halen antibiyotik almaktaydı. Bu nedenle tanıda gecikme yaşanmıştır. Üniversite hastanelerine başvuran hastaların hepsi ilk başvuruda tanı almıştır; fakat hastaların başvuruda geç kalmaları, tanı anında DKA tablosunda olmalarına sebep olmuştur. Başvuru sürelerinin gecikmesi açısından hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendiğinden; olgularımızın ilk başvuruda yanlış tanı aldıkları merkezlerin çoğunun devlet hastanesi olduğu saptandı. Hastalarımızın sosyo-demografik özelliklerinin benzer olması; tanı süresinin gecikmesinde esas faktörün sağlık personeli olduğu sonucunu düşündürmüştür. Hekimlerin çalışma koşulları ve hastalara ayrılan muayene süresi gibi faktörler ayrıca incelenmelidir. Ayrıca hastaların hatalı ilk tanıları ile uzun dönem komplikasyonları kıyaslanmış ve fark saptanmamıştır. Hatalı ilk tanı alan hastaların cinsiyetleri arasında da fark saptanmamıştır.

Tip 1 DM kısa ve uzun dönem sonuçları iyi bilinen bir hastalıktır. Uzun dönem sonuçlarından biri de Mauriac sendromu olarak tanımlanan büyüme ve gelişme bozukluğudur. Mauriac sendromu büyüme geriliği, hepatomegali ve zayıf metabolik kontrolle karakterizedir ve tip 1 diyabette büyüme yetersizliğinin uç bir örneğini göstermektedir. Diyabet bakımındaki major ilerlemeler sonucu olarak, bu antite artık çok nadir görülmektedir. Modern diyabet tedavisi, özellikle yoğun insülin tedavileri, tip 1 DM'li hastalarda metabolik kontrolü iyileştirebilmekte ve dolayısıyla GH-IGF-1 aksı anormalliklerini önlemekte ve sağlıklı akranlarına benzer normal büyüme ve final boya ulaşmalarını sağlamaktadır (131). Bizim hastalarımızdan da ikisinde Mauriac Sendromu saptandı. Bu hastaların HbA1c düzeyleri 12,5-15,5'dü. Son araştırmalarda Mauriac Sendromu'nun sadece kötü kontrollü diyabete bağlı olmadığı öne sürülmüştür ve bu duruma genetik yatkınlığa neden olan bir mutasyon tanımlanmıştır(131). Bu iki hastanın genetik testleri devam etmektedir.

Tip 1DM'nin uzun dönem komplikasyonları incelendiğinde, 76 olguda mikrovasküler komplikasyon gözlemlendi. Elli dört (%39,4) olguda sadece mikroalbuminüri, 14 (%10,3) olguda aşikar nefropati, 6 (%3,7) olguda nöropati, 2 (%1,4) olguda retinopati saptandı. Tip 1 DM'li hastalarda

mikrovasküler komplikasyon gelişiminde uzun dönem glisemik kontrol ve diyabet süresi iyi bilinen risk faktörleridir (78).

Diyabetik nefropatinin en erken belirtisi mikroalbuminüridir. 1441 hastada yapılan DCCT Çalışması ve onun devamı niteliğindeki gözlemsel EDIC çalışmasında persistan mikroalbuminüri gelişen 325 hastada, 10 yıllık makroalbuminüriye ilerleme kümülatif insidansı %28, GFR'de bozulma insidansı %15, son dönem böbrek yetmezliği insidansı %4 ve normoalbuminüriye gerileme insidansı %40 olduğu belirtilmiştir (133). DCCT çalışmasında hipergliseminin mikroalbuminüri gelişmesinde bir risk faktörü olduğu, yoğun diyabet tedavisinin mikroalbuminüri gelişmesini geciktirdiği ve önlediği gösterilmiştir. Kocabaş ve ark.'ın çalışmasında ise tip 1 DM tanılı olgularında %5 oranında diyabetik nefropati saptanmıştı. Bu hastalara mikroalbuminüri döneminde ACEİ (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) başlanmıştı(127). Bizim çalışmamızda da mikroalbuminüri saptanan hastalara diyabet regülasyonu ile beraber ACEİ tedavi başlanarak mikroalbuminürinin gerilediği ya da ilerlemediği görülmüştür. Sonuçlar literatürle uyumlu olarak bulunmuştur.

DCCT çalışmasında kayıtlı tip 1 DM'li 278 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında asemptomatik olan olguların dikkatli muayene ile subklinik nöropati %39'unda saptanmıştır (78). Diyabetik nöropati tip 1 DM'nin önemli bir komplikasyonudur. Pediatik yaş grubunda diyabetik nöropati prevalansı konusunda önemli belirsizlik mevcuttur. Çocuk ve adolesanlarda iyi glisemik kontrolle klinik nöropati nadir görülürken, elektrofizyolojik çalışmalarda subklinik nöropati sık tespit edilmektedir. Bizim çalışmamızda, klinik nöropati saptanan 6 hasta oldu ve hastaların sinir iletim hızında azalma da saptandı. Bizim çalışmamızda nöropati gelişen olguların HbA1c ortalaması $12,11 \pm 2,76$ olarak saptandı. Bu hastaların HbA1c değerleri nöropati gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,003$).

Falck ve ark. (134) Finlandiya'da 194 hastada yaptıkları bir çalışmada fundus fotografisi ile retinopati sıklığını %10,8 saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise 2 (%1,4) hastada retinopati saptandı. Retinopati gelişen hastalara cerrahi olarak müdahale uygulandı.

Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda diğer otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır. Çalışmamızda 2 (%1,14) hastada hipotiroidi, 12 (%6,8) hastada çölyak hastalığı vardı. Demir ve ark. (124) 400 tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanda yaptıkları çalışmada olguların %22,7'sinde otoimmün tiroidit, %4,8'inde çölyak hastalığı geliştiğini saptamışlardır. Karagüzel ve ark.'ın (135) yaptıkları çalışmada ortalama yaşları $11,7 \pm 4,5$ olan, 57 tip 1DM'li çocuk ve adolesanda otoimmün tiroidit sıklığını %38,6, çölyak hastalığı sıklığını ise %3,5 olarak saptamıştır. Karagüzel ve ark. (135) tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda, semptom olmasa bile otoimmün tiroid hastalıkları açısından yıllık taranması gerektiğini, çölyak hastalığı sıklığının daha az olması nedeniyle, asemptomatik hastalarda çölyak hastalığı ile ilişkili otoantikörlerin taranmasının daha ileri yaşlara ertelenebileceğini belirtmişlerdir.

Samsun'da yapılan bir çalışmada hastaların en çok yaşadıkları problemin diyetle uyum olduğu saptanmıştı (136). Bizim çalışmamızda da en çok yaşanan sorun %63,4 diyetle uyum, %37,1 egzersiz yapmaktan zorlanmak olarak belirtildi.

Diyabet tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen; hastalarımızın hala önemli bir bölümünün DKA ile başvurması dikkat çekicidir. Erken tanı; mortalite ve morbidite oranının düşmesine ve acil tedavide daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilmesine olanak vermektedir. Toplumun ve hekimlerin diyabet konusunda bilinçlendiği, hizmet kalitesinin arttığı, ulaşılabilir sağlık merkezlerinin çoğaldığı ve sosyoekonomik olanakların arttığı oranda tip 1 DM'de erken tanı ve tedavi olanaklarının da artacağı düşünülmektedir.

SONUÇLAR

- Olguların 82'si kız (%46,9), 93'ü erkekti (%53,1). Hastaların ortalama yaşı $13,35 \pm 3,45$ (min:4, maks:17,5) yılıdır. Erkeklerin yaş ortalaması $13,46 \pm 3,39$ yıl, kızların yaş ortalaması ise $13,23 \pm 3,54$ yıl olarak bulundu ($p=0,65$).
- Tüm hastaların tanı anında ortalama HbA1c değeri $11,88 \pm 2,94$ olarak bulundu. HbA1c değeri kızlarda ortalama $11,5 \pm 2,66$, erkeklerde ise $12,22 \pm 3,14$ olarak saptandı. Her iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0,10$).
- HbA1c ile yaş faktörünün kıyaslanması için; ADA'ya göre hastaların yaş grupları <6 yaş, 6-12 yaş, >12 yaş olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yaş grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ortanca HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,24$). Aynı şekilde yaş ile HbA1c ortalaması ile korelasyon yoktu ($r=0,093$, $p=0,22$).
- Tip 1 DM süresi ile HbA1c ortalaması arasında kıyaslama yapıldı. Tip 1 DM süresi <6 ay, 6-18 ay, 18 ay-5 yıl, >5 yıl olarak 4 gruba ayrıldı. Diyabet süresi ile HbA1c'nin ortalama düzeyleri artmakta olup yapılan korelasyon analizinde de diyabet süresi ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,16$, $p=0,03$).
- Hastaların son HbA1c değeri ile VKİ z skoru ilişkisine bakıldı ve anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,13$, $p=0,07$).
- Sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerin çocuklarında HbA1c değeri düşük saptanmasına rağmen; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Hastaların anne ve baba eğitimlerine bakıldığında; lise ve üzeri okul mezunu annelerin yüzdesi %28, lise altı okul mezunu annelerin yüzdesi ise %45,8'di. Her iki grubun ortalama HbA1c değerlerine bakıldığında sırasıyla $11,90 \pm 2,96$ ve $11,83 \pm 2,93$ olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,89$).
- Evde yaşayan birey sayıları 4 ve üzeri ile <4 olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında HbA1c arasında fark saptanmadı ($p=0,95$).

- Hastaların tanı anında C-peptid düzeylerine bakıldığında kızlarda daha yüksek ($0,73 \pm 0,67$) saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,002$).
- C-peptid düzeyleri ve tanıda DKA arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,23$, $r=-0,11$).
- Tanı anındaki ve şimdiki HbA1c değerleri açısından 1 yıldan az anne sütü alan hastalar ile 1 yıldan fazla anne sütü alan hastalar kıyaslandığında, her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,60$).
- Çalışmaya alınan hastalar sorgulandığında psikiyatri desteği alan sadece 2 (%1,1) hasta olduğu için HbA1c'ler arasında karşılaştırma yapılamadı.
- Tip 1 DM seyri boyunca hastaların en sık yaşadıkları problemin diyetle uyum olduğu görüldü ($n:111$ [%63,4]).
- İki ve daha az DKA atağı geçiren 87 (%49,7) hasta, 2'den fazla atak geçiren 88 (%50,3) hasta saptandı. Bu hastaların ortalama HbA1c değerleri arasında fark saptanmadı ($p=0,14$).
- Çalışmamızda toplam 54 (%39,4) hastada mikroalbuminüri saptandı. Bu hastaların ortalama HbA1c değeri $10,38 \pm 2,31$ iken mikroalbuminüri olmayanların $9,52 \pm 1,69$ idi ($p=0,02$).
- Toplam 6 hastada (%3,4) nöropati saptandı. Bu hastaların ortalama HbA1c değeri $12,11 \pm 2,76$ iken nöropatisi olmayanların $9,60 \pm 1,96$ idi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,003$).
- Toplam 2 hastada (%1,4) retinopati saptandı. Bu hastaların ortalama HbA1c değeri $10,65 \pm 4,73$ iken retinopati olmayanların $9,75 \pm 1,97$ bulundu. Hasta sayısının az olması nedeniyle istatistik yapılamadı.
- Tanı anında DKA olan 83 (%48,5) hasta vardı. Tanıda DKA olanlarda HbA1c ortalaması $11,78 \pm 3,00$, DKA olmayanlarda $11,89 \pm 2,92$ olarak bulundu ($p=0,81$).
- Yirmi altı hastanın (%20,5) çölyak otoantikörleri pozitif saptandı. Bu hastaların 12 (%46,1) tanesi klinik ile de uyumlu olup çölyak hastalığı tanısı almıştı.
- Tiroid otoantikörleri, 20 hastada (%20,8) pozitif saptandı. İki (%10) hastada hipotiroidizm saptandı.

- Tanı mevsimi açısından değerlendirildiğinde, hastaların kış ve ilkbahar mevsimlerinde daha çok tanı aldığı saptandı. HbA1c düzeyi en yüksek yaz mevsiminde saptandı. Mevsimlere göre ikişerli kıyaslama yapıldığında ortalama HbA1c değerlerinde istatistiksel fark görülmedi ($p>0,05$).
- Tip 1 DM tanısı alan 160 (%91,4) hastada sık idrara çıkma, 160 (%91,4) hastada ağız kuruluğu, 167'sinde (%94,4) yorgunluk, 155'inde (%88,6) kilo kaybı, 149'unda (%85,1) ağızda kötü koku şikayeti saptandı.
- Hastaların şikayetleri ile tanı konma süreleri sorgulandığında hastaların çoğunda semptomların başlangıcından sonraki ilk iki hafta içinde tanı konduğu saptandı. Tanı alma süresi ve HbA1c değerlerinde istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Hastalara mevcut şikayetleriyle konulan ilk tanılar; 139 (%79,4) hasta tip 1 DM, 14 (%8) hasta üriner sistem enfeksiyonu, 13 (%7,4) hasta üst solunum yolu enfeksiyonu, 5 (%2,9) hasta anemi, 1 (%0,6) hastada ensefalit ve/veya menenjit tanısı aldığı saptandı.
- Hastaların hangi hastanede tanı aldıkları sorgulandığında 88 (%50,6) hastaya üniversite hastanelerinde, 49 (%28,2) hastaya devlet hastanelerinde tanı konmuştu. Onbir (%6,3) hasta eğitim araştırma hastaneleri, 7 (%4) hasta aile hekimliği, 19 (%10,9) hasta özel hastanelerde tanı almıştı. Tip 1 DM tanısı konulan sağlık kuruluşları ve HbA1c değerleri kıyaslandığında gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).
- İlk başvuruda tip 1 DM tanısı alan ve almayan hastaların tanıda DKA durumu karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).
- İlk başvuruda tanı alan ve almayan gruplar arasında uzun dönem komplikasyonlar açısından fark yoktu ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. Rosenbloom AL. Diabetes in childhood and adolescence. *Pediatric annals* 1994;23:283-323.
2. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K et al; American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(1):186-212.
3. Marcdante KJ, Kliegman RM (eds). *NELSON Essentials of Pediatrics*. 19rd edition. Philadelphia:Elsevier; 2014.
4. Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res.* 2002;57(1):1-5.
5. Dorman JS, Steenkiste AR, O'Leary LA, et al. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatr Diabetes* 2000;1(1):17-22.
6. SPAD Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence 2011. Phases of type 1 diabetes 2011:16-21.
7. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005;6(2):75-8.
8. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes* 2016;7(1):1-7.
9. Barker LF. The study of the internal secretions: An introduction. *Endocrinology* 1917;1(1):1-4.
10. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al. IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Care* 2014;383(1): 69-82.
11. Gale EA. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia* 2008;51(9):1559-66.
12. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367(9513):847-58.
13. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med.* 2009;26(7):673-8.
14. Rosenbauer J, Herzig P, Giani G. Atopic eczema in early childhood could be protective against Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2003;46(6):784-8.
15. Schober E, Rami B, Waldhor T, Karimian-Teherani D. Regional distribution of childhood onset diabetes mellitus in austria analysis of national registration from 1989 to 1999, *Wiener Klinische Wochenschrift* 2001; 491-5.
16. Liese AD, Lawson A, Song HR,et al. Evaluating geographic variation in type 1 and type 2 diabetes mellitus incidence in youth in four US regions. *Health Place* 2010;16(3):547-56.
17. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatr Rev.* 2008;29:374-84.
18. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2010;39(3):481-97.

19. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*. 2000;355(9207):873-6. Erratum in: *Lancet* 2000;356(9242):1690.
20. Onkamo P, Väänänen 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(12):1395-403. Erratum in: *Diabetologia* 2000;43(5):685.
21. Rewers M, Norris J, Dabelea D. Epidemiology of type 1 Diabetes Mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2004;552:219-46.
22. Diabetes mellitus in twins: a cooperative study in Japan. Committee on Diabetic Twins, Japan Diabetes Society. *Diabetes Res Clin Pract*. 1988;5(4):271-80.
23. Hirschhorn JN. Genetic epidemiology of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2003;4(2):87-100.
24. Haller K, Kisand K, Pisarev H, et al Insulin gene VNTR, CTLA-4 +49A/G and HLA-DQB1 alleles distinguish latent autoimmune diabetes in adults from type 1 diabetes and from type 2 diabetes group. *Tissue Antigens* 2007;69(2):121-7.
25. Douek IF, Gillespie KM, Bingley PJ, Gale EA. Diabetes in the parents of children with Type I diabetes. *Diabetologia* 2002;45(4):495-501.
26. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS, et al. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res* 2001;56(16):69–89.
27. Hämäläinen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes *Curr Diab Rep*. 2002;2(4):347-53.
28. Lamb MM, Miller M, Seifert JA, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes* 2015;16(1):31-8.
29. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005 ;52(6):1553-78.
30. Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetics of type 1 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15(3):279-91.
31. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nisticò L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev*. 1998;14(2):111-28.
32. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, et al. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S125-36.
33. She JX, Marron MP. Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes: linkage, disequilibrium and functional analyses. *Curr Opin Immunol*. 1998;10(6):682-9.
34. Anjos SM, Tessier MC, Polychronakos C. Association of the cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 gene with type 1 diabetes: evidence for independent effects of two polymorphisms on the same haplotype block. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6257-65.
35. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984;33(2):176-83.

36. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004;53(11):3020-3.
37. Kavvoura FK, Ioannidis JP. CTLA-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes mellitus: a HuGE Review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2005;162(1):3-16.
38. Jaeger C, Hatziaelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ specific autoantibodies and celiac disease associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care* 2001;24(1):27-32.
39. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383(9911):69-82.
40. Schlosser M, Koczwara K, Kenk H, et al. In insulin autoantibody positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. *Diabetologia* 2005;48(9):1830-2.
41. Vardi P, Ziegler AG, Mathews JH, et al. Concentration of insulin autoantibodies at onset of type I diabetes. Inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care* 1988;11(9):736-9.
42. Arslanian SA, Becker DJ, Rabin B, et al. Correlates of insulin antibodies in newly diagnosed children with insulin dependent diabetes before insulin therapy. *Diabetes* 1985;34(9):926-30.
43. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes* 1998;47(4):566-9.
44. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(43):17040-5.
45. Winer S, Tsui H, Lau A, et al. Autoimmune islet destruction in spontaneous type 1 diabetes is not beta-cell exclusive. *Nat Med.* 2003;9(2):198-205.
46. Vehik K, Hamman R, Lezotte D, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0 to 17 year old Colorado youth. *Diabetes care* 2007;30(3), 503-9.
47. Dahlquist G, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999;22(10), 1698-1702.
48. Stene LC, Joner G. Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood onset type 1 diabetes: a large, population based, case control study. *The American journal of clinical nutrition* 2003;78(6), 1128-34.
49. Rabinowe SL, George KL, Loughlin L, et al. Congenital rubella monoclonal antibody defined T cell abnormalities in young adults. *The American journal of medicine* 1986;81(5), 779-82.
50. Ou D, Jonsen LA, Metzger DL, Tingle, AJ. CD4+ and CD8+ T cell clones from congenital rubella syndrome patients with IDDM recognize overlapping GAD65 protein epitopes: implications for HLA class I and II

- allelic linkage to disease susceptibility. *Human immunology* 1999;60(8), 652-64.
51. Lönnrot M, Korpela K, Knip M, et al. Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes* 2000;49(8), 1314-8.
 52. Honeyman MC, Coulson BS, Stone N, et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49(8), 1319-24.
 53. Foulis AK, McGill M, Farquharson MA. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia* 1997;40(1), 53-61
 54. Heijbel H, Chen RT, Dahlquist G. Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. *Diabetes Care* 1997;20(2), 173-5.
 55. Classen JB, Classen DC. Clustering of cases of insulin dependent diabetes (IDDM) occurring three years after hemophilus influenza B (HiB) immunization support causal relationship between immunization and IDDM. *Autoimmunity* 2002;35(4), 247-53.
 56. Lindberg B, Ahlfors K, Carlsson L, et al. Previous exposure to measles, mumps, and rubella but not vaccination during adolescence correlates to the prevalence of pancreatic and thyroid autoantibodies. *Pediatrics* 1999;104(1), e12.
 57. Graves PM, Barriga KJ, Norris K, et al. Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes care* 1999;22(10), 1694-7.
 58. Virtanen S M, Läärä E, Hyppönen E, et al. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: a nested case control study of siblings of children with diabetes. Childhood diabetes in Finland study group. *Diabetes* 2000;49(6), 912-7.
 59. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel, M. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes associated autoantibodies. *Jama* 2003;290(13), 1721-8.
 60. Zhao HX, Mold MD, Stenhouse EA, et al. Drinking water composition and childhood onset Type 1 diabetes mellitus in Devon and Cornwall, England. *Diabetic medicine* 2001;18(9), 709-17.
 61. Parslow RC, Mc Kinney PA, Law GR, et al. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia* 1997;40(5), 550-6.
 62. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabetic medicine* 2005;22(4), 359-70.
 63. Coyle P, Carr AD, Depczynski BB, Chisholm DJ. Diabetes mellitus associated with pentamidine use in HIV-infected patients. *Med J Aust.* 1996;165(10):587-8.
 64. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10(12):118-33.

65. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. European Society for Paediatric Endocrinology; Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113(2):133-40.
66. Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*. 2010;32(4):457-67.
67. Karvonen M, Viik Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000;23(10):1516–26.
68. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(2):391-410.
69. Prázný M, Škrha J, Límanová Z, et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res*. 2005;54(1):41–8.
70. Service FJ. Hypoglycemia. *Med Clin North Am*. 1995;79(1):1-8.
71. Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(3):467-93.
72. Cryer PE. Response to Comment on: Cryer. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1814-16. *Diabetes Care* 2013;36(4):e61.
73. Lu J, Zello GA, Randell E, et al. Closing the anion gap: contribution of D-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clin Chim Acta*. 2011;412(3-4):286-91.
74. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med*. 1980;92(2 Pt 1):227-37.
75. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol*. 2001 ;12(17):S15-9.
76. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10 (12):195-203.
77. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1735-53.
78. 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 Research Group. *J Pediatr*. 1994;125(2):177-88.
79. Hauner H, Schubert J, Pfeiffer EF. Prevalence of secondary complications in patients with type I diabetes mellitus. Results of a retrospective analysis of 549 type I diabetic patients of the Ulm University clinic. *Med Klin (Munich)* 1990;85(12):690-5.
80. Kozek E, Górska A, Fross K, et al. Chronic complications and risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus--retrospective analysis. *Przegl Lek*. 2003;60(12):773-7.
81. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33(10):2285-93.
82. Twyman S, Rowe D, Mansell P, et al. Wessex Diabetic Nephropathy Project. Longitudinal study of urinary albumin excretion in young diabetic patients-Wessex Diabetic Nephropathy Project. *Diabet Med*. 2001;18(5):402-8.

83. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;2(1):94-8.
84. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, et al. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50(12):2842-9.
85. Wild Sarah, Roglic Gojka, Green Anders, Sicree Richard, Hilary K. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
86. 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(7):1266-1272.
87. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124-36.
88. Massin P, Erginay A, Mercat Caudal I, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type-1 diabetes attending summer camps in France. *Diabetes Metab.* 2007;33(4):284-90.
89. Urban AD, Grey M. Type 1 diabetes. *Nurs Clin North Am.* 2006;41(4):513-30.
90. Rogers DG, White NH, Shalwitz RA, et al. The effect of puberty on the development of early diabetic microvascular disease in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1987;3(1):39-44.
91. Lueder GT, Silverstein J. Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;116:270-3.
92. Holl RW, Lang GE, Grabert M, et al. Diabetic retinopathy in pediatric patients with diabetes: Effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr.* 1998;132(5):790-4.
93. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatr Rev.* 2008;29(11):374-84.
94. Rosenbloom AL, Guevara Aguirre J. Controversy in clinical endocrinology: reclassification of insulin-like growth factor I production and action disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4232-4.
95. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(1):8-14.
96. Del Olmo MI, Campos V, Abellán P, Merino Torres JF, Piñón F. A case of lipoatrophy with insulin detemir. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(1):20-1.
97. Silverstein JH, Rosenbloom AL. New developments in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39(5):257-66.
98. Muñoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. *Pediatr Res.* 1996;39(6):992-8.
99. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ.* 2000;320(7249):1563-6.

100. Verrotti A, Catino M, De Luca FA, Morgese G, Chiarelli F. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1999;36(1-2):21–5.
101. Kelly SD, Howe CJ, Hendler JP, Lipman TH. Disordered eating behaviors in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Educ.* 2005;31(4):572–83.
102. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1997;336(26):1849-54.
103. Roldán MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab.* 1999;12(1):27-31.
104. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child.* 2005;90(4):411-4.
105. De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:56-7.
106. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(1):67-71.
107. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, et al. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9(1):101-11.
108. Chan AW, Butzner JD, McKenna R, Fritzier MJ. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients. *Pediatrics.* 2001;107(1):8-20
109. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89(3):495-501.
110. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26(6):1895-901.
111. Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *J Paediatr Child Health* 2010;46(4):171–5.
112. Kandemir N, Açikgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *Turk J Pediatr.* 1994;36(3):191–5.
113. Bonfig W, Kapellen T, Dost A, et al. Diabetes Patienten Verlaufsdokumentationssystem Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology and the German Bundesministerium für Bildung und Forschung Competence Net for Diabetes Mellitus. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2012;160(6):900-3.
114. Cj H, Shemesh RR, Schmeidler E, H, et al. Age at diagnosis, gender, and metabolic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008;(9):303–7.

115. Poyrazoğlu Ő, Saka N, Bundak R, et al. Tip 1 diyabetli çocuklarda büyüme ve puberte. ocuk Derg. 2004;4(2):83–7.
116. Temel L. Tip 1 Diabetes Mellitus Tanili ocuklarda Hashimoto Tiroiditi Ve Gluten Duyarlı Enteropati Sıklığının Araştırılması (Uzmanlık Tezi). Gaziantep:Gaziantep Üniversitesi;2009.
117. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, et al. The epidemiology of Type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. Diabetologia. 2004;47(3):377–84.
118. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Position Statement On The Association Of Sglt-2 Inhibitors And Diabetic Ketoacidosis. Endocr Pract. 2016;22(6):753-62.
119. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes. 1965;14(10):619–33.
120. Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The DCCT Research Group. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65(1):30-6.
121. Hwang JW, Kim MS, Lee DY. Factors Associated with C-peptide Levels after Diagnosis in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. Chonnam Med J. 2017;53(3):216-22.
122. Al-Yaarubi S, Ullah I, Sharef SW, et al. Demographic and clinical characteristics of type 1 diabetes mellitus in omani children - single center experience. Oman Med J. 2014;29(2):119–22.
123. Al-Magamsi MS, Habib HS. Clinical presentation of childhood type 1 diabetes mellitus in the Al-Madina region of Saudi Arabia. Pediatr Diabetes. 2004;5(2):95-8.
124. Demir F. Tip 1 Diyabetli ocuk Ve Adolesanların Etyolojiden Prognoza Retrospektif Değerlendirilmesi (1985-2004).(Uzmanlık Tezi), İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi;2004.
125. Bismuth E, Laffel L. Can we prevent diabetic ketoacidosis in children? Pediatr Diabetes. 2007;8(6):24-33.
126. Taskın E, Yılmaz E, Kılıc M, Ertugrul S. The epidemiological features of the type I diabetes mellitus. İnsuline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik ozellikleri. 2007;(21): 75–9.
127. Kocabas A, Aldemir Kocabas B, Karaguzel G, Akcurin S. Assessment of Anthropometric and Metabolic Characteristics of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. 2013;7(03):113–8.
128. Demir K, Bykinan M, Dizdarer C, Gkşen Şimşek D, et al. Tip 1 Diyabetli ocuklarda Tanıda Diyabetik Ketoasidoz Sıklığı ve İlişkili Faktörler. Güncel Pediatri, 2010, 8: 52-5.
129. Rosenbauer J, Dost A, Karges B, et al. DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. Diabetes Care. 2012;35(1):80-6.

- 130.** Aydın H, Andıran N, Buluş D, Yağlı E. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastaların Klinik Laboratuvar Sosyokültürel ve Demografik Özellikleri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2016, 10:21-4.
- 131.** Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. Eur J Endocrinol. 2004;151(3):109-17.
- 132.** MacDonald MJ, Hasan NM, Ansari IUH, et al. Discovery of a genetic metabolic cause for Mauriac syndrome in type 1 diabetes. Diabetes. 2016;65(7):2051–9.
- 133.** De Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. Arch Intern Med. 2011;171(5):412-20.
- 134.** Falck AA, Kaar ML, Laatikainen LT. Prevalence and risk factors of retinopathy in children with diabetes. A population-based study on Finnish children. Acta Ophthalmol. 1993;71(6):801–9.
- 135.** Karagüzel G, Şimşek S, Değer O, Ökten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. Diabetes Res Clin Pract. 2008;80(2):238–43.
- 136.** Akbaş S, Karabekiroğlu K, Özgen T, Böke Ö, Aydın M. Diyabet Tanısı Alan Çocukların Hastalıkla İlgili Özellikleri Ve Güçlükleri. Türkiye Klinikleri Journal Of Endocrinology. 2008, 3.3: 117-21.

EKLER

EK-1: SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEİ	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADA	:Amerikan Diyabet Derneği
AKŞ	:Açlık Kan Şekeri
Anti Tg	:Anti doku transglutaminaz
Anti TPO	:Anti peroksidaz
BH	:Büyüme hormonu
DCCT	:Diyabet kontrol ve komplikasyon grubu
DKA	:Diyabetik ketoasidoz
DM	:Diyabetes Mellitus
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EDIC Complications	:Epidemiology of Diabetes Interventions and
GAD	:Glutamik asit dekarboksilaz
HLA	:Human leukocyte antigen
IAA	:İnsülin antibodies
ICA	:Islet cell autoantigen
IDF	:International Diabetes Federation
IGF	:İnsülin benzer büyüme faktörü
MHC	:Major histocompatibility complex
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
VEGF	:Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ	:Vücut kitle indeksi

EK-2: ŐEKİLLER

Şekil-1: DM'nin etyolojik sınıflaması.....	4
Şekil-2: Tip 1 DM'nin doğal öyküsünün Şematik gösterimi.....	13
Şekil-3: Tip 1 DM evreleri.....	14
Şekil-4: DKA sınıflaması.....	18
Şekil-5: Çalışmaya alınan vakaların cinsiyet dağılımı.....	33
Şekil-6: Mevsimlere göre hasta oranlarının dağılımı.....	42



EK-3: TABLOLAR

Tablo-1: Tip 1 DM tanı kriterleri.....	16
Tablo-2: HbA1c değerinin kız ve erkek gruplarındaki dağılımı.....	34
Tablo-3: Yaş gruplarına göre HbA1c değerleri.....	34
Tablo-4: Hastaların diyabet süresi ve HbA1c.....	35
Tablo-5: Gelir düzeylerine göre HbA1c değerleri.....	35
Tablo-6: Anne-baba eğitim düzeylerine göre HbA1c değerleri.....	36
Tablo-7: Hastaların genel özellikleri ve laboratuvar parametreleri.....	37
Tablo-8: Anne sütü ile beslenme ve HbA1c değerleri arasındaki ilişki.....	38
Tablo-9: Hastaların izlem boyunca en sık yaşadıkları problemler.....	39
Tablo-10: DKA sayısı ve ortalama HbA1c değerlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo-11: Komplikasyonlar ve HbA1c arasındaki ilişki.....	40
Tablo-12: Tanı mevsimi dağılımı.....	42
Tablo-13: Yorgunluk süresi ve HbA1c.....	43
Tablo-14: Kilo kaybı süresi ve HbA1c.....	43
Tablo-15: Ağızda kötü koku süresi ve HbA1c.....	44
Tablo-16: Ağız kuruluğu süresi ve HbA1c.....	44
Tablo-17: Tanı alma süresi ve HbA1c.....	45
Tablo-18: Hastaların ilk başvuruda aldığı tanılar ve HbA1c değerleri.....	45
Tablo-19: Tip 1 DM tanısı konulan sağlık kuruluşları ve HbA1c.....	46
Tablo-20: İlk başvuruda tip 1 DM tanısı alan ve almayan hastaların tanıda DKA durumu.....	46
Tablo-21: İlk başvuruda tip 1 DM tanısı alan ve almayan hastaların nöropati açısından karşılaştırılması.....	47
Tablo-22: İlk başvuruda tip 1 DM tanısı alan ve almayan hastaların retinopati açısından karşılaştırılması	47
Tablo-23: İlk başvuruda tip 1 DM tanısı alan ve almayan hastaların nefropati açısından karşılaştırılması	47
Tablo-24: İlk başvuruda tip 1 DM ve tip 1 DM dışı hastalık tanısı konan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	48

EK-4: Tip 1 DM'li Hastalarda Tanı Gecikmesini Değerlendirme Anketi:

TİP 1 DM'Lİ HASTALARDA TANI GECİKMESİNİ DEĞERLENDİRME ANKETİ:

Diyabet insülinin eksikliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir rahatsızlıktır. Toplumda daha sık görülen diyabet formu tip 2 diyabettir ve insülinin yeterince etki göstermemesi sonucu ortaya çıkar. Tip 1 diyabet ise daha seyrek olarak görülmesine rağmen küçük yaşlardan itibaren başlar ve ömür boyu insülin kullanılmasını gerektirir.

Kanda şeker (glukoz) seviyesinin uzun süreli olarak yüksek olması (hiperglisemi), diyabet sorunlarına yol açar. Hiperglisemi kalp ve kan damarlarını bozarak göz, kalp, sinir ve böbrek hasarlarına neden olabilir. Bu sebeple kan şekerinin olabildiğince normale yakın seviyelerde tutulması bu komplikasyonla karşılaşma riskini azaltır.

Bu anket tip 1 DM'li hastalarımıza farkındalık oluşturmak ve hastalardaki tanı gecikmesini saptamak amacıyla oluşturulmuştur.

ADI-SOYADI:

PROTOKOL NO:

1. Cinsiyetiniz: () Kız () Erkek

2. Doğum tarihiniz:/...../.....

3. Anne ve babanız birlikte mi?

() evet () boşanmış () babam vefat etti () annem vefat etti

4. Annenizin eğitimi:

() Hiç okula gitmemiş () İlkokul mezunu () Ortaokul mezunu () Lise mezunu () Üniversite mezunu

5. Babanızın eğitimi:

() Hiç okula gitmemiş. () İlkokul mezunu () Ortaokul mezunu () Lise mezunu () Üniversite mezunu

6. Annenizin şu andaki iş durumu:

() Ev hanımı () Düzenli bir işte çalışıyor () Emekli

7. Babanızın şu andaki iş durumu:

() Çalışmıyor () Düzenli bir işte çalışıyor. () Emekli

8. Aylık ortalama gelir düzeyiniz:

() 1000 tl ve altı () 1000-3300tl () 3300 tl üzeri

9.Evdeki birey sayısı

- <4
 4-6 kişi
 >6 kişi

10. Sizinle birlikte evde yaşayanlar(uygun olanı işaretleyin)

Öz annem Öz babam Üvey annem Üvey babam Diğer

11. Kaç kardeşiniz? İşaretleyiniz.

- 1 2 3 4 5 ve üzeri

12. Siz ailenizin kaçınıcı çocuğusunuz?

- 1.çocuk 2. çocuk 3. çocuk 4. çocuk 5. Çocuk ve üzeri

13. Ailenizde kronik bir fiziksel hastalığı(örn: şeker hastalığı, yüksek tansiyon, kalp hastalığı, kanser, epilepsi, astım, kansızlık) ya da fiziksel özürlü(örn: görme, işitme, konuşma engelli ya da tekerlekli sandalye kullanan) olan var mı? Açıklayınız.

Evet, var: Hayır yok.

Annem..... Babam..... Kardeşim.....

Diğer.....

14. Sizin Tip 1 DM dışında kronik bir fiziksel hastalığınız(astım, alerji v.b) var mı? Açıklayınız.

Evet, var: Hayır yok

15. Sizin ruhsal bir hastalığınız var mı? Açıklayınız.

Evet, var: Hayır yok

16.Tip 1 DM tanısı konduğunda kaç yaşındaydınız? :

- <6 yaş
 6-12 yaş
 12-18 yaş

17.TİP 1 DM tanısı hangi mevsimde konuldu?

- Kış
 Sonbahar
 İlkbahar
 Yaz

18.Kaç yıldır tip 1 DM hastasıınız? :

- <6 ay
 6-18 ay
 18 ay-5 yıl
 >5 yıl

19. İlk tanı konulduğunda ne kadar süredir;

a) ağız kuruluğu:

hiç <2 hafta 2 -4 hafta 4-8 hafta >8 hafta

b) Sık idrara çıkma:

hiç <2 hafta 2 -4 hafta 4-8 hafta >8 hafta

c) Yorgunluk, halsizlik:

hiç <2 hafta 2 -4 hafta 4-8 hafta >8 hafta

d) Kilo kaybı:

hiç <2 hafta 2 -4 hafta 4-8 hafta >8 hafta

e) Ağızda kötü koku:

hiç <2 hafta 2 -4 hafta 4-8 hafta >8 hafta

20. Bu şikayetlerden ne kadar süre sonra doktora başvurduunuz?

<2 hafta 2 -4 hafta 4-8 hafta >8 hafta

21. Tip 1 DM tanısı şikayetlerinizden ne kadar süre sonra kondu?

<2 hafta 2 -4 hafta 4-8 hafta >8 hafta

22. Bu şikayetlerle başvurduğunuzda size ilk konulan tanı neydi?

Üst solunum yolu enfeksiyonu

İdrar yolu enfeksiyonu

Kansızlık

Tip 1 DM

Enürezis noktürna

Ensefalit, Menenjit

Diğer (.....)

23. Tip 1 dm tanısı hangi hastanede konuldu?

Üniversite

Devlet Hastanesi

Eğitim-Araştırma Hastanesi

Aile Hekimi

Özel Sağlık Kuruluşu

24. Tip 1 DM tanısı konulduğunda ketoasidozda mıydınız?

evet hayır

25. Kaç kez ketoasidoza girdiniz ?
() hiç () <2 () 3-5 () 5-8 () >8

EBEVEYNLER İÇİN:

26. Çocuğunuzun tip 1 DM 'e uyumlu olduğunu düşünüyor musunuz?
() Evet () Hayır

27. Tip 1 DM uyumunu arttırmak için herhangi bir çocuk psikiyatrisi/psikologa başvurduğunuz mu ?
() Evet () Hayır

28. çocuğunuzun hastalığı sürecinde en çok yaşadığınız problem nedir ?
(birden fazla şık işaretlenebilir)

- () Diyete uyum
- () Egzersiz
- () Kan şekeri ölçümü
- () İnsülin uygulması

29. Çocuğunuzu kaç ay anne sütü le beslediniz ?

- () Hiç
- () < 6 ay
- () 6-12 ay
- () 12-18 ay
- () 18-24 ay
- () >24 ay

Ankete katılımınızdan ötürü teşekkür ederiz.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince, değerli katkı ve önerilerini aldığım, bu süre içinde bana sabır gösteren, engin bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ömer TARIM'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen değerli hocam ve bölüm başkanımız Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL'a ve emeği geçen tüm hocalarıma,

Hayata bakış açısı, duruşu, hekimliğe yaklaşımıyla örnek aldığım, hoşgörüsüyle asistanlık eğitimim boyunca bana desteğini esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Hilal ÖZKAN'a,

Başasistanlık sürecimizde birlikte çalışma fırsatını bulduğum değerli arkadaşlarım Dr. Uğur YAKUT ve Dr. Galip YİĞİT'e,

Çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve yardımcı personellere,

Bana her zaman güç veren ve hep yanımda olan sevgili annem Senem İRİOĞLU, babam Bayram İRİOĞLU'na ve kardeşlerime,

Desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Uzm. Dr. Ömer KOCAEL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma KOCAEL

ÖZGEÇMİŞ

4 Ekim 1985 yılında Antalya'da doğdum. İlkokul öğrenimimi Antalya Alaaddin Keykubat İlkokulu'nda, orta öğrenimimi, Antalya Mimar Sinan İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi ise Antalya Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2004 yılında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanarak tıp öğrenimime başladım ve 2010 yılında mezun oldum. Devlet hizmet yükümlülüğümü 2010-2012 yılları arasında Muş Sağlık Müdürlüğü Ana Çocuk Sağlığı Şube Müdürü olarak tamamladıktan sonra Antalya'da özel bir hastanede acil servis hekim olarak çalıştım. Temmuz 2013'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım, halen anabilim dalında ihtisas eğitimime devam etmekteyim.