

TC.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARIMIZIN
UZUN SÜRELİ TAKİP SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

129665

UZMANLIK TEZİ

129665

DR. YONCA AÇIKGÖZ

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON BİRLİĞİ

SAMSUN 2003

TC.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TIP I DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARIMIZIN
UZUN SÜRELİ TAKİP SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

129665

DR. YONCA AÇIKGÖZ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Murat Aydın**

SAMSUN 2003

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgilerini aktararak yetişmemde büyük emekleri olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kemal Baysal ve eski anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Şükrü Küçüködük başta olmak üzere değerli hocalarıma, tez çalışmam sırasında değerli katkı ve önerilerini aldığım ve bu süre içinde bana sonsuz sabır gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Murat Aydın'a, eklem hareketi ölçümünde kullandığım goniometrelerin teminini sağlayan ve eklem hareketi ölçümünü öğrendiğim fizyoterapist Mücella Kazancıoğlu'na, Fizik Tedavi Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ferhan Cantürk'e, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yüksel Bek'e, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sevgi Canbaz'a teşekkür ederim.

Tıp fakültesi ve pediatri ihtisasına beraber başladığım ve bu süre içinde bana destek ve yardımlarını esirgemeyen dönem arkadaşım Dr. Bilge Tanyeri başta olmak üzere bütün asistan ve intern arkadaşlarıma,

Pediatri ihtisasım süresince mesai arkadaşlığı yaptığım pediatri hemşire ve personellerine,

Bana her zaman güç veren, maddi-manevi destek olan anneme, babama, ablama ve kardeşime, gösterdiği eşsiz sabır ve fedakarlıklar için sevgili eşim Dr. Abdullah Açıkgöz'e, henüz doğmamış olan ve varlığı ile bana güç veren bebeğime teşekkür ederim.

KISALTMALAR

DM	: Diyabetes mellitus
Tip 1 DM	: Tip 1 diyabetes mellitus
β	: Beta
KEH	: Kısıtlı eklem hareketi
MVK	: Mikrovasküler komplikasyon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGF-BP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
WHO	: World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü
HLA	: Human leukocyte antigen, İnsan lökosit antijeni
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
HbA1c	: Hemoglobin A1c
NPH	: Nötral protamin hagedorn
İZS	: İnsülin çinko süspansiyonu
HDL	: High density lipoprotein, Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Low density lipoprotein, Düşük dansiteli lipoprotein
EEG	: Elektroensefalogram
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
ACE	: Angiotensin konverting enzim
VKİ	: Vücut kitle indeksi
RVKİ	: Relatif vücut kitle indeksi

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	50
6.SONUÇLAR	60
7.KAYNAKLAR	63
EK 1	71

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo I : Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması.....	4
Tablo II : Tip 1 DM'li hasta ile yakınlık derecesine göre hastalık gelişme riski.....	5
Tablo III : Tip 1 DM ile ilgili antikolar.....	6
Tablo IV : Otoimmün olayın başlamasında rol oynayan mekanizmalar.....	6
Tablo V : Yabancı antijenler ile pankreatik antijenlerin benzerliğine örnekler.....	7
Tablo VI : Tip I DM için tanı kriterleri.....	8
Tablo VII : İnsülin preparatları, tipleri ve etki profilleri.....	11
Tablo VIII : Tip 1 DM'in komplikasyonları.....	14
Tablo IX : Diyabetes mellitusun MVK'sında rol oynayan mekanizmalar.....	17
Tablo X : Olguların cinslere göre dağılımı.....	32
Tablo XI : Olguların tanı yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	33
Tablo XII : Olguların hastalık süresine göre dağılımı.....	33
Tablo XIII : Olguların ortalama günlük insülin dozlarının hastalık süresine göre dağılımı.....	34
Tablo XIV : Olguların ortalama HbA1c düzeylerinin hastalık süresine göre dağılımı.....	35
Tablo XV : Olguların hafif hipoglisemi atak sıklığının hastalık süresine göre dağılımı.....	36
Tablo XVI : Olguların ağır hipoglisemi atak sıklığının hastalık süresine göre dağılımı.....	37
Tablo XVII : Olguların diyabet ketoasidozu sıklığının hastalık süresine göre dağılımı.....	38
Tablo XVIII : Obesite gelişen olguların tedavi şemalarına göre dağılımı.....	39
Tablo XIX : Obesite gelişen olguların cinsiyete göre dağılımı.....	39
Tablo XX : Olguların RVKİ'lerinin hastalık süresine göre dağılımı.....	39
Tablo XXI : Kız ve erkek olguların hastalığın beş yılı süresince RVKİ'leri.....	40
Tablo XXII : Kısıtlı eklem hareketi gelişen olgular.....	41

Tablo XXIII	: Kısıtlı eklem hareketi gelişen olgularla normal olguların tanı yaşı, hastalık süresi ve HbA1c'lerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo XXIV	: Olguların boy z skorunun hastalık süresine göre dağılımı.....	42
Tablo XXV	: Kız ve erkek olguların hastalığın beş yılı süresince boy Z skorlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo XXVI	: İkili ve çoklu tedavi alan olguların yıllık ortalama HbA1c'lerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo XXVII	: İkili ve çoklu tedavi alan olguların ortalama günlük insülin dozlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo XXVIII	: İkili ve çoklu tedavi alan olguların akut komplikasyonlar açısından karşılaştırılması.....	45
Tablo XXIX	: Olgularda gözlenen MVK'lar.....	46
Tablo XXX	: Mikrovasküler komplikasyon gelişen olguların hastalık süresine göre dağılımı.....	47
Tablo XXXI	: Olguların diyabetik nefropatinin başladığı hastalık süresine göre dağılımı.....	47
Tablo XXXII	: Prepubertal ve postpubertal dönemde tanı alan olgularda MVK gelişmesi.....	47
Tablo XXXIII	: Kısıtlı eklem hareketi gelişen olguların MVK varlığına göre dağılımı.....	48
Tablo XXXIV	: Mikrovasküler komplikasyon gelişmesinde risk faktörlerinin gösterilmesi.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1 : Hipergliseminin toksik etki mekanizması.....	19
Şekil 2 : İkili ve çoklu tedavi alan hastaların yıllara göre dağılımı.....	33
Şekil 3 : Olguların ortalama insülin dozlarının hastalığın ilk 5 yılı süresince dağılımı.....	34
Şekil 4 : Olguların ortalama HbA1c düzeylerinin hastalığın ilk 5 yılı süresince dağılımı.....	35
Şekil 5 : Hafif hipoglisemi atak sıklığının zamana göre değişimi.....	36
Şekil 6 : Ağır hipoglisemi atak sıklığının zamana göre değişimi.....	37
Şekil 7 : Diyabet ketoasidozu atak sıklığının zamana göre değişimi.....	38
Şekil 8 : Olguların ortama RVKİ'lerinin hastalığın ilk 5 yılı süresince dağılımı.....	40
Şekil 9 : Kız ve erkek olguların hastalığın ilk 5 yılı süresince RVKİ'leri.....	40
Şekil 10 : Olguların boy Z skorunun hastalığın ilk 5 yılı süresince dağılımı.....	42
Şekil 11 : Olguların tanı, hedef ve final boy Z skoru.....	43
Şekil 12 : Kız ve erkek olguların hastalığın ilk 5 yılı süresince boy Z skoru.....	43
Şekil 13 : İkili ve çoklu tedavi alan olguların boy Z skoru	45
Şekil 14 : İkili ve çoklu tedavi alan olguların RVKİ.....	46
Şekil 15 : Olgularda gözlenen MVK'lar.....	47
Şekil 16 : Kısıtlı eklem hareketi gelişen olguların MVK varlığına göre dağılımı.....	48

ÖZET

Tip 1 DM daha çok çocuk ve adölesanda ortaya çıkan ve hastalığa genetik yatkınlık, otoimmün belirleyicilerin varlığı, hızlı beta hücre harabiyeti ve ağır insülin eksikliği ile karakterize kronik seyirli metabolik bir hastalıktır. Tip 1 DM'nin tedavisinde insülin kullanılması ile bu hastalarda yaşam süresi uzamıştır. Bunun sonucunda akut, subakut ve kronik bir çok komplikasyon görülmeye başlamıştır. Olguların uzun süreli takip sonuçlarının değerlendirilmesi akut, subakut ve kronik komplikasyonları ve risk faktörlerini ortaya koyarak yeni takip ve tedavi yaklaşımlarına ışık tutabilir. Bu yaklaşımdan yola çıkarak ünitemizde son 13 yıldır takip edilen tip 1 DM'li olgulara ait bulguları retrospektif olarak değerlendirerek glisemik kontrol durumlarını, tedavi şemalarını, farklı tedavi şemalarının sonuçlarını, büyümelerini, puberte durumlarını, gelişen akut komplikasyonları, MVK gelişmesini ve MVK gelişmesinde rol oynayan faktörleri ortaya koymayı amaçladık. Ayrıca tip 1 DM'li olguların uzun dönem komplikasyonlarının erken klinik göstergesi olan KEH gelişimini ve KEH gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini değerlendirmeyi planladık.

Çalışmamızda 1991 ve 2003 yılları arasında takip edilmiş 77 olgu değerlendirilmiştir. Erkek olgu sayısı kızlara göre fazla oranda bulunmuş ve en fazla 6-12 yaş arası tanı aldıkları görülmüştür. Remisyon oranı %39 ve ortalama remisyon girme süresi 9.2 (1-24) hafta bulunmuştur. Tip 1 DM ile birlikte Hashimoto tiroititi görülme oranı %7.9 bulunmuştur. Ortalama günlük insülin dozunun hastalığın 1. yılında azaldığı, 2. yılında arttığı sonra değişmediği görülmüş ve puberte döneminde insülin ihtiyacında artış olduğu görülmüştür. Tanı HbA1c değerinin 12.4 ± 0.2 (5.6-19.9) olduğu, hastalığın 1. yılında HbA1c değerinin azaldığı, 2. yılında arttığı sonra değişmediği görülmüştür. Akut komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde hafif hipoglisemi ve ağır hipoglisemi atak sayısının hastalık süresi ile kuadratik olarak azaldığı, diyabet ketoasidozu atağının ise lineer olarak azaldığı gösterilmiştir. Hafif hipoglisemi atak sayısının olguların çoklu tedavi aldığı dönemde daha fazla olduğu, ağır hipoglisemi ve diyabet ketoasidozu atak sayısının çoklu tedavi ve ikili tedavi dönemlerinde farklı olmadığı görülmüştür. Obesitenin çoklu tedavi alan olgularda ve kız olgularda daha fazla görüldüğü ve RVKİ'nin hastalığın 1. yılında arttığı sonra değişmediği görülmüştür. Olguların boy Z skoru değerlendirildiğinde hastalığın 1. yılında azaldığı sonraki yıllarda değişmediği ve final boya ulaşan olguların final boy ve hedef boyları arasında fark olmadığı görülmüştür. Olguların boy Z skoru değişiklikleri ile HbA1 c arasında ters ilişki bulunmuştur. Kısıtlı eklem hareketi olguların %49.4'ünde görülmüştür. Tanı yaşı ve hastalık süresinin fazla olması ve HbA1c düzeyinin yüksek olmasının KEH görülmesini arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmaya katılan 77 olgudan 19'unda (%24.6) MVK geliştiği ve 3 olguda (%3.9) diyabetik

nöropati, 14 olguda diyabetik nefropati (%18.1), 1 olguda diyabetik nöropati ile birlikte diyabetik nefropati (%2.6) ve 1 olguda diyabetik retinopati ile birlikte diyabetik nöropati ve diyabetik nefropati (%2.6) saptanmıştır. Mikrovasküler komplikasyon gelişen olgularda cinsiyetin, tanı yaşının, insülin dozunun ve hastalığın prepubertal ve postpubertal dönemde başlamasının MVK gelişimini etkilemediği bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre MVK gelişimini etkileyen en önemli faktörün HbA1c düzeyi olduğu gösterilmiştir. Mikrovasküler komplikasyon gelişimini etkileyen ikinci faktör ise hastalık süresinin uzun olmasıdır. Kısıtlı eklem hareketi gelişmesi ile MVK görülmesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde evre 3 KEH'de yaklaşık 2 kat, evre 4 KEH'de yaklaşık 3 kat fazla MVK görülmüştür.

Sonuç olarak tip 1 DM'li olgularımızın uzun süreli takip sonuçlarını değerlendirdiğimizde olgularını büyümesini etkileyen, yaşam kalitesini arttıran ve MVK gelişmesini önleyen en önemli faktörün iyi metabolik kontrolün sağlanması olduğu görülmüştür.



ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (Type 1 DM) is a chronic metabolic disease which mostly develops at childhood and adolescence. It is characterized with genetic susceptibility, presence of otoimmun determiners, rapid beta cell destruction and severe insulin deficiency. In rescent, the usage of insuline in the treatment has resulted in long survival periods and have increased acute, subacute and chronic complications. We belived that the evaluation of the long term follow-up the cases may enlighten the acute, subacute and chronic complications and risk factors, and may led to new follow-up and treatment methods. In this study, we aimed to document retrospectively the patients who had been followed up for twelve years in our clinic with the diagnosis of type 1 DM. Their glycemc controls, treatment schemes, their growths, puberties, acute complications, microvasculer complication (MVC) devolpments and factors having role in MVC devolepment were evaluated. We also planned to evaluate the limited joint mobility (LJM), the early clinical indication of long term complications of type 1 DM and the risk factors that have role in the development of LJM.

In the study 77 cases who had been followed between 1991-2003 were evaluated. Distribution of age at the diagnosis was at the peak between 6 and 12 years and the number of males were higher than the females. Rate of remission was 39% and duration of remission was 9.2(1-24) weeks. Hashimoto troiditis was observed in 7.9% of the cases. It was observed that mean daily insulin requirment decreases in the 1st year of the disease and increases in the 2nd year of the disease, but does not change between the 2nd and 5th years of the disease. But it was observed that there is a rise in insulin requariment in puberty. The diagnostic HbA1c value was $12.4 \pm 0.2(5.6-19.9)$. We found out that it decresed in the 1st year and increased in 2nd year but did not change in the between 2nd and 5th years of the disease. When evaluated for acute complications, the number of modarate and severe hypoglycemic episodes decreased quadraticly with the duration of diabetes but diabetic ketoacidosis episodes decreased linearly. Mild hypoglycemic episodes were seen more in the patients treated with multiple dose insulin than the patients treated with 2 daily doses of insulin. Sever hypoglycemic episodes and diabetic ketoacidosis episodes were found similar for the patients treated with multiple dose insulin and the patients treated with 2 daily doses of insulin. Obesity was observed more in the patients treated with multiple dose insulin and in females patients. Relatif body mass indexes increased in 1st year of the disease and than it did not change for between the 1st and 5nd year of the disease. When the height Z scores of the cases were evaluated it was found out that it decreased at the 1st year of the disease but did not change later and there was no difference between the final height and target height of the patients who reached to the final

height. There was a reverse relation between height Z scores and HbA1c levels of the patients. Limited joint mobility was seen in the 49.4% of the cases. We found out that the older age of diagnosis, long illness periods and the increase in HbA1c levels increased the LJM incidence. Of the 77 patients who took part in this study 19 (24.6%) developed MVC and in 3 patients diabetic neuropathy (3.9%), in 14 diabetic nephropathy (18.1%), in 2 patients diabetic neuropathy together with diabetic nephropathy (2.6%) and in 1 patient diabetic retinopathy together with diabetic neuropathy and diabetic nephropathy (2.6%) were detected. In cases which developed MVC, it was found sex, age of diagnosis, dosage of insulin and the onset of the disease in prepuberty or postpuberty do not affect the MVC development. In the study it was found out that the most important factor which affects MVC development is the increase in HbA1c level. The second factor which affects MVC is the elongated diabetes duration. When the relation between LJM and MVC was evaluated we found out that the incidence of MVC was 2 fold higher in LJM stage 3 and 3 fold higher in LJM stage 4.

When the long term follow-up results of the cases with type 1 DM was evaluated it was concluded that the most important factor that affect the patients growth, improves their life quality and prevents the MVC development is the achievement of metabolic control well.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) insülin sekresyonunda veya insülin etkisindeki yetersizlik sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar ile karakterize kronik seyirli metabolik bir hastalıktır. Tip 1 diyabetes mellitus (tip 1 DM) daha çok çocuk ve adolesanda ortaya çıkar ve hızlı beta(β) hücre harabiyeti ve ağır insülin eksikliği ile birlikte (42,50).

Tip 1 DM'nin tedavisinde insülinin kullanılması ile bu hastalarda yaşam süresi uzamış ve bununla birlikte akut, subakut ve kronik bir çok komplikasyon görülmeye başlamıştır (33). Görülen en önemli akut komplikasyon hipoglisemi ve diyabet ketoasidozudur. Dolaşımdaki insülinin mutlak veya göreceli yetersizliği ketoasidoza, fazlalığı ise hipoglisemiye yol açar (9). Subakut komplikasyonlar lipoatrofi, kısıtlı eklem hareketi(KEH), osteopeni, katarakt, büyüme geriliği ve puberte gecikmesidir (33). Kronik komplikasyonlar ise retinopati, nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar(MVK) ve makrovasküler komplikasyonlardır. Diyabetes mellitusta mikrovasküler sistemdeki primer patolojik değişiklikler bazal membran kalınlaşması ve membran permeabilitesinde bozukluk olmasıdır. Makrovasküler komplikasyonlar koroner arter, serebrovasküler arter ve alt ekstremitte büyük arterlerinin aterosklerozudur. Makrovasküler hastalık gelişmesi için risk faktörleri dislipidemi, hipertansiyon ve obezitedir (33).

Son yıllarda evde kan glukozu takibini kolaylaştıran glukometre ve bilgisayarların geliştirilmesi, kalem enjektörler, yeni insülin preparatları ve tedavi rejimlerine rağmen tip 1 DM'li çocuklarda glisemik kontrol halen istenilen düzeyde değildir (64). Erişkinlerde gözlenen DM'de MVK gelişmesinde hipergliseminin major rol oynadığı bilinmektedir (89). Çocuklarda gözlenen tip 1 DM'de MVK gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri son yıllara kadar iyi bilinmiyordu. Olsen ve arkadaşlarının (64) 2000 yılında yaptığı çalışmada tip DM'li çocuklarda da optimal glisemik kontrolün MVK gelişmesinde major rol oynadığı gösterilmiştir.

Kısıtlı eklem hareketi DM'li hastalarda periartiküler bağ dokusunun sertleşmesi ve kalınlaşması sonucu eklem pasif hareketini önleyen kontraktürlerin gelişmesi ile oluşan bir komplikasyondur. En sık tutulan eklemler proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal ve distal interfalangeal eklemlerdir (72,73). Kısıtlı eklem hareketi gelişen hastalarda MVK gelişme riskinin yaklaşık 3 kat arttığı kabul edilmektedir (71).

Çocuklarda görülen tip 1 DM'de iyi glisemik kontrolün sağlanmadığı durumlarda büyüme geriliği ve gecikmiş puberte sık görülür. Tedavi rejimlerinin geliştirilmesi, diyetin düzenlenmesi ve fiziksel aktivitenin sağlanması ile tip 1 DM'li çocuklarda normal büyümenin sağlanacağı düşünülmektedir (81). Ancak halen bu konu tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda tip 1 DM'li çocuklarda büyümenin metabolik kontrolden bağımsız olarak etkilendiği ve büyüme geriliğinin büyüme hormonu, insüline benzer büyüme faktörü (IGF 1) ve insüline benzer büyüme faktörü bağlayıcı proteindeki (IGF-BP) anormalliklere bağlı gelişebileceği savunulmuştur (20,26).

Ülkemizde tip 1 DM'li olgular da MVK gelişimi üzerinde rol oynayan risk faktörlerinin ve KEH gelişmesinin gösterildiği ve büyümelerinin değerlendirildiği yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji departmanında son 12 yıldır takip edilen olguların takiplerinde elde edilen sonuçları retrospektif olarak değerlendirerek glisemik kontrol durumlarını, tedavi şemalarını ve farklı tedavi şemalarının sonuçlarını, büyümelerini, puberte durumlarını, gelişen akut komplikasyonları, MVK gelişmesini ve MVK gelişmesinde rol oynayan faktörleri ortaya koymayı amaçladık

2.GENEL BİLGİLER

Diyabetes mellitus çeşitli etyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etkisi sonucu ortaya çıkan karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklarla karakterize metabolik bir hastalıktır (50). Diyabetes mellitus "tatlı idrar yapma" anlamında olup hastalığın karakteristik semptomları olan poliüri ve glukozüriyi tanımlar (42).

Daha çok çocuk ve adolesanda görülen tip1 DM çoğu kez hastalığa genetik yatkınlık, otoimmün belirleyicilerin varlığı, hızlı beta hücre harabiyeti ve ağır insülin eksikliği ile birlikte. Bu tip diyabeti tanımlamak için geçmişte çeşitli terimler kullanılmıştır. Juvenil DM, ketoza yatkın DM, otoimmün DM, insüline bağımlı DM ve en son Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1998'de kabul ettiği tip1 DM terimi kullanılmaktadır (42).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Tip 1 DM insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsim ile değişkenlik gösterir. Yaşamın ilk altı ayında çok nadir görülür. İnsidans yaklaşık 9. ayda keskin olarak artmaya başlar, bu artış 12-14 yaşa kadar devam eder ve büyüme dönemi sonuna doğru azalır. Başlangıç yaşı kızlarda erkeklere göre yaklaşık 18 ay daha erkendir (91).

Tip 1 DM beyaz ırkta özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık olarak görülmektedir. En yüksek insidans Finlandiya'da 45/100000 olarak bildirilmiştir. En düşük insidans Kore'de 2/100000 olarak bildirilmiştir (52,91).

Tip 1 DM insidansı yaşanan bölgenin coğrafi konumu ve mevsimler ile ilişkilidir. Kış aylarında diyabet sıklığı artar. Yıllık ortalama çevre ısısı düştükçe Tip 1 DM insidansında artış görülür. Ekvatora en uzak olan ve yıllık çevre ısısı en düşük ülkelerde Tip 1 DM sıklığı en yüksektir (24).

Türkiye'de 477 vakanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada insidansın 4-6 yaşlarında küçük, 12-14 yaşlarında büyük bir pik yaptığı, hastalığın görülme sıklığında kızlar ve erkekler arasında belirgin bir fark olmadığı ve kış aylarında vaka sayısında artış olduğu belirtilmiştir (46).

2.2. SINIFLANDIRMA

Bir çok ülkede çocuk veya adolesanlarda görülen diyabet formu çoğunlukla Tip 1 DM olmakla birlikte diyabetes mellitus heterojen bir hastalıktır. En son kabul edilen Amerikan Diyabet Derneği'nin 1997'de ve Dünya Sağlık Örgütü Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Tanısı Uzman Komitesi'nin 1998'de önerdiği etyolojik sınıflama Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması

Tip 1 Diyabetes mellitus (genellikle tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre harabiyeti)

- * immünolojik
- * idiyopatik

Tip 2 Diyabetes mellitus (Görece insülin eksikliğine yol açan belirgin insülin direncinden , insülin direnci ile birlikte olan insülin Salgı kusuruna kadar değişen geniş bir dağılım gösterir)

Gestasyonel diyabetes mellitus (gebelikte glukoz intoleransının başlaması ya da saptanması)

Diğer özgül tipler

β hücre fonksiyonuna ilişkin genetik defektler

- * Kromozom 12, HNF-1 α (önceleri MODY 3)
- * Kromozom 7 glukokinaz (önceleri MODY 2)
- * Kromozom 20 HNF-4 α (önceleri MODY 1)
- * Mitokondriyal DNA
- * Diğerleri

İnsülin etkisine ilişkin genetik defektler

- * Rabson Mendenhall sendromu
- * Lipoatrofik DM
- * Diğerleri

Endokrin pankreas hastalıkları

- * Pankreatit
- * Travma, pankreatektomi
- * Kistik fibrozis
- * Talasemi
- * Hemokromatoz
- * Fibrokalküloz pankreopati
- * Tümör
- * Diğerleri

Endokrinopatiler

- * Akromegali
- * Cushing sendromu
- * Glukagonoma
- * Feokromasitoma
- * Hipertroidi
- * Somatostatinoma
- * Aldosteronoma
- * Diğerleri

Enfeksiyonlar

- * Doğumsal rubella
- * Sitomegalovirüs
- * Diğerleri

Otoimmün diyabetes mellitusun nadir şekilleri

- * 'Stif-man' sendromu
- * Anti-insülin reseptör antikorları
- * Diğerleri

İlaç ve kimyasal maddelere bağlı

- * Vakor
- * Pentamidin
- * Nikotin asid
- * Glukokortikoid
- * Tiroid hormonları
- * Diazoksit
- * Tiazin
- * Dilantin
- * α-interferon
- * Tip A insülin direnci
- * Leprekonizm

Bazen DM ile ilişkili olabilen diğer genetik Sendromlar

- * Down sendromu
- * Klinefelter sendromu
- * Wolfram sendromu
- * Friedreich ataksisi
- * Huntigton koresi
- * Laurence-Moon-Biedl sendromu
- * Myotonik distrofi
- * Porfiria
- * Diğerleri
- * Prader-Willi sendromu
- * Diğerleri

DNA, deoksiribonükleik acid; HNF, hepatic nuclear transcription factor; MODY, maturity-onset diabetes in young

Çocuk ve adölesanlarda görülen diyabetin %97'den fazlasını immünolojik veya idiyopatik β hücre hasarı sonucunda gelişen insüline bağımlı diyabetes mellitus, geri kalanını β hücre fonksiyonlarına ilişkin genetik defektler veya sekonder nedenli β hücre harabiyetine bağlı DM oluşturur (1).

2.3. ETİYOLOGENEZ

Tip 1 DM'nin etiolojisinde rol oynayan faktörler genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel faktörler olmak üzere üç ana grupta incelenebilir.

a. GENETİK YATKINLIK: Tip 1 DM'nin ailesel bir hastalık olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Normal popülasyonda tip 1 DM gelişme oranı 4/1000 iken, tip 1 DM'li hastaların birinci dereceden akrabalarında bu oran 1/20'dir. Tek yumurta ikizlerinden biri hasta ise diğerinde hastalık gelişme riski yaklaşık %50'dir. Tablo II'de tip 1 DM'li bireyin akrabalarında hastalık gelişme riskleri ampirik olarak verilmiştir (47,50).

Tablo II. Tip 1 DM'li hasta ile yakınlık derecesine göre hastalık gelişme riski

Diyabetli hasta ile Yakınlık derecesi	Risk (%)
Genel popülasyon	0.4
Kardeş	5
Diyabetik babanın çocuğu	6.1
Diyabetik annenin çocuğu	2
Doğumda anne yaşı > 25	1.1
Doğumda anne yaşı < 25	3.6
Diyabetik anne ve babanın çocuğu	30
Tek yumurta ikizi	30-50
Çift yumurta ikizi	5

Tip 1 DM'li hastalarda pankreasın β hücrelerindeki yıkımın sıklıkla 6 nolu kromozomda bulunan insan lökosit antijeni (HLA) bölgesindeki genler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tip 1 DM'li hastaların %90'dan fazlası tek başına HLA DR3 veya HLA DR3 ile birlikte HLA DR4 taşımaktadır. Normal popülasyonda ise bu oran %40'tır. Ayrıca HLA DR2 mevcudiyetinin Tip 1 DM gelişiminden koruduğu bildirilmiştir (47,50).

b. OTOİMMÜNİTE: Tip 1 DM patogenezinde otoimmünitenin rol oynadığını gösteren deliller vardır. Bunlar aşağıda özetlenmiştir (47,48).

a- İnsülitis: Hastalık başlangıcından kısa süre sonra ölen şahısların histolojik incelemesinde Langerhans hücreleri etrafında lenfositik infiltrasyon tespit edilmiştir (47,48).

- b- Otoantikörlerin varlığı: Tip 1 DM ile ilgili otoantikörlerin DM'li hastalarda, yakınlarında ve normal popülasyonda görülme oranları Tablo III'de gösterilmiştir (47,48).

Tablo III. Tip 1 DM ile ilgili antikörler

Antikör	Yeni tanı tip 1 DM (%)	Yakınlarında (%)	Genel popülasyonda (%)
Adacık hücre Antikörleri (ICA)	70-90	3-5	0.2-4
İnsülin Otoantikörleri (IAA)	40-60	1-3	1
GAD-65 antikörleri	60-90	40	1.5
GAD-67 antikörleri	9-18	1	1
Sığır serum Albümini	100		0

- c- Tip 1 DM'nin diğer otoimmün hastalıklarla birlikte seyretmesi
d- Pankreas transplantasyonundan sonra tekrar insülitis görülmesi
e- İmmünoşüpresyon ile adacık hücrelerinin fonksiyonunun kısa süreli de olsa kontrol altında tutulması

Otoimmünitinin başlaması immün sistemin kendi antijenlerine gösterdiği toleransın kaybedilmesi ve onları yabancı antijen gibi algılamasıyla başlar. Bu toleransın kaybında rol oynayabilecek mekanizmalar Tablo IV'de görülmektedir (47).

Tablo IV. Otoimmün olayın başlamasında rol oynayan mekanizmalar

ANTİJEN
- Daha önce tecrit edilmiş kendi antijenine maruz kalma
- Kendi antijenlerinde gelişen değişiklikler
- Moleküler benzerlik
ANTİJEN SUNUMU
- Klas I veya Klas II antijen ekspresyonunda artış
- Antijenin MHC'ye bağlanmasında değişiklikler
- Antijen sunucu hücrelere ait anormallikler
REGÜLASYON
- Supressör/Helper T hücre oranındaki değişiklikler
- Süper antijenlere bağlı genel aktivasyon

Kişinin kendi antijenleri yapısal veya moleküler değişime uğrayarak yeni tanınan bir antijen haline gelebilir. Diyabetes mellitusta insülin otoantikorlarının bu mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir.

Diğer bir mekanizma ise kişinin kendi antijenleri ile yabancı bir antijenin moleküler benzerlik nedeni ile otoimmün olayı başlatmasıdır. Pankreatik antijen ile moleküler benzerlik gösteren yabancı antijenlere örnekler Tablo V'de gösterilmiştir (47).

Tablo V. Yabancı antijenler ile pankreatik antijenlerin benzerliğine örnekler

Pankreatik antijen	Yabancı antijen
GAD	Koksaki virus PC2 proteini
ICA 69	Sığır serum albümininin ABBOS proteini
38 K	Sitomegalovirus

c. ÇEVRESEL FAKTÖRLER:

Otoimmün olayı başlatan veya beta hücre harabiyetinin ilerlemesine neden olan bir takım çevresel faktörler vardır. Bu faktörlerin ortadan kaldırılması ile tip 1 DM'nin %75 oranında önleneceği düşünülmektedir. Etiyopatogeneizde rol oynayan çevresel faktörler aşağıda özetlenmiştir.

- a- Viral enfeksiyonlar: Rubella, kabakulak, koksaki B4, sitomegalovirus, kızamık, enfluenza, ansefalit, polio, Epstein-Barr.
- b- Kimyasal ajanlar: Kemirici hayvanlara karşı kullanılan zehirli maddeler (Vacor), koruyucu olarak gıdalara ilave edilen veya etleri tütsülemek için kullanılan maddeler (Nitrozaminler), pnömosistis karini tedavisinde kullanılan pentamidin.
- c- Nutrisyonel faktörler: Neonatal dönemde inek sütü ile beslenme.
- d- Stres faktörleri: Emosyonel stresler, fiziksel stres, travma.

2.4. TANI

Tip 1 DM'nin tanısı klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametreler ile konulur. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri ve koma gibi semptom ve bulgular olduğunda hemen kan glukozu, idrar glukozu ve idrar ketonuna bakmak gerekir.

- 1- İdrar glukozu > 55 mmol/L; 1.0gr/dl olması ağır glukozüriyi,
- 2- İdrar ketonu sıklıkla > 4mmol/L; 0.4gr/dl olması ketonüriyi,

- 3- Kan glukoz düzeyi ≥ 11.1 mmol/L; 200mg/dl olması hiperglisemi gösterir ve tanı için yeterlidir.

Diyabetes mellitus tanısı kesin değilse aşağıdaki incelemeler yapılmalıdır:

- 1- Rastgele tekrarlayan kan şekeri ölçümleri ve HbA1c düzeyi ölçümü.
- 2- Adacık hücrelerine karşı gelişen otoantikör ölçümleri (Örn: ICA, GAD, IA2, IAA).
- 3- Risk faktörlerinin gözden geçirilmesi: * Ailede tip 1 veya tip 2 DM öyküsü
 - * Şişmanlık
 - * Beta hücre fonksiyon bozukluğunu düşündüren otozomal dominant hastalık öyküsü
- 4- Oral glukoz tolerans testi (OGTT): Normal karbohidrat alımını takiben açlık kan şekere bakılır. Daha sonra oral yolla 1.75gr/kg (maksimum 75gr) glukoz alınmasını takiben 2. saatte kan glukoz düzeyi tekrar ölçülür. Çocuklarda ve erişkinlerde aynı olan tanı kriterleri (Amerikan Diabetes Association 1997, WHO 1998) Tablo VI'da gösterilmiştir (1,42).

Tablo VI. Tip 1 DM için tanı kriterleri

Özellikler	Bozulmuş açlık Glisemisi (IFG)	DM
Açlık plazma glukozu (mmol/L)	≥ 6.1 ve < 7.0	≥ 7.0
(mg/dl)	≥ 110 ve < 200	≥ 200
2. saat plazma glukozu (mmol/L)	-	≥ 11.1
(mg/dl)	-	≥ 200

Asemptomatik hastalarda en az iki farklı zamanda yapılan kan glukoz ölçümünde bariz hiperglisemi saptanması ile tanı konur.

2.5. TİP 1 DM'İN KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI

Çocuk ve adolesanda tip 1 DM'nin 4 evresi vardır. Prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon ve kalıcı insülin bağımlılığı.

a. PREDİYABET EVRESİ: Klinik DM'un ortaya çıkmasından önce var olan ve aylar, yıllar sürebilen evredir. Her zaman olmamakla beraber adacık hücrelerinin bazı antijenlerine karşı antikörlerin varlığı ile karakterizedir. Prediyabet evresi süresince β hücre harabiyeti ilerler ve insülin salgısı azalır. İnsülin salınımı intravenöz glukoz tolerans testi ile ölçülebilir. Ağır derecede bozulmuş birinci faz insülin salınımı, 5 yıl içinde % 100 DM riskini belirler (42).

b. DİYABETİN ORTAYA ÇIKIŞ EVRESİ: Tip 1 DM en sık poliüri, polidipsi ve ketozis gelişimi ile akut olarak başlar. Çocuk ve adölesanların küçük bir bölümünde aylar içinde gelişen semptomlarla yavaş bir başlangıç görülebilir.

Tip 1 DM'nin diğer başlangıç belirtileri yeni gelişen veya devam eden enürezis, kusma ile birlikte veya tek başına karın ağrısı, vajinal kandidiyazis, kilo alma veya kilo kaybı, halsizlik, irritabilite, okul başarısında düşme ve tekrarlayan deri enfeksiyonlarıdır.

c. KISMİ REMİSYON EVRESİ: Tip 1 DM tanısı konduktan sonra endojen pankreatik insülin salgısının devam ederek etkili olabildiği evredir. Glisemik kontrol kolay olduğu için bu dönem "balayı" dönemi olarak da adlandırılır. Günde 0.5 Ü/kg'dan daha az insülin ile tam metabolik kontrolün sağlanabildiği evredir. Çocuk ve adölesanların %30-60'ında insülin tedavisine başladıktan sonraki ilk 1-6 ay içinde kısmi remisyon evresi görülür. Günde 0.3 Ü/kg'dan daha az insülin ihtiyacı olması ise total remisyonu gösterir.

d. KALICI TOTAL İNSÜLİN BAĞIMLILIĞI EVRESİ: Beta hücre fonksiyonunun ölçülemez düzeye indiği ve hastanın insülin enjeksiyonlarına tam bağımlı hale geldiği evredir (42).

2.6. TİP 1 DM TAKİP VE TEDAVİSİ

Tip 1 DM tanısı almış hastaların uzun süreli tedavisinin amaçları aşağıda özetlenmiştir:

- 1- Diyabetin yetersiz kontrolüne bağlı poliüri, polidipsi, polifaji gibi klinik bulguların eliminasyonu
- 2- Diyabetik ketoasidozun önlenmesi
- 3- Hipogliseminin önlenmesi
- 4- Normal büyüme ve seksüel matürasyonun sağlanması
- 5- Obezitenin önlenmesi
- 6- Birlikte görülme riski yüksek otoimmün hastalıkların erken saptanması (Örn: Hashimoto tiroiditi)
- 7- Emosyonel bozuklukların önlenmesi
- 8- Kronik vasküler komplikasyonların önlenmesi (48).

Bu amaçlar doğrultusunda yapılması gereken temel yaklaşım hastaların, ebeveynlerin ve diğer bakım veren kişilerin eğitilmesidir. Diyabetes mellitus eğitimi bireyin yaşına, DM'nin evresine, yaşam biçimine, bireyin kültürüne ve kişisel gereksinimlerine göre düzenlenmelidir.

Tanı anında verilmesi gereken eğitim aşağıda sıralanmıştır.

- 1- Tanının nasıl konulduğu ve semptomların nedenlerinin açıklanması.
- 2- Diyabete neden olan belirsiz durumun açıklanması. Suçlanacak bir nedenin olmadığı belirtilmesi.
- 3- Hemen insülin tedavisine başlamak gerektiği ve etki mekanizmasının anlatılması.
- 4- Glukoz nedir?, normal kan şekeri düzeyi ve glukoz kullanımının anlatılması.

- 5- İnsülin enjeksiyonu, kan ve idrar testlerini yapma gibi pratik beceriler kazandırılması.
- 6- Temel diyet önerilerinin anlatılması.
- 7- Hipoglisemi semptomları ve yanında daima glukoz veya sükroz bulundurması gerektiğinin anlatılması.
- 8- Egzersizin etkilerinin açıklanması.
- 9- Diyabet derneğine ve diğer destek servislerine üye olma konusunda bilgi verilmesi.
- 10- Acil telefon iletişimi için bilgi verilmesi.

Tanı sırasında eğitim verildikten sonra poliklinik kontrollerinde bireysel veya toplu olarak eğitimin sürdürülmesi gerekir (42).

Tip 1 DM tanısı almış hastalar poliklinikte yılda en az 3-4 kez veya diyabet tedavisinde güçlükler varsa daha sık değerlendirilmelidir. Her poliklinik kontrolünde bakılması gerekenler aşağıda sıralanmıştır:

- 1- Genel sağlık durumu
- 2- Boy ve ağırlık ölçümü
- 3- İnsülin tipleri, dozu, enjeksiyon araçları ve enjeksiyon yerleri
- 4- Hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümü ile glisemik kontrol durumu
- 5- Diyet uygulaması
- 6- Hipoglisemi atak sıklığı
- 7- Gelişimsel performansı, eğitim durumu, oyun ve spor etkinlikleri, psikososyal durumu

Tip 1 DM'e hastalarda yılda bir kez bakılması gereken parametreler ise aşağıdadır:

- 1- Tip 1 DM'e eşlik edebilen guatr, Hashimoto tiroiditi ve Çölyak hastalığı varlığının araştırılması.
- 2- Deri ve ayak sorunlarının değerlendirilmesi.
- 3- Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar açısından kan lipit ölçümü ve idrarda mikroalbümin tayininin, kan basıncı ölçümlerinin ve göz muayenesinin yapılması (42).

Tip 1 DM'in tedavisinde fizyolojik insülin salınımı taklit edilerek normoglisemi sağlanmaktadır. Bu amaçla insülin tedavisi, diyet düzenlenmesi, fizik aktivite ve psikolojik destek yapılmaktadır (79).

2.6.1. İNSÜLİN TEDAVİSİ

Kullanılmakta olan insülinler çok kısa, kısa, orta ve uzun etkili olarak olarak sınıflandırılır. İnsülin preparatları ve tipleri tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII. İnsülin preparatları, tipleri ve etki profilleri

İnsülin Tipleri	Etki başlangıcı (saat)	Maksimum Etki (saat)	Etki Süresi (saat)
Hızlı etkili analoglar	0.15-0.35	1-3	3-5
Kısa etkili			
Regüler/Kristalize	0.5-1	2-4	5-8
Orta etkili			
Semi-lente (domuz)	1-2	4-10	8-16
* İzofan NPH	2-4	4-12	12-14
± IZS lente tipi	3-4	6-15	18-24
Uzun etkili			
Ultralente tipi	4-8	12-24	20-30
Analog	2-4	yok	24

* NPH, Nötral Protamin Hagedorn İnsülin

± IZS, İnsülin Çinko Süspansiyon

Hızlı Etkili İnsülin Analogları: Günümüzde çocuklarda kullanılabilecek iki hızlı etkili monomerik tip vardır. Etkileri regüler insüline göre daha erken başlar ve daha kısa sürer. Yemek sırasında veya yemekten hemen sonra verilebilmeleri yemek sorunu olan küçük çocuklarda avantaj sağlar. Hızlı etki yemek sonrası hiperglisemiyi ve gece hipoglisemiyi azaltır. Hızlı etkili insülinler daha uzun etkili insülinlerle birlikte günde iki kez veya daha sık olarak yemek öncesinde bolus tarzında uygulanırlar.

Kısa Etkili İnsülin (regüler insülin): Regüler insülin günde iki dozluk tedavi rejiminde orta etkili insülinlerle birlikte veya çoklu doz insülin rejiminde yemeklerden 20-30 dakika önce uygulanır. Regüler insülin intravenöz yolla uygulanabilir.

Orta Etkili İnsülinler: Bu insülinler iki dozluk rejimde ve çoklu doz insülin rejimlerinde yatmadan önce kullanılırlar. İki ana preparat kullanılmaktadır:

- 1- İzofan NPH (nötral protamin Hagedorn) insülinler
- 2- Regüler çinko asetat insülin (insülin çinko süspansiyonları [IZS] veya lente insülinler)

İzofan insülinler hızlı etkili insülinlerle aynı enjektörde, ampulde veya kalemde herhangi bir etkileşime yol açmadan karıştırılabilirler. Regüler veya hızlı etkili insülinler lente preparatlarla karıştırılınca çinko ile reaksiyona girer ve hızlı etkili özelliklerini yitirirler.

Uzun Etkili İnsülinler: Ultralente veya ultratard insülinlerin etkileri 24 saatten daha uzun sürer. Bu preparatların çocuklardaki etki profilleri çok değişkendir ve bazal insülin gereksinimini karşılayabilmek için günde iki kez uygulanmaları gerekebilir.

İnsülin Karışımı Preparatlar: Regüler ve izofan insülinin belli oranlarda karışımlarından oluşan preparatlar günde iki dozluk rejimde prepubertal çocuklarda kullanılmaktadır. Bu tür preparatlarla insülini karıştırma sırasında yapılabilecek hatalar önlenir. Ancak karışımın

oranları duruma göre değiştirilemez. Değişik oranlarda regüler/izofan karışımı insülin preparatları vardır. Bu oranlar 10/90, 15/85, 20/80, 25/75, 30/70, 40/60 ve 50/50'dir.

İnsülin Tedavi şemaları

İnsülin tedavisinin amacı bazal gereksinimleri 24 saat karşılayacak yeterli insülin düzeyini sağlamaktır. Bu amaçla çeşitli tedavi şemaları uygulanmaktadır. İnsülin rejimi seçiminde yaş, DM'nin süresi, yaşam biçimi, erişilmesi istenen metabolik kontrol hedefi ve özellikle hastanın ve ailesinin tercihleri dikkate alınmalıdır. Sık kullanılan insülin tedavi şemaları aşağıda anlatılmıştır.

- 1- Günlük 2 doz insülin tedavisi: Kısa ve orta etkili insülinlerin karışımının günde iki kez subkutan yolla verilmesi ile sağlanır. Bu tedavide sabah ve akşam aynı saatlerde uygulanması ve insülin verilmesinden 30 dakika sonra ana öğünü alması önerilir. Kurum çocuklarında ve iyi eğitim verilemeyen durumlarda günde iki enjeksiyon rejiminin önerilmesi uygundur.
- 2- Günlük 3 doz insülin tedavisi: Sabah kahvaltıdan önce kısa ve orta etkili insülinlerin karışımının, öğleden sonraki ara öğünden veya akşam öğününden önce tek başına kısa etkili insülinin, gece yatmadan önce de orta etkili insülinin verilmesi ile sağlanır. Bu protokolda hipoglisemi riski 2 doz verilen insüline göre daha azdır. Akşam yemeği ve akşam aktivitesi konusunda daha serbest davranılmasını sağlar. Bu protokol okul öncesi çocuklarda ve okul çocuklarında uygulanabilir.
- 3- Çoklu doz insülin tedavisi: Ana öğünlerden önce kısa etkili insülin, gece yatmadan önce orta veya uzun etkili insülin verilmesi ile sağlanır.
- 4- İnsülin pompa tedavisi: Kısa etkili insülin veya hızlı etkili insülin karın bölgesine subkutan yerleştirilmiş bir pompa ve teflon kateter yardımı ile devamlı infüzyon şeklinde verilir. Pompa günlük bazal ihtiyaca göre ayarlanır ve ana öğün öncesi doz ayarlaması yapıp pompa aktive edilerek ana öğünlerde ihtiyaç olan insülin miktarı verilir. Bu tedavi ile sık hipoglisemileri olan ve/veya kan şekerlerinde aşırı dalgalanmalar saptanan hastalarda kan şekeri düzene girer (11,42).

İnsülin Dozu

Günlük insülin dozu bireye ve zamana göre büyük değişiklikler gösterir. Bu nedenle düzenli olarak gözden geçirilmeli ve yeniden değerlendirilmelidir. Doğru insülin dozu çocuk veya adölesanda erişilebilen en iyi glisemik kontrolü sağlayan dozdur. Genel olarak aşağıdaki bilgiler doz konusunda yardımcı olur:

- 1- Kısmi remisyon evresinde insülin dozu $< 0.5 \text{ Ü/kg/gün}$
- 2- Puberte öncesi dönemde $0.7-1 \text{ Ü/kg/saat}$

3- Pubertede gereksinim çok artar ve 1 Ü/kg/gün'ü aşabilir (11,42).

2.6.2. BESLENME TEDAVİSİ

Beslenme tedavisinin amaçları:

- 1- Optimum büyüme ve gelişmeyi sağlayacak ve sağlığı koruyabilecek besin öğelerinin uygun miktarlarda alınması
- 2- Bireye yaşam boyu sağlıklı beslenme alışkanlığının kazandırılması
- 3- Mümkün olan en iyi glisemik kontrolün sağlanması ve korunması
- 4- İdeal vücut ağırlığına sahip olması ve bunun korunması
- 5- Akut komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi
- 6- Mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesine yardımcı olunması

Günlük beslenme karbonhidrat, yağ ve protein bakımından dengeli olmalıdır.

- **Karbonhidratlar:** Günlük total kaloringin ortalama %50-55'ini içermelidir. Kompleks, rafine edilmemiş liften zengin karbohidrat kaynakları tercih edilmelidir.
- **Yağlar:** Günlük total kaloringin %30-35'ini içermelidir. Doymuş yağların ve çoklu doymamış yağların oranı %10'dan az ve tekli doymamış yağların oranı %10'dan fazla olmalıdır.
- **Proteinler:** Günlük total kaloringin %10-15'ini oluşturmalıdır. Yaşla birlikte miktarlar azaltılmalıdır (11,42).

2.6.3. EGZERSİZ

Egzersiz normal kişilerde kan şekerini düşürücü etki yapar. Ancak hipoglisemiye neden olmaz. Tip 1 DM'li hastalarda ise egzersizin kan şekeri üzerine etkileri çeşitli faktörlere göre değişir.

- 1- DM kontrolü iyi olanlarda egzersiz ile kan şekeri düşer.
- 2- DM kontrolü iyi olmayanlarda egzersiz kan şekerini düşürmez.
- 3- Enjeksiyondan hemen sonra yapılan egzersiz hipoglisemiye neden olur.
- 4- Bacaklara yapılan enjeksiyon sonucu egzersiz ile hipoglisemi şansı artar.
- 5- Ağır ve uzun egzersizler hipoglisemiye neden olabilir.

Diyabetes mellituslu hastalarda egzersizin ana öğünlerden bir saat sonra yapılması ve egzersiz süresinin 45±15 dakika olması önerilmektedir. Egzersiz her seferinde aynı sürede yapılmalıdır eğer tavsiye edilen zaman dışında fazladan egzersiz yapılacaksa egzersizden önce bir ara öğün alınması önerilmektedir (11,42).

2.7. TİP 1 DM'İN KOMPLİKASYONLARI

Tip 1 DM hiperglisemi ve buna bağlı oluşan komplikasyonlar ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tedavide insülinin kullanılması DM'li hastalarda yaşam süresini uzatır. Yaşam

süresinin uzaması ile birlikte metabolik ve vasküler bir çok komplikasyon görülmeye başlamıştır. Tip 1 DM'nin komplikasyonları Tablo VIII'de görülmektedir.

Tablo VIII. Tip 1 DM'nin komplikasyonları

Akut komplikasyonlar	: Ketoasidoz Hipoglisemi Kilo kaybı ve kilo alımı	İnsülin allerjisi Enfeksiyona eğilim
Subakut komplikasyonlar	: Lipoatrofi, Lipohipertrofi Kısıtlı eklem hareketleri Osteopeni Büyüme geriliği Pubertal gecikme	Kognitif fonksiyonlarda bozulma Katarakt Hiperlipidemi Emosyonel bozukluk
Kronik Komplikasyonlar	: Retinopati Nefropati Nöropati: Periferik ve otonom Makrovasküler Hastalık	

2.7.1. AKUT KOMPLİKASYONLARI:

Diyabetes mellitusun en sık görülen ve en önemli iki akut komplikasyonu hipoglisemi ve ketoasidozdur. Dolaşımdaki insülin düzeyinin mutlak veya göreceli fazlalığı hipoglisemiye yetersizliği ise ketoasidoza yol açar (9).

Hipoglisemi: Diyabetes mellituslu çocuklar için tutarlı ve üzerinde uzlaşmış bir hipoglisemi tanımı yoktur. Hipoglisemi nörolojik fonksiyon bozukluklarının ortaya çıktığı kan şekeri düzeyidir. Klinik olarak hipoglisemi otonomik aktivasyon ve nöroglükopeni semptom ve bulgularına neden olur.

Otonomik aktivasyon açlık hissi, el ve bacaklarda titreme, çarpıntı anksiyete, solukluk, terlemeye neden olur. Otonomik aktivasyonun görüldüğü kan şekeri düzeyini etkileyen faktörler aşağıda sıralanmıştır:

- Çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir.
- Metabolik kontrol ile değişir. İyi kontrollü hastada daha düşük kan şekeri düzeyinde otonomik aktivasyon görülürken kötü kontrollü hastada daha yüksek kan şekeri düzeylerinde görülür.
- Sık hipoglisemi atağı geçirenlerde otonomik aktivasyonun görüldüğü kan şekeri düzeyi daha düşüktür.
- Uykuda daha düşük kan şekeri düzeyinde otonomik aktivasyon görülür.

Nöroglükopeni düşünme bozukluğu, ruh hali değişikliği, iritabilite, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, konfüzyon, konvülsiyon ve koma halinin görülmesidir. Bilişsel bozukluk

gelişmesi için kan şekeri düzeyi genellikle serumda 46-63 mg/dl (2.6-3.5 mmol/L), plazmada 55-72 mg/dl (3.1-4.0 mmol/L) arasındadır. Bu nedenle kan şekeri 72 mg/dl (4 mmol/L) üzerinde tutulmalıdır (42).

Tekrarlayan ve uzamış hipoglisemi atakları beyinde kalıcı hasara ve nörofizyolojik zedelenmeye neden olur (35,57). Ağır hipoglisemi atakları Elektroensefalogram (EEG)'da anormalliklere ve ikincil epilepsiye neden olabilir (31,34,42,85). Anormal EEG bulgularının olmasını DM'nin süresi, insülin dozu veya HbA1c seviyesi etkilemezken DM'nin başlangıç yaşı etkiler. Diyabetes mellitusun erken başladığı küçük çocuklarda adölesanlara göre EEG anormallikleri daha fazla görülür (13,85).

Diyabet Ketoasidozu: Diyabetes mellituslu çocuklarda hastaneye yatışların ve DM'ye bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Diyabet ketoasidozuna bağlı ölümlerin çoğu beyin ödemi sonucu görülür (9,42). Diyabet ketoasidozu sıklığını azaltmak için öncelikle DM tanısı erken konulmalı, araya giren hastalıklar sırasında uygun DM tedavisi yapılmalıdır. Diyabet ketoasidozu tanısında aşağıdaki biyokimyasal kriterler kullanılır:

- a- Ağır glukozüri ve ketonüri, idrar glukozu > 1000mg/dl (55mmol/L)
- b- Hiperglisemi, kan şekeri > 198mg/dl (11mmol/L)
- c- Kan PH < 7.3
- d- Bikarbonat < 15mmol/L
- e- Kusma ve uykuya meyil ile birlikte veya tek başına %5 veya daha fazla dehidratasyon bulgusu olması
- f- Ketozis

Yukarıda tanımlanan özellikleri olan diyabet ketoasidozu olan çocuk ve adölesanlar vital bulgular, nörolojik durum ve laboratuvar sonuçlarının monitorize edilebileceği ve sık aralarla değerlendirilebileceği deneyimli merkezlerde tedavi edilmelidir (42).

2.7.2. SUBAKUT KOMPLİKASYONLAR:

Lipodistrofi (Lipohipertrofi ve lipoatrofi): İnsülin enjeksiyon sahalarında önce lipohipertrofi daha sonra lipoatrofi şeklinde kendini gösteren lokal immünolojik reaksiyondur. Estetik görünümü bozması ve daha önemlisi bu bölgelere yapılan enjeksiyonlarda insülin emiliminin çok değişken olması nedeni ile önemli bir sorundur. Saf olmayan insülinlerin kullanılması ve insülin enjeksiyonlarının ısrarla aynı bölgeye yapılması lipodistrofiye neden olur. Günümüzde saf insan insülini kullanılması lipodistrofinin tedavi edilmesini ve gelişiminin önlenmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda insülin enjeksiyonlarının rotasyon ile yapılması da hem lipodistrofi oluşmasını önler hemde lipodistrofi oluşmuşsa tedavi olmasını sağlar (12).

Büyüme Geriliği ve Pubertal Gecikme: Kötü metabolik kontrol, yetersiz beslenme, hipotroidi ve çölyak hastalığı Tip 1 DM'li hastalarda büyüme geriliği ve puberte gelişiminin gecikmesine neden olabilir (32,42). Geçmiş yıllarda kötü metabolik kontrole bağlı gelişen, ileri derecede büyüme geriliği, hepatomegali ve puberte gecikmesi ile karakterize Mauriac sendromu olguları sık görülürken günümüzde tip 1 DM'li çocukların takibinin ve bakımının gelişmesi ile bu komplikasyon nadir görülmeye başlanmıştır (20,81).

Bazı çalışmalarda tip 1 DM'li çocuklarda büyümenin metabolik kontrolden bağımsız olarak etkilendiği ve büyüme geriliğinin büyüme hormonu, IGF 1 ve IGF-BP'de gözlenen anormalliklere bağlı gelişebileceği savunulmuştur (20,26). Wong ve arkadaşlarının (97) yaptığı bir çalışmada tip 1 DM'li çocukların büyümesinin cinsiyet farklılığı gösterdiği, erkek çocukların final boylarına ulaştıkları, kız çocukların ise final boylarına ulaşamadıkları ve obez olma eğiliminde oldukları gösterilmiştir.

Kısıtlı Eklem Hareketleri: Diyabetes mellituslu hastalarda periartiküler bağ dokusunun sertleşmesi ve kalınlaşması sonucu eklemin pasif hareketini önleyen kontraktürlerin gelişmesi ile oluşan bir komplikasyondur. Etyolojisinde kollajen proteinlerinin glukozilasyonu sonucu kollajen yıkımının gecikmesi ve buna bağlı periartiküler bağ dokusunda kollajen birikmesi rol oynar. Erken dönemde ağrısız olan bu kontraktürler ileri dönemde ağrıya ve ciddi fonksiyonel kayıplara neden olabilmektedirler. En sık tutulan eklemler proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal ve distal interfalangeal eklemlerdir. El bilek, dirsek ve ayak bilek eklemleri ile boyun ve toraks vertebra eklemleri daha az sıklıkla tutulurlar (72,73).

Kısıtlı eklem hareketi prevalansı Tip 1 DM'li hastalarda %8 ile %55 arasında değişirken normal popülasyonda da %1-2 oranında görülebilir. Kısıtlı eklem hareketi prevalansı üzerine ırk ve cinsiyetin etkisi gösterilemezken DM'nin başlangıç yaşı ve glisemik kontrol kısıtlı eklem hareketi gelişiminde etkilidir. Diyabetes mellitusun başlangıç yaşının geç olması ve kötü glisemik kontrol kısıtlı eklem hareketi gelişimini artırır (74,83).

Kısıtlı eklem hareketi özellikle nefropati ve retinopati olmak üzere ciddi MVK'lar ile ilişkili olduğu için önemlidir. Bu hastalarda MVK gelişme riskinin yaklaşık 3 kat arttığı kabul edilmektedir (71). Ayrıca kısıtlı eklem hareketi gelişen hastalarda büyüme geriliği ve seksüel maturasyonda gecikme daha fazla görülmüştür (75).

Eklem kısıtlılığı fizik tedaviye yanıt vermez. Tedavisi iyi glisemik kontroldür. Ancak ellerinde ileri derecede fleksiyon kontraktürü gelişen hastalarda fleksör digitorum profundus tendonları cerrahi yol ile uzatılabilmektedir (67,74).

Dislipidemi: Diyabetes mellituslu hastalarda tüm lipoprotein sınıflarının glukozilasyon ve oksidasyon potansiyellerinin artması sonucu dislipidemi gelişir. Trigliserid düzeyinde, low-

density lipoprotein (LDL) düzeyinde, apolipoprotein B ve E düzeyinde artma, high-density lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma görülür. Diyabetes mellituslu hastalar ile nondiyabetik popülasyonda total kolesterol düzeylerinin benzer olduğu ancak DM'li hastaların lipoprotein kompozisyonlarında farklılık olduğu gösterilmiştir. Kötü metabolik kontrol dislipidemi arttırır (50,55).

Hipertrigliseridemi plazma kolesterol düzeyinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık gelişmesi için risk faktörüdür. Tedavi edilmemiş DM durumunda karakteristik olarak hipertrigliseridemi görülür. Yeni tanı almış olgularda insülin tedavisinin başlaması ile trigliserid düzeyi normale döner (50).

Osteopeni: Diyabetes mellituslu hastalarda osteopeni ve osteoporoz insidansı kesin bilinmemekle birlikte Tip 1 DM'li hastaların kemik kitlesinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır. İnsülin anabolik bir hormondur ve osteoblastlardan nükleotid sentezini uyandır ve membranöz kemikte aminoasit birikmesini sağlar. İnsülin benzeri büyüme faktörü kemikte kollajen yapımını ve iskelette kalsiyum birikmesini arttırır. İnsülin eklığında ise yeterli kemik matriksi yapılamaz ve kalsifikasyon sağlanamaz (50).

Katarakt: Diyabetes mellituslu hastalarda normal popülasyona göre 1,6 kat daha fazla katarakt görülür.

2.7.3. KRONİK KOMPLİKASYONLAR:

Diyabetes mellitusun kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler sistemi ilgilendirir.

Mikrovasküler Komplikasyonlar: Mikrovasküler sistemdeki değişiklikler nefropati, retinopati ve nöropatiye neden olur. Diyabetes mellitusta mikrovasküler sistemdeki primer patolojik değişiklik bazal membran kalınlaşması ve membran permeabilitesinde bozukluk olmasıdır. Mikrovasküler komplikasyona neden olan mekanizmalar Tablo IX'da gösterilmiştir.

Tablo IX. Diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonlarında rol oynayan mekanizmalar

1-Glukotoksik mekanizma
a-Non-enzimatik glukozilasyon
b-Poliol yolu
c-Myoinositol yolu
d-Redoks potansiyelinde değişiklik
e-Protein C kinaz ve diaçilgliserol
2-Hemodinamik faktörler
3-Hipertansiyon
4-Hormonal faktörler
5-Genetik faktörler
6-Çevresel faktörler

1- Glukotoksik Mekanizma: Komplikasyonların etyopatogenezinde en çok 'glukotoksik teori' kabul edilmektedir. Bu komplikasyonlar diyabeti kontrolsüz olan hastalarda daha sık görülmektedir. Hipergliseminin toksik etki mekanizması Şekil 1'de gösterilmiştir.

a- Non-enzimatik glukozilasyon: Artmış olan glukoz damar duvarı, lens, sinir dokusu ve eritrositlerde birikir ve kollajen, lens, kristalin, miyelin ve lipoproteinlere non-enzimatik yolla bağlanır. Başlangıçta bu glukozilasyon geri dönüşümlüken hipergliseminin kronikleşmesi ile geri dönüşümsüz hale gelir ve proteinlerin yapısının, fonksiyonlarının bozulmasına neden olur.

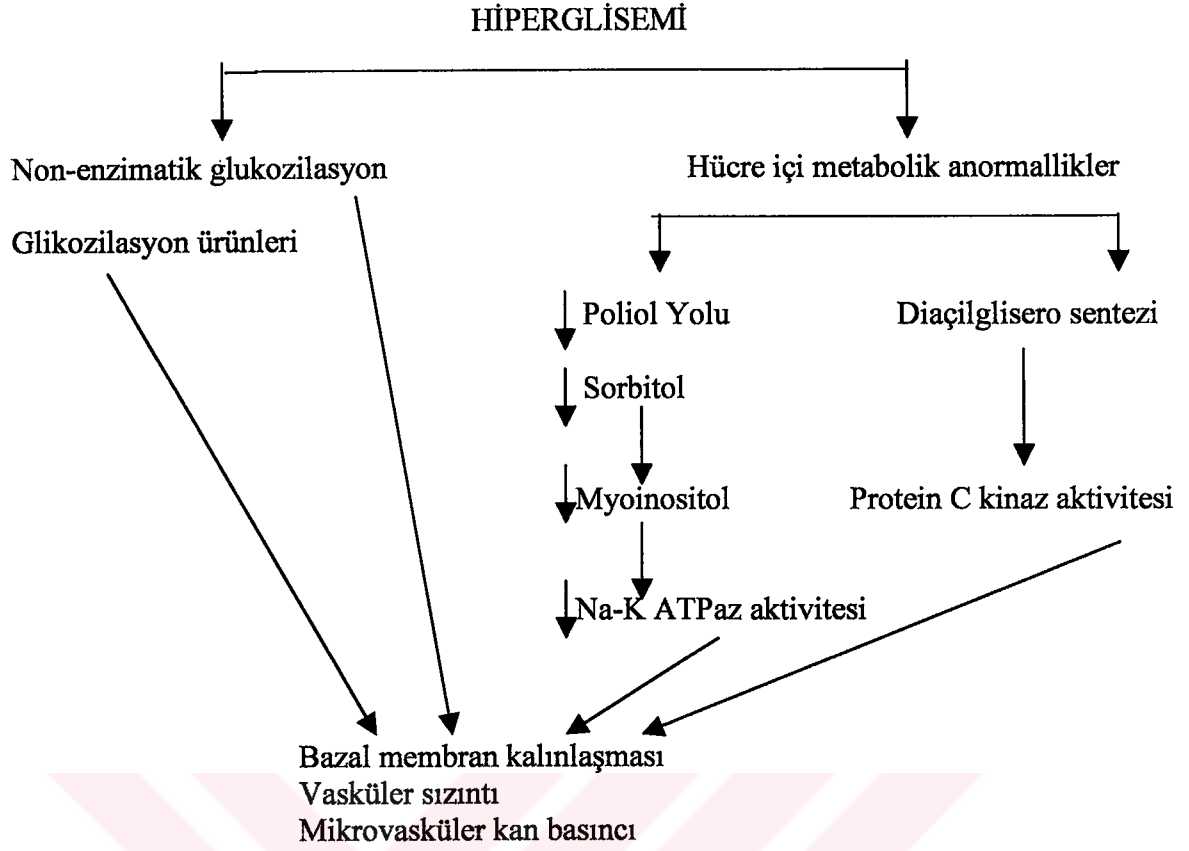
Kollajenin glukolizasyonu sonucu glomerüller bazal membran kalınlaşır ve permeabilitesi bozulur. Bazal membran kalınlaşması özellikle nefropati ve retinopati gelişmesinden sorumludur. Lensin kristal proteinlerinin glukozilasyonu protein molekülleri arasında sülfid bağlarının artmasına, kristal proteininin agregasyonuna ve katarakt oluşumuna neden olur.

b- Poliol Yolu: Hiperglisemi sonucu glukozdan aldoz redüktaz enzimi ile sorbitol yapımı artar. Aldo redüktaz enzimi retina, böbrek papillası, Schwann hücreleri ve aortada bulunur. Bu hücrelerde sorbitol sorbitol dehidrogenaz enzimi aracılığı ile fruktoza çevrilir. Sorbitolün fruktoza çevrilmesi yapımına göre daha yavaş gerçekleşir ve hücre içinde sorbitol birikir. Sorbitol kolay diffüze olamadığı için nöronal ve vasküler hücrelerde birikerek ozmotik etki ile hücrelerde şişme ve patlamaya neden olur.

c- Myoinositol Yolu: Myoinositol bir siklik hekzitolüdür ve membranın yapı taşı olan fosfolipidlerin önemli bir parçasıdır. Myoinositol ve glukoz yapı olarak birbirlerine benzerler. Bu nedenle hiperglisemide myoinositol taşıyıcıları ve glukoz arasında bir kompetisyon olur. Periferik sinir, retina, glomerül ve barsakta myoinositol transportu bozulur ve hücre içi myoinositol düzeyi azalır. Myoinositolün azalması fosfoinozitol metabolizmasını baskılayarak Na-K ATPaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Bu da sinir hücrelerinde enerji kullanımını azaltarak fonksiyon bozukluğuna ve yapısal değişikliklere neden olur.

d- Redoks Potansiyelindeki Değişiklikler: Glikolizis ve polioli yolu ile oluşan NADH/NAD oranı artar ve diaçilgliserol, DNA tamiri ve yağ asidi oksidasyonu etkilenir.

e- Protein C Kinaz ve Diaçilgliserol: Protein C kinaz enziminin vasküler fonksiyonlar üzerinde düzenleyici rolü vardır. Diaçilgliserol protein C kinazı aktive eder ve hiperglisemide diaçilgliserol sentezi artması ile protein C kinaz aktivitesi artar. Buna bağlı olarak kan akımı , bazal membran kalınlığı gibi vasküler fonksiyonlar etkilenir (33,50).



Şekil 1. Hipergliseminin toksik etki mekanizması

2- Hemodinamik Faktörler:

- a- Kan Viskozitesinde Artma: Eritrosit membranının glukozilasyonuna bağlı eritrosit fleksibilitesi bozular.
- b- Vasküler Permeabilitede Artış: Damar endoteli disfonksiyonuna bağlı permeabilite artışı sonucu damar dışına protein sızıntısı olur. Damar dışına sızan proteinler bazal membranda birikerek yapısının ve fonksiyonunun daha fazla bozulmasına neden olur.
- c- Kan Akımında Artış ve Damar Kontraktilitesinde Bozulma: Kötü metabolik kontrollü DM'li hastalarda erken dönemde böbrek, beyin ve periferik dokulara giden kan akımında artış olur. Bu durumdan otoregülasyonun bozulması sorumlu tutulmaktadır.
- d- Koagülasyon Bozukluğu: Diyabetes mellituslu hastalarda endotel hücrelerinde prostosiklin yapımı azalırken, glukozilasyona bağlı olarak Von Willebrand Faktör ve trombosit agregasyonu artmaktadır ve bu tromboz eğilimini artırır (33,50).

3- Hipertansiyon: Mikrovasküler komplikasyonların geliştiği tip 1 DM'li hastaların ortalama kan basıncı düzeyi komplikasyon gelişmemiş hastalarinkine oranla daha yüksektir. Kan

basıncı yüksekliği ile retinopati ve mikroalbüminüri arasında pozitif bir ilişki vardır (33,53).

- 4- **Hormonal Faktörler:** Bazal membran kalınlaşması, proliferatif retinopatide yeni damarların meydana gelmesi doku büyüme faktörlerinin (insülin like growth faktör, fibroblast büyüme faktörü, trombosit büyüme faktörü vb.) etkisiyle olmaktadır (33). Çocuklarda MVK sıklığı puberte sonrası dönemde prepubertal hastalık süresinden bağımsız olarak artar. Bunun nedeni puberte dönemindeki büyüme hormonu ve seks steroidlerindeki değişikliklerdir (6,95).
- 5- **Genetik Faktörler:** Bazı çalışmalarda tip 1 DM'li çocukların ailesinde de bazal membran kalınlaşması olduğu gösterilmiştir. Ayrıca iyi metabolik kontrollü DM'li hastalarda da MVK gelişimi azda olsa görülmektedir. Bunlara dayanarak MVK gelişmesinde metabolik etkilerin yanı sıra genetik faktörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir.
- 6- **Çevresel Faktörler:** Epidemiyolojik çalışmalarda fiziksel aktivite azlığı , düzensiz diyet, stres ve sigaranın mikrovasküler komplikasyon oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir(33,50).

Makrovasküler Komplikasyonlar: Koroner arter, serebrovasküler arter ve alt ekstremitte büyük arterlerinin aterosklerozudur. Makrovasküler komplikasyonlar çocuk ve adölesanlarda sık görülmez fakat bunların başlangıcı erken çocukluk çağına uzanır. Tip 1 DM'ta makrovasküler hastalık gelişmesi için risk faktörleri dislipidemi, hipertansiyon ve obezitedir. Diyabetes mellitusun iyi metabolik kontrolü, kan basıncı kontrolü, dislipideminin tedavisi ve düzenli egzersiz yapılması ile makrovasküler hastalık gelişimi önlenabilir (33,42,50).

2.7.4. DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetik nefropati, Diyabetes mellitusun böbrek yetmezliği ile sonlanabilen önemli bir MVK'sıdır. Kimmelstiel ve Wilson 1936 yılında glomerüllerde nodüler interkapiller lezyonları tanımlayarak bunların proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gösteren DM'li hastalar bulunduğunu belirtmişlerdir (6,92).

Nefropati prevalansı hastalığın süresi ile artış gösterir. İlk 10 yılda %4 hastada nefropati gelişir. Daha sonraki yıllarda prevalans giderek artar, 20-25 yıllık hastalarda %21'e ulaşır ve 25 yıldan sonra prevalans azalarak 40 yıllık ve daha uzun süreli hastalarda oran %10'a düşer (6,50).

İdrarda albümin atılımının artması ve ısrarlı bir şekilde yüksek olması diyabetik nefropati gelişiminin habercisidir. Birbirini izleyen üç idrar örneğinden en az ikisinde aşağıda belirtilen düzeylerde albümin bulunması mikroalbüminüri olarak tanımlanır.

- 1- 24 saatlik idrar örneğinde 20-200 µg/dakika veya 30-300 mg/gün
- 2- Spot idrarda (sabah ilk idrarı) 30-300 mg/L
- 3- Spot idrarda albümin/kreatinin oranı 2,5-25 mg/mmol

Diyabetes mellitusa bağlı mikroalbüminüri demek için idrarda geçici protein artışına neden olan faktörlerin ekarte edilmesi gerekir. Bu faktörler üriner sistem enfeksiyonu, ateş, araya giren diğer enfeksiyonlar, menstrüel kanama, vajinal akıntı, ağır egzersiz ve ortostatik proteinüridir (42).

Tip 1 DM'li hastalarda cinsiyet, puberte, HbA1c düzeyi, tanı yaşı ve süresi mikroalbüminüri prevalansını etkiler (18,84). Puberte döneminde kız hastalarda mikroalbüminüri riski artmakla beraber kalıcı böbrek hastalığı gelişme riski erkeklerde daha fazladır (52).

Tip 1 DM'li hastalarda puberte evresi mikroalbüminüri prevalansını etkiler (7,44,54). Puberte gelişmeden önce tip 1 DM tanısı alan hastalarda latent dönemde olan mikroalbüminüri pubertenin başlaması ile hızla gelişir. Puberte gelişimi ile kan şekeri regülasyonunun bozularak HbA1c düzeylerinin artması ve pubertede gelişen hormon değişiklikleri mikroalbüminüri prevalansının artmasından sorumlu tutulmuştur.

Tanı yaşı ve hastalık süreside mikroalbüminüri prevalansını etkiler. Beş yaş altında tip 1 DM tanısı almış ve prepubertal DM süresi uzun olan hastalarda puberte öncesinde mikroalbüminüri gözlenmiştir (15,82).

Tip 1 DM'de nefropati gelişim evrelerinin sınıflamasında farklı öneriler bulunmaktadır. Günümüzde en fazla Mogensen'in sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre tip 1 DM'de nefropati gelişim evreleri 5 grupta değerlendirilir (6,29).

Evre 1: Renal Hipertrofi ve Hiperfiltrasyon: Diyabetes mellitus tanısı alanların %25'inde glomerüler filtrasyon hızı (GFH) normalin üst sınırında veya normale göre %20-40 artarken, %9-14'ünde renal plazma akımı artmıştır. Glomerüler ve tubuler hipertrofiye bağlı böbrek boyutları da yaklaşık %20 büyümüştür. GFH artışını kesin mekanizması bilinmemekle birlikte hiperglisemi, insülin eksikliği, artmış glukagon ve growth hormon düzeyleri, artmış keton cisimleri, diyetle protein fazlalığı, glomerulopresin sekresyonu, artmış kinin yapımı, artmış atrial natriüretik peptid yapımı ve volüm ekspansiyonunun GFH artışına katkıda bulunduğu düşünülmür. İyi metabolik kontrolün sağlanması ile bu dönemdeki değişiklikler geri dönebilir. Ancak hastaların %25-40'ında kan şekeri kontrol düzeyinden bağımsız olarak GFH yüksek düzeyde seyredebilir. Bu hastalarda nefropati gelişme şansı 20 kez daha fazladır (6,58).

Evre 2: Asemptomatik Dönem (Erken Glomerüler Lezyon): Tanıdan 2-3 yıl sonraki dönemdir. Glomerüler mezengeal matrikste kalınlaşma görülür. Bu devrede renal tutulumun tek

klirik bulgusu egzersiz ile uyarılmış mikroalbüminüridir. GFH normal veya artmış olabilir. Bu dönem 4-5 yıldan 15 yıla kadar sürebilir(6).

Evre 3: İncipient (Yerleşmekte olan) Diyabetik Nefropati (Mikroalbüminürik devre):

Diyabetik nefropatide mikroalbüminürinin görüldüğü en kritik dönemdir. Tip 1 DM tanısından sonra hastaların %25-40'ında görülür. Mikroalbüminüri başlangıçta intermittandır. Hastaların %25-40'ında 5-15 yıl içinde kalıcı mikroalbüminüri gelişir. Bu hastaların %40'ında hipertansiyon vardır ve hipertansiyon olması kötü prognoz şansını artırır (6).

Evre 4: Klinik Diyabetik Nefropati: İdrarla albümin atılımı 200µg/dk'yı (makroalbüminüri) aşmıştır. İdrarla albümin atılım hızı giderek artar ve 2500µg/dk'a ulaşır ve masif proteinüri nefrotik sendroma yol açabilir. Bu hastalarda GFH ayda 1ml/dk hızında azalır ve hastalar son dönem böbrek yetmezliğine gider. Son dönem böbrek yetmezliği gelişme süresini yaş, seks, hastalık süresi, proteinüri derecesi etkiler. Bir çok çalışmada glikolize hemoglobin düzeyi ile GFH düşüş hızı arasında ilişki olduğu belirtilmesine rağmen bu kesin değildir. Puberte öncesi tanı alanlarda 14 yılda, 12-20 yaş arası tanı alanlarda ise 8 yılda son dönem böbrek yetmezliği görülür. Renal yetmezlik yerleştikçe kan basıncı giderek yükselir. Bununla birlikte hastaların %25'i normotansif olabilir (6).

Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği: Klinik diyabetik nefropati dönemine giren hastaların %75'inde 10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Erken dönemde üremi, sıvı retansiyonu ve hipoalbüminemi olmadan ödem görülür. İleri dönemde hiporeninematik hipoaldesteronizmin de etkili olduğu hiperpotasemi görülür. Daha sonra metabolik asidoz ve kronik renal yetmezlik gelişir (6).

Diyabetik Nefropati Taraması

Mikroalbüminüri taraması sabah ilk idrarda albümin ölçümü ile, spot idrarda albümin/kreatinin oranının hesaplanması ile veya 24 saatlik idrarda albümin ölçümü ile yapılabilir. Anormal tarama değerleri ısrar eden mikroalbüminüriyi göstermek için tekrarlanan örneklemelerle doğrulanmalıdır.

Mikroalbüminüri taraması;

- Prepubertal başlangıç gösteren DM için hastalık başlangıcından 5 yıl sonra veya 11 yaşından sonra veya puberte başladıktan sonra yılda bir kez yapılmalıdır.
- Puberte sonrası DM gelişenlerde hastalık başlangıcından 2 yıl sonra ve yılda bir kez yapılmalıdır.

Diyabetik Nefropatide Tedavi

1- Glisemik Kontrol: Yerleşmekte olan nefropati döneminde iyi metabolik kontrol ile albümin atılım miktarı azalır. Ancak kalıcı proteinüri geliştikten sonra kan şekeri düzeyi

kontrolünün son dönem böbrek yetmezliği gelişme hızı üzerine etkisi gösterilememiştir (43,54).

- 2- **Kan Basıncının Kontrolü:** Diyabetik nefropati gelişmiş hastalarda normal veya azalmış GFH ile birlikte kan basıncında belirgin yükselme vardır. Bu hastalarda kan basıncının kontrol altına alınması ile albümin atılımında azalma olur. Bu nedenle kan basıncı yaşa göre 95 persentil altında tutulmaya çalışılır. Kan basıncı kontrolü için ilk yıllarda β -bloker, diüretik, vazodilatör gibi ilaçlar denenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda angiotensin konverting enzim inhibitörlerinin efferent arteriyolde vazokonstrüksiyonu azaltarak ve intraglomerüler hipertansiyonu düşürerek böbrek fonksiyonları üzerinde koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Angiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin hipertansif olmayan DM'li hastalarda da proteinüriyi azalttığı ve belirgin nefropatiyi geciktirdiğine dair kanıtlar vardır. Bu nedenle hipertansiyon olmasa bile ısrar eden mikroalbüminürisi olan hastalara ACE inhibitörleri ile tedaviye başlanmalıdır (6,42).
- 3- **Diyet:** Diyetle proteinüri kısıtlaması mikroalbüminüri, aşikar proteinüri ve GFH'da düşmeyi azaltabilir (30). Yetişkin DM'li hastalarda bu kanıtlanmıştır. Ancak çocuk ve adölesanlarda günlük kalorinin %15'inden daha az protein alımı önerilmemektedir (25).

2.7.5. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik retinopati gençlerde ve ileri yaş erişkinlerde edinsel körlüğün en sık nedeni olmaya devam etmektedir. Diyabetik retinopati tip 1 DM'li hastaların yaklaşık %9'unda görülür. Görülme sıklığı yaş ve DM'nin süresi ile artar (33,42).

Diyabetes mellituslu hastalarda retinada patolojik bulguların görülmesi için anormal metabolizma durumunun 5-10 yıl gibi uzun süre mevcut olması gerekir (28).

Retinopati gelişmesinde hiperglisemi, hipertansiyon ve genetik faktörler rol oynar. Hiperglisemi ve hiperglisemiye maruz kalma süresi retinopati gelişmesinde en önemli faktördür. Hipertansiyon retinopati sıklığını ve şiddetini artırır. Retinopatinin HLA DR4 ve DR3 ile ilgisi olduğu bildirilmiştir (17,33).

Diyabetik retinopatiyi başlatan ilk olay kapiller vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışıdır. Endotel hücre fonksiyon bozukluğu, kan akımında artma ve perisit kaybı meydana gelir. Daha sonra kan viskozitesinin artması, fibrinojen düzeyinde azalma, plazmin inhibisyonuna bağlı olarak fibrinolizin artması, trombosit agregasyonunda artma endotel hücrelerinde prostosiklin yapımının azalması ve HbA1c seviyelerinin artması ile retinal iskemi meydana gelir (33).

Kanlanmanın bozulmasına bağlı oluşan mikroinfarktlar aksostoplazmik iletimi bozar. Akson dejenerasyonu sonucu aksostoplazmik artıklar oluşur. Bu artıklar oftalmoskopla yapılan

göz dibi muayenesinde atılmış pamuk manzarası görünümü oluştururlar. Daha sonra retinanın iskemik bölgelerinde yeni damar oluşumu başlar (33).

Retinopati basit retinopati (zemin retinopatisi) ve görmeyi tehdit eden retinopati olarak iki grupta incelenir.

1- Basit Retinopati (zemin retinopatisi): Basit retinopati asemptomatiktir ve görmeyi tehdit etmez. Genellikle fundus fotografisi ve floresein anjiyografi ile saptanabilir. Yıllarca stabil kalabilir, bazen gerileyebilir yada daha ağır retinopatiye ilerleyebilir.

- Venöz Dilatasyon: Oftalmoskopi ile saptanabilen ilk bulgudur. Erken evrede görülenler geri dönüşümlüdür.

- Mikroanevrizmalar: Sağlamlığı kaybolmuş retina kapillerlerinin fokal sakküler genişlemeleridir. Diyabetik retinopatinin ana göstergesidir ve anjiyografilerde mikroanevrizmalardan boya sızıntısı bulanık bir görünüm verir. Bu diyabetik retinopatinin en erken fonksiyon bozukluğudur ve kan-retina bariyerinin bozulduğunu gösterir.

- Hemorajiler: Retinada görülen kanamalar yapısal bozukluk gösteren kapillerler ve mikroanevrizmalardan kaynaklanır.

- Sert eksudalar: Retina damar tabakası altına lokalize ve buldukları bölgedeki dilate kapiller ve mikroanevrizmaların cidarından lipoprotein kaçağının belirtisidir. Bu devre kan şekeri regülasyonundan etkilenmektedir. Tedavide kan şekerinin regülasyonuna ilave olarak hastanın tansiyon arteriyeli ve yağ metabolizmasında kontrol altına alınmalıdır.

2- Görmeyi Tehdit Eden Retinopati:

- Atılmış pamuk şeklinde plaklar: Tıkanmış retinal arteriolün çevresinde çevresindeki retinal sinir lifi tabakasındaki intrasellüler ödem bölgeleridir. Maküler ödem DM'li hastalarda proliferatif retinopatiden daha fazla bozuk görme nedenidir. Santral tipte görme kaybı yapar.

- Proliferatif retinopati: Bu devrede retinal ve papiller orjinli yeni damarlar ilave olur. Yeni damar oluşumu retinal dolaşımın herhangi bir yerinden başlayabilir. Optik disk yeni damarların en sık oluştuğu yerdir ve prognozu en kötü olanıdır. Retinal neovaskularizasyon retina dekolmanı, retina yırtıkları, neovasküler glaukom gibi sekellere neden olur (33,42).

Diyabetik Retinopati Taraması

Erken diyabetik retinopatiyi göstermede en etkili yöntem floresein anjiyografidir. Ancak bir çok pediatrik merkezde floresein anjiyografi yapılmamaktadır. Daha az invaziv bir yöntem olan seri fundus fotografisi de retinopati izleminde aynı derecede etkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Oftalmoskopi ile retinopati taraması ise duyarlı bir yöntem değildir. Deneyimli bir oftalmolog, diyabetolog veya uzman hemşire tarafından pupillaların farmakolojik olarak genişletilmesi ile yapılması önerilir (42).

Diyabetik retinopati taraması;

- Prepubertal başlangıç gösteren DM için hastalık başlangıcından 5 yıl sonra veya 11 yaşından sonra veya puberte başladıktan sonra yılda bir kez yapılmalıdır.
- Puberte sonrası DM gelişenlerde hastalık başlangıcında 2 yıl sonra ve yılda bir kez yapılmalıdır (43).

Diyabetik Retinopatide Tedavi

Diyabetik retinopatiye karşı en etkin önleyici tedavi yöntemi glisemik kontrolün iyi yapılmasıdır. Yoğun insülin tedavisi ile retinopati ilerlemesinin yavaşlatıldığı ve proliferatif retinopati gelişiminin azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın ilerlemiş retinopati iyi metabolik kontrol ile düzeltilemez (33).

Cerrahi tedavi olarak fotokoagülasyon, vitrektomi ve hipofizektomi uygulanmaktadır. Fotokoagülasyon ile lokal olarak anormal damarlar yok edilir. Preproliferatif retinopatinin profilaktik tedavisi için panretinal fotokoagülasyon uygulanır (33).

2.7.6. DİYABETİK NÖROPATİ

Diyabetes mellitusta metabolik ve vasküler değişiklikler sinirlerde fonksiyonel ve yapısal bozukluklara neden olur. Nöropati somatik ve otonomik sinirlerde görülmektedir. Çocukluk çağında çok nadir olup daha çok erişkin dönemde görülür. 15-59 yaş arası DM'li hastaların %10'unda nöropati gelişmektedir (17,33).

Çocuklarda klinik nöropati nadir olmasına rağmen subklinik olarak motor iletim hızında azalma ve duyu değişikliği tanımlanmıştır. Tip 1 DM'li çocukların %20'sinde hastalığın ilk 5 yılında, 10 yıldan fazla DM öyküsü olanlarda ise %60'ında sinir iletim hızında azalma ve %20 vakada vibrasyon eşiğinde azalma tespit edilmiştir (33).

Diyabetik nöropati; periferik ve otonom nöropati olarak ikiye ayrılır.

Periferik Nöropati: Mononöropati ve simetrik periferik nöropati olarak iki grupta incelenir.

-Mononöropati: Bir sinire ait motor ve sensoriyel liflerin tutulumu ile karakterizedir. Kranial sinirlerden en fazla 3, 4 ve 6. sinirler tutulur. Diplopi, pitozis ve göz arkasında ağrı olur. Periferik sinirlerden ise üst ekstremitelerde median, radial ve ulnar sinir, alt ekstremitelerde femoral, popliteal ve peroneal sinir etkilenir. Bu hastalarda tutulan sinire ait kas güçsüzlüğü, ağrı, hassasiyet, karpal tünel sendromu, düşük el, düşük ayak olur. Mononöropatilerde prognoz iyi olup iki üç ay içinde düzelme gözlenir (33).

-Simetrik periferik nöropati: Birden fazla sinir segmentinin motor ve duyu fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir ve diyabetik nöropatinin en sık görülen şeklidir. Hastalarda tutulan sinire uyan bölgelerde uyuşma, karıncalanma ve ağrı yakınması olur. Eldiven çorap tarzında duyu kaybı görülür.

Simetrik periferik nöropatisi olan hastalara fizik muayenede kas kuvveti, refleksler, ağrı, ısı, dokunma duyularının değerlendirilmesi, elektrofizyolojik tetkikler, vibrasyon algı eşiği, ısı ayırım eşiği ve sural sinir biyopsisi ile tanı konulmaktadır (33). Diyabetik periferik nöropati tanısında sinir iletim hızı ölçümü gold standarttır. Ancak bu yöntem için özel laboratuvar ekipmana ihtiyaç vardır ve hasta için zahmetli ve uzun zaman alan bir işlemdir. Bu nedenle pratikte kullanılması zordur. Son yıllarada yapılan çalışmalarda uygulanması daha kolay olan yüzeyel ağrı duyusu testi ve vibrasyon testinin sinir iletim hızı ölçümü ile benzer sonuçlar verdiği ve DM'li hastalarda periferik nöropati açısından yıllık tarama testi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (63).

Otonom Nöropati

Çocuklarda otonom nöropati periferik nöropatiye göre daha az görülür. Sempatik ve parasempatik sisteme ait sinirler tutulur ve tutulan sinire göre semptomlar gelişir.

-Kardiyovasküler sistem tutulumu: Başlangıçta vagal nöropati nedeni ile kalp hızında artış, daha sonra sempatik sinir sistemi tutulumu ile kalp hızında azalma olur. Egzersize karşı kalp hızı cevabında artma olmaz. Splenik yatak ve periferde vazokonstriksiyon azalır ve ortostatik hipotansiyon gözlenir.

-Gastrointestinal sistem tutulumu: Mide boşalmasında gecikme, yutma güçlüğü, bulantı-kusma, konstipasyon ve fekal inkontinans görülür.

-Genitoüriner sistem tutulumu: Mesane disfonksiyonu, buna bağlı tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve erkeklerde seksüel disfonksiyon görülür.

-Terleme ve vazomotor bozukluk: Aşırı terleme, ısıya karşı intolerans ve ciltte trofik değişiklikler meydana gelir.

Pupil çapı otonom lifler tarafından kontrol edilir. Diyabetes mellituslu hastalarda karanlığa ve ışığa karşı pupil cevabı yavaşlar.

Otonom nöropati tanısında kan basıncı, kalp hızı ölçümü, holter monitorizasyon, gastrointestinal sistem ve mesane fonksiyon testleri, ter testi, pupil testi ve nöroendokrin testler kullanılır (67).

Diyabetik Nöropatide Tedavi

Primer tedavi kan şekerinin kontrol altında tutulmasıdır. İyi metabolik kontrol ile klinik nöropati %60 geriler. Ayrıca tutulan bölgeye göre semptomatik ve destekleyici tedavi yapılır. Ağrılı diyabetik nöropati için asetaminofen ve ibuprofen kullanılabilir.

Diyabetik nöropati ile birlikte nöropatik artropati ve ülserler görülebilir. Artropati yüzeyel ve derin duyu kaybına nedeni ile eklemlere tekrarlayan mekanik etkiler sonucu oluşur. Nöropatik ülser ise ağrı ve ısı duyusu kaybına bağlı ayakları travmadan koruyan reflekslerin

azalması ile oluşur. Ağrı duyusu olmadığı için travmaya bağlı oluşan yaralar erken dönemde farkedilmez. Koruyucu önlem olarak vücut ağırlığının bir noktaya yüklenmesi önlenmeli ve ayağa uygun ayakkabılar seçilmeli. Ülsere antibiyotik ve cerrahi tedavi uygulanır (67).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Departmanında Ocak 1991 ve Aralık 2001 tarihleri arasında tanı alanmış ve Mart 2003'e kadar takip edilmiş, hastalık süresi 1 yıldan fazla olan ve yılda en az iki kez kontrole gelmiş olan 77 olgu çalışmaya alındı. Olguların cinsiyeti, tanı yaşı, hastalığın süresi, prepubertal veya pubertal başlangıç, puberte yaşı ve hastalık süresince yıllık antropometrik ölçümleri, tedavi şemaları, kullanılan insülin dozları, HbA1c düzeyleri, hipoglisemik atak sayıları, parsiyel veya tam remisyona girme süreleri, diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, otoimmün tiroidit saptananlar retrospektif olarak kaydedildi. Çalışmaya katılan hastalar prospektif olarak KEH açısından ve periferik nöropati açısından değerlendirildi.

Tanı yaşı ve hastalık süresi desimal yıl olarak kaydedildi.

Kız hastalarda meme gelişiminin evre 2 olması, erkek hastalarda ise testis volümünün 4ml'den fazla olması puberte başlangıcı olarak kabul edildi (35).

Antropometrik değerlendirmelerde Olcay Neyzi Türk çocukları standartları esas alındı. Boy için Z skoru , ağırlık için önce vücut kitle indeksi(VKİ) sonra rölatif vücut kitle indeksi (RVKİ) hesaplandı (48).

Z skoru aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$Z \text{ skoru: } \frac{\text{Hastanın boy ölçümü} - \text{Aynı yaş ve cinsteki referans grubun median değeri}}{\text{Referans grubun } +1 \text{ standart deviasyon değeri}}$$

Vücut kitle indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$VKİ: \frac{\text{Vücut ağırlığı(kg)}}{\text{Boy}^2(\text{m}^2)}$$

Rölatif vücut kitle indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$RVKİ: \left[\frac{\text{Ölçülen VKİ (kg/m}^2\text{)}}{50. \text{ persentildeki VKİ(kg/m}^2\text{)}} \right] \times 100$$

RVKİ 90 ile 110 arası olması normal, 90'ın altı zayıf, 80'in altı malnütrisyon, 110 ile 120 arası fazla kilolu ve 120'nin üzeri obez olarak kabul edildi (48).

El bilek grafisinde epifiz plakları kapanmış olan olguların final boya ulaştığı kabul edildi. Final boya ulaşan hastaların hedef boyları aşağıdaki formül ile hesaplandı (88):

$$\text{Erkekler: } \left[\frac{\text{baba boyu(cm)} + \text{anne boyu(cm)} + 12}{2} \right] + 3$$

$$\text{Kızlar: } \left[\frac{\text{baba boyu(cm)} + \text{anne boyu(cm)} - 12}{2} \right] + 3$$

Final boya ulaşan olguların final boyları ile hedef boyları ve tanı boyları ile final boyları karşılaştırıldı.

Hastaların tedavi şemaları ikili tedavi ve çoklu tedavi olarak sınıflandırıldı. Günlük iki doz insülin tedavisi ikili tedavi, iki dozdan fazla insülin tedavisi çoklu tedavi olarak değerlendirildi. Polikliniğimizde çoklu tedavi 1998 yılından sonra uygulanmaya başlamıştır. Çalışmaya alınan 77 hastanın 25'i çoklu tedavi almaktadır. Çoklu tedavi alan 25 hastadan 10'unda tanı aldıktan hemen sonra, 15'inde ise başlangıçta ikili tedavi ve takibinde çoklu tedaviye geçilmiştir. Her yıl için ikili tedavi ve çoklu tedavi alan hastalar belirlendi ve HbA1c düzeyleri, ortalama günlük insülin dozu, hafif ve ağır hipoglisemi atağı sayıları ve antropometrik ölçümleri açısından her yıl için ayrı olarak karşılaştırıldı. Hastalığın başlangıcından itibaren çoklu tedavi alan hasta sayımız yeterli olmadığı için ikili tedavi ve çoklu tedavi alan hastalar mikrovasküler komplikasyon gelişmesi açısından karşılaştırılmadı.

Hastaların 3 ayda bir yapılan poliklinik kontrollerinde HbA1c düzeylerine bakılmış ve kullanılan günlük insülin dozu kaydedilmiştir. HbA1c düzeyi immünotürbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Roch/Hithachi Lot:164125-01 kullanıldı. Dosya kayıtlarından bir yıl süresince ölçülen HbA1c değerleri ve kaydedilmiş günlük insülin dozları toplanıp kontrol sayısına bölünerek her yıl için ortalama HbA1c düzeyi ve günlük insülin dozu hesaplandı.

Olguların ortalama HbA1c düzeylerinin 6-8g/dl altında olması iyi kontrol, 8.1-10gr/dl olması orta kontrol, 10.1-12gr/dl olması kötü kontrol ve 12.1gr/dl ve üzeri olması çok kötü kontrol olarak değerlendirildi (12).

Olgular otoimmün tiroidit açısından tiroid otoantikörleri ile takip edildi. Tiroid otoantikörleri IMMULITE 2000 Analyzer ile Anti TPO-Ab Lot:LK2T06240 ve Anti AG-Ab Lot:L2KT66233 kullanılarak immunometrik yöntem ile ölçüldü.

Çalışmaya katılan olguların prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemdeki ortalama günlük insülin ihtiyaçları hesaplandı. Kız hastalar için meme gelişiminden önceki dönem, erkek hastalar için testis volümünün 4ml'den az olduğu dönem puberte öncesi dönem, her iki cins içinde puberte başlamasından sonraki 2 yıl puberte dönemi ve 2 yıldan sonraki dönem postpubertal dönem olarak belirlendi (60).

Olgular poliklinik kontrollerinde hipoglisemi semptomları açısından sorgulanmaktadır. Bilinç kaybı veya konvülziyonunun eşlik ettiği hipoglisemi atakları "ağır hipoglisemi", bilinç kaybı veya konvülziyon ile beraber olmayan hipoglisemi semptomu görülmesi hafif hipoglisemi atağı olarak değerlendirildi. Her yıl için ağır hipoglisemi ve hafif hipoglisemi atak sayısı dosya kayıtlarından belirlendi ve 1998'den yılından itibaren her yıl için ayrı olarak ağır ve hafif hipoglisemi atak sayısının tedavi şemaları ile ilişkisi değerlendirildi (61).

Remisyon değerlendirmesinde "ISPAD Consensus Rehberi 2000" esas alınarak günlük insülin ihtiyaçının 0.3 /kg altında olması komplet, 0.5 /kg altında olması ise parsiyel remisyon olarak değerlendirildi (42).

Hastalarımız 6 ayda bir göz hastalıkları uzmanı tarafından dilate edilmiş pupilin direk oftalmoskopik muayenesi ile diyabetik retinopati açaşından değerlendirildi. Venöz dilatasyon, mikroanevrizmalar, hemorajiler, sert eksüdalar ve atılmış pamuk şeklinde plakların olması basit retinopati, yeni damarların oluşması ise proliferatif retinopati olarak değerlendirildi.

Hastalarımız diyabetik nefropati açaşından 6 ayda bir 24 saatlik idrarda veya spot idrarda mikroalbümin düzeyinin ölçülmesi ile takip edildi. Yirmi dört saatlik idrar örneğinde albümin atılım hızının 20-200 µg/dakika olması mikroalbüminüri, 200 µg/dakika'dan fazla olması makroalbüminüri olarak değerlendirildi. Spot idrarda albümin konsantrasyonunun 30-300mg/L olması mikroalbüminüri ve spot idrarda albümin konsantrasyonunun 300mg/L üzerinde olması ise makroalbüminüri olarak değerlendirildi (42). Mikroalbüminüri veya makro-albüminüri tespit edilen hastaların 3 ay sonra idrar tetkikleri tekrarlandı ve 6 ay içinde en az iki idrar tetkikinde mikroalbüminüri tespit edilen hastalar insipient nefropati, makroalbüminüri tespit edilen hastalar ise aşıkar nefropati tanısı aldı (42).

Hastaların retrospektif değerlendirilmesinde periferik nöropati için yeterli bilgi elde edilemedi. Bu nedenle olgular periferik nöropati semptomları açaşından tez ğrencisi tarafından sorgulandı ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Periferik nöropati semptomları olan veya nörolojik muayenesinde bozukluk olan hastaların sinir iletim hızları ölçüldü (Ek 1). Üst ekstremitte için ulnar n kol ve ulnar beş parmak sinirlerine uyarı verildi ve sinir iletim hızının 40 m san altında olması nöropati ile uyumlu bulundu. Alt ekstremitte için peroneal, posterior tibial ve sural sinirlere uyarı verildi ve sinir iletim hızının 40 m san altında olması nöropati ile uyumlu bulundu.

Kısıtlı eklem hareketinin tespit edilmesi için hastalar 180° metal goniometre ile el bileği, dirsek eklemlerinin pasif ekstansiyonu ve lateral boyun fleksiyonu, parmak goniometresi ile metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve distal interfalangeal eklemlerinin pasif ekstansiyonu tez ğrencisi tarafından ölçüldü. Pasif ekstansiyon ölçümlerinin dirsek eklemlerinde, proksimal ve distal interfalangeal eklemlerde 180°nin altında olması, metakarpofalangeal eklemlerde 60°nin altında olması, el bileği eklemlerinde 70°nin altında olması ve lateral boyun fleksiyonu ölçümünün 35°nin altında olması eklem kısıtlılığı olarak kabul edildi (71). Eklem kısıtlılığının değerlendirilmesinde 1980'de Rosenbloom(71) ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırma kullanıldı. Bu sınıflandırmaya göre: Evre 1: Eklem kısıtlılığı yok.

Evre 2: Bir veya iki tane proksimal interfalangeal eklem tutulumu, tek başına bir büyük eklem tutulumu veya bilateral tek metakarpofalangeal eklem tutulumu.

Evre 3: Üç veya daha fazla proksimal interfalangeal eklem tutulumu veya bir parmak eklemi ile birlikte bir büyük eklemin bilateral tutulumu.

Evre 4: Elde deformite olması veya servikal tutulum olması.

Mikrovasküler komplikasyon gelişmesinde KEH, cinsiyet, insülin dozu, tanı yaşı, hastalık süresi, HbA1c düzeyi ve puberte öncesi dönemde veya puberte sonrası dönemde tanı almasının ne derece etkili olduğu incelendi.

Tüm veriler Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluk yönünden araştırıldı. Normal dağılıma uymayan verilere log 10 tabanında dönüşüm uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde iki oranın Z testi, Student t, Mann Whitney U, ki-kare, Pearson korelasyon, tek yönlü tekrarlayan ölçümlü varyans analizi, multinomial lojistik regresyon ve doğru sınıflar testleri uygulandı. Ortalamalar aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 77 olgunun 29'u (%37.7) kız, 48'i (%62.3) erkek ve kız/erkek oranı K/E: 0,6 olarak bulundu (Tablo X) . Kız ve erkek olgu sayıları arasında iki oranın Z testi ile karşılaştırma yapıldığında önemli farklılık bulundu ($p<0.05$).

Tablo X. Olguların cinslere göre dağılımı

	Olgu	
	n	%
Kız	29	37.7
Erkek	48	62.3
Toplam	77	100

Olguların takvim yaşı ortalaması 13.2 ± 3.7 (2.4-19.5), tanı yaşı ortalamaları ise 8.8 ± 3.6 (0.8-17.5) desimal yıl bulundu. Tanı yaşlarına göre dağılım iki oranın Z testi ile karşılaştırma yapılarak incelendiğinde olguların en fazla 6 ile 12 yaş arasında tanı aldığı gözlemlendi ($p<0.05$). Kız ve erkek hastaların tanı yaşlarına göre dağılımı incelendiğinde ise erkek hastaların en fazla 9-12 yaş grubunda , kız hastaların ise 6-9 yaş grubunda tanı aldığı gözlemlendi. Kız ve erkek hastaların tanı yaşları arasındaki fark ki-kare testi ile bakıldığında önemli bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-XI).

Tablo XI. Olguların tanı yaşları ve cinsiyete göre dağılımı

	Olgu					
	Kız		Erkek		Toplam	
Yaş(yıl)	n	%	n	%	n	%
0-3	3	10.3	2	4.2	5	6.5
3.1-6	3	10.3	8	16.7	11	14.3
6.1-9	11	37.9	10	20.8	21	27.3
9.1-12	5	17.2	21	43.8	26	33.8
12.1-15	4	13.8	5	10.4	9	11.7
15.1-18	3	10.3	2	4.2	5	6.5
Toplam	29	100	48	100	77	100

Olguların ortalama takip süresi ortama 4.5 ± 3.3 (1.0-12.0) desimal yıl bulundu. Çalışmaya katılan 77 olgudan 31'i (%40.3) 1-3 yıl, 26'sı (%33.8) 3.1-6 yıl, 11'i (%14.3) 6.1-9

yıl ve 9'u (%11.7) 9.1-12 yıl süresince takip edilmişti. Çalışmaya katılan olguların %59.7'si 3 yıldan fazla süre ile takip edilmişlerdi (Tablo XII).

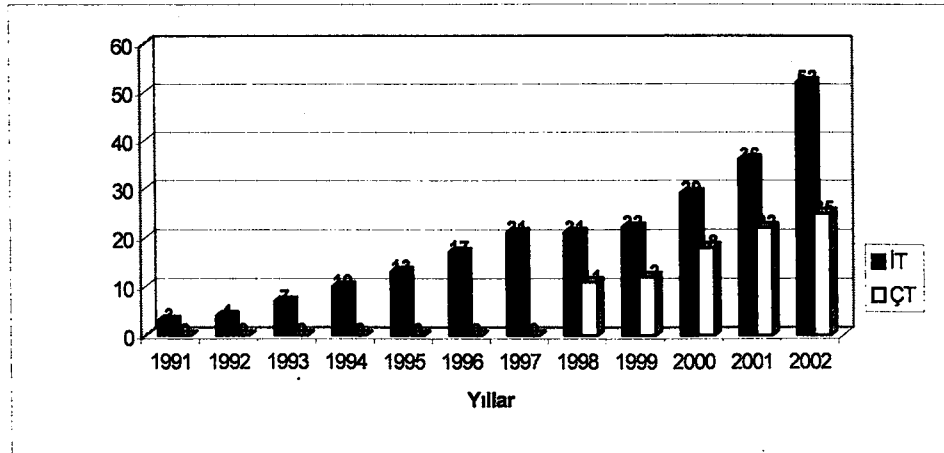
Tablo XII. Olguların hastalık süresine göre dağılımı

Hastalık Süresi	Olgu	
	n	%
1-3	31	40.3
3.1-6	26	33.8
6.1-9	11	14.3
9.1-12	9	11.7
Toplam	77	100

Çalışmaya katılan 77 olgudan 60'ı (%77.9) puberte öncesi dönemde 17'si (%22.1) puberte sonrası dönemde tanı aldığı gözlemlendi. Puberte öncesi dönemde tanı alan 60 olgudan 17'si erkek, 12'si kız olmak üzere 29'unda takipleri sırasında puberte geliştiği görüldü. Erkek hastaların ortalama puberte yaşı 12.5 ± 0.8 (11.0-13.9) ve kız hastaların ortalama puberte yaşı 12.1 ± 1.69 (9.5-15.5) olarak bulundu.

İkili ve çoklu tedavi alan olguların yıllara göre dağılımı incelendiğinde 1991-1998 yılları arasında olguların sadece ikili tedavi aldığı, 1998 yılından sonra ise ikili tedavi ve çoklu tedavi alan olguların bulunduğu görüldü. Sırası ile ikili tedavi alan hasta sayısı 21, 22, 28, 36, 52 ve çoklu tedavi alan hasta sayısı ise sırası ile 11, 12, 18, 22, 25 bulundu.(Şekil 2)

Şekil 2. İkili ve çoklu tedavi alan hastaların yıllara göre dağılımı



(İT: İkili tedavi, ÇT: Çoklu tedavi)

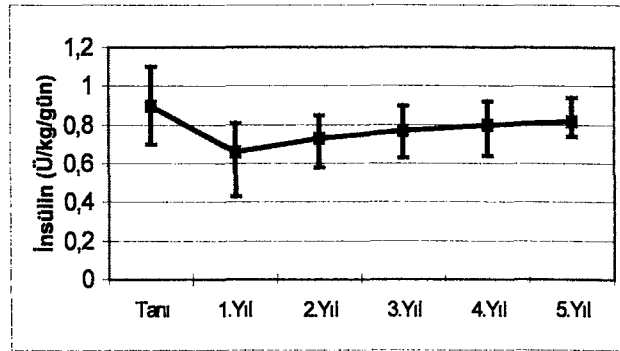
Remisyona giren hasta sayısı 30 olup (%39) olup 1 hastada (%3) tam, 29 hastada (%97) parsiyel remisyon gözlemlendi. Ortalama remisyona girme süresi 9.2 (1-24) hafta bulundu.

Çalışmaya katılan 77 olgudan otoimmün tiroidit taraması yapılmış olan 68 olgudan 5'inde (%7.35) Hashimoto tiroiditi bulundu.

Olguların ortalama günlük insülin dozlarının hastalık süresine göre dağılımı Tablo XIII'de gösterildi. Hastalığın başlangıcında insülin kullanımı (Ü/Kg/gün) $0.88 \pm 0,32$ (0.2-1.5) bulundu. Tek yönlü tekrarlayan ölçümlü varyans analizi ile bakıldığında hastalığın takibinde 1. yılda insülin ihtiyacında bariz azalma gözlemlendi ($p < 0.05$). Hastalığın 2. yılında ise insülin ihtiyacının bariz olarak arttığı tespit edildi ($p < 0.05$). Daha sonra hastalığın 2. yılından 5. yılına kadar insülin ihtiyacında artış gözlenmekle birlikte önemli istatistiksel fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Şekil 3). Hastalığın ilk 5 yılından sonra ortalama insülin dozunda artma görülmekle beraber hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel çalışma yapılmadı.

Tablo XIII. Olguların ortalama günlük insülin dozlarının hastalık süresine göre dağılımı

Hastalık Süresi	n	İnsülin dozu(Ü/kg/gün)	Hastalık Süresi	n	İnsülin dozu(Ü/kg/gün)
Tanı	77	0.88 ± 0.32	7.Yıl	17	0.83 ± 0.26
1.Yıl	77	0.66 ± 0.26	8.Yıl	13	1.01 ± 0.25
2.Yıl	69	0.73 ± 0.28	9.Yıl	10	0.89 ± 0.21
3.Yıl	54	0.77 ± 0.23	10.Yıl	8	1.06 ± 0.28
4.Yıl	45	0.80 ± 0.24	11.Yıl	6	1.04 ± 0.39
5.Yıl	41	0.83 ± 0.17	12.Yıl	3	0.89 ± 0.11
6.Yıl	22	0.83 ± 0.19			



Şekil 3. Olguların ortalama insülin dozlarının hastalığın ilk 5 yılı süresince dağılımı

(Şekildeki çizgilerin orta işareti her yıl için ayrı olarak hesaplanmış insülin miktarının 50.persentildeki değerini, alt işareti 25.persentildeki değerini ve üst işareti 75.persentildeki değerini göstermektedir.)

Prepubertal dönem ortalama insülin dozu (Ü/kg/gün) $0,70 \pm 0,21$ (0,6-1,47), pubertal dönem ortalama insülin dozu (Ü/kg/gün) $0,99 \pm 0,24$ (0,34-1,48) ve postpubertal dönem

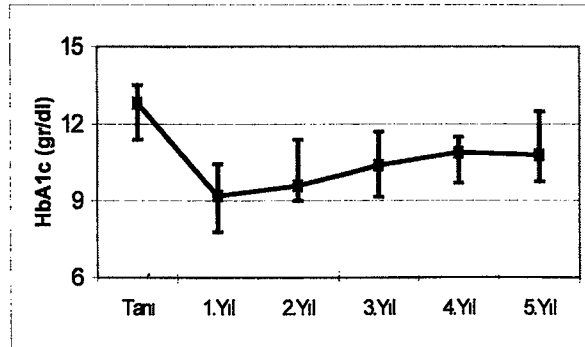
ortalama insülin dozu (Ü/kg/gün) $0,87 \pm 0,25$ (0,43-1,50) bulundu. İnsülin ihtiyacının pubertal dönemde arttığı görüldü ($p<0.05$).

Olguların yıllık ortalama HbA1c düzeylerinin hastalık süresine göre dağılımı Tablo XIV'de gösterildi. Tanıda HbA1c (gr/dl) 12.46 ± 2.45 (5.6-19.9) olarak bulundu. Hastalığın takibinin 1. yılında HbA1c'de bariz düşme tespit edildi ($p<0.05$). Hastalığın birinci yılından sonra HbA1c'de bariz artış olduğu saptandı ($p<0.05$). Hastalığın 2.yılından 5.yılına kadar HbA1c'de artış gözlemlendi ancak istatistiksel olarak önemli bulunmadı (Şekil 4). Hastalığın ilk 5 yılından sonra ortalama HbA1c düzeyinde artış görülmekle birlikte hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel çalışma yapılamadı.

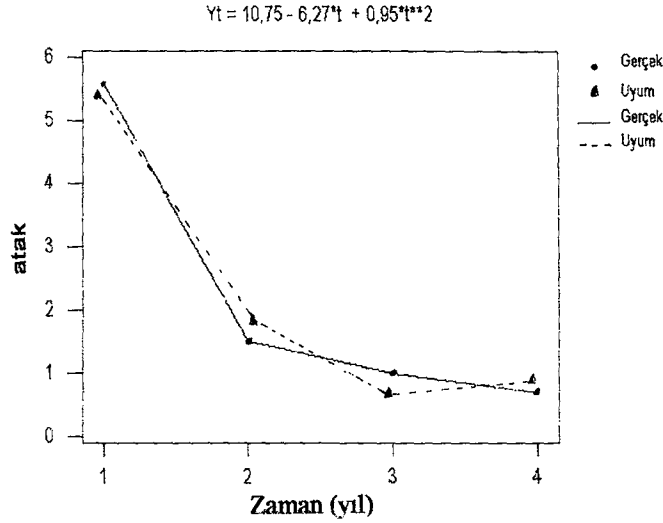
Olguların ortalama HbA1c'lerini değerlendirdiğimizde 19'unun (%24.7) iyi kontrollü, 25'inin orta kontrollü, 30'unun (%39) kötü kontrollü ve 3'ünün (%3.8) çok kötü kontrollü olduğu görüldü.

Tablo XIV. Olguların ortalama HbA1c düzeylerinin hastalık süresine göre dağılımı

Hastalık Süresi	n	Ortalama HbA1c (gr/dl)	Hastalık Süresi	n	Ortalama HbA1c (gr/dl)
Tanı	77	12.5 ± 2.4	7.Yıl	17	10.6 ± 1.2
1.Yıl	77	9.2 ± 2.0	8.Yıl	13	10.6 ± 1.3
2.Yıl	69	$10,1 \pm 1.9$	9.Yıl	10	10.8 ± 1.4
3.Yıl	54	10.4 ± 1.9	10.Yıl	8	11.4 ± 1.6
4.Yıl	45	10.7 ± 1.6	11.Yıl	6	11.0 ± 1.1
5.Yıl	41	10.9 ± 1.9	12.Yıl	3	11.6 ± 2.2
6.Yıl	22	11.0 ± 1.9			



Şekil 4. Olguların ortalama HbA1c düzeylerinin hastalığın ilk 5 yılı süresince dağılımı (Şekildeki çizgilerin orta işareti her yıl için ayrı olarak hesaplanmış HbA1c değerinin 50.persentilindeki değerini, alt işareti 25.persentilindeki değerini ve üst işareti 75.persentilindeki değerini göstermektedir.)



Şekil 5. Hafif hipoglisemi atak sıklığının zamana göre değişimi

Olgular akut komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde tüm olgularda 692 hafif hipoglisemi atağı gözlemlendi. Hafif hipoglisemi atak sıklığının hastalık süresine göre dağılımı incelendi. Hastalık süresi 0.0-3.0 yıl olan 31 hastada 521 atak , 3.1-6.0 yıl olan 26 hastada 120 atak, 6.1-9 yıl olan 11 hastada 33 atak , 9.1-12 yıl olan 9 hastada 18 atak gözlemlendi. Hasta başına düşen ortalama yıllık hafif hipoglisemi atak sayısı ise sırası ile 5.6, 1.5, 1.0 ve 0.7 bulundu. (Tablo XV). Zaman serisi analizi ile bakıldığında zamana bağlı hafif hipoglisemi atak sayısının quadratik olarak azaldığı gözlemlendi. (Şekil 5)

Tablo XV. Olguların hafif hipoglisemi atak sıklığının hastalık süresine göre dağılımı

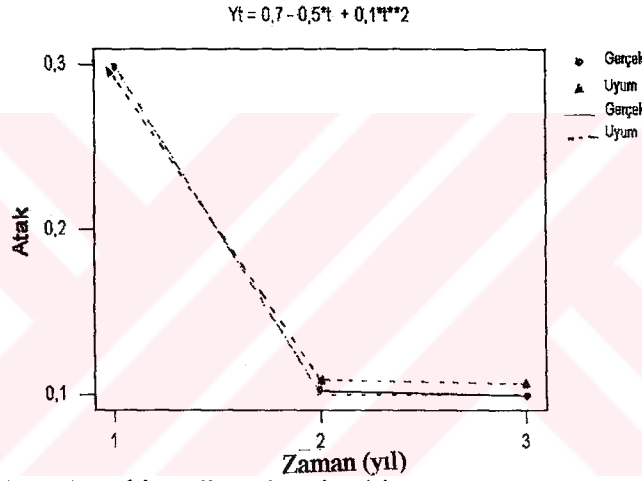
Hastalık Süresi	Hasta Sayısı	Atak Sayısı	Atak sayısı/hasta/yıl
0.0-3.0	31	521	5.6
3.1-6.0	26	120	1.5
6.1-9.0	11	33	1.0
9.1-12	9	18	0.7

Olgularda 42 ağır hipoglisemi atağı gözlemlenmiş ve 12'si (%28.5) hastaneye yatırılarak tedavi edildi. Ağır hipoglisemi atak sıklığının hastalık süresine göre dağılımı incelendi. Hastalık süresi 0.0-3.0 yıl olan 31 hastada 28 atak, 3.1-6.0 yıl olan 26 hastada 10 atak, 6.1-9 yıl olan 11 hastada 4 atak gözlemlendi. Hastalık süresi 9.1 -12 yıl olan 9 hastada ağır hipoglisemi atağı gözlemlenmedi. Hasta başına düşen ortalama yıllık ağır hipoglisemi atak sayısı ise sırası ile

0.3, 0.1 ve 0.1 bulundu. (Tablo XVI). Zaman serisi analizi ile bakıldığında zamana bağlı ağır hipoglisemi atak sayısının quadratik olarak azaldığı gözlemlendi (Şekil 6).

Tablo XVI. Olguların ağır hipoglisemi atak sıklığının hastalık süresine göre dağılımı

Hastalık Süresi	Hasta Sayısı	Atak Sayısı	Atak sayısı/hasta/yıl
0.0-3.0	31	28	0.3
3.1-6.0	26	10	0.1
6.1-9.0	11	4	0.1
9.1-12	9	-	-
Toplam	77	42	0.04



Şekil 6. Ağır hipoglisemi atak sıklığının zamana göre değişimi

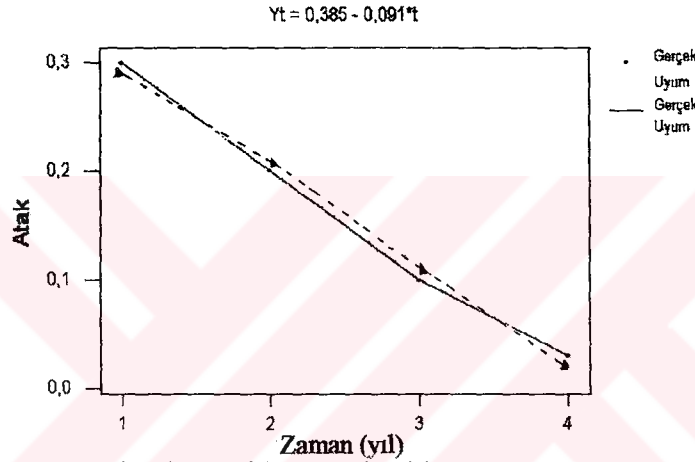
Çalışmaya katılan olguların 51'inde (%66.2) tanıda diyabet ketoasidozu atağı gözlemlendi. Tanıda diyabet ketoasidozu atağı gözlenen olguların ortalama yaşı 8.2 ± 3.1 (0.8-13.5) olarak bulundu. Tanıda diyabet ketoasidozu atağı gözlenmeyen olguların ortalama yaşı 10.3 ± 4.1 (3.3-17.5) olarak bulundu. Tanıda diyabet ketoasidozu atağı gözlenen olguların yaşlarının daha küçük olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak önemli fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Olguların takibinde tanıdan sonra 19 olguda 1 diyabet ketoasidozu atağı, 9 olguda 2 , 1 olguda 3 ve 1 olguda 8 olmak üzere toplam 48 diyabet ketoasidozu atağı gözlemlendi. Diyabet ketoasidozu atak sıklığının hastalık süresine göre dağılımını incelediğimizde hastalık süresi 0.0-3.0 yıl olan 31 hastada 30 atak, 3.1-6.0 yıl olan 26 hastada 16 atak, 6.1-9 yıl olan 11 hastada 3 atak, 9.1-12 yıl olan 9 hastada 1 atak gözlemlendi. Hasta başına düşen ortalama yıllık diyabet ketoasidozu atak sayısı ise sırası ile 0.3, 0.2, 0.1 ve 0.03 olarak bulundu (Tablo XVII).

Zaman serisi analizi ile baktığımızda zamana bağlı diyabet ketoasidozu atak sayısının lineer olarak azaldığı gözlemlendi (Şekil 7).

Tablo XVII. Olguların diyabet ketoasidozu atak sıklığının hastalık süresine göre dağılımı

Hastalık Süresi	Hasta Sayısı	Atak Sayısı	Atak sayısı/hasta/yıl
0.0-3.0	31	29	0.3
3.1-6.0	26	15	0.2
6.1-9.0	11	3	0.1
9.1-12	9	1	0.03
Toplam	77	48	0.05



Şekil 7. Diyabet ketoasidozu atak sıklığının zamana göre değişimi

Olguların RVKİ'leri değerlendirildiğinde 12'si (%15.6) obes, 17'si (%22.1) tıbbi, 47'si (%54,5) normal sınırlarda ve 6'sı (%7.8) düşük kilolu bulundu. Malnütrisyonlu olguya rastlanmadı. Obesite gelişen 12 olgunun 6'sı ikili tedavi, 3'ü çoklu tedavi diğer 3 ise önce ikili tedavi başlanıp takibinde çoklu tedaviye geçilen hasta grubunda olduğu bulundu (Tablo XVIII). İki oranın Z testi ile karşılaştırıldığında çoklu tedavi alan grupta obesitenin ikili tedavi alan gruba göre daha fazla olduğu görüldü ($p < 0.05$). Obesite gelişmesi açısından ikili tedavi alan grupla önce ikili tedavi sonra çoklu tedavi alan grup arasında istatistiksel olarak önemli fark görülmedi. Obesite gelişen olguların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında 29 kız olgunun 7'sinde (%24.1) ve 48 erkek olgunun 5'inde (%10.4) obesite geliştiği görüldü (Tablo XIX). İki oranın Z testi ile bakıldığında kız olgularda erkeklere göre daha fazla obesite geliştiği tespit edildi ($p < 0.05$).

Tablo XVIII. Obesite gelişen olguların tedavi şemalarına göre dağılımı

Tedavi Şeması	Obesite Var n (%)	Obesite Yok n (%)	Toplam n (%)
İkili Tedavi	6 (11)	46 (89)	52 (100)
Çoklu Tedavi	3 (30)	7 (70)	10 (100)
İkili + Çoklu Tedavi	3 (20)	12 (80)	15 (100)

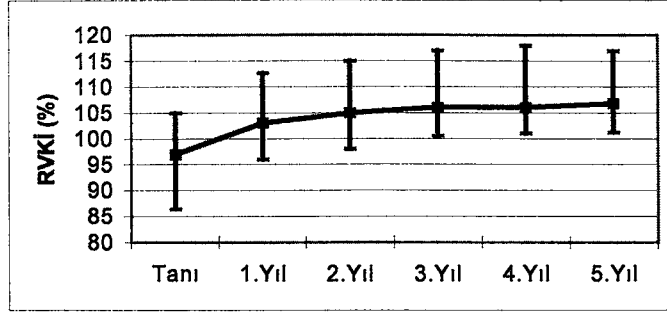
Tablo XIX. Obesite gelişen olguların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Obesite Var n (%)	Obesite Yok n (%)	Toplam n (%)
Kız	7 (24)	22 (76)	29 (100)
Erkek	5 (10)	43 (90)	48 (100)

Çalışmaya katılan olguların ortalama RVKİ'ini hastalık süresine göre dağılımı Tablo XX'de gösterilmiştir. Hastalığın ilk 5 yıllı için tek yönlü tekrarlayan ölçümlü varyans analizi ile bakıldığında 1. yıl RVKİ'nin tanı RVKİ'inden bariz olarak fazla olduğu görüldü ($p<0.05$). Olguların 2. yıl RVKİ 1.yıl RVKİ'inden fazla bulunmakla beraber bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Üçüncü yıl, 4. yıl ve 5. yıl RVKİ'leri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Birinci yıl RVKİ ile 5. yıl RVKİ arasında istatistiksel olarak önemli fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Şekil 8). Hastalığın ilk 5 yılından sonra ortalama RVKİ'inde azalma olmakla birlikte hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo XX. Olguların RVKİ'lerinin hastalık süresine göre dağılımı

Hastalık Süresi	n	RVKİ(%)	Dağılım	Hastalık Süresi	n	RVKİ(%)	Dağılım
Tanı	77	97.0 ± 12.5	82.1- 109.8	7.Yıl	17	104.6 ± 10.50	86.0-127.3
1.Yıl	77	104.9 ± 11.8	80.1-138.1	8.Yıl	13	103.7 ± 9.7	84.8-117.3
2.Yıl	69	106.1 ± 12.5	79.5-152.0	9.Yıl	10	101.9 ± 10.9	91.2-121.3
3.Yıl	54	107.4 ± 13.1	81.0-143.1	10.Yıl	8	104.6 ± 13.5	85.8-122.3
4.Yıl	45	109.5 ± 11.8	82.2-142.0	11.Yıl	6	105.6 ± 10.4	99.0-125.0
5.Yıl	41	108.3 ± 11.5	80.4-139.5	12.Yıl	3	113.5 ± 3.04	112.0-117.1
6.Yıl	22	104.9 ± 11.5	72.6-122.8				

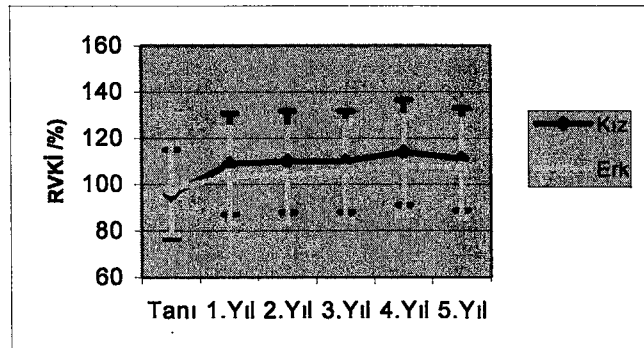


Şekil 8. Olguların ortalama RVKİ'lerinin hastalığın ilk 5 yılı süresince dağılımı
(Şekildeki çizgilerin orta işareti her yıl için ayrı olarak hesaplanmış ortalama RVKİ'nin 50.persentilindeki değerini, alt işareti 25.persentilindeki değerini ve üst işareti 75.persentilindeki değerini göstermektedir.)

Hastalığın ilk 5 yılı için kız ve erkek olguların RVKİ'leri karşılaştırıldığında her iki grup arasında hastalığı ilk 5 yılı süresince fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Şekil 9).

Tablo XXI. Kız ve erkek olguların hastalığın ilk 5 yılında RVK'lerinin karşılaştırılması

Hastalık Süresi	Kız		Erkek		p
	n	RVKİ(%)	n	RVKİ(%)	
Tanı	29	96 ± 11.2	48	97 ± 10.5	>0.05
1.Yıl	29	107 ± 14.3	48	104 ± 10.1	>0.05
2.Yıl	28	110 ± 14.4	41	104 ± 11,3	>0.05
3.Yıl	23	111 ± 13.6	31	106 ± 12.8	>0.05
4.Yıl	20	113 ± 13.4	25	107 ± 11,2	>0.05
5.Yıl	18	110 ± 13.1	23	107 ± 11.4	>0.05



Şekil 9. Kız ve erkek olguların hastalığın ilk 5 yılı süresince RVKİ'leri

Olgular subakut komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde 5 (%6.5) olguda gecikmiş puberte, 38 olguda (%40.4) KEH ve 4 olguda (%5.2) katarakt geliştiği gözlemlendi.

Olguların KEH evrelerine göre dağılımı incelendiğinde 39' unda (%50.6) KEH gelişmediği, 21' inde (%27.3) evre 2,7' side (%9.1) evre 3 , 10' unda (%13) evre 4 KEH olduğu bulundu (Tablo XXII).

Tablo XXII. Kısıtlı eklem hareketi gelişen olgular

Kısıtlı eklem hareketi	n	%
Evre 1	39	50.6
Evre 2	21	27.3
Evre 3	7	9.1
Evre 4	10	13.0
Toplam	77	100.0

Kısıtlı eklem hareketi gelişen olgularla normal olan olguların hastalık süreleri ve HbA1c düzeylerini karşılaştırdığımızda KEH gelişen olguların tanı yaşının ve hastalık sürelerinin daha fazla olduğu görüldü ($p<0.05$). Her iki grup arasında HbA1c açısından istatistiksel olarak önemli fark gözlenmedi (Tablo XXIII).

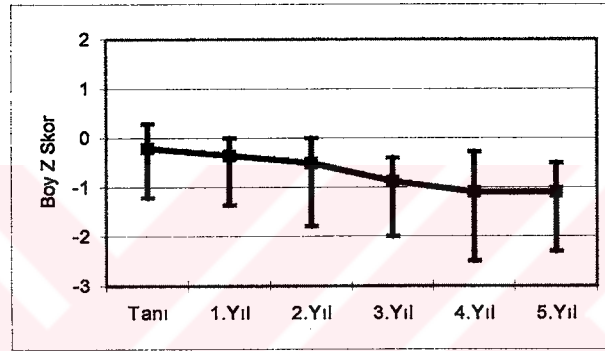
Tablo XXIII. KEH gelişen olgularla normal olguların tanı yaşı, hastalık süresi ve HbA1c'lerinin karşılaştırılması

	n	KEH Var		n	KEH Yok	P
Tanı Yaşı(yıl)	38	9.70 ± 4.10	1.5-15.5	39	7.88 ± 2.63	0.8-13.4 <0.05
Hastalık Süresi(yıl)	38	6.70 ± 2.95	1.9-12.0	39	2.28 ± 1.72	1.0-10.1 <0.05
HbA1c(gr/dl)	38	10.70 ± 1.28	8.1-12.2	39	8.92 ± 1.52	5.6-10.1 >0.05

Olguların büyümeleri boy Z skor değişiklikleri ile değerlendirildi. Olguların ortalama boy Z skor değerlerinin hastalık süresine göre değişimi aşağıda gösterilmektedir. (Tablo XXIV). Tanı boy Z skoru normal popülasyon için ortalama değer kabul edilen 0 değerinin altında bulundu. ($p<0.05$). Hastaların takibinde tanıdan 1 yıl sonra boy Z skor değerinde bariz azalma tespit edildi ($p<0.05$). Birinci yıldan sonra ortalama boy Z skor değerinde azalma görülmekle birlikte istatistiksel olarak önemli fark gözlenmedi. Birinci yıl boy Z skoru ile 5. Yıl boy Z skoru karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark görülmedi (Şekil 10). Hastalığın ilk 5 yılından sonra boy Z skorunda azalma devam etmekle birlikte hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

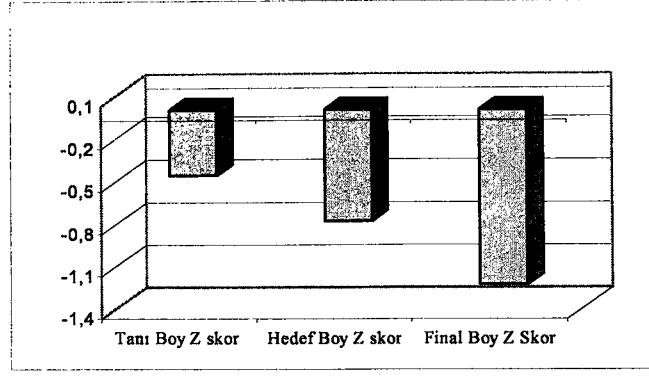
Tablo XXIV. Olguların boy Z skorunun hastalık süresine göre dağılımı

Hastalık Süresi	n	Boy Z skor	Dağılım	Hastalık Süresi	n	Boy Z skor	Dağılım
Tanı	77	-0,46 ± 1,21	(-3.10)-(2.21)	7.Yıl	17	-1.39 ± 1.45	(-3.80)-(1.59)
1.yıl	77	-0,62 ± 1,20	(-3.80)-(1.63)	8.Yıl	13	-1.82 ± 1.64	(-4.01)-(0.69)
2.yıl	69	-0,80 ± 1,30	(-3.71)-(1.73)	9.Yıl	10	-1.59 ± 1.56	(-3.63)-(0.84)
3.yıl	54	-1,16 ± 1,23	(-4.00)-(0.96)	10.Yıl	8	-1.78 ± 1.15	(-2.90)-(0.14)
4.yıl	45	-1,39 ± 1,38	(-4.34)-(1.34)	11.Yıl	6	-1.56 ± 1.37	(-3.20)-(0.07)
5.yıl	41	-1,36 ± 1,45	(-4.30)-(1.64)	12.Yıl	3	-1.72 ± 1.74	(-3.60)-(-0.16)
6.yıl	22	-1.48 ± 1.58	(-3.90)-(1.05)				

**Şekil 10.** Olguların boy Z skorunun hastalığın ilk 5 yılı süresince dağılımı

Çalışmaya katılan 77 olgudan 12'sinin takipleri sırasında final boya ulaştıkları tespit edildi. Bu olguların final boy Z skoru $-1.23 \pm 1,08$, tanı boy Z skoru $-0,46 \pm 1.12$ olarak bulundu. Final boy Z skor değerinin tanı boy Z skorundan düşük olduğu görülmekle birlikte Wilcoxon işaretli sıralar değeri ile bakıldığında iki grup arasında önemli fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 11).

Final boya ulaşan 12 hastadan 7'sinin (%58.3) hedef boyuna ulaştığı görüldü. Olguların hedef boy Z skoru $-0,9 \pm 0,84$ bulundu. Hedef boy Z skoru ve final boy Z skoru karşılaştırıldığında istatistiksel önemli fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Şekil 11).

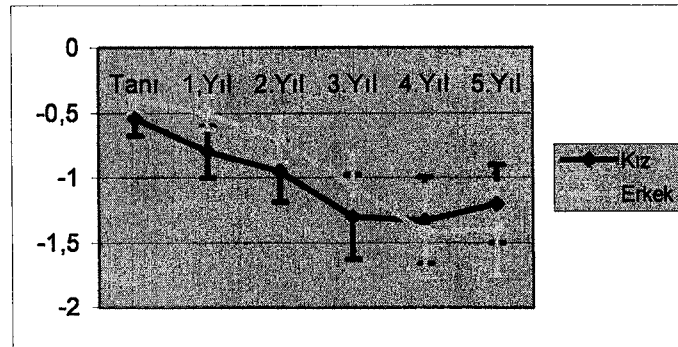


Şekil 11. Olguların tanı, hedef ve final boy Z skoru

Hastalığın ilk 5 yılı için kız ve erkek olguların boy Z skoru karşılaştırıldığında kız olguların tanı boy Z skoru erkek olgulardan daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. İlk 3 yıl kız olguların boy Z skorunun erkeklerden daha düşük olduğu, 4. yıl ve 5. yılda ise erkek olguların boy Z skorunun kızlardan düşük olduğu görüldü. Hastalığın ilk 5 yılı için gözlenen bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi (Tablo XXV) (Şekil 12).

Tablo XXV. Kız ve erkek olguların hastalığın ilk beş yılı süresince boy Z skorlarının karşılaştırılması

Hastalık Süresi	Kız		Erkek		p
	n	Boy Z skor	n	Boy Z skor	
Tanı	29	-0.5 ± 0.8	48	-0.4 ± 0.9	>0.05
1.Yıl	29	-0.8 ± 1.2	48	-0.5 ± 1.1	>0.05
2.Yıl	28	-0.9 ± 1.4	41	-0.7 ± 1.2	>0.05
3.Yıl	23	-1.3 ± 1.3	31	-1.1 ± 1.1	>0.05
4.Yıl	20	-1.3 ± 1.3	25	-1.4 ± 1.4	>0.05
5.Yıl	23	-1.2 ± 1.3	18	-1.4 ± 1.5	>0.05



Şekil 12. Kız ve erkek olguların hastaların ilk 5 yılı süresince boy Z skoru

Olguların Boy Z skor ve RVKİ değışiklikleri ile HbA1c ve günlük insülin kullanımı arasındaki ilişki değerlendirildi. Olguların boy Z skoru 2.yıl hariç diğer yıllar için HA1c ile ters orantılı olarak değıştiği görüldü [r(1.yıl) = -0.25; P<0.05, r(3.yıl) = -0,21; P<0.05, r(4.yıl) = -0,33; P<0.05; r(5.yıl) = -0.36; P<0.05]. Boy Z skor değışiklikleri ile günlük insülin kullanımı arasında istatistiksel olarak önemli ilişki saptanmadı. Olguların RVKİ değışiklikleri ile HbA1c ve günlük insülin kullanımı arasında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmadı.

Çoklu tedavi ve ikili tedavi alan olgular 1998 yılından itibaren HbA1c düzeyleri, günlük insülin kullanımları boy Z skor değışiklikleri, RVKİ değışiklikleri ve akut komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

Çoklu tedavi ve ikili tedavi alan olguların 1998 yılında 2002 yılına kadar yıllık ortalama HbA1c düzeyleri karşılaştırıldığında yoğun tedavi alan grupta HbA1c düzeyleri daha düşük bulunmakla beraber istatistiksel önemli fark bulunmadı. (Tablo XXVI)

Tablo-XXVI. İkili ve çoklu tedavi alan olguların yıllık ortalama HbA1c'lerinin karşılaştırılması

Yıllar	n	İkili Tedavi (gr/dl)	N	Çoklu Tedavi (gr/dl)	P
1998	21	11.16 ± 2.50	11	10.04 ± 2.57	>0.05
1999	22	11.37 ± 1.76	12	11.03 ± 2.38	>0.05
2000	29	11.31 ± 1.75	18	10.07 ± 2.52	>0.05
2001	36	10.53 ± 1.62	22	10.35 ± 2.06	>0.05
2002	52	10.18 ± 1.93	25	9.99 ± 2.1	>0.05

Çoklu tedavi ve ikili tedavi alan olguların 1998 yılından 2002'e kadar ortalama günlük insülin dozları karşılaştırıldığında yoğun tedavi alan grupta insülin dozunun daha fazla olduğu görülmekle beraber önemli istatistiksel fark saptanmadı (Tablo XXVII).

Tablo XXVII. İkili ve çoklu tedavi alan olguların ortalama günlük insülin dozlarının karşılaştırılması

Yıllar	n	İkili Tedavi (Ü/kg/gün)	N	Çoklu Tedavi (Ü/Kg/gün)	P
1998	21	0,91 ± 0,71	11	1.1 ± 0.87	>0.05
1999	22	1.1 ± 0.77	12	1.3 ± 0.81	>0.05
2000	29	0.72 ± 0.25	18	0.99 ± 0,27	>0.05
2001	36	0.76 ± 0.26	22	0.82 ± 0.19	>0.05
2002	52	0.85 ± 0.22	25	0.91 ± 0.32	>0.05

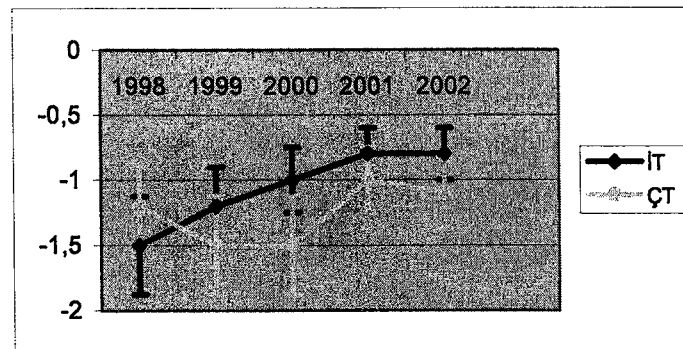
İkili ve çoklu tedavi alan olgular akut komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında hafif hipoglisemi atağı tüm yıllar için çoklu tedavi alan grupta daha fazla görüldü ($p<0.05$). Ağır hipoglisemi atağı çoklu tedavi alan grupta daha fazla görülmekle beraber istatistiksel olarak önemli fark gözlenmedi. Diyabet ketoasidozu atağı görülmesi açısından da her iki grup arasında önemli istatistiksel fark gözlenmedi.(Tablo XXVIII)

Tablo XXVIII. İkili ve çoklu tedavi olguların akut komplikasyonlar açısından karşılaştırılması

Yıllar	Tedavi	n	Hafif hipoglisemi		Ağır hipoglisemi		Diyabetik ketoasidoz	
			hipoglisemi	P	hipoglisemi	P	ketoasidoz	P
1998	İT	21	1.85 ± 1.53	>0.05	0.11 ± 0,42	>0.05	0.021 ± 0.42	>0.05
	ÇT	11	3.5 ± 2.6		0.75 ± 0,95		0.02 ± 0.3	
1999	İT	22	1.46 ± 1.55	<0.05	0.03 ± 1.80	>0.05	0.18 ± 0.39	>0.05
	ÇT	12	4.00 ± 0,76		0.50 ± 0.53		0.37 ± 0.51	
2000	İT	29	1.77 ± 2.15	<0.05	0.08 ± 0.27	>0.05	0.15 ± 0.36	>0.05
	ÇT	18	3.37 ± 1.30		0.37 ± 0.52		0.04 ± 0.11	
2001	İT	36	2.00 ± 2.24	<0.05	0.08 ± 0.34	>0.05	0.09 ± 0.30	>0.05
	ÇT	22	2.83 ± 1.95		0 ± 0		0.09 ± 0.30	
2002	İT	52	1.46 ± 1.73	<0.05	0.05 ± 0.23	>0.05	0.11 ± 0.31	>0.05
	ÇT	25	5.25 ± 7.2		0.15 ± 0.67		0.14 ± 0.36	

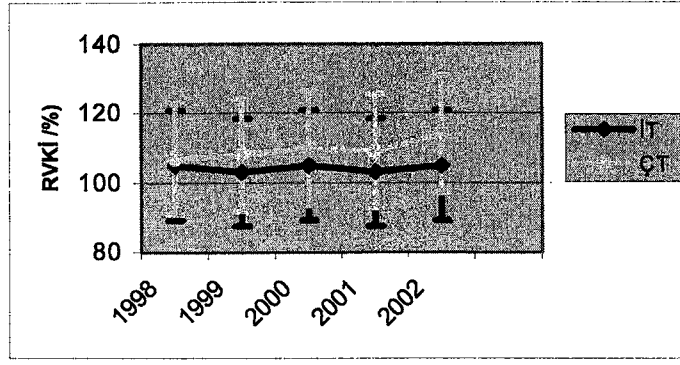
İT: İkili Tedavi
ÇT: Çoklu Tedavi

İkili ve çoklu tedavi alan olguların 1998 ve 2002 yılları arasındaki boy Z skor değişiklikleri incelendiğinde ilk yıl için ikili tedavi alan grupta boy Z skoru daha düşük, sonraki yıllar için çoklu tedavi alan grupta boy Z skoru daha düşük bulundu. Ancak tüm yıllar için önemli istatistiksel fark gözlenmedi ($p>0.05$). (Şekil 13)



Şekil 13. İkili ve çoklu tedavi olguların boy Z skoru
(İT: İkili tedavi, ÇT: Çoklu tedavi)

İkili ve çoklu tedavi alan olguların 1998 ve 2002 yılları arasındaki RVKİ değişiklikleri incelendiğinde tüm yıllar için çoklu tedavi alan grupta RVKİ daha yüksek bulunmakla beraber tüm yıllar için istatistiksel olarak önemli anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Şekil 14).



Şekil 14. İkili ve çoklu tedavi alan olguların RVKİ
(İT: İkili tedavi, ÇT: Çoklu tedavi)

Olgular kronik komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde 77 olgudan 19'unda (%24.7) mikrovasküler komplikasyon geliştiği görüldü. Üç (%3,9) olguda diyabetik nöropati, 14 (%18.1) olguda diyabetik nefropati, 1 (%1.3) olguda diyabetik nöropati ile birlikte diyabetik nefropati ve 1 (%1.3) olguda diyabetik retinopati, diyabetik nöropati ve diyabetik nefropati geliştiği bulundu (Tablo XXIX) (Şekil 15).

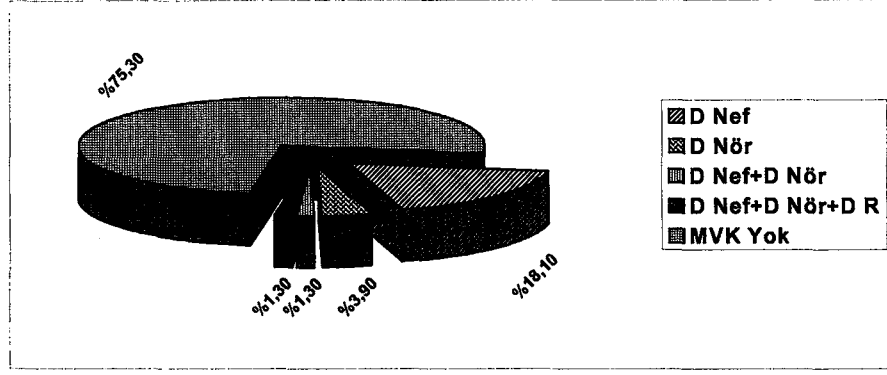
Hastalığın ilk 5 yılında olan olgularda diyabetik retinopati gözlenmedi. Hastalık süresi 5-10 yıl arası olan 20 olgudan 1'inde (%5) basit tip diyabetik retinopati geliştiği tespit edildi.

Hastalığın ilk 5 yılında olan 48 olgunun 1'inde (%2.1), hastalık süresi 5-10 yıl olan 20 olgunun 2'sinde (%10) ve hastalık süresi 10 yıldan fazla olan 9 olgudan 2'sinde (%22.2) diyabetik nöropati geliştiği görüldü. Diyabetik nöropati gelişen 5 olgudan 4'ünde sadece alt ekstremitelerde sensöriyal polinöropati geliştiği 1 olguda ise hem alt hem üst ekstremitelerde sensöriyal polinöropati geliştiği tespit edildi.

Hastalığın ilk 5 yılında olan 48 olgudan 4'ünde (%8.3), hastalık süresi 5-10 yıl olan 20 olgudan 6'sında (%30) ve hastalık süresi 10 yıldan fazla olan 9 olgunun 6'sında (%66.6) insipient nefropati geliştiği görüldü. İnsipient nefropati gelişen 16 olgudan 2'sinde takiplerinde aşikar nefropati geliştiği bulundu (TabloXXX).

Tablo XXIX. Olgularda gözlene mikrovasküler komplikasyonlar

	n	%
Diyabetik nöropati	3	3.9
Diyabetik nefropati	14	18.1
Diyabetik nöropati + Diyabetik nefropati	1	1.3
Diyabetik nöropati + Diyabetik nefropati+	1	1.3
Diyabetik retinopati		
MVK yok	58	75.3



Şekil 15. Olgularda gözlene mikrovasküler komplikasyonlar

TabloXXX. MVK gelişen olguların hastalık sürelerine göre dağılımı

Hastalık Süresi (yıl)	Hasta sayısı (n)	Diyabetik Retinopati n (%)	Diyabetik Nöropati n (%)	Diyabetik Nefropati n (%)
1-5	48	-	1 (2.1)	4 (8.3)
5.1-10	20	1 (5.0)	2 (10.0)	6 (30.0)
10 ↑	9	-	2 (22.2)	6 (66.6)

Mikroalbüminüri gelişen olgularda nefropatinin başladığı hastalık süresi en erken 2.1, en geç 10.3 desimal yıl (ort 5.97 ± 3.04) idi. Hastalığın ilk 5 yılında 6 olguda (%37.5), 5.1-10 yıl arasında 9 olguda (%56.3) ve 10.1 yıldan sonra 1 olguda (%6.2) mikroalbüminüri geliştiği görüldü. Olgularımızda diyabetik nefropatinin en fazla hastalığın 5. yılı 10. yılı arasındaki dönemde geliştiği görüldü (Tablo XXXI).

Tablo XXXI. Olguların diyabetik nefropatinin başladığı hastalık süresine göre dağılımı

Hastalık süresi	n	%
1-5	6	37.5
5.1-10	9	56.3
10.1 ve üzeri	1	6.2
Toplam	16	100

Bir olguda diyabetik retinopatinin hastalığın 7.1'inci yılında geliştiği görüldü.

Diyabetik nöropati gelişimi prospektif olarak değerlendirildiği için başladığı hastalık süresi ile ilgili yorum yapılamadı.

Puberte öncesi dönemde tanı alan hastalar ile puberte sonrası dönemde tanı alan hastalar MVK gelişmesi açısından karşılaştırıldı. Puberte öncesi dönemde tanı alan 60 hastadan 17'sinde (%28.3) MVK gözlemlendi. Puberte sonrası dönemde tanı alan 17 hastanın ise 2'sinde (%11.8)

MVK gözlemlendi. Tüm MVK gelişen hastalar değerlendirildiğinde 19 olgunun 17'sinin (%89.5) puberte öncesi dönemde, 2'sinin (%10.5) puberte sonrası dönemde tanı aldığı görüldü. Mikrovasküler komplikasyon gelişen hastaların çoğunun puberte öncesi dönemde tanı aldığı görülmekle birlikte ki-kare testi ile bakıldığında iki grup arasında MVK gelişmesi açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo XXXII).

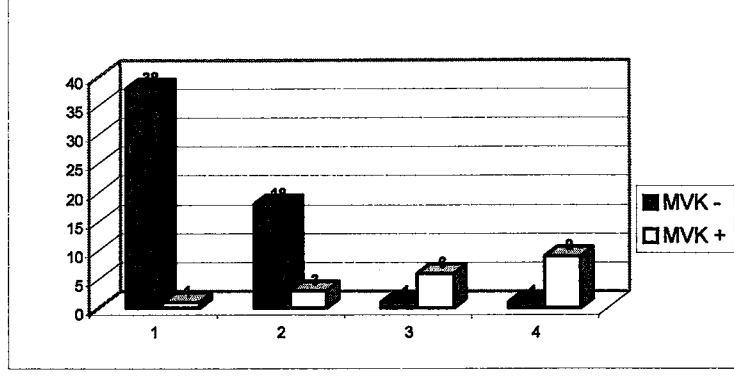
Tablo XXXII. Prepubertal ve postpubertal dönemde tanı alan olgularda MVK gelişmesi

	MVK Yok		MVK Var		Toplam
	(n)	%	(n)	%	
Prepubertal başlangıç	43	74.1	17	89.5	60
Postpubertal başlangıç	15	25.9	2	10.5	17
Toplam	58	100	19	100	77

Kısıtlı eklem hareketi ile MVK görülmesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde KEH gözlenmeyen 39 olgudan 1'inde (%2.6), Evre 2 KEH gelişen 21 olgudan 3'ünde (%14.3), Evre 3 KEH gelişen 7 olgudan 6'sında (%85.7) ve Evre 4 KEH gelişen 10 olgudan 9'unda (%90.0) MVK gözlemlendi. Evre 1 ve Evre 2 KEH gelişen olgularda MVK daha az görülürken Evre 3 ve Evre 4 KEH gelişen olgularda MVK daha fazla görüldü. Kısıtlı eklem hareketi Evre 1'e göre Evre 3'te MVK bulunması için risk oranı 2.28 ($P:0.0002$), Evre 4'te risk oranı 3.24 ($P:0.0007$) bulundu. Evre 2 KEH'de evre 1'e göre MVK bulunmasında fark gözlenmedi ($p>0.05$). Sonuç olarak çalışmaya katılan olgularda MVK gelişme riskinin evre 3 KEH gelişen olgularda yaklaşık 2 kat, evre 4 KEH gelişen olgularda yaklaşık 3 kat arttığı bulundu.(TabloXXXIII) (Şekil16)

Tablo XXXIII. KEH gelişen olguların MVK varlığına göre dağılımı

	MVK Yok n (%)	MVK Var n (%)	Toplam N (%)
KEH Evre 1	38 (97.4)	1 (2.6)	39 (100)
KEH Evre 2	18 (85.7)	3 (14.3)	21 (100)
KEH Evre 3	1 (14.3)	6 (85.7)	7 (100)
KEH Evre 4	1 (10.0)	9 (90.0)	10 (100)
Toplam	58	19	77



Şekil 16. KEH gelişen olguların MVK varlığına göre dağılımı

Mikrovasküler komplikasyon gelişen olgularda cinsiyet, hastalık süresi, tanı yaşı, HbA1c düzeyi, insülin dozu ve başlangıç puberte evresinin etkisini göstermek için multinomial lojistik regresyon analizi ile risk oranları hesaplandı.

Cinsiyetin MVK gelişmesinde istatistiksel olarak önemli etkisi olmadığı görüldü.

Hastalık süresi, HbA1c düzeyi, insülin dozu ve tanı yaşı birlikte değerlendirildiğinde hastalık süresinin MVK gelişmesinde risk oranı 1.56 (p:0.0002), HbA1c düzeyinin risk oranı 2.02 (p:0.001) bulundu. İnsülin dozu için risk oranı 0.11 (p<0.052) bulundu. Bu sonuca göre istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte insülin dozu arttıkça MVK gelişme riskinin azaldığı görüldü. Tanı yaşı MVK gelişmesinde etkili bulunmadı.

Hastalığın puberte öncesi dönemde veya puberte sonrası dönemde başlaması MVK gelişmesinde etkili bulunmadı.

HbA1c düzeyi, hastalık süresinin ve insülin dozunun MVK gelişmesinde ne derece önemli olduğunu bulmak için doğru sınıflar analizi yapıldı ve doğru sınıflama oranı %93.5 bulundu. Doğru sınıflar analizine göre MVK gelişmesinde en etken faktör HbA1c düzeyi ve 2. etken faktör hastalık süresi ve 3.etken faktör insülin dozu olarak bulundu (Tablo XXXIV).

Tablo XXXIV. MVK gelişmesinde risk faktörlerinin gösterilmesi

	Risk oranı	P
HbA1c	2.02	0.001
Hastalık süresi	1.56	0.0002
İnsülin dozu	0.11	0.052
Tanı Yaşı	1.1	0.38
Cinsiyet-erkek	0.47	0.41
Cinsiyet-kız	0.1	0.52
Prepubertal- Postpubertal başlangıç	0.33	0.07

TARTIŞMA

Tip 1 DM insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsim ile değişkenlik gösterir. İnsidans 9. ayda keskin olarak artmaya başlar, bu artış 12-14 yaşa kadar devam eder ve büyüme dönemi sonuna doğru azalır. Kız ve erkek olgularda tip 1 DM görülme insidansı eşittir ve başlangıç yaşı kızlarda erkeklere göre yaklaşık 18 ay daha erkendir (42).

Çalışmamıza katılan olguları değerlendirdiğimizde erkek olgu sayısının kız olgu sayısından fazla olduğu bulundu ($p<0.05$) (Tablo X). Kandemir ve arkadaşlarının(46) yaptığı çalışmada kız ve erkek olgu sayısı eşit bulunmuştur. Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yapılmış diğer bir çalışmada da kız ve erkek olgu sayısı eşit bulunmuştur (65). Karvonen M (49) ve arkadaşlarının yaptıkları epidemiyolojik çalışmada insidansın yüksek olduğu bölgelerde erkek olgu sayısı, insidansın düşük olduğu bölgelerde kız olgu sayısının yüksek olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde 1996 yılında yapılan insidans çalışmasında tip 1 DM insidansı 0-15 yaş grubunda 2.5/100.000 olarak bulunmuştur (65). Dünya geneline bakıldığında ülkemizde tip 1 DM insidansının düşük olduğu görülmektedir. Bu durumda kız olgu sayısının fazla olması beklenirken bizim çalışmamızda erkek olgu sayısının daha fazla olduğu görüldü. Bu durumun tesadüfi olduğu düşünüldü.

Olguların tanı yaşları değerlendirildiğinde en fazla 6-12 yaş arasında tanı aldıkları görüldü. Kız olguların en fazla 6-9 yaş arasında erkek olguların ise 9-12 yaş arasında tanı aldıkları ve kız olguların tanı yaşının erkek olgulardan daha küçük olduğu bulundu ($p<0.05$) (Tablo XI). Kandemir ve arkadaşlarının (46) 1994 yılında 477 olgunun retrospektif değerlendirilmesi ile yaptığı epidemiyolojik çalışmada tanı yaşında 4-6 yaş arasında küçük oranda, 12-14 yaş arasında büyük oranda artış olduğu gözlenmiş ve kız olgularda tanı yaşının erkeklerden yaklaşık 2 yaş küçük olduğu gösterilmiştir. Danimarka, Montreal ve Şili'de yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve puberte ile birlikte hızlı büyümenin DM gelişmesinde rol oynadığı ve kız olgularda puberte daha erken başladığı için tanı yaşının daha erken olduğu belirtilmiştir (27,87). Bizim sonuçlarımızın da literatür ile uyumlu olduğu bulundu.

Olguların remisyon oranının %39 ve ortalama remisyona girme süresi 9.2 (1-24) hafta olarak bulundu. Literatürde tip 1. DM'li olguların %30-60'ının 1 ile 6 ay arasında remisyona girdikleri belirtilmiştir (42). Bizim sonuçlarımızın da literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Tip 1 DM'li çocuk ve adölesanlarda diğer otoimmün hastalıkların gelişimi artmıştır. Bizim çalışmamızda 68 olgudan 5'inde (%7.35) Hashimoto tiroiditi olduğu bulundu. Tip 1 DM'li

çocuk ve adölesanlarda diğer otoimmün hastalıkların gelişim riski artmıştır. Tiroid otoantikorları tip 1 DM'li olgularda yaklaşık %20-30'unda görülür (42). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda tip 1 DM'li olgularda Hashimoto tiroiditi görülme oranı %12.9 ve %2.3 olarak bulunmuştur (8,65). Bizim çalışmamızda da ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildi.

Çalışmamıza katılan olguların ortalama günlük insülin dozları değerlendirildiğinde hastalığın başlangıcında insülin kullanımı (Ü/kg/gün) 0.88 ± 0.32 (0.2-1.5) bulundu. Hastalığın ilk 5 yılında insülin kullanımına bakıldığında 1.yılda insülin ihtiyacında azalma ($p<0.05$), 2.yılında insülin ihtiyacında artış ($p<0.05$) olduğu, 2.yıldan sonra insülin ihtiyacında istatistiksel olarak önemli değişiklik olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo XIII) (Şekil 3). Hastalığın 1.yılında insülin ihtiyacında azalma olması ve sonra ihtiyacın artmasının hastalığın başlangıç aylarında insülin gereksinmelerinin azalmasına bağlıdır.

Olguların günlük insülin dozlarını puberte öncesi, puberte ve puberte sonrası dönemde incelediğimizde sırası ile insülin dozları (Ü/kg/gün) 0.70 ± 0.21 (0.6-1.47), 0.99 ± 0.24 (0.34-1.48) ve 0.87 ± 0.25 (0.43-1.50) olarak bulundu. Olgularımızda insülin ihtiyacının puberte döneminde arttığı görüldü ($p<0.05$). Pubertede büyüme hormonu en yüksek düzeydedir ve ortalama gece büyüme hormonu konsantrasyonu artmıştır(36). Büyüme hormonu fazlalığı insülinin hem hepatik glukoz üretimini baskılayıcı etkisini hem de periferik glukoz alımını arttırıcı etkisini azaltarak insülin direncine neden olur (16,69). Puberte döneminde insülin direnci görülmesine bağlı olarak tip 1 DM'li olgularda insülin ihtiyacı artar. Çok merkezli yapılan bir çalışmada pubertenin insülin tedavisi üzerine etkisi 2873 tip 1 DM'li çocukta gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre prepubertal insülin ihtiyacının 0.65 ± 0.23 Ü/kg/gün ve pubertede ani bir yükseliş göstererek 0.98 ± 0.37 Ü/kg/gün olduğu gösterilmiştir (59). Bizim sonuçlarımızda literatür ile uyumlu olduğu bulundu.

Çalışmamıza katılan olguların yıllık ortalama HbA1c düzeylerini değerlendirdiğimizde ortalama tanı HbA1c 12.46 ± 2.45 bulundu. Hastalığın takibinde 1. yılda HbA1c'de azalma, 2.yılda ise artma olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo XIV) (Şekil 4). Hastalığın 2.yılından sonra istatistiksel olarak önemli değişiklik gözlenmedi. Tanı HbA1c düzeyini diğer yıllardan daha fazla olması olguların hastalık başladıktan sonra geç dönemde gelmelerine bağlıdır.

Olguların ortalama HbA1c'lerini değerlendirdiğimizde 19'unun (%24.7) iyi kontrollü, 25'inin orta kontrollü, 30'unun (%39) kötü kontrollü ve 3'ünün (%3.8) çok kötü kontrollü olduğunu görüldü. Olguların yarısından çoğu iyi veya orta kontrollü olmakla birlikte %42.8'inin

kötü veya çok kötü kontrollü olduğu görüldü. Bu durumun olgularımızın ailelerinin sosyoekonomik düzeylerinin düşük olması nedeni ile evde kan şekeri takiplerinin düzenli yapılmamasına ve diyet önerilerine yeterince uyulmamasına bağlı olduğu düşünüldü.

Çoklu ve ikili tedavi alan olguların HbA1c düzeylerini karşılaştırdığımızda çoklu tedavi alan grupta HbA1c düzeyinin daha düşük olduğu ancak istatistiksel olarak önemli fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo XXVI). Çoklu tedavi ile metabolik kontrolün daha iyi olduğu ve HbA1c düzeyinin daha düşük olduğu bilinmektedir (89). Bizim çalışmamızda çoklu tedavi ve ikili tedavi alan olguların HbA1c düzeyleri arasında önemli fark bulamamızı çoklu tedavi alan olguların çoğunun öncesinde ikili tedavi alması nedeni ile olduğu düşünüldü.

Olguları akut komplikasyonlar açısından değerlendirdiğimizde hafif hipoglisemi atak sıklığının ilk 3 yılda 5.6 atak/hasta/yıl olduğunu ve zamana göre sıklığın kuadratik olarak azaldığı görüldü (Tablo XV) (Şekil 5). Ağır hipoglisemi atak sıklığı ile ilgili bir çok çalışma olmasına karşılık hafif hipoglisemi atak sıklığı ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. Mauren MJ ve arkadaşlarının (56) hafif hipoglisemi atak sıklığını etkileyen faktörleri inceledikleri çalışmalarında hastalık süresinin fazla olmasının hafif hipoglisemi sıklığını arttırdığını gösterilmiştir. Nordfeldt S ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada ise hastalık süresi daha kısa olan olgularda hafif hipoglisemi atak sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalık süresi az olan olgularda hafif hipoglisemi atak sıklığının daha fazla olduğu ve hastalık süresinin artması ile birlikte hafif hipoglisemi atak sıklığının azaldığı görüldü.

Hafif hipoglisemi atak sıklığının olguların tedavi şemaları ile ilişkisine baktığımızda olguların çoklu tedavi aldığı dönemde daha fazla hafif hipoglisemi atağı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo XVIII). Nordfeldt ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada da çoklu insülin tedavisi ile hafif hipoglisemi sıklığının arttığı gösterilmiştir. Hafif hipoglisemi atakları nedeni ile olguların ek karbohidrat alamaları gerekmekte ve bu durum obeziteye neden olmaktadır. Bu nedenle çoklu tedavi alan olguların günlük kan şekeri takiplerinin daha sık olması ve poliklinik kontrollerinin daha sık aralıklarla yapılması önerilmektedir.

Olgularda gözlenen ağır hipoglisemi ataklarını değerlendirdiğimizde ilk 3 yılda atak sıklığının 0.3 atak/hasta/yıl olduğu ve hastalık süresi ile kuadratik olarak azaldığı görüldü (Tablo XVI) (Şekil 6). Bergada ve arkadaşlarının (10) yaptığı bir yıllık prospektif çalışmada ağır hipoglisemi atak sıklığı 0.15 atak/hasta/yıl, Aman ve arkadaşlarının (2) yaptığı bir yıllık retrospektif çalışmada ise 0.05 atak/hasta/yıl olarak bulunmuştur. Bognetti ve arkadaşlarının (13)

yaptığı çalışmada ise atak sıklığı 0.2 atak/hasta/yıl bulunmuş ve ağır hipoglisemi atak sıklığının hastalık süresi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bizim sonuçlarımız ilk 3 yılda ağır hipoglisemi atak sıklığının literatüre göre fazla olduğu ancak hastalık süresi ile bu sıklığın azaldığı görüldü.

Ağır hipoglisemi atak sıklığının olguların tedavi şemaları ile ilişkisine baktığımızda olguların çoklu tedavi aldığı dönem ile ikli tedavi aldıkları dönemde gözlenen ağır hipoglisemi atak sıklığında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo XXVIII). Çoklu insülin tedavisinin uzun dönem sonuçlarını gösteren çalışmada çoklu tedavi ile ağır hipoglisemi sıklığının arttığı gösterilmiştir. Nordfeldt ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada ise çoklu tedavi ile ağır hipoglisemi sıklığının değişmediği gösterilmiştir. Bizim sonuçlarımızın da bu çalışma ile uyumlu olduğu bulundu.

Ağır hipoglisemi atakları EEG'de anormalliklere ve ikincil epilepsiye ve öğrenme fonksiyonlarının azalmasına neden olabilir (31,34,42,85). Bu nedenle ağır hipoglisemi gelişmesinde rol oynayan faktörleri belirlemek ve uygun tedavi ve takip yöntemlerini belirlemek önemlidir. Ülkemizde ağır hipoglisemi sıklığı ve risk faktörlerini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalığın başlangıcında bulguların tanınmaması sonucunda özellikle küçük çocuklar ilk olarak diyabet ketoasidozu tablosu ile hastaneye başvururlar. Bizim çalışmamızda 77 olgudan 51'inde (%66.2) tanıda diyabet ketoasidozu atağı olduğu gözlemlendi. Tanıda diyabet ketoasidozu gözlenen olguların yaşlarının daha küçük olduğu ancak istatistiksel olarak önemli fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Fransa'da 11 merkezde 1260 olgunun değerlendirildiği çalışmada tanıda diyabet ketoasidozu gözlenme oranının %26 ile %67 arasında değiştiği gösterilmiştir (103). Almanya'da yapılan bir çalışmada tanıda diyabet ketoasidozu sıklığı %16, Litvanya'da %21.3, İsviçre'de %7.3 ve Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada ise %21.1 bulunmuştur (65,70,78). Tanıda diyabet ketoasidozu gelişen olguların yaşlarının daha küçük olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra Macaristan'da yapılan bir çalışmada tanıda diyabet ketoasidozu gelişmesinin yaşla ilgisi olmadığı gösterilmiştir (86). Tanıda diyabet ketoasidozu görülme oranı merkezler arasında çok farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda tanıda diyabet ketoasidozu görülme oranının literatüre göre yüksek olduğu görüldü. Bu hastalarımızın çoğunun eğitim ve sosyoekonomik düzeyinin düşük olmasına ve sağlık kuruluşlarında halen DM'nin başlangıç belirtilerinin tanınmamasına bağlandı.

Olguların vücut ağırlıklarındaki değişiklikleri RVKİ ile değerlendirdiğimizde 77 olgunun 12'sinde obezite geliştiği görüldü. Obezite gelişen olguların çoklu tedavi alan grupta ikili ve önce ikili sonra çoklu tedavi alan gruba göre daha fazla olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo XVIII). Daha önce yapılan çalışmalarda da çoklu tedavinin obezite gelişmesinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (20,37,89). Bu konuda ortaya atılan hipotezlere göre; yoğun insülin tedavisi sonucu iyi metabolik kontrol sağlanması ile idrarda atılan glukoz azalmakta, çoklu tedavide diyetin esnek olması kalori alımını arttırmakta ve sık hipoglisemi atakları nedeni ile ek karbohidrat alımının olması obesiteye neden olmaktadır (37).

Obezite gelişimi kız olgularda daha fazla gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo XIX). Bununla birlikte kız ve erkek olguların ortalama RVKİ'lerini karşılaştırdığımızda anlamlı istatistiksel fark gözlemedik ($p>0.05$). Kız olgularda obesite gelişiminin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır . Wong ve arkadaşlarının (97) tip 1 DM'li çocukların büyümesinde cinsiyet farklılıklarını gösterdikleri çalışmada kızlarda obezitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir. İsviçre'de 89 olgu ile yapılan bir başka çalışmada da kız olgularda obezitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir (23). Kız olgularda obezitenin daha fazla görülmesi insülin duyarlılığının cinsiyetler arasında farklılık göstererek kız tip 1 DM'li olgularda insülin aracılı glukoz kullanımının azalmış olmasına bağlanmıştır. Bir diğer hipoteze göre cinsiyetler arasında farklılığa neden olan faktör hormonlardır. Kız olgularda polikistik over sendromu gibi nedenlerden dolayı androjenler özellikle DHEA-s artmakta ve bu artış büyüme hormonu salınımını artırarak insülin direncine neden olmaktadır. Ayrıca yeme bozukluğunun kız olgularda daha fazla olduğu savunulmuştur (81).

Relatif vücut kitle indeksinin hastalığın ilk 5 yılı süresince değişimi incelendiğinde tanıdan sonra 1. yılda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo XX) (Şekil 8). Birinci yıldan sonra ise RVKİ'indeki değişikliklerin istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü ($p>0.05$). Sonuç olarak tip 1 DM'li olgularımızın hastalığın 5. yılında RVKİ değerlerinde artış olduğu ve artışın tanıdan sonraki 1.yılda gerçekleştiği görüldü. Hastalığın ilk 5 yılı süresince kız ve erkek olguların RVKİ'lerindeki değişiklikleri incelediğimizde iki grup arasında istatistiksel olarak önemli fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo XXI) (Şekil 9). Bognetti ve arkadaşlarının (14) 152 tip 1 DM'li olgunun üç yıl süresince boy ve RVKİ değişikliklerini izledikleri çalışmalarında da olguların tanıdan sonraki 1. yılda RVKİ'inde bariz artış sonraki yıllarda ise

anlamli değişiklik olmadığı ve kız olgular ile erkek olguların RVKİ'indeki değişiklikler arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Bizim sonuçlarımızıda bu çalışma ile uyumlu bulduk.

Relatif vücut kitle indeksi değerlerinin tedavi şemaları ile ilişkisini incelediğimizde tüm yıllar için olguların çoklu tedavi aldığı dönemde RVKİ'lerinin ikli tedavi aldıkları döneme göre istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte daha fazla olduğu görüldü ($p<0.05$) (Şekil 14). Daha önce yapılan çalışmalara baktığımızda çoklu tedavi alan olgularda VKİ'nin daha fazla olduğu gösterilmiştir (20,37,89). Bizim sonuçlarımız da literatür bulgularını desteklemektedir.

Olguların RVKİ değişiklikleri ile HbA1c ve günlük insülin kullanımını arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmadı. Bu konuda yapılan çalışmalara baktığımızda artmış insülin dozu ve HbA1c'nin düşük olması ile RVKİ'nin arttığı gösterilmiştir (20,23,38). Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olmamasının olgularımızın HbA1c düzeylerinin yüksek olması ve iyi kontrollü hasta sayımızın az olması nedeni ile olduğu düşünöldü.

Olguların büyümelerini boy Z skoru ile değerlendirildi. Tanı boy Z skoru normal popölasyon için kabul edilen 0 değerinin altında bulundu ($p<0.05$) (Tablo XXIV) (Şekil 12). Yapılan çalışmalarda tip 1 DM tanısı alan çocukların boy Z skor değerlerinin normal popölasyon için kabul edilen 0 değerinin üzerinde olduğu gösterilmiştir (21,38,101). Hyppönen ve arkadaşlarının (40) yaptığı çalışmada tip 1 DM tanısı alan olguların boy ve kilolarının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve hızlı boy uzaması ve kilo almanın tip 1 DM gelişmesinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Finlandiya'da yapılan bu çalışmada son 50 yılda bu ülkedeki tip 1 DM sıklığında 4 kat artış olmasını çocukların beslenmesinin değişerek daha fazla kalori almaları ve fiziksel aktivitelerinin daha az olması ile obezite gelişmesine ve boylarının daha hızlı uzamasına bağlamışlardır. Obezite gelişen ve fizik aktivitesi azalan çocuklarda insülin duyarlılığının azalalarak pankreas β hücrelerinin strese maruz kalmasına ve stres altındaki β hücrelerinin sitotoksik olaylara daha duyarlı hale gelmesi ile tip 1 DM geliştiğini savunmuşlardır. Bizim sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulunmadı. Bu konuda ülkemizde yapılmış çalışmaya rastlamadık. Bu konudaki literatür bilgileri sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerin çalışmalarından elde edilmiştir. Bizim çalışmamıza katılan olguların çoğunun sosyoekonomik düzeyinin düşük olması ve buna bağlı olarak beslenmelerinin bozuk olması nedeni ile bu farkın ortaya çıktığı düşünöldü. Bununla birlikte ülkemizde tip 1 DM gelişiminde rol oynayan etyolojik faktörler ile gelişmiş ülkelerde görölen tip 1 DM gelişmesinde rol oynayan faktörler farklı olabilir. Bu konuda vaka sayısının daha fazla olduğu, kontrol grubunun kullanıldığı ve etyolojik

faktörlerin değerlendirildiği çalışmalarla ülkemizdeki tip 1 DM'li olguların durumu ortaya konabilir.

Olguların hastalığın ilk 5 yılı süresince boy Z skor değişikliklerine baktığımızda tanıdan sonraki 1. yılda bariz azalma olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo XXIV) (Şekil 10). Olguların takibinde 1. yıldan 5. yıla kadar boy Z skor değerinde bariz değişiklik olmadığı ve final boya ulaşan olguların hedef boylarına ulaştıkları görüldü (Şekil 11). Tip 1 DM'li olguların büyümelerini değerlendiren çalışmalarda boy Z skorun tanıdan sonra 1. yılda azaldığı ve sonraki yıllarda bariz değişiklik olmadığı ve olguların çoğunun final boylarının hedef boylarını yakaladığı gösterilmiştir (14,20,38,81,97). Bizim sonuçlarımızda literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Sonuç olarak tip 1 DM'li olgularda hastalığın ilk yılında boy Z skorlarında azalma olmakla birlikte sonraki yıllarda boy Z skorunda anlamlı bir azalma görülüyor ve bu olgular hedef boylarına ulaşıyorlar. Bu nedenle tip 1 DM tanısı ile izlenen olguların büyümelerinde azalma olması durumunda boy kısalığına neden olacak diğer faktörler araştırılmalıdır.

Kız ve erkek olguların boy Z skoru değişikliklerini karşılaştırdığımızda hastalığın ilk 5 yılında her iki grup arasında istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo XXV) (Şekil 12). Bognetti ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada hastalığın ilk 3 yılındaki büyüme değerlendirildiğinde boy Z skorunda kız ve erkek olgular arasında fark görülmemiştir. Wong ve arkadaşlarının (97) yaptığı çalışmada ise kız olguların boy Z skor değerlerinin erkeklere göre daha düşük olduğu ve genellikle kısa boylu olma eğiliminde oldukları gösterilmiştir.

Boy Z skoru değişikliklerinin HbA1c ve günlük insülin kullanımı ile ilişkisini değerlendirdiğimizde HbA1c ile ters orantılı olarak değiştiği, günlük insülin kullanımı ile istatistiksel olarak önemli ilişki olmadığı görüldü. Kötü metabolik kontrolün bariz büyüme geriliği yaptığı bilinmektedir (43,96). Bognetti ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada da boy Z skoru değişikliklerinin günlük insülin kullanımından bağımsız olduğu ve HbA1c düzeyi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada iyi metabolik kontrollü olgularda da hastalığın 1. yılından sonra boy Z skorunda bariz azalma tespit edilmiştir. Amerika'da 1995 yılında yapılan bir çalışmada tip 1 DM'li olguların büyümeleri ile HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadığı gösterilmiştir ve IGF-1'in tip 1 DM'li olgularda daha önemli düzenleyici faktör olduğunu savunulmuştur (68). Hastalığın ilk yılında meydana gelen büyümede azalmanın kötü metabolik kontrolle ilişkisi tartışmalıdır. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmaya katılan 77 olgunun 38'inde (%49.4)'ünde KEH geliştiğini görüldü. Kısıtlı eklem hareketi gelişen olgulara baktığımızda 21'inin (%55.2) evre 2, 7'sinin (%18.4) 10'unun (%26.3) evre 4 olduğu görüldü (Tablo XXII). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda tip 1 DM'li olgularda KEH görülme sıklığının %20 ile %55 arasında değiştiği ve bu olguların yaklaşık %30'unda evre 3 veya evre 4 KEH geliştiği bildirilmiştir (76). Bizim hastalarımızdan elde ettiğimiz sonuçlar da literatür ile uyumlu bulundu.

Kısıtlı eklem hareketi gelişen olgular ile normal olan olguların tanı yaşı, hastalık süresi ve HbA1c düzeylerini karşılaştırdığımızda, KEH gelişen olguların tanı yaşlarının, hastalık sürelerinin ve HbA1c düzeylerinin daha fazla olduğu görüldü (Tablo XXIII). Kısıtlı eklem hareketi gelişmesi ile ilgili yayınlarda bu olguların glisemik kontrollerinin kötü olduğu, HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu, hastalık sürelerinin fazla olduğu ve tanı yaşlarının daha büyük olduğu gösterilmiştir (41,74,83). Bizim hastalarımızdan elde ettiğimiz sonuçlar da literatür ile uyumlu bulundu.

Olguları mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirdiğimizde tüm olguların 19'unda (%24.7) MVK geliştiği görüldü. Üç (%3.9) olguda diyabetik nöropati, 13 olguda diyabetik nefropati, 2 olguda diyabetik nöropati ile birlikte diyabetik nefropati ve 1 (%1.3) olguda diyabetik nöropati, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati tespit edildi (Tablo XXIX) (Şekil 15).

Hastalığın ilk 5 yılında olan olgularda diyabetik retinopati gözlenmedi. Hastalık süresi 5-10 yıl arası olan 20 olgudan 1'inde (%5) diyabetik retinopati geliştiğini tespit ettik (Tablo XXX). Berberoğlu ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada direkt oftalmoskop ile yapılan tarama sonucunda diyabetik retinopati %3 oranında tespit edilmiştir. Tip 1 DM'li olguların retrospektif incelendiği diğer bir çalışmada da aynı yöntemle %3.6 oranında diyabetik retinopati saptanmıştır (65). Literatür bilgilerine baktığımızda diyabetik retinopati tip 1 DM'li olgularda hastalığın ilk 5 yılında %20, 5-10 yıl arasında %60 ve 10 yıldan fazla süredir öyküsü olanlarda ise %80 oranında görülür. Bizim olgularımızda tespit ettiğimiz diyabetik retinopati oranını literatüre göre oldukça düşük, ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer bulduk. Bu farkın bizim sonuçlarımızı olguların direkt oftalmoskop ile takibi sonucu elde etmemize ve literatür bilgilerinin ise floresein anjiyografi veya fundus fotografisi ile yapılan taramalar sonucunda elde edilmesine bağlıdır.

Hastalığın ilk 5 yılında olan 48 olgunun 1'inde (%2.1), hastalık süresi 5-10 yıl olan 20 olgunun 2'sinde (%10) ve hastalık süresi 10 yıldan fazla olan 9 olgudan 2'sinde (%22.2) fizik

muayene bulgusu olan ve sinir iletim hızında azalmanın gösterildiği klinik periferik nöropati geliştiği görüldü (Tablo XXX). Çocuk ve adolesanlarda iyi glisemik kontrol ile klinik nöropati nadir görülürken elektrofizyolojik çalışmalarla subklinik nöropati sık tespit edilir (42). Tip 1 DM'li olguların %20'sinde hastalığın ilk 5 yılında ve %60'ında hastalığın 10 yılından sonra motor iletim hızında azalma ve duyu değişikliklerinin gösterildiği subklinik nöropati olduğu gösterilmiştir (33). İngiltere'de 1993 yılında yaşları 18 ile 80 arasında değişen 2427 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalık süresi 10 yıldan az olan Tip 1 DM'li olgularda %19.1, hastalık süresi 10 yıldan fazla olan olgularda ise %34.9 oranında klinik nöropati saptanmıştır (98). Diyabetik nöropati gelişmesi ile hasta yaşı arasında ilişki olduğu ve yaş arttıkça diyabetik nöropati görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bizim sonuçlarımızın literatüre göre düşük olması hastalarımızın yaşlarının daha küçük olmasına bağlandı.

Hastalığın ilk 5 yılında olan 48 olgudan 4'ünde (%8.3), hastalık süresi 5-10 yıl olan 20 olgudan 6'ında (%30) ve hastalık süresi 10 yıldan fazla olan 9 olgunun 6'ında (%66.6) gelişmekte olan nefropati yani mikroalbüminüri geliştiği görüldü (Tablo XXX). Hastalığın 5. yılından sonra mikroalbüminüri gelişme oranı %41.3 olarak bulundu. Mikroalbüminüri tespit ettiğimiz olgulardan 2'sinin takiplerinde aşikar nefropati gelişti. Hastalığın ilk 5 yılında mikroalbüminüri prevalansı yapılan değişik çalışmalarda %5-20 arası bulunmuştur (66,82,84). Hastalığın ilk 5 yılından sonra mikroalbüminüri prevalansı artarak %25-40 oranında görülür (6,66). Bizim sonuçlarımızda literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Kısıtlı eklem hareketi gelişen olgularımızda beraberinde mikrovasküler komplikasyon görülmesini değerlendirdiğimizde KEH gelişmeyen 39 olgunun 1'inde (%2.6), evre 2 KEH gelişen 18 olgunun 3'ünde (%14.3), evre 3 KEH gelişen 7 olgunun 6'sında (%85.7) ve evre 4 KEH gelişen 10 olgunun 9'unda (%90) mikrovasküler komplikasyon geliştiği görüldü. Evre 2 KEH gelişen olgularda MVK görülmesinin değişmediği bulundu. Evre 3 KEH gelişen olgularda yaklaşık 2 kat, evre 4 KEH gelişen olgularda ise yaklaşık 3 kat daha fazla MVK görüldüğü bulundu. Kısıtlı eklem hareketi gelişmesi ile MVK görülmesi arasında ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (30,71,74). Ancak KEH gelişmesinin MVK gelişimini önceden bildiren bir bulgu olmadığı gösterilmiştir (4,5). Bizim sonuçlarımızda da KEH gelişmesinin MVK gelişmesi ile ilişkili olduğu gösterildi. Ancak olguların KEH gelişmesini tanılarından itibaren takip etmediğimiz için MVK gelişimini önceden haber veren bir bulgu olup olmadığı konusunda yorum yapamadık.

Mikrovasküler komplikasyon gelişen olgularda risk faktörlerini değerlendirdiğimizde en önemli risk faktörünün HbA1c düzeyi olduğu ve hastalık süresinin 2. derecede önemli risk faktörü olduğu bulundu. Risk oranları sırası ile 2.02 ($p<0.001$) ve 1.56 ($p<0.0002$) idi (Tablo XXXIII). Çalışmaya katılan olgularda cinsiyetin, tanı yaşının, insülin dozunun ve hastalığın puberte öncesi veya sonrası dönemde başlamasının MVK gelişmesinde etkili olmadığı görüldü. Kodonouri ve arkadaşlarının (51) yaptığı çalışmada puberte sonrası tanı alan olgularda puberte öncesi tanı alanlara göre metabolik kontrolün daha iyi olduğu ve uzun dönem komplikasyonların daha az geliştiği gösterilmiştir. Holl ve arkadaşlarının (39) yaptığı çalışmada ise MVK gelişmesinde metabolik kontrolün etkili olduğunu ve hastalığın başlangıç puberte evresinin MVK gelişmesinde etkili olmadığını gösterilmiştir. Erkek cinsiyetin mikroalbuminüri ve diyabetik nöropati gelişmesinde risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (82). Danimarka'da 339 olgunun 6 yıllık takip sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada MVK gelişmesinde en etkili faktörün HbA1c düzeyi olduğu gösterilmiştir (64). Bizim sonuçlarımızın da literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Sonuç olarak tip 1 DM'li olgularımızın uzun süreli takip sonuçlarını değerlendirdiğimizde olgularını büyümelerini etkileyen ve yaşam kalitesini arttıran ve MVK gelişmesini önleyen en önemli faktör iyi metabolik kontrolün sağlanmasıdır.

SONUÇLAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ünitesinde 1991-2003 yılları arasında takip edilmiş 77 olgunun takiplerinde elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- 1- Çalışmaya katılan 77 olgunun 29'u (%37.7) kız, 48'i (%62.3) erkek idi. Erkek olgu sayısının kız olgulardan daha fazla olduğu görüldü ($p<0.05$, Tablo X).
- 2- Olguların en fazla 6-12 yaş arası tanı aldığı görüldü. Kız olguların tanı yaşının erkeklere göre daha küçük olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak önemli fark olmadığı görüldü ($p>0.05$, Tablo XI).
- 3- Remisyon oranı %39 (n:30) olup %3'ünde (n:1) tam remisyon %97'sinde (n:29) parsiyel remisyon görüldü ve ortalama remisyona girme süresi 9.2 (1-24) hafta bulundu.
- 4- Tip 1 DM ile birlikte Hashimoto tiroiditi görülme oranı %7.9 bulundu.
- 5- Ortalama günlük insülin dozları incelendiğinde hastalığın başlangıcından sonra 1. yılda insülin ihtiyacında bariz azalma ($p<0.05$), 2. yılında bariz artma ($p<0.05$) sonraki 3 yılda ise insülin ihtiyacında anlamlı değişikliğin olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo XXIII).
- 6- Prepubertal dönem ortalama insülin dozu 0.70 ± 0.21 (0.60-1.47), puberte döneminde 0.99 ± 0.24 (0.34-1.48) ve postpubertal dönemde 0.87 ± 0.25 (0.43-1.50) bulundu. İnsülin ihtiyacının pubertal dönemde arttığı görüldü ($p<0.05$).
- 7- Tanı HbA1c (gr/dl) 12.4 ± 0.2 (5.6-19.9) bulundu. Hastalığın 1. yılında ortalama HbA1c'de bariz azalma ($p<0.05$), hastalığın 2. yılında HbA1c'de bariz artma ($p<0.05$), gözlendi. Sonraki 3 yıl süresince HbA1c'de anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo XIV).
- 8- Çalışmamıza katılan olgularda hastalığın ilk 3 yılında hafif hipoglisemi atağı 5.6 atak/hasta/yıl, 3.1-6.0 yıl arası 1.5 atak/hasta/yıl, 6.1-9 yıl arası 1.0 atak/hasta/yıl ve 9.1-12 yıl arası 0.7 atak/hasta/yıl olarak bulundu (TabloXV). Hastalık süresine göre hafif hipoglisemi atak sayısının kuadratik olarak azaldığı görüldü (Şekil 5). Olguların çoklu tedavi aldığı dönemde daha fazla hafif hipoglisemi atağı geçirdiği görüldü ($p<0.05$, Tablo XXVIII).
- 9- Çalışmamıza katılan olgularda hastalığın ilk 3 yılında ağır hipoglisemi atağı 0.3atak/hasta/yıl, 3.1-6.0 yıl arası 0.1atak/hasta/yıl, 6.1-9 yıl arası 0.1atak/hasta/yıl olduğu görüldü. Hastalık süresi 9.1-12 yıl arası olanlarda ise ağır hipoglisemi atağı gözlenmedi (TabloXVI). Hastalık süresine göre ağır hipoglisemi atak sayısının kuadratik olarak azaldığı görüldü (Şekil 6).

- Olguların çoklu tedavi aldığı dönem ile ikili tedavi aldığı dönem arasında ağır hipoglisemi atak sıklığı açısından fark görülmedi ($p>0.05$, Tablo XXVIII).
- 10- Tüm olguların 51'inde (%66.2) tanıda diyabet ketoasidozu vardı.
- 11- Çalışmamıza katılan olgularda hastalığın ilk 3 yılında diyabet ketoasidozu atağı 0.3 atak/hasta/yıl, 3.1-6.0 yıl arası 0.2 atak/hasta/yıl, 6.1-9 yıl arası 0.1 atak/hasta/yıl ve 9.1-12 yıl arası 0.03 atak/hasta/yıl olarak bulundu (Tablo XVII). Hastalık süresine göre diyabet ketoasidozu atak sayısının lineer olarak azaldığı görüldü (Şekil 7). Olguların çoklu tedavi aldığı dönem ile ikili tedavi aldığı dönem arasında diyabet ketoasidozu atak sıklığı açısından fark görülmedi ($p>0.05$, Tablo XXVIII).
- 12- Olguların 12'sinin (%15.6) obez, 17'sinin (%22.1) tıbbi, 47'sinin (%54.5) normal sınırlarda ve 6'sının düşük kilolu olduğu bulundu. Hastalığın başından itibaren çoklu tedavi alan olgularda ikili tedavi alanlara ve hastalığın başında ikilili tedavi alıp sonra çoklu tedavi alanlara göre daha fazla obezite geliştiği ve kız olgularda obezitenin daha fazla geliştiği görüldü ($p<0.05$, Tablo XXVIII, Tablo XIX).
- 13- Hastalığın ilk 5 yılı süresince olguların RVKİ'leri değerlendirildiğinde tanıdan sonra 1. yılda RVKİ'inde bariz artış olduğu ($p<0.05$), sonraki yıllarda ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo XX, Şekil 8). Olguların ikili ve çoklu tedavi aldıkları dönemlerde RVKİ'leri arasında fark olmadığı ve kız olgular ile erkek olguların RVKİ'leri arasında fark olmadığı görüldü (Tablo XXI, Şekil 9, Şekil 14).
- 14- Hastalığın ilk 5 yılı süresince olguların boy Z skoru değerlendirildiğinde tanıdan sonra 1. yılda boy Z skorunda bariz azalma olduğu ($p<0.05$), sonraki yıllarda ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo XXIV, Şekil 10). Olguların ikili ve çoklu tedavi aldıkları dönemlerde boy Z skorları arasında fark olmadığı ve kız olgular ile erkek olguların boy Z skorları arasında fark olmadığı görüldü (Tablo XXV, Şekil 12, Şekil 13).
- 15- Final boya ulaşan 12 olgunun tanı boy, final boy ve hedef boyları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı ($p>0.05$, Şekil 11).
- 16- Olgular KEH açısından değerlendirildiğinde 39 olgunun (%50.6) evre 1, 21'inin (%27.3) evre 2, 7'sinin (%9.1) evre 3 ve 10'unun (%13) evre 4 olduğunu bulduk (Tablo XXII). Kısıtlı eklem hareketi gelişen olguların tanı yaşlarının ve hastalık sürelerinin daha fazla olduğunu

($p < 0.05$), Hb1c düzeylerinin ise istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte daha fazla olduğu bulundu ($p > 0.05$) (Tablo XXIII).

17- Çalışmaya katılan 77 olgudan 19'unda (%24.7) MVK geliştiği görüldü.

18- Diyabetik retinopati 1 olguda (%1.3) hastalığın 7.1'inci yılında görüldü (Tablo XXX).

19- Diyabetik nefropati hastalığın ilk 5 yılında olan 48 olgunun 4'ünde (%8.3), 5-10 yıl arasında olan 20 olgunun 6'ında (%30) ve 10 yıldan fazla hastalığı olan 9 olgunun 6'ında (%66.6) görüldü (Tablo XXX).

20- Diyabetik nöropati hastalığın ilk 5 yılında olan 48 olgunun 1'inde (%2.1), 5-10 yıl arası arasında olan 20 olgunun 2'sinde (%10) ve 10 yıldan fazla hastalığı olan 9 olgunun 2'sinde (%22.2) görüldü (Tablo XXX).

21- Mikrovasküler komplikasyon gelişen olgularda cinsiyetin, tanı yaşının, insülin dozunun ve hastalığın prepubertal veya postpubertal dönemde başlamasının risk faktörü olmadığı gösterildi ($p > 0.05$). Mikrovasküler komplikasyon gelişmesinde en önemli faktörün HbA1c düzeyi olduğu (risk oranı: 2.02, $p < 0.001$), ikinci faktörün hastalık süresi olduğu (risk oranı: 1.56, $p < 0.0002$) görüldü (Tablo XXXIV).

22- Kısıtlı eklem hareketi gelişmesi ile MVK görülmesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde evre 2 KEH gelişen olgularda evre 1'e göre MVK görülmesinde fark gözlenmedi. Evre 3 KEH gelişen olgularda evre 1'e göre MVK görülmesi için risk oranı 2.28 ($p < 0.0002$), evre 4'de ise risk oranı 3.24 ($p < 0.0007$) bulundu.

KAYNAKLAR

- 1- Alikasıfoğlu A, Yordam N. Diyabetes mellitus. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18: 16-29.
- 2- Aman J, Karlsson I, Wranne L. Symptomatic hypoglycaemia in childhood diabetes: a population-based questionnaire study *Diabetic Med* 1989; 6:257-261.
- 3- Anderson AR, Christiansen JS, Andersen JK, et al. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes : an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
- 4- Arkilla PE, Kantola IM, Viikari JS, Ronnema T, Vahatalo MA. Dupuytren's disease in type 1 diabetic patients: a five-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14:59-65.
- 5- Arkilla PE, Kantola IM, Viikari JS, Rhonema T, Vahatalo MA. Limited joint mobility is associated with the presence but does not predict the development of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996; 13:828-833.
- 6- Aydın M. Diyabetik Nefropati. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18: 108-113.
- 7- Barcai L, Vamosi I, Lukacs K. Enhanced progression of urinary albumin excretion in IDDM during puberty. *Diabetes Care* 1998; 21: 1019-1023.
- 8- Berberoğlu M, Öcal G, Evliyaoğlu O, Adıyaman P, Aycan Z. Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarımızın uzun süreli takipleri. *Endokrinolojide Yönelişler* 2000; 10:108-112.
- 9- Bereket A, Yordam N. Tip 1 DMin akut komplikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18: 30-48.
- 10- Bergade I, Swiss S, Dufresne J, Skiffrin A. Sever hypoglycaemia in diabetic IDDM children. *Diabetes Care* 1989; 12:239-244.
- 11- Bilginturan N, Özkan B. Tip 1 DMin uzun süreli tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18: 49-62.
- 12- Bilginturan N, Şimşek E. Tip 1 DM'un uzun süreli tedavi ve takibi esnasında görülen problemler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18: 69-75.
- 13- Bognetti E, Burunelli A, Meschi F. Frequency and correlates of severe hypoglycaemia in children and adolescents with diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 589-591
- 14- Bognetti E, Riva M.C, Bonfanti R. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. *Diabetes Care* 1998;21: 1226-1229.

- 15- Borch-Johnsen K, Kreiner S, Deckert T. Mortality of type 1 diabetes mellitus in Denmark: a study of relative mortality in 2930 Danish type 1 diabetic patients diagnosed from 1933 to 1972. *Diabetologia* 1986; 29: 767-772.
- 16- Bratuch-Marrain PR, Smith D, De Fronzo RA. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:973-982.
- 17- Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cocherman RS. Et all. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin dependent diabetes. *JAMA* 1989; 261: 6967-670.
- 18- Cook JJ, Daneman D, Microalbuminuria in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *Am Dis Child* 1990; 144: 234-237.
- 19- Dallar Y, Yıldırım Y. Çocuklarda diabetes mellitus. *Ankara Hast. Tıp Dergisi* 1993; 28:2.
- 20- Danne T, Kordonouri O, Enders I. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20: 281-285.
- 21- Davies AG, Price DA, Postlethwaite RJ, Adisson GM, et all. Renal function in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1985; 60: 299-304.
- 22- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus: *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
- 23- Domargard A, sarnblad S, Kroon M, Karlsson I, Skeppner G, Aman J. Increased prevalence of overweight in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus. *Acta Pediatr* 1999; 88:1223-1228.
- 24- Drash AL. Diabetes mellitus in the child: classification, diagnosis, epidemiology and etiology. In: Lifshitz F, (ed). *Pediatric Endocrinology*(3rd ed). New york: Marcel Dekker Inc. 1996: 555-565.
- 25- Dullart RP, Beusekump BJ, Meijer S, et all. Long term effects of protein restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care* 1993; 16: 483-492.
- 26- Dunger B, Cheetham T.D, Crowne E.C. Insulin-Like Growth Factors(IGFs) and IGF-I Treatment in The Adolescents With IDMM. *Metabolism* 1995; 44: 119-123.
- 27- Durruty P, Ruiz F, Garcia de los Rios M. Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of diabetes in children. *Pediatrics* 1977; 59:113-115.
- 28- Falck A, Kaar ML, Laatikainen L. +A prospective, longitudinal study examining the development of retinopathy in children with diabetes. *Acta Pediatr* 1996; 85: 313-319.

- 29- Floretto P, Mogensen CE, Mauer M. Diabetic Nephropathy In: Holiday MA, Barrati TM, Avner ED, eds. Pediatric Nephrology (third ed). Baltimore, Williams&Wilkins, 1994: 397-420.
- 30- Gark SK, Chase HP, Marshall G, Jackson WE, Holmes D, Hoops S, Harris S. Limited joint mobility in subject with insulin dependent diabetes mellitus: relationship with eye and kidney complications. Archives of Disease in Childhood 1992; 67:96-99.
- 31- Gilhaus KH, Daweke H, Lülldorf HG, Sachse B: EEG-Veränderungen bei diabetischen Kindern. Dtsch Med Wochenschr 1973; 98: 1449-1454.
- 32- Guest M, The Mauriac Syndrome: Dwarfism, hepatomegaly and obesity with juvenile diabetes mellitus. Diabetes 1953;2: 415-417.
- 33- Güler E, Gönç N, Korkmaz A. Diyabetin kronik komplikasyonlarının etiyopatogenezi; Retinopati, Nöropati. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18: 92-107.
- 34- Haumont D, Dorchy H, Pelc S. EEG abnormalities in diabetic children: influence of hypoglycaemia and vascular complications. Clin Pediatr 1979; 18:750-753.
- 35- Havorth JC, Cooddin FJ. Idiopathic spontaneous hypoglycaemia in children: Report of Seven Cases and Review of The Literature 1960;25: 748-765.
- 36- Hindmarsh PC, Matthevs HA, Brook CG. Growth hormone secretion in children determined by time series analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 1988; 29:35-44.
- 37- Holl RW, Grabert M, SorgoW, Heinze E, Debatin KM. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM.
- 38- Holl RW, Heinze E, Seifert M, Grabert M, Teller WM. Longitudinal analysis of somatic development in pediatric patients with IDDM: genetic influences on height and weight. Diabetologia 1994;37:925-929.
- 39- Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type 1 diabetes: Effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. The Journal of Pediatrics 1998; 132: 790-794.
- 40- Hypönen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Akerblom HK. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. Diabetes Care 2000; 23:1755-1760.
- 41- Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein HJ, Garzerella L, Pollock BH. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998. The Journal of Pediatrics 2001; 138:33-37.
- 42- ISPAD Consensus Guidelines 2000; 11-14.

- 43- Jackson RL, Holland E, Chatman ID, Guthrie D, Hewett JE. Growth and maturation of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes care* 1998; 1:96-107.
- 44- Janner M, Kinil SE, Diem P, Zuppinger KA, Mullis PE, et all, Persistan mikroalbuminuria in adolescents with tip 1 diabetes mellitus is associated to early rather than puberty late puberty: results of a prospective longitudinal study. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 403-408.
- 45- Jones JA, Leese GP, Keer S, et all. Development and progression microalbuminuria in a clinic sample of patients with IDDM. *Arch Dis Child* 1998; 78: 518-523.
- 46- Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenil oncet IDDM in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *Turk J Pediatr* 1994; 36: 191-195.
- 47- Kandemir N. İnsüline Bağlı Diyabetes mellitus'un etiyopatogenezi 1997; 18: 4-16.
- 48- Kandemir N. Tip 1 DM'nin uzun süreli takibi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999; 20: 604-614.
- 49- Karvonen M, Pitkäniemi J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus. An analysis of the recent epidemiological data. *Diabetes Metabolism Reviwes* 1997; 35(4):275-291.
- 50- Kahn RN, Weir GC. *Joslin's Diabetes Mellitus 13 th Ede* Awaverly Company, Bostan, 1994; 193-200.
- 51- Kordonouri O, Danne T, Enders I, Weber B. Does the long-term clinical cours of type 1 diabetes mellitus differ in patients with prepubertal and pubertal onset? Results of the Berlin Retinopathy Study. *Eur J Pediatr* 1998; 157:202-207.
- 52- Korkmaz A, Dilber E, Gönç N ve ark. Çocukluk çağında diyabet epidemiyolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18:1-3.
- 53- Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Predisposition to Hypertension and Susseptibility to Renal Disease in IDDM. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-145. Floretto P, Mogensen CE, Mauer M. Diabetic Nephropathy In: Holiday MA, Barrati TM, Avner ED, eds. *Pediatric Nephrology* (third ed). Baltimore, Williams&Wilkins, 1994: 397-420.
- 54- Lavson ML, Sochett EB, Chait PG, et all. Effect of puberty on markers of glomeruler hypertrophy and hyperttensiyon in IDDM. *Diabetes* 1996; 45:51-55.
- 55- Marshall SM, Home PD, Alberti KGMM, Krall LP. *The Diabetes Annual/7*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993: 166-177.

- 56-** Mauren MJ, Snoek FJ, Jongh RT, Casteleijn S, Deville W. Biological and behavioural determinants of the frequency of mild, biochemical hypoglycaemia in patients with Type 1 diabetes on multiple insulin injection therapy. *Diab Met Res* 2000; 16(suppl) A28.
- 57-** Miller I, Weil WB. Intelligence of children with diabetes mellitus. *Pediatrics* 1961; 28: 764-770.
- 58-** Mogensen C, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. *Diabetes* 1983; 32: 64-78.
- 59-** Mortensen HB, Hougaard P. For the Havidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetologia* 1996; 39(suppl):A28.
- 60-** Needelman ND. Adolescence. *Nelson Textbook of Pediatrics* (15th ed) W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996:58-63.
- 61-** Nordfeldt S, Ludvigsson J. Severe hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:497-503.
- 62-** Norgaard K, Storm B, Graae M, et al. Elevated albumin excretion and retinal changes in children with type 1 diabetes are related to long-term poor blood glucose control. *Diabet Med* 1989; 6: 325-328.
- 63-** Olaleye D, Perkins B.A, Bril V. Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in diabetes clinic. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001; 54: 115-128.
- 64-** Olsen SB, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Jhonsen KB. A 6-year nationwide cohort study glycaemic control in young people with type 1 diabetes risk markers for development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. *Journal of Diabetes And Complications* 2000; 14:295-300.
- 65-** Özdoğan Ş. Tip 1 diyabetes mellituslu olguların retrospektif incelenmesi (1991-1998), Tez, Dokuz Eylül Üniversitesi 1999.
- 66-** Patel KL, mhetras SB, Varthakavi PK, Merchant PC, Nihalani KD. Microalbuminuria in insulin dependent diabetes mellitus. *JAPI* 1999; 47:589-595.
- 67-** Pincelli AI, Grispigni C, Parafioriti A. Involvement of The Musculotendinous Apparatus in Flexion contractures of Limited Joint Mobility of The Diabetic Hand. *Diabetes Care* 1997;20: 1493-1495.

- 68- Pitukcheewanot P, Alemzadeh R, Jacobs WR, Jones BH, Eberle AJ. Dose glyceic control affect growth velocity in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995; 32: 148-152.
- 69- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanism of insulin resistance, impaired supression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes* 1982; 31:663-669.
- 70- Rosenbauer J, Icks A, Gianni G. Clinical characteristics and predictors of sever ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in a North Rhine-Westphalian region. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:1137-45.
- 71- Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC. Limited Joint Mobility in Childhood Diabetes Mellitus Indicates Increased Risk For Microvasculer Diğsease. *N Engl J Med* 1981; 305: 191-194.
- 72- Rosenbloom AL, Frias JL. Diabetes Mellitus , Short Stature and Joint Stiffness-A New Syndrome. *Clin Res* 1974; 22: 92A.
- 73- Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective Tissue and Joint Disease in Diabetes Mellitus. *Endokrinol Metab Clin n Am* 1996; 25: 473-483.
- 74- Rosenbloom AL. Limited Joint Mobility in Insülin Dependent Childhood Diabetes. *Pediatrics* 1990; 149: 380-388.
- 75- Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC. Limited Joint Mobility in Diabetes Mellitus in Childhood: Natural History and Relationship to Growth Impairment. *J Pediatr* 1982; 101: 874-878.
- 76- Rosenbloom AL. Connective tissue disorders in diabetes. In: Alberti KGMM, Zimmet P, defronzo RA, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. Chishester (England): Jhon Wiley and Sons Ltd 1997, p.1517-1531.
- 77- Rudberg S, Ulman E, Dahlquist. Relationship between early metabolic control and development of microalbuminuria: a longitudinal study in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 1309-1314.
- 78- Sadauskaite-Kuehne V, Samuelsson U, Jasinskiene E, Padaiga Z, Urbonaite B, Edenvall H, Ludvisson J. Severity at onset of childhood type 1 diabetes in countries with high and low indicence of condiotion. *Diabetes Res clin Pract* 2002; 55:247-254.

- 79- Saka N. Tip 1 DM'de geç komplikasyonlar. *Pediatric Endocrinoloji* . Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Eğitim Seminerleri - II 1995; 57-69.
- 80- Salardi S, Cacciari E, Pascucci MG, et all. Microalbuminuria in diabetic children and adolescents: relationship with puberty and growth hormone. *Acta Pediatr* 1990;79: 437-443.
- 81- Salerno M, Argenziano A, Maio S.D. Pubertal growth, sexual maturation and final height in children with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 721-724.
- 82- Schultz JC, Konopelska T, Carroll TA, Dalton NR, Stratton I, Gale EAM. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. *Diabetes Care* 1999; 22: 495-502.
- 83- Silverstein JH, Gordon G, Pollock BH, Rosenbloom AL. Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. *The Journal of Pediatrics* 1998; 132: 944-947.
- 84- Sochet E, Daneman D. Screening tests to detect microalbuminuria in children with diabetes. *The Journal of Pediatrics* 1988; 12: 744-748.
- 85- Soltész G, Ascádi G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child* 1989; 64: 992-996.
- 86- Soltesz G, Gyorko BJ, Levy-Marchal C. Clinical diagnosis of childhood insulin dependent diabetes mellitus. Hungarian epidemiological group for childhood diabetes. *Orv Hetil* 1997; 138:7-9.
- 87- Sterky G, Holmgren G, Gustavson KH. The incidence of diabetes mellitus in Swedish children 1970-1975. *Acta Pediatrics Scand* 1978; 67:139-143.
- 88- Strasser-Vogel B, Blum W.F, Past R. Insulin-Like Growth Factor-I and -II and IGF-binding proteins-1, -2 and -3 in Children and Adolescents With Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1207-1213.
- 89- The Diabetes Control And Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal Medicine* 1993; 329:977-986.
- 90- Thon A, Heinze E, Feilen K.D. Development of height and weight in children with diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 258-262.
- 91- Verge CF. Tez, Sidney Üniversitesi 1994.
- 92- Wadle EN. Diabetic Nephropaty. *Nephron* 1987; 45: 177-181.

- 93-** Walker C, Dodds RA, Murrels TJ, et al. Restriction of dietary protein in progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; 2: 1411-144.
- 94-** West R, belmonte MM, Colle E, Crepeau MP, wilkins J, Poirier R. Epidemiologic survey of juvenile-onset diabetes in Montreal. *Diabetes* 1979; 28:690-693.
- 95-** Williamson JR, Rovold E, Chang K, et al. Sex Steroid Dependency of Diabetes -Induced Changes in Polyol Metabolism, Vascular Permeability and Collogen Cross-Limking. *Diabetes* 1986; 35: 20-27.
- 96-** Wise JE, Kolb EL, Sauder SE. Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15:826-830.
- 97-** Wong GWK, Cheng PS, Leung TF. Sex differences in growth of diabetic children. *Diab Res Clin Prac* 2000; 50:187-193.
- 98-** Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in The United Kingtom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36:150-154.
- 99-** Zevy-Marchal C, Patterson C, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl)3:B75-80.

Ek-1

Adı, soyadı: Dosya no:..... Tarih:.....

Yaşı:..... Cinsiyeti:.....

Tanı yaşı:..... Hastalığın süresi:.....

Remisyon süresi :.....hafta

İnsülin dozu:.....Ü/kg/gün

İnsülin doz şeması:doz Süresi:.....ay Not:

.....doz Süresi:.....ay

.....doz Süresi:.....ay

.....doz Süresi:.....ay

Diyabetik ketoasidozu atak sayısı: 1.Yıl..... 4.Yıl..... 7.Yıl..... 10.Yıl.....

2.Yıl..... 5.Yıl..... 8.Yıl..... 11.Yıl.....

3.Yıl..... 6.Yıl..... 9.Yıl..... 12.Yıl.....

Hafif hipoglisemi atak sayısı: 1.Yıl..... 4.Yıl..... 7.Yıl..... 10.Yıl.....

2.Yıl..... 5.Yıl..... 8.Yıl..... 11.Yıl.....

3.Yıl..... 6.Yıl..... 9.Yıl..... 12.Yıl.....

Ağır hipoglisemi atak sayısı: 1.Yıl..... 4.Yıl..... 7.Yıl..... 10.Yıl.....

2.Yıl..... 5.Yıl..... 8.Yıl..... 11.Yıl.....

3.Yıl..... 6.Yıl..... 9.Yıl..... 12.Yıl.....

Boy/*Boy Z skor: 1.Yıl..... 4.Yıl..... 7.Yıl..... 10.Yıl..... †Hedef :.....

2.Yıl..... 5.Yıl..... 8.Yıl..... 11.Yıl..... Tanı:.....

3.Yıl..... 6.Yıl..... 9.Yıl..... 12.Yıl.....

BMI/şRVKİ: 1.Yıl..... 4.Yıl..... 7.Yıl..... 10.Yıl..... Tanı:.....

2.Yıl..... 5.Yıl..... 8.Yıl..... 11.Yıl.....

3.Yıl..... 6.Yıl..... 9.Yıl..... 12.Yıl.....

Testis Hacmi: Meme Gelişimi: Pubik kıllanma:.....

Puberte Evresi:..... Puberte Yaşı:.....

¶Kısıtlı Eklem Hareketi: Evre 1:..... Evre 2:..... Evre 3:..... Evre 4:.....

HbA1c düzeyi (gr/dL): Tanı:..... Son:.....

2002 :...../...../...../...../..... Ortalama:.....

2001:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

2000:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1999:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1998:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1997:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1996:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1995:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1994:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1993:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1992:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1991:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

İnsülin Dozu (Ü/Kg/gün): Tanı:.....

2002 :...../...../...../...../..... Ortalama:.....

2001:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

2000:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1999:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1998:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1997:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1996:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1995:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1994:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1993:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1992:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

1991:...../...../...../...../..... Ortalama:.....

Prepubertal ort insülin dozu:.....

Pubertal ortalama insülin dozu:.....

Postpubertal ort insülin dozu:.....

Retinopati:

Yok İzole mikroanevrizma Hafif NPDR Orta NPD PDR

Nefropati: Yok İnsipient nefropati Aşıkâr nefropati

Nefropatinin başladığı hastalık süresi:.....

Periferel Nöropati Semptomları:

Güçsüzlük:..... Uyuşma:..... Karıncalanma:.....

Üşüme :..... Ağrı :.....

Kas Gücü:

Üst Ekstremitel: Sağ:..... Sol:.....

Alt Ekstremitel: Sağ:..... Sol:.....

Derin Tendon Refleksleri:

Triceps: / Biceps: / Radial: / Aşıl: /

Yüzeyel Duyu:

Ağrı:..... Isı:..... Temas:.....

Derin Duyu:

Pozisyon Duyusu:..... Vibrasyon Duyusu:.....

Elektromyografi:

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM ANKARA
DOKÜMANTASYON MERKEZİ