



SELÇUK
ÜNİVERSİTESİ

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA MEAN PLATELET VOLUME
DEĞERİNİN METABOLİK TAKİP KRİTERİ OLARAK
KULLANILMASI**

Dr. Nihal YÜKSEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr. Yavuz KÖKSAL

KONYA-2017

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Nihal Yüksel

Uzmanlık Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Yavuz Köksal

Tezin Adı : Tip 1 Diyabetli Hastalarda Mean Platelet Volume Değerinin
Metabolik Takip Kriteri Olarak Kullanılması

Araştırma Görevlisi Nihal Yüksel hazırlanmış olduğu tezini 02.05.2017 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: TEZ BAŞARILI (X) TEZ BAŞARISIZ ()

Jüri

Prof.Dr. Yavuz Köksal

Jüri

Prof.Dr. Şükrü Arslan

Jüri

Prof.Dr. Taner Baysal

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen tüm hocalarıma ve mesai arkadaşlarıma sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Pediatri eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum; büyük bir uyum içinde ve zevkle çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personellere; yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme; sevgi ve desteklerini hiç esirgemeyen kızım ve eşime sonsuz teşekkürler...



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Diyabetes Mellitus	3
1.1.1. Tanımı.....	3
1.1.2. Diyabetes Mellitus Sınıflandırması	3
1.1.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus	5
1.1.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus Sınıflandırması.....	5
1.1.5. Epidemiyoloji	5
1.1.6. Etyopatogenez.....	6
1.1.7. Patofizyoloji.....	8
1.1.8. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Klinik Belirti ve Bulgular	9
1.1.9. Tanı.....	10
1.1.10. Tip 1 ile Tip 2 Diyabetes Mellitusun Çocuk ve Adölesanlarda Ayrımı.....	11
1.1.11. Tedavi	12
1.1.12. Diyabetes Mellituslu Çocukta İzlem	15
1.1.13. Komplikasyonlar.....	16
1.1.14. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Komplikasyonların İzlenmesi.....	21
1.2. Trombositler	21
1.2.1. Mean Platelet Volume	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
BULGULAR.....	28
Hematolojik Parametreler	28

1.1.15. Trombosit Sayısı	28
1.1.16. Ortalama Trombosit Volümü.....	30
1.1.17. PCT	31
1.1.18. Ortalama Eritrosit Volümü	32
TARTIŞMA	33
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR	48
ÖZET.....	52
SUMMARY	53
EKLER.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	55

SİMGELER ve KISALTMALAR

AA: Araşidonik asit

ADA: American Diabetes Association

AIMT: Aort intima media kalınlığı

BAG: Bozulmuş açlık glikozu

BChE: Bütiril kolin esteraz

DM: Diyabetes mellitus

DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial

EDTA: Etilen daimin tetra asetik asit

fL: Femtolitre

GADA: Glutamik asit dekarboksilaz otoantikörleri

HbA1c: Hemogloblin A1c

HDL: High density lipoprotein

HLA: Human leukocyte antigen

IAA: İnsülin otoantikörleri

ICA: Adacık hücre antikörleri

IGF-1: İnsülin-like growth factor-1

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura

kg: kilogram

LDL: Low-dansity lipoprotein

MCV: Mean corpuscular volume

MHC: Major histocompatibility complex

ml: mililitre

MPV: Mean platelet volume (ortalama trombosit hacmi)

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PCT: Platokrit

PDGF: Platelet derived growth factor

PDW: Platelet distrubition width (trombosit dağılım hacmi)

Plt: Platelet (trombosit)

PPA: Platelet protrombinaz aktivitesi

TxA2: Tromboksan A2

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması.....	4
Tablo2.2: Tedavide verilecek insülin dozları.....	13
Tablo2.3: İnsülin tipine göre etkinin başlama zamanı, doruk etki zamanı ve etki süresi	14
Tablo 2.4: Yaşa göre hedeflenen HgA1c düzeyleri	15
Tablo 2.5: HgA1c değerine göre metabolik kontrol sınıflandırması	16
Tablo 2.6: Tip 1 diyabet komplikasyonları	16
Tablo 4.1: Grupların demografik özellikleri	28
Tablo 4.2: Grupların trombosit sayısı	29
Tablo 4.3: Grupların MPV değerleri.....	30
Tablo 4.4: Grupların PCT değerleri	31
Tablo 4.5: Grupların MCV değerleri	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1: Kontrol grubu, iyi regülasyonlu diyabet, kötü regülasyonlu diyabet, diyabetik ketoasidoz grupları arasında PLT düzeyleri.....	29
Şekil 4.2: Kontrol grubu, iyi regülasyonlu diyabet, kötü regülasyonlu diyabet, diyabetik ketoasidoz grupları arasında MPV düzeyleri	30
Şekil 4.3: Kontrol grubu, iyi regülasyonlu diyabet, kötü regülasyonlu diyabet, diyabetik ketoasidoz grupları arasında PCT düzeyleri.....	31
Şekil 4.4: Kontrol grubu, iyi regülasyonlu diyabet, kötü regülasyonlu diyabet, diyabetik ketoasidoz grupları arasında MCV düzeyleri.....	32



GİRİŞ ve AMAÇ

Tip 1 diabetes mellitus (DM) çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görevli pankreasın beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu hiperglisemi ile karakterize protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik metabolik bir hastalıktır (Abacı ve ark 2008). İmmünolojik bozuklukların meydana gelmesinden aylar ya da yıllar süren bir prodromal dönemi takiben klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır (Günöz ve ark 2010). Tip 1 DM hastaları çok su içme, çok yemek yemeye rağmen kilo alamama, sık idrara çıkma, enürezis, karın ağrısı, görme bozukluğundan diyabetik ketoasidoz komasına varan çeşitlilikte klinik bulgularla başvurabilirler (Ercan 2016). Çocukluk ve ergenlik döneminin en sık görülen; duygusal ve fiziksel gelişim açısından önemli sonuçlar doğuran endokrin-metabolik bozukluğudur (Svoren ve Jospe 2015). Dünyada yaklaşık 15 milyon insanı etkilemektedir. Toplum tabanlı yapılan insidans prevalans çalışmalarından elde edilen verilere göre her yıl 15000 genç Tip 1 DM tanısı almaktadır (Svoren ve Jospe 2015). Tip 1 DM sıklığı yaş, ırk, coğrafik bölge ve mevsimler arasında değişkenlik gösterir. Son 30 yılda DM insidansı hızlı bir artış göstermiş ve başlangıç yaşı giderek düşmüştür (Ercan 2016). Diyabetes mellitusun kötü metabolik kontrolüne bağlı uzun dönem izleminde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Bu komplikasyonlar iş gücü kaybı, sakatlık, erken ölüm gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Diyabetes mellituslu hastaların uzun dönem izleminde amaç, diyabetes mellitusa bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınarak yaşam kalitesinin artırılması olmalıdır (Abacı ve ark 2008).

HbA1c hemoglobinin non-enzimatik olarak glikozillenmiş fraksiyonudur. Eritrosit ömrü 120 gündür ve böylece 2-3 aylık kan glikoz düzeyinin seyrini tayin etmemize yardımcı olur (Rosenbloom AL 2013). Diyabetes mellitusun erken tanısı ve metabolik kontrolünün sağlanmasıyla pek çok komplikasyonun geciktirilebileceği veya önlenilebileceği bilinmektedir. Bu nedenle metabolik kontrolü gösteren HbA1c testinin önemi büyüktür. HbA1c testi, glikozillenmiş hemoglobinin, normal hemoglobine oranıdır (ISPAD 2007).

Trombositler yuvarlak ya da oval küçük disklerdir. Kemik iliğinde oluşan megakaryositler hematopoietik serinin çok büyük hücreleridir. Bunlar kemik iliğinde veya kana geçtikten bir süre sonra özellikle kapillerlerden geçmeye çalışırken parçalanarak trombositleri oluştururlar (Guyton 2007). Trombosit ömrü 7-10 gündür (Lanzkowsky 2005). Çekirdekleri yoktur ve çoğalamazlar; buna karşın hücrenin birçok fonksiyonel özelliklerini taşırlar. Kanın pıhtılaşması, damar bütünlüğünün sağlanması, vazokonstriksiyon ve adezyon-agregasyon oluşturarak damar duvarı yırtılmalarında kanamanın ilk aşamasında durdurulması için plak oluşumunda görevleri vardır. Mean platelet volüme (MPV) rutin kan tetkiklerinden elde edilen bir parametredir. MPV değerinin artması demek, trombosit çaplarının artması demektir. Bu artış kemik iliğinin yeni trombosit yapımının artması anlamına gelir. Böylelikle daha büyük, daha genç ve fonksiyonel trombositler üretilir ve MPV artmış olur (Akarsu ve ark 2012). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda kötü metabolik kontrol ve yüksek MPV değerlerinin DM'e bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada Tip 1 DM'li olguların ortalama trombosit hacmi ile glisemik kontrol arasındaki ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Kontrol belirteci olarak HbA1c kullanılması planlandı. HbA1c Tip 1 DM'li olguların izleminde glisemik kontrolü değerlendirmek için kullanılan, son 2-3 aylık süredeki glisemik kontrolü gösteren bir belirteçtir. Trombosit ömrünün daha kısa olması nedeniyle haftalık değişikliklerin izlenmesi mümkün olacaktır. Çalışmamızda Tip 1 DM ile takipli hastaların MPV ile glisemik kontrolleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi, hemogramda rutin olarak çalışılan bir tetkik olan MPV'nin HbA1c'ye oranla sık kullanılan, ucuz bir tetkik olması nedeniyle daha yakın takip ve hızlı düzenlemelerle metabolik daha iyi kontrol sağlanması ve böylece çocukluk çağında kronik komplikasyonların ortaya çıkmasının önlenmesi veya daha ileri yaşlara ertelenmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.1. Diyabetes Mellitus

1.1.1. Tanımı

Diyabetes mellitus pankreas beta hücrelerinin otoimmün ve otoimmün dışı nedenlerle harabiyeti sonucu insülin salgılanmasında bozukluk (Tip 1 DM) veya karaciğer, yağ ve kas hücrelerinde insülin etkisine direnç (Tip 2 DM) sonucu gelişen karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğudur (Günöz 2010). Diyabetes mellitus ortaya çıkışını belirleyen dispozisyon indeksidir. Dispozisyon indeksi; bir parabolik fonksiyonla ifade edilen insülin duyarlılığı ve insülin salgısı çarpımı ile elde edilen sabitedir. Bu sabitenin hiperglisemiyi engellemek için yetersiz kaldığı durumda DM ortaya çıkar. Her metabolizma için insülin mutlak gereklidir. Tama yakın insülin yetersizliğinde Tip 1 DM ortaya çıkar. İnsülin duyarlılığında azalma olduğunda ilk etapta insülin salgısı arttırılır. Kompansasyon yeterli olduğunda dispozisyon indeksi normal sınırlarda kalır. Ancak kompansasyon yeterli olmazsa Tip 2 DM gelişir (Ercan 2016).

1.1.2. Diyabetes Mellitus Sınıflandırması

Zaman içinde DM'nin formlarının patogenezinin anlaşılmasıyla daha önce tedaviye dayalı sınıflama geçersiz kılınmıştır (insülin bağımlı olmayan DM, insülin bağımlı DM). Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) 2013 yılında yaptığı etyolojik sınıflama kullanılmaktadır (Rosenbloom 2013).

Diyabetes mellitus genel olarak iki gruba ayrılır:

Tip 1 DM önceden juvenil DM veya insülin bağımlı DM olarak adlandırılan, insülinin endojen üretiminin çok az olduğu veya hiç olmadığı DM tipidir (Jospe ve Svoren 2015). Tip 2 DM insülin rezistansı veya insülin salınmasında progresif defekt ile karakterize, genellikle yetişkin başlangıçlı DM tipidir. Bu tip DM olan çocuk ve adölesanlar genellikle obezdir. İnsülin bağımlı değildir ve ketonemi nadiren gelişir (Jospe ve Svoren 2015).

Tablo 1. DM'nin etiyolojik sınıflaması

1- TİP 1 DİYABET

- A-İmmun mekanizma ile gelişen(Tip 1 A)
- B-İdiyopatik (Tip 1 B)

2- TİP 2 DİYABET

- A-Tipik
- B-Atipik

3- BETA HÜCRE İŞLEVİNİN GENETİK BOZUKLUKLARI

- A- Mitokondriyal DNA mutasyonları
- B- Tiyamine cevaplı megaloblastik anemi ve diyabet
- C-Maturity onset diabetes of the young (MODY) sendromları
- D-Wolfram sendromu-DİDMOAD

4- EKZOKRİN PANKREASIN HASTALIKLARI

- A-Travma/pankreatektomi
- B-Panreatit- iyonizan radyasyon
- C-Kistik fibrozla ilişkili diyabet
- D-Diğerleri

5-İLAÇ YA DA KİMYASALA BAĞLI

- A-Beta adrenerjik blokerler
- B-L-asparajinaz
- C-Nikotinik asit
- D-Diazoksid
- E-Glukokortikoidler (bozulmuş insülin salgılanmasıörneğin kistik fibroz)
- F-Anti rejeksiyon ajanları-siklosporin, sirolimus
- G-Vakor (rodentisid)
- H-Fenitoin (dilantin)
- I-Alfa interferon
- J-Diğerleri

6- TİP2 DM VARYANTLARI

- A- İnsülin etkisinin azalmış defektleri
 - 1- Endokrin tümörler
- B- İnsülin etkisindeki genetik bozukluklar
 - 1-Lipoatrofik diayabet sendromları
 - 2-Leprechaunism
 - 3-Rabson-Mendenhall sendromu
 - 4-A tipi insülin direnci
- C-Cushing sendromu
- D-Feokromasitoma
- E-Diğerleri
 - 1-Anti-insülin almaç antikorları

7- ENFEKSİYONLAR

- A-Doğuştan rubella
- B-Hemolitik üremik sendrom
- C-Sitomegalovirüs

8- DİYABET VE İNSÜLİN DİRENCİ / İNSÜLİN EKSİKLİĞİ İLE BİRLİKTE GENETİK SENDROMLAR

- A-Down sendromu
- B-Prader-Willi sendromu
- C-Klinefelter sendromu
- D-Turner sendromu

9- GESTASYONEL DİYABET

10- YENİDOĞAN DİYABET

1.1.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM önceden juvenil veya insülin bağımlı DM olarak adlandırılan, insülinin endojen üretiminin çok az olduğu veya hiç olmadığı DM tipidir (Jospe ve Svoren 2015). Tek bir hastalık tablosu şeklinde olmayıp, genetik ve etyolojik açıdan farklılıklar gösteren bir hastalıklar grubudur (Ercan 2016). Çocukluk ve ergenlik döneminin en sık görülen; duygusal ve fiziksel gelişim açısından önemli sonuçlar doğuran endokrin-metabolik bozukluğudur (Jospe ve Svoren 2015).

1.1.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus Sınıflandırması

Tip 1 DM toplam diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturur. Tip 1 DM Tip 1A ve Tip 1B olarak ikiye ayrılır. Tip 1A'da immünolojik mekanizmalar sonucu otoantikor pozitifliği ile insülitis tablosu gelişimini takip eden prodrom dönemi sonrasında diyabet gelişir (Günöz ve ark 2010). Genetik olarak yatkın kişilerde çevresel etmenlerin tetiklemesiyle otoreaktif T hücre aracılığıyla beta hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı olarak gelişen Tip 1A Tip 1 DM'lilerin %90'ını oluşturur. Tip 1B ise idiyopatik Tip 1 DM olarak adlandırılır. Tip 1 B'de otoimmün mekanizmalar, mitokondriyal veya genetik bozukluklar yoktur (Ercan 2016).

1.1.5. Epidemiyoloji

Tip 1 DM sıklığı yaş, ırk, coğrafik bölge ve mevsimler arasında değişkenlik gösterir. Dünyada yaklaşık 15 milyon insanı etkilemektedir. Toplum tabanlı yapılan insidans prevalans çalışmalarından elde edilen verilere göre her yıl 15000 genç Tip 1 DM tanısı almaktadır. Tip 1 DM insidansı farklı etnik gruplar arasında oldukça değişkendir. İnsidans Pakistan'da 0,7/100000 iken, Finlandiya'da 40/100000'dir. Batı Avrupa diyabet merkezlerinden elde edilen verilere göre insidanda yıllık artış %2-5 iken, Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde %9'dur. En hızlı artış daha küçük yaş gruplarında görülmektedir (Jospe ve Svoren 2015). Yirmi yaş altındaki tüm diyabetli vakaların %85'ten fazlasını Tip 1 DM oluşturur. Hastalığın sıklığı ekvatordan uzaklaştıkça artmaktadır. Göçmenlerde yapılan çalışmalarda hastalık sıklığının düşük olduğu ülkelere göç edenlerde hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir (Ercan 2016).

Hastalığın başlangıç yaşı en sık olarak 5-7 yaşlar ve puberte yaşlarıdır (Günöz ve ark 2010). Tüm dünyada yaz aylarında bildirim en düşük, kış aylarında ise en

yüksektir(Rosenbloom 2013). Hastalık erkek ve kızlarda eşit olarak görülür. Sosyoekonomik durumla ilişkisi belirgin değildir. Türkiye'de Tip 1 DMinsidansının yaklaşık olarak 2,5/100000/yıl olduğu tahmin edilmektedir (Günöz ve ark 2010).

1.1.6. Etyopatogenez

Tip 1 DM'nin etiolojisinde rol oynayan faktörler genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve otoimmünite olmak üzere üç ana başlık altında toplanabilir:

Genetik Faktörler: Tip 1 DM'ye yakalanma riski ırklar arasında değişkenlik göstermektedir. Tip 1 DM genetik bir hastalık olmakla beraber burada kalıtım ile geçen hastalığın kendisi değildir. Genetikle DM'ye karşı yatkınlık belirlenmiş olup kimin DM olacağını kişinin daha sonra maruz kalacağı çevresel faktörler belirler. Kalıtım ile geçen, DM'ye yatkınlığa yol açan olay, immünolojik bütünlükteki bir kusur olup adacık hücrelerini inflamatuvar yıkım açısından riskli duruma sokar. Diyabetes mellitusa yatkınlığın kalıtım şekli basit genetik kuralları takip etmeyerek poligenik bir geçiş gösterir. On yaşın altında tanı alan tip 1 DM'li çocukların kardeşlerinde hastalık gelişme riski %6 olmasına karşın, 10 yaşından büyük iken DM tanısı almış çocukların kardeşlerinde bu risk %3'tür. Monozigot ikizlerin kardeşlerinde bu risk %20-50 arasındadır. Monozigot ikizlerdeki bu riskin % 100 e varmaması, genetik olarak programlanmış bireylerde hastalığın gelişebilmesi için virüs, toksin ve gıdalar gibi çevresel faktörlerin gerekli olduğunu düşündürür (Baisch ve ark 1990, Bodansky ve ark 1992).

Tip 1 DM 6. kromozom üzerinde yer alan histokompatibilite HLA) antijenleri ile ilişkilidir. Bazı HLA antijenleri hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırıcı rol oynarken, bazıları engelleyicidir (Günöz ve ark 2010). Beyaz ırktaki tip 1 DM'li hastalarının %95'inden fazlası HLA-DR3 ve/veya DR4 antijeni taşımaktadır. Toplumda ise bu oran %40-50 civarındadır. DR3/DR4 birlikteliği bulunan kimselerde DM oluşum riski, tek başına DR3 veya DR4 bulunanlardan daha yüksektir. DR3 ve DR4'e ek olarak DR1, DR8 ve DR16'da daha zayıf olmakla beraber tip 1 DM'ye yatkınlıkta rol oynamaktadırlar. Buna karşılık DR2 ve DR5 DM oluşumuna karşı koruyucu etki göstermektedir. DR3, DR4 pozitifliğinin DM oluşumunda direk etken olmadığı; bu pozitifliğin değişikliğe yol açtığı düşünülmektedir. Enfeksiyon sonrası adacık hücrelerinde immün cevapta değişikliğe

bağlı insülide ve sonrasında hücre nekrozuna neden olduğu, bu yolla tip 1 DM oluşturduğu düşünülür (Caillat-Zucman ve ark 1992).

Çevresel faktörler:Tip 1 DM'nin gelişiminde çevresel faktörlerin rolünün olduğunu; monozigot ikizlerde hastalığın görülme sıklığının sadece %30 olması ve hastalığın başlama yaşının küçük yaşlara kayma sıklığının artması destekler niteliktedir (Ercan 2016). Göçmenlerde yapılan çalışmalar Tip 1 DM gelişiminde çevresel değişikliklerin etkisini göstermektedir. Örneğin Kanada'da doğan İsraili çocuklarda hastalık insidansı, İsrailde doğanlardan 4 kat fazladır. Japonyada Tip 1 DM'nin insidansı çok düşük olmasına rağmen, Hawaii'de yaşayan Japonlarda 5 kat fazladır (Günöz ve ark 2010). Konjenital rubella, entero-viralenfeksiyonlar, kızamık, kabakulak, suçiçeği, rotavirüs, Ebstein Barr virüsü, sitomegalovirüs hastalığın gelişimine karışmaktadır. En kesin kanıt, enfekte çocuklarda %20 oranında adacık hücre antikor pozitifliği ile birlikte olan konjenital rubella enfeksiyonuna aittir. İsviçre ve Finlandiya'daki araştırmacılar, çocuklarında Tip 1 DM gelişen hamile annelerde kontrol grubundaki kadınlara göre enterovirüslere karşı IgM yapısındaki antikorların daha sık olduğunu gösterdiler. Erken yaşlarda enfeksiyon ajanlarıyla karşılaşmama, alerjik hastalık sıklığında artış, vitamin D eksikliği, çinko eksikliği, glutenli diyetlere 3 aylıktan önce başlanması riski arttırmaktadır. İnek sütünün diyabetojenik etkisini gösteren çalışmalar olmasına rağmen inek sütünden kaçınmanın hastalık gelişimini önlediği gösterilememiştir. Standart aşılamanın riski arttırdığına dair bulgu saptanmamıştır (Günöz ve ark 2010, Rosenbloom 2013). İçme sularındaki yüksek nitrat düzeyi, tütülenmiş et gibi nitrozaminden zengin beslenme, diyetle C,E vitamini gibi antioksidan maddelerin eksikliği riski artırır. Toksik ve kimyasal ajanlar; (aloksan, streptozotocin, pentamidin, fare zehiri (vacor), klorozotosin, siproheptadin, siklosporin vs.'de) DM riskini artırır. Emosyonel stresinde Tip 1 DM riskini arttırdığı gösterilmiştir (Yoon ve Jun 2003).

Otoimmünite: Otoimmünite belirteçleri genel toplumda da yaygın olarak pozitif saptanır. Ama hastalığın ortaya çıkması için tek başına yeterli değildir. On yaşından önce tanı alan Tip 1 DM'li çocukların büyük çoğunluğunda otoimmünitenin ilk belirtileri 2 yaşından önce ortaya çıkar. Otoimmünitenin gelişmesi birçok çeşitli otoantikorların ortaya çıkmasıyla ilişkilidir (Jospe ve Svoren 2015). Diyabetes mellitus taraması yapıldığında çoklu antikor pozitifliği olan

hastaların izleminde DM gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Günöz ve ark 2010).

Tip 1 DM'de birçok otoantikor belirlenmiştir. Çalışmalar özellikle üç tip otoantikor üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlar adacık hücre antikorları (ICA), glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GADA), insülin antikorlarıdır (IAA). Yeni tanı alan Tip 1 DM'li hastaların %80-90'ında adacık hücre antikorları saptanır. Bu antikorlar adacık hücre harabiyeti ilerledikçe kaybolur. Yeni tanı alan diyabetlilerde GADA pozitifliği %80 iken, IAA pozitifliği %40'tır (Winter 1999).

Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemeyle otoimmün harabiyetin başladığına dair bulgular vardır. Antijen sunan hücre veya makrofaj yüzeyindeki MHC sınıf 2 molekülleri antijenik uyarıyla aktifleşir. CD4+ T hücrelerinin yüzey reseptörleriyle birleşerek aktivasyonu başlatır. Bazı virüslerin protein yapılarında GADA ile benzerlik taşımaktadır. Bu benzerlik nedeniyle pankreas beta hücrelerinde yıkım olmaktadır. Virüslerin ve toksinlerin etkisiyle doğal yapısı bozulan beta hücreleri sitokinler, antijenik peptidler salgılar. Bu sitokinler ve antijenik peptidlerde immün sistemi uyarır. İlk aşamada endotel hücre yüzeyinde bulunan HLA sınıf 1 molekülleri aşırı uyarılır. CD8 + sitotoksik T hücrelerinin uyarılmasıyla beta hücrelerine karşı özgün olmayan immün yanıt başlar. Eğer kişide genetik olarak DM'ye yatkınlık varsa, antijenik uyarı sonucu beta hücre yüzeyindeki veya makrofaj yüzeyindeki MHC sınıf 2 molekülleri uyarılır. T lenfositlere antijen sunulur. Aktive T lenfositlerden IL-1 beta, TNF alfa; makrofajlardan ise nitrik oksit, TNF beta, IFN gama salgınır. Bunların etkisiyle insülitis gelişir. İnsülitisin periferik kanda göstergesi otoantikor pozitifliğidir. İnterlökin 1 gibi sitokinlerin etkisiyle ve insülitis nedeniyle hücre içinde nitrik oksit yapımı hızlanır. Nitrik oksit DNA bant kırılmalarına sebep olur, uyarıların devam etmesiyle hücre ölümü kaçınılmaz olur (Kukreja ve McLaren 1999).

1.1.7. Patofizyoloji

İnsülin anabolik bir hormondur. Tip 1 DM'de ise insülin eksikliğine bağlı katabolik süreç işler. Tip 1 DM'nin ilk döneminde insülin salgısı kısmen azalmıştır. Bu dönemde karaciğerde glikojenoliz ve glikoneogenezisin kısıtlanmasına bağlı olarak sadece toklukta hiperglisemi gözlenir. Ağır insülin eksikliği geliştikten sonra ise karşı düzenleyici hormonlar (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu, glukagon)

artar (Günöz ve ark 2010). Bu süreçten itibaren glikoz yapımının artmasına ve kullanımının azalmasına bağlı olarak açlıktada hiperglisemi gelişir. Glikoz 180 mg/dL olan renal eşiği aştığında glikozüri görülür. Glikozüriye bağlı olarak osmotik diürez; poliüri, elektrolit kaybı, dehidratasyon, kompensatuvar polidipsi meydana gelir. Dehidratasyon stres hormonlarının aşırı salınımına neden olarak metabolik dekompansasyonu hızlandırır. İnsülin yetersizliği ve karşıt hormonların artışıyla glikozla birlikte total lipitler, kolesterol, trigliseritler, serbest yağ asitleri artar. Sonuçta keton cisimcikleri; betahidroksibütirat, asetoasetat oluşur. Keton cisimlerinin bir kısmı periferik olarak kullanılıp, bir kısmı böbrekler ile atılır. Atım ve kullanım kapasitesini geçenler birikerek asidoz oluşturur. Oluşan fazla karbondioksitin atılımı için Kusmaull solunumu yapılır. Ketonların böbrekten atılımı kationlarla birlikte olur. Bu da su ve elektrolit kaybının artmasına, dehidratasyonun ilerlemesine, sonuçta asidoz gelişmesine ve beyin oksijen kullanımının azalmasıyla şuur bulanıklığına ve komaya neden olur (Ercan 2016).

1.1.8. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Klinik Belirti ve Bulgular

Tip 1 DM'nin klinik seyri 4 aşamada gerçekleşir (Jospe ve Svoren 2015):

- 1- Pankreasın beta hücrelerinde insülin sekresyonunda progresif defekt ile seyreden prelinik dönem
- 2-Klinik DM başlangıcı
- 3-Balayı dönemi (geçici remisyon)
- 4-Diyabetes mellitusun yerleştiği, akut ve kronik komplikasyonların eşlik edebildiği dönem

Çocukluk yaş grubunda DM tanısı semptomların akut başlaması nedeniyle kolayca konulabilmektedir. Serum glukoz düzeyinin renal eşiğin üzerine çıkması ile DM'nin klinik bulgularından biri olan poliüri semptomu ortaya çıkmaktadır (Haller ve ark 2005).

Tuvalet alışkanlığı kazanmış çocuklarda gece alt ıslatmasının tekrar başlaması ve poliürinin olması DM'yi akla getirmelidir (Günöz ve ark 2010). Diyabetes mellitusun çocuk ve adölesan yaşlardaki en sık semptomları poliüri, polidipsi, halsizlik ve yorgunluktur. Çocuklarda polifaji semptomu ketozisin anoreksik etkisi nedeniyle sık görülmemektedir. Diyabetes mellitus gelişmiş

hastalarda kalori kaynağı olan glikozun idrar yoluyla kaybı ve lipolize bağlı olarak subkutan yağ dokusunun azalması kilo kaybına neden olmaktadır (ISPAD 2000). Başlangıç belirtileri hafif seyredip aile tarafından fark edilmeyebilir. Daha sonra metabolik bozukluğun ilerlemesi ile kusma, dehidratasyon, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, Kusmaull solunumu, hava açlığı, taşipne oluşur. Takipte diyabetik ketoasidoza (DKA) bağlı şuur bulanıklığı ve koma gelişebilir (Günöz ve ark 2010). Pubertedeki kız çocuklarında mantar enfeksiyonlarınabağlı vajinit sık görülmektedir (ADA 2013).

Tanıdan kısa bir süre sonra kalan beta hücre fonksiyonlarına bağlı olarak eksojen insülin gereksiniminde azalma olur. Balayı dönemi olarak adlandırılan bu dönemde geçici metabolik düzelme olur. Balayı dönemi tanıdan sonraki ilk yıl içinde görülür. Bu remisyonun daha sonraki yıllarda görülmesi hipotiroidi gibi endokrin bozukluklar açısından inceleme gerektirir (Günöz ve ark 2010).

Tanı konulduktan sonraki ilk birkaç yıl içinde beta hücre fonksiyonları zamanla azalarak kaybolur, eksojen insülin ihtiyacı artar. Klinik ve biyokimyasal bulguların şiddetlenmesiyle total DM dönemine girilir (Jospe ve Svoren 20015).

1.1.9. Tanı

Çocuklarda sık idrara çıkma, çok su içme, artmış iştaha rağmen kilo alamama veya kaybetme, biyokimyasal olarak saptanmış glikozüri, stupor veya koma ile birlikte olan veya olmayan metabolik asidoz varlığında Tip 1 DM düşünülmelidir (Ercan 2016). Klinik bulgularla birlikte hiperglisemi (rastgele bakılan kan glikoz düzeyi>200 mg/dL), glikozüri, ketonüri varlığı tanıya götürür. Oral glikoz tolerans testi (OGTT) çocuklarda Tip 1 DM tanısı için rutin olarak kullanılmaz. Glikozüriyi diğer renal glikozüri yapan nedenlerden (Fanconi sendromu, izole renal glikozüri, diğer renal tübülopatiler) ekarte etmek gerekir. Glikozüri bazen fruktozüri, pentozüri, galaktozemi ile karışabilir; ancak bunlardan hiperglisemi olmamasıyla ayrılır. Travma ve enfeksiyonun neden olduğu stres durumlarında hiperglisemi görülebilir. Bu hasta grubu akut hastalık geçtikten sonra 3 günlük yeterli beslenme sonrası yapılacak OGTT ile taranmalıdır. Böyle durumlarda otoantikörlerin tayini faydalı olabilir. Epinefrin ve steroidin sık kullanıldığı hastalık gruplarında hiperglisemiler görülebilir, ileri tetkik yapmaya gerek yoktur (Günöz ve ark 2010).

Tip 1 diyabetes mellitusta tanı kriterkeri (ADA 2013):

Hgb A1c \geq %6.5 (Bu testi kriter olarak uygulayabilmek için, ulusal glukoz standardizasyon programını ve diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışmasını referans almak gerekmektedir.)

veya;

Açlık plazma glukozu \geq 126mg/dl (7.0mmol/l) (Test yapılmadan önce en az 8 saat açlık gerekmektedir.)

veya

Oral glukoz tolerans testinin 2. saatinde plazma glukozunun \geq 200mg/dl (11.1mmol/l) yüksek saptanması

veya

Hiperglisemik kriz veya hipergliseminin klasik semptomları olan hastada rastgele bakılan plazma glukoz düzeyinin \geq 200mg/dl (11.1mmol/l)'nin üstünde saptanması

Bunlara ek olarak açlık plazma glikoz düzeyi 100-125 mg/dl arasında olduğunda bozulmuş açlık glikozu olarak tanımlanır. OGTT'nin 2. saatinde kan şekeri 140-199 mg/dl olduğunda bozulmuş glikoz toleransı denir.

1.1.10. Tip 1 ile Tip 2 Diyabetes Mellitusun Çocuk ve Adölesanlarda Ayrımı

Tip 1 DM'de aile öyküsü %3-5 iken, hastalık her yaşta görülebilir. Tip 2 DM'de aile öyküsü %74-100'dür ve 10 yaşın altında nadiren görülür. Tip 1 DM nadiren semptomsuz seyredip, semptomlar genellikle günler haftalar sürer, hiperglisemik hiperosmolar durum çok nadir görülür. Tip 2 DM yaygın olarak semptomsuzdur; semptomlar haftalar, aylar sürer ve hiperglisemik hiperosmolar koma beklenen bir durumdur. Tanı anında biyokimyasal parametre olarak hiperglisemi, ketozis, ketonüri ve asidozis iki diyabet tipinin ayrımında faydasızdır. Tanı anında Tip 1 DM'de vücut kitle indeksi (VKİ) 75 persentil altındayken, Tip 2 diyabette 85 persentil üzerindedir (Rosenbloom 2013).

1.1.11. Tedavi

Tip 1 DM'li olguların tedavisine yaklaşım algoritması(Havas ve Donner 2006):

1. İnsülin tedavisi
2. Nütrisyonel yaklaşım
3. Egzersiz
4. Glisemik kontrolün monitorizasyonu
5. Hastalık durumlarında yaklaşım
6. Diyabet konusunda ailenin eğitimi
7. Hastalara psikososyal açıdan yaklaşım ve değerlendirme
8. Diyabetes mellitusla ilişkili komplikasyonların takibi ve taraması
9. Diyabetes mellitusla ilişkili hastalıkların takibi (Hashimoto tiroiditi, Gluten enteropatisi vs.)
10. Diyabetes mellitusla ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi

Diyabetes mellituslu hastalarının tedavisi ve takibinde amaç; metabolik kontrolü sağlayarak normal büyüme ve gelişmenin sağlanması, akut komplikasyonların ve ileride gelişecek kronik komplikasyonların önlenmesidir. Tedavinin başarıya ulaşabilmesi için hastanın ve ailesinin sürekli eğitimi gerekmektedir. Takiplerin; içinde endokrinoloji uzmanı, diyabet hemşiresi, diyetisyen, psikoloğun bulunduğu uzman ekip tarafından yapılması uygundur (Günöz ve ark 2010). İyi DM kontrolünde sıkı glikoz kontrolü ile hipoglisemi arasında dengeyi sağlayarak yaşam kalitesini ve büyüme gelişmeyi uygun bir şekilde devam ettirmek esastır (Jospe ve Svoren 2015).

Diyabetes mellituslu çocuklara aşırı kalori alımından ve konsantre şekerlerden uzak bir beslenme planı uygulanmalıdır. Normal sağlıklı çocukların aldığı gibi yaşına uygun kalori alımı uygundur. Günlük kalori ihtiyaçları:1000 kcal+100 kcal/kg olarak hesaplanabilir. Bu kalori %50-60 karbonhidrattan, %30 yağdan, %10-20 proteinden karşılanabilir. Günlük çoklu enjeksiyon veya sürekli subkutan insülin kullanan hastalarda karbonhidrat sayımı önemlidir. Öğün başı karbonhidrat oranına karar vermek için yemekten sonra kan şeker düzeyi takibi yapılır. Yemek DM'li çocuklar için asla ödüllendirme veya cezalandırmada kullanılmamalıdır (Rosenbloom 2013).

Tedavide verilecek insülin dozu, diyabetik ketoasidozda ve diyabetik ketoasidoz dışında kg başına hesaplanabilir.

Tablo-2.2. Tedavide verilecek insülin dozları (Jospe ve Svoren 2015).

	DİABETİK KETOASİDOZ DIŞI (ünite/kg/gün)	DİABETİK KETOASİDOZ (ünite/kg/gün)
Prepubertal	0.25-0.50	0.75-1.0
Pubertal	0.50-0.75	1.0-1.2
Postpubertal	0.25-0.50	0.8-1.0

İnsülin dozu diyabet ekibi tarafından sık izlenen kan şekeri düzeyiyle ampirik olarak belirlenebilir. Yeni başlayan DM olgularında tedavi başlangıcından kısa bir süre sonra eksojen insülin ihtiyacı balayı döneminde kalan beta hücre fonksiyonlarına bağlı olarak azalır (Jospe ve Svoren 2015). Bu kısmi remisyon döneminde vakaların %65'inde insülin ihtiyacı 0,5 IU/kg/gün altına düşer. İlk tanıdan yaklaşık olarak 2-8 hafta sonra en düşük insülin ihtiyacına ulaşılır. Bu geçici iyileşme dönemi hastalar arasında farklılık gösterir. Balayı dönemi birkaç ay sürebildiği gibi 1-2 yıla kadarda uzayabilir. Ancak bu dönemde hipoglisemi oluşturmayacak şekilde 0,1 IU/kg/gün gibi çok düşük dozda insülin dozlarının devam edilmesi önerilir. Bu uygulama aile ve çocuğun kronik hastalık durumuna psikolojik olarak alışmasını amaçlamaktadır (Günöz ve ark 2010). Kalan beta hücre fonksiyonları zamanla azalarak kaybolur ve eksojen insülin ihtiyacı artar. TamDM dönemine girilir (Jospe ve Svoren 2015).

Son yıllarda beslenmeye paralel fizyolojik insüline yakın düzeyleri sağlamak amacıyla yoğun insülin tedavi kullanılmaktadır. Bu uygulamanın çeşitli alternatifleri vardır. En çok kullanılanı sabah kristalize ve NPH insülin karışımı, akşam kristalize insülin, yatmadan önce NPH şeklinde uygulamadır. Sabah öğle akşam 3 kez kristalize insülin, yatmadan önce NPH insülin de yapılabilir. Üç öğün hızlı etkili insülin ve akşam verilen uzun etkili insülin de diğer bir tedavi seçeneğidir (Günöz ve ark 2010).

Tablo-2.3. İnsülin tipine göre etkinin başlama zamanı, doruk etki zamanı ve etki süresi (Günöz ve ark 2010).

İNSÜLİN TİPİ	BAŞLANGIÇ (DAKİKA)	DORUK (SAAT)	ETKİ SÜRESİ (SAAT)
Hızlı etkili (lispro,aspart,glulisin)	20-30	1-2	3-4
Kısa etkili (Regüler)	30-60	2-3	6-8
Orta etkili (NPH)	30-90	4-6	8-16
Uzun etkili (glargin, detemir)	40-100	YOK	16-24

Teorik olarak iyi glisemik kontrolle DM'nin uzun dönem komplikasyonlarının azaltılacağı bilinmesine rağmen,1993 yılında yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Araştırması (DCCT) çalışmasına kadar bu teori doğrulanmamıştır. Tip 1 DM tedavisinde en önemli hedef minimal hipoglisemi riskiyle, pankreastaki fizyolojik insülin salgısına benzer insülin düzeyleri oluşturarak normal glisemik kontrolün sağlanabilmesidir (The DIAMOND Project Group 2006, Abacı ve ark 2007). DCCT çalışması komplikasyon gelişmesi bakımından yoğun ve geleneksel tedavinin farklarını göstermek için tip 1 DM'li hastalar üzerinde 7 yıl süreyle çok merkezli yapılmış bir çalışmadır. Yoğun tedaviyle günlük ortalama glikoz düzeyleri sağlanmıştır. Geleneksel tedavi ile yoğun tedavi kıyaslandığında, yoğun tedavinin retinopati, nefropati ve nöropati riskini %40 ile %75 oranında azalttığı gözlenmiştir (DCCT Research Group1993, Çakır ve ark 2010).

Kan şekerinin düzenlenmesinde insülin tedavisi ve beslenmeden sonra 3. önemli bileşen egzersizdir. Egzersiz yapan DM'li hastalarda takipte HbA1c değerleri egzersiz yapmayanlara göre daha iyi seyretmekte, ileri dönemde görülen komplikasyonlar azalmaktadır. Egzersiz dokulardaki insülin duyarlılığını arttırarak insülin direncini azaltır, dolaşımı hızlandırıp insülin emilimini arttırır ve insülin ihtiyacını azaltır. Kan glikoz düzeyini düşürerek metabolik kontrolü sağlar ve keton oluşumunu azaltır. Obez hastalarda kilo vermeyi sağlar. HDL kolesterolü arttırıp, LDL kolesterolü azaltır. Kan basıncının düzenlenmesinde etkisi vardır (Erdoğan ve ark 2014).

1.1.12. Diyabetes Mellituslu Çocukta İzlem

Kan şekeri ana öğünlerden ve yatmadan önce, toplamda günde en az dört kez kontrol edilmelidir. Hızlı etkili insülin kullanan hastalarda dozun daha doğru ayarlanabilmesi için insülin/karbonhidrat oranının etkinliğini gösteren yemekten sonraki 2. saat tokluk kan şekeri bakılması önerilir. Sabah hiperglisemisi olan hastalar için gece saat 02-03 civarı kan şekeri bakılması önerilir (somogy ve dawn fenomeni ayrımı için). Enfeksiyon dönemlerinde kan şekerinin takip sıklığı arttırılmalı ve gerektiğinde günlük verilen toplam insülin miktarı %10-20 arttırılmalıdır (Rosenbloom 2013). İstenen kan glikoz düzeyleri açlıkta 80-120 mg/dL, toklukta 140-200 mg/dL olması istenir (Günöz ve ark 2010).

HbA1c hemoglobinin non-enzimatik olarak glikozillenmiş fraksiyonudur. Eritrosit ömrü 120 gündür ve böylece 2-3 aylık kan glikoz düzeyinin seyrini tayin etmemize yardımcı olur (Rosenbloom 2013). Diyabetes mellitusun erken tanısı ve metabolik kontrolünün sağlanmasıyla pek çok komplikasyonun geciktirilebileceği veya önlenilebileceği bilinmektedir. Bu nedenle metabolik kontrolü gösteren HbA1c testinin önemi büyüktür. HbA1c için normal değer %4-6'dır (ISPAD 2007).

Tablo-2.4. Yaşa göre hedeflenen HgA1c değerleri (ISPAD 2007).

Yaş	HbA1c (%)
<6	≤ 8,5
6-12	≤8,0
13-18	<7,5

Tablo-2.5.HbA1c değerlerine göre metabolik kontrol sınıflandırması (ISPAD 2007).

Metabolik kontrol sınıflandırılması	HbA1c değerleri
İyi metabolik kontrol (optimal)	%6,5-%7,5
Orta metabolik kontrol (suboptimal)	%7,5-%9,0
Kötü metabolik kontrol (non-optimal)	%9,0

1.1.13. Komplikasyonlar

Diyabetes mellitusun hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz gibi akut komplikasyonları olduğu gibi uzun dönem izleminde kötü metabolik kontrole bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları da vardır. Komplikasyonların gelişimi iş gücü kaybı, sakatlık ve erken ölüm gibi sorunlara yol açmaktadır. İyi bir izlem ve metabolik kontrol ile komplikasyonlar önlenir, erken saptanarak koruyucu önlemler alınabilir. Bu sayede yaşam kalitesi artırılır (Abacı ve ark 2008).

Tablo-2.6. Tip 1 diyabet komplikasyonları (Alemzah 2011)

A-Akut Komplikasyonlar	B- Subakut Komplikasyonlar	C-Kronik Komplikasyonlar
Hipoglisemi	Lipodistrofi	1)Mikrovasküler komplikasyonlar
Diyabetik ketoasidoz	Büyüme geriliği	Retinopati
Beyin ödemi	Hiperlipidemi	Nefropati
İnsülin alerjisi	Pubertal ve menstrüel bozukluklar	Nöropati
Enfeksiyonlara eğilim artışı	Osteopeni, eklem hareket kısıtlılığı	2)Makrovasküler komplikasyonlar
Serebral tromboz	Emosyonel bozukluk	Koroner kalp hastalığı
		Serebrovasküler hastalık
		Hipertansiyon

A-Tip 1 diyabetes mellitus'un akut komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA) insülin eksikliğinin ciddi bir sonucudur ve tip 1 DM'li çocuklarda önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olan bir durumdur (Dunger ve ark 2004). DKA'ya neden olan sebeplerin arasında enfeksiyonlar,

yetersiz insulin dozu, insulin tedavisinin kesilmesi, yeni tanıli Tip 1 DM sayılabilir. Çocuklarda tüm yatışların %2 ile %8'ini diyabetik ketoasidoz oluşturmaktadır. Tip 1 DM insidansında belirgin bir artış olmasına rağmen bu hastaların DKA ile başvurularında azalma vardır (Hekkala ve ark 2007).

Tip 1 DM'li hastalar en sık poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi semptomlarla başvururlar. Özellikle 10 yaşın altında sekonder enürezis nokturna önemli semptomlardan biridir. Yeni tanı alan hastaların ortalama %25'i (%15-70) DKA ile başvururlar. DKA'lı hastalar; tipik olan poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı ile başvurabilecekleri gibi ek olarak letarji, dehidratasyon, hiperpne (Kussmaul solunumu) ve nefeste aseton kokusuyla da başvurabilirler (Orlowski ve ark 2008). Özellikle küçük çocuklarda DKA tanısını koymak daha zordur. Süt çocukları pnömoni, astım, bronşiolit gibi yanlış tanıları alarak mevcut durumunu daha da kötüleştiren steroid gibi ajanlara maruz kalabilirler. DKA'dan şüphelenilmezse semptomların süresi uzayıp asidozun ve dehidratasyonun derecesi yükselir ve olgular komaya girebilirler.

Tanı anında DKA sıklığı bölgelere göre değişmektedir. Tip 1 DM'nin en sık görüldüğü Finlandiya'da (insidans; 57,6/100.000) yapılan bir çalışmada 15 yaş altındaki çocukların sadece %15,2'sinin DKA ile tanı aldığı bildirilirken bu oran Rusya'da (insidans; 12,9/100.000) %30 olarak bildirilmiştir (Hekkala ve ark 2007, Pronina ve ark 2008). Sık karşılaşılan ve önemli sonuçlar doğurma riski taşıyan DKA'nın önlenmesi için 1991-1997 yılları arasında İtalya'da yapılan bir çalışmada tip 1 DM'nin sık rastlanılan erken belirtilerinden biri olan gece alt ıslatma üzerine odaklanan geniş bir kampanya sonucunda, yeni tanı tip 1 DM hastalarında tanı anında DKA oranı, 1987-1991 arası dönemdeki %87 oranından %12,5'e indirilebilmiştir (Vanelli ve ark 1999). Ülkemizde 1996 yılında 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100000 olarak bulunmuştur. O günden beri yapılan farklı çalışmalarda tanı anında DKA sıklığı ise %12,4 ile %43,1 oranında değişmektedir (Sağlam ve ark 2008). Diyabetik ketoasidoz hastalarında bahsedilen klinik bulgulara ek olarak laboratuvarında hiperglisemi (>200 mg/dl), asidoz(pH<7.3), düşük bikarbonat düzeyi (<15meq/l), glikozüri ve ketonüri varlığı diyabetik ketoasidozun varlığını gösterir. Ağır asidoz diyebilme için pH<7.1 ve bikarbonat düzeyi<5 meq/l olmalıdır. Tedavisinde özellikle beyin ödemi riskine

dikkat edilmelidir. Serum K düzeyi 3'ün altında veya 6 meq üstünde olan hastalarda EKG monitorizasyonu yapılmalıdır. DKA hastalarının sıvı elektrolit tedavisi sıvı kaybı hesaplanarak 36-48 saatte tamamlanır. Hasta dehidrate olarak başvuracağı için 1-2 saatte 10-20ml/kg'dan %0.9NaCl veya Ringer laktat yükleme yapılacak, sonrasında idame sıvı tedavisine geçilecektir. İdame sıvı tedavisine geçildikten sonra başka bir damar yolundan 0,1 ünite/kg/saat hızında insülin tedavisine geçilir. Hastada düzeltilmiş sodyum hesaplanır.

Düzeltilmiş Na: $(\text{Glukoz}-100/100 \times 1.6) + \text{Na}$

Düzeltilmiş Na değeri <140 olduğunda %0.9 NaCl'li mayi verilmeye devam edilir. Kan glikozu 300mg/dL nin altına indiğinde %5 dextroz eklenir. Serum glikozunun hızlı düşüşlerinde mayideki glikoz miktarı artırılır. Asidoz tablosu düzeldikten ve hasta oral alıma geçebildikten sonra subkutan insülin tedavisine geçilir (Günöz ve ark 2010).

Hipoglisemi

Diyabetes mellituslu hastalarda en sık görülen akut komplikasyon hipoglisemidir. Açlık, solukluk, terleme, tremor, görme bulanıklığı, çarpıntı, baş ağrısı, halsizlik, davranış değişikliği, uyuklama, konsantrasyon güçlüğü, konvülziyon, komaya varan geniş spektrumda belirtiler ortaya çıkabilir. Hipoglisemi durumunda hasta eğer ağızdan beslenebiliyorsa meyve suyu, limonata v.s. verilir. Oral alımı yok ve şuur bulanıksa intramüsküler veya ciltaltı glukagon yapılır (Günöz ve ark 2010).

B- Tip 1 diyabetes mellitusun subakut komplikasyonları

Lipodistrofi

İnsülin enjeksiyonu yapılan bölgelerde cilt altı yağ dokusunun kaybı ile karakterize lipoatrofi görülebilir. İnsülinin lipolitik etkisi nedeniyle hep aynı yere enjeksiyon yapılması sonucu görülebildiği gibi, insülin iğne ucunun değiştirilmemesi sonucunda görülebilir. Lipohipertrofide tekrarlayan enjeksiyon travmalarına bağlı olarak gelişen cilt altı yağ dokusunun hipertrofidir. Her iki durumda da enjeksiyon bölgelerinin rotasyonu ile düzelme sağlanmaktadır (Abacı ve ark 2008).

Büyüme geriliği ve pubertal bozukluklar

Tip 1 DM'li hastalarda yoğun insülin tedavisinin kullanımıyla artık günümüzde büyüme geriliği nadir görülmektedir. Metabolik kontrolü kötü olan hastalarda büyüme hormonu ve IGF-1 aksında bozukluk olması nedeniyle uzun dönemde büyüme geriliği ve puberte gecikmesi gözlemlenmektedir (Abacı ve ark 2008).

Hiperlipidemi

Diyabetes mellituslu hastalarda istenen lipid düzeyleri sağlıklı bireylerden farklı değildir. Lipid düzeyi yüksek olan hastalarda tedavide öncelikle glisemik kontrolün sağlanması, diyetteki yağ miktarının azaltılması ve egzersizin artırılması gerekmektedir. İki yaşından sonra tanı alan hastalarda tanı anında lipid profili normal ise 5 yılda bir rutin taranması, adölesan dönemden itibaren yıllık taranmaları önerilmektedir (Abacı ve ark 2008).

Eklem hareket kısıtlılığı

Deri ve tendon yapılarındaki kollajenin ilerleyici non-enzimatik glikolizasyonu ile periartiküler konnektif dokunun sertleşmesi ve kalınlaşması sonucu gelişir. Ağrısızdır ve en sık eli (Dupuytren kontraktürü) tutar. Servikal, torakolomber, büyük eklemlerde tutulabilir. Büyük eklemlerden en sık ayak bileği eklemi tutulur ve bu tutulumla Charco artrografisi adı verilir (Abacı ve ark 2008).

C- Tip 1 diyabetes mellitusun kronik komplikasyonları

1) Makrovasküler komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar çocukluk yaş grubunda nadiren görülür. Vasküler hastalıklardan en sık görüleni iskemik serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığıdır. Dislipidemi, hipertansiyon ve sigara komplikasyon gelişim riskini artırır (Abacı ve ark 2008).

2) Mikrovasküler komplikasyonlar

Tip 1 DM'de görülen uzun dönem mikrovasküler komplikasyonlar; nefropati, retinopati ve nöropatidir. Prepubertal dönemde bu komplikasyonların, özellikle 12 yaş altında görülme sıklığı düşük iken, puberte döneminden sonra ve tanı anından 5 yıl sonra metabolik kontrol ile ilişkili olarak görülme sıklığını arttığı bildirilmektedir (Glastras ve ark 2005). Prepubertal dönemde geçirilen diyabet süresinin komplikasyon gelişimindeki etkisi literatürde hala tartışma konusu olmakla birlikte, birçok çalışmada prepubertal diyabet süresinin komplikasyon gelişiminde önemli basamak rolü oynadığı öne sürülmektedir (Olsen ve ark 2004). Teorik olarak iyi glisemik kontrolle DM'nin uzun dönem komplikasyonlarının azaltılacağı bilinmesine rağmen, 1993 yılında yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Araştırması (DCCT) çalışmasına kadar bu teori doğrulanmamıştır (DCCT Research Group 1993, Çakır ve ark 2010). Konvansiyonel insülin tedavisi kullanan DM'li hastalarda, 1990 yılında yapılan bir çalışmada retinopati sıklığı %90, nefropati %52 ve nöropati %74 olarak rapor edilirken, 2003 yılındaki başka bir çalışmada retinopati sıklığı %41, nefropati %17 ve nöropati %29 oranında rapor edilmiştir (Hauner ve ark 1990).

Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati 15 yaşından önce nadiren görülür. Tanıdan 20 yıl sonra hastaların % 50'sinde mevcuttur (Urban ve Grey 2006). Prepubertal ve pubertal diyabet süreleri aynı olan hastalar karşılaştırıldığında pubertal grupta daha sık olduğu saptanmıştır. İyi metabolik kontrol ile retinopati gelişimi geciktirilebilir ve gelişmiş olan retinopatinin ilerleyişi durdurulabilir (Rogers ve ark 1987).

Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en sık bilinen nedenlerindedir. Diyabetik nefropati Tip 1 DM hastalarında %20-30 oranında görülür. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen DM'li olgularda 5 yıllık yaşam süresi %20'dir. Diyabetes mellitus nedeniyle olan ölümlerin %50'si nefropatiden kaynaklanır. Artmış üriner albümin atılım hızı 30-300 mg/24 saat olduğunda mikroalbuminüri, nefropatinin erken aşaması olarak değerlendirilir. Erken evre nefropatide proteinüri (albümin atılımı >300 mg/24 saat) geliştikçe hipertansiyon eşlik etmeye başlar. İleri evre nefropatide glomerüler filtrasyon hızı düşer, serum üre

ve kreatinin düzeyleri artar, progresif proteinüri ve hipertansiyon gelişir. Albüminüri saptanan hastalarda; glikoz kontrolü sağlamak, protein kısıtlaması, sistemik kan basıncının agresif kontrolü, anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin kullanılması önerilir (Günöz ve ark 2010).

Diyabetik nöropati

Çocuk ve adölesanlarda otonom ve periferik nöropati klinik bulguları nadiren saptanır (Günöz ve ark 2010). Ancak asemptomatik olguların bazılarında kantitatif duysal testler ve motor sinir ileti hızında azalmanın gösterilmesi ile subklinik nöropati saptanabilir (Jospe ve Svoren 2015). Otonom nöropati belirtileri; farkedilmeyen hipoglisemi, kardiyovasküler refleks kaybı, gastroparezidir (Rosenbloom 2013). Periferik nöropati semptomları, bilateral uyuşukluk ve parestezi, özellikle alt ekstremitede geceleri daha da artan ağrı ve yanmadır (Rosenbloom 2013).

1.1.14. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Komplikasyonların İzlenmesi

a) İdrarda Protein Düzeyleri: Stik ile değerlendirilen idrarda albuminin pozitif olması 300 mg/gün düzeyinin üzerinde bir albumin pozitifliği olduğunu gösterir. Ancak bu dönemden önce sessiz mikroalbuminüri dönemi (30-300 mg/dl) mevcuttur ve daha duyarlı metodlarla saptanması gerekir. Beş yıldan uzun süredir Tip 1 DM ile takipli adölesanların %10-15'inde idrarda albumin atılımı bulunmaktadır. Bu nedenle bu hasta grubunda her altı ayda bir mikroalbuminüri bakılmalıdır.

b) Göz Muayenesi: Yılda bir veya iki kez yapılan fundoskopik muayene erken tanı ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde önemlidir.

c) Elektromiyografik İnceleme: Periferik nöropati değerlendirilmesi açısından yılda bir kez yapılmalıdır (Alemzah ve Ali 2011).

1.2. Trombositler

Trombositler yuvarlak ya da oval küçük disklerdir. Kemik iliğinde oluşan megakaryositler hematopoietik serinin çok büyük hücreleridir. Bunlar kemik iliğinde veya kana geçtikten bir süre sonra özellikle kapillerlerden geçmeye çalışırken parçalanarak trombositleri oluştururlar (Guyton ve Hall 2007). Ömrü 7-10 gün olan trombositlerin boyutları 1-4 mikrometre (genç trombositler daha büyüktür), kan

konsantrasyonları milimetreküpte 150000-400000'dir. Dağılımı 1/3 dalakta, 2/3 kan dolaşımındadır (Lanzkowsky 2005). Çekirdekleri yoktur ve çoğalamazlar; buna karşın hücrenin birçok fonksiyonel özelliklerini taşırlar. Stoplazmik içeriği şu şekilde özetlenebilir:

Trombositlerde kasılma fonksiyonunu sağlayan aktin, miyozin molekülleri ile başka bir kasılabilir protein olan trombostenin bulunur. Endoplazmik retikulum ve golgi aparatının kalıntılarında çeşitli enzimler sentezlenir ve kalsiyum iyonları depolanır. ATP ve ADP oluşturabilen enzim sistemleri içeren mitokondri mevcuttur. Prostaglandinleri sentezleyerek birçok damarsal ve diğer lokal doku reaksiyonlarını sağlayan enzim sistemleri vardır. Kan pıhtılaşmasıyla ilişkili önemli bir protein olan fibrin stabilize edici faktör yer alır. Damar düz kas ve endotel hücreleri ile fibroblastların çoğalma ve büyümelerini; böylece hasarlı damar duvarının büyümesi için gerekli olan büyümeyi sağlayan büyüme faktörünü içerir (Guyton ve Hall 2007). Trombosit granülleri ikiye ayrılır:

1)Alfa granüller: membranlarında adezyon molekülü P selektini eksprese eder ve fibrinojen, fibronektin, faktör 5 ve 8, platelet faktör 4 (heparin bağlı bir kemokin), platelet kökenli çoğalma faktörü (PDGF), transformasyonu sağlayan çoğalma faktörü alfa (TGF-alfa) içerirler.

2)Yoğun cisimcikler veya delta granüller: adenin nükleotidleri (ADP ve ATP), iyonize kalsiyum, histamin, serotonin, epinefrin içerirler (Mitchell ve Kumar 2003).

Trombositler yaşam süreleri olan 7-10 günün sonuna geldiklerinde dolaşımdan başlıca doku makrofajları tarafından, bunların yarısından fazlası dalaktan geçerken makrofajlar tarafından yakalanarak uzaklaştırılır (Guyton ve Hall 2007). Trombositlerin yüzeyini kaplayan glikoprotein örtü; normal endotele yapışmayı önlerken, damar çeperlerinde zedelenen endotel hücrelerine ve daha derinlerdeki kollajene yapışmayı sağlar. Membranda bulunan fosfolipidlerde kan pıhtılaşma sürecini birçok noktada aktive ederler (Guyton ve Hall 2007). Trombositler megakaryositlerin parçalanma ürünüdürler. Birincil fonksiyonları vasküler haraplanmalarda zedelenmiş bölgede hemostatik plak oluşturarak kanamayı önlemektir. Bu plak koagülasyon proteinlerini aktive eder. Trombin oluşumuna, buna bağlı fibrin yapımına neden olur. Hemostatik plak oluşumu damar zedelendikten saniyeler sonra tamamlanır. Trombositler zedeli bölgedeki kollajene adezyon

yaparlar. Plak içindeki trombositler incelendiğinde hücreler arasında bir bütünleşme olduğu görülmüştür. Granüler içerik tümüyle boşaltılır. Fibrin liflerindeki birikimiyle plak fibrin kitlesine dönüşür. Trombosit fonksiyonları 4 aşamadan oluşur: 1)Adezyon 2)Agregasyon 3)Sekresyon 4)Prokoagülan aktivite (Yiğit 2011). Trombosit sayı ve işlevinde defekt olduğunda kanama oluşabilir. Kanamalar peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, hematüri, menoraji, gastrointestinal hemoraji şeklinde olabilir. İntrakranial kanama nadiren görülür (Lanzkowsky 2005).

1.2.1. Mean Platelet Volume

Hematolojik değerlendirmeyi yaparken sadece trombosit sayısına değil, trombosit volüm parametrelerinede bakmak gerekir. Önemli olan 3 trombosit volüm parametresi; ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım aralığı PDW), platokrit (PCT)'dir (Akarsu ve ark 2012).

Mean platelet volume değerinin artması demek, trombosit çaplarının artması demektir. Bu artış kemik iliğinin yeni trombosit yapımının artması demektir. Böylelikle daha büyük, daha genç ve fonksiyonel trombositler üretilir ve MPV artmış olur (Akarsu ve ark 2012). MPV rutin kan tetkiklerinden elde edilen bir parametredir. Platelet fonksiyonlarındaki değişimi anlamamızda yardımcı olur ve platelet aktivitesiyle korelidir. Platelet aktivasyonu; agregasyon, tromboxan A2, beta tromboglobulin salınımı, glikoprotein 1B ve 2B/3A reseptörlerinin aktivasyonu şeklinde gerçekleşir. MPV femtolitre (fL) ölçü birimiyle ölçülür. Platokrit MPV'yi bulmamıza yardımcı olur. Platokrit için referans değeri ortalama %0,1-0,3 arasındadır (Leader ve ark 2012).

PCT: Platelet hacmi/Toplam kan hacmi

$$MPV (fL) = \text{Platokrit}(\%) / \text{Platelet sayısı} (10^9/L) \times 10^5$$

Mean platelet volume trombositopenilerin etyolojisini aydınlatmada önemlidir. Metodolojik hatalar, destekleyici çalışmaların azlığı ve platelet volüm ölçümlerindeki teknik hatalardan dolayı mevcut durumda MPV nin yaygın kullanımı kısıtlanmıştır. İleride yapılacak prospektif çalışmalar ve standartlaştırılmış ölçümler ile MPV'nin klinik rolü artabilir (Leader ve ark 2012). MPV özellikle hematolojik ve kardiyovasküler hastalıklarda prognostik değere sahiptir. Bununla ilgili çalışmalar

yapılmıştır ancak günlük literatürde kullanımı kısıtlıdır (Leader ve ark 2012). Bahsi geçen hematolojik çalışmalar göstermiştir ki MPV yıkımla giden trombositopenilerde artmıştır. MPV bu konuda tek başına tanı koymada yetersizken tanıyı desteklemede önemli bir parametredir. Örneğin MPV, idiyopatik trombositopenik purpura ve makrotrombositopeniyi ayırt etmede tanısasal bir değere sahiptir (Leader ve ark 2012). Kardiyolojik çalışmalara göre MPV aterosklerotik risk faktörü olanlarda olmayanlara göre daha yüksektir. Örneğin MPV akut koroner sendrom nedeniyle göğüs ağrısı çekenlerde, non-kardiyak göğüs ağrısı çeken ya da stabil anjinası olanlara göre daha yüksektir. Ayrıca yüksek MPV'ye sahip hastalarda akut koroner sendrom sonrası prognoz daha kötüdür. Kardiyoloji alanında MPV'nin azaltılmasının kardiyovasküler sonuçları değiştireceği konusunda çalışmalar yapılmaktadır (Huczek ve ark 2005). En son yapılan çalışmalarda MPV'nin periferik arter hastalığında yükseldiği ve pulmoner emboli nedeniyle oluşan ölümlerde de MPV yüksekliğinin olduğu görülmüştür. Kalp damar hastalıklarıyla ilgili bu neden sonuç ilişkileri retrospektif çalışmalarla ele alınmış olsada bu konuyla ilgili yapılacak prospektif çalışmalar MPV'nin değerinin anlaşılmasında daha etkili olacaktır (Klovaite ve ark 2011). MPV'yi dahil eden son genetik düzeydeki çalışmalar, bu konudaki neden sonuç ilişkileri platelet büyüklüğü ve kardiyovasküler hastalık korelasyonuna dair çalışmalara yol göstermiştir (Soranzo ve ark 2009).

Trombosit volüm parametreleri spesifik çalışmalarda kullanışlı olmasına rağmen klinik kullanımını sınırlayan birkaç teknik sorun vardır. MPV ölçümü 3 komponent tarafından etkilenir; hematolojik analiz tipi, antikoagülan uygulanması, örnek almadan analize kadar olan zaman. İmpedans ve optik metodlar arasında platelet sayımında potansiyel farklılıklar vardır ve böylelikle önemli klinik kararlar vermede immün platelet prosedürleri gerekli olabilir. Her hematolojik analiz cihazı bu metodların bir ya da ikisini kullanır. Platelet sayımında cihaz bağımlı farklılıklar farklı MPV sonuçlarıyla karşımıza çıkar. Bu yanlışlıklar özellikle ciddi trombositopenide görülür (Diquattro ve ark 2009). İmpedans sayımı kullanıldığında, tam kan sayımı için önerilen antikoagülan, EDTA, örneklemeden 24 saat sonra kademeli trombosit şişmesine (%13,4) neden olur (ilk 6 saat boyunca en fazla meydana gelen şişme değeri %13,4) (Bowles ve ark 2005). Diğer yandan MPV, optik ışık dağılımı cihazı ile ölçüldüğünde stoplazmik içeriğin dilüsyonu nedeniyle yaklaşık %10 azalır (Patterson 1997). Sitratlı örnekler EDTA'lı örneklerden daha

küçük MPV ölçümüne neden olur (Dastjerdi ve ark 2006). Yapılan çalışmalarda farklı antikoagülan solüsyonlarının farklı MPV değerlerine neden olduğu gözlenmiştir (Diaz-Ricart ve ark 2010). Hem sitratlı, hem EDTA'lı tüplerin kan alındıktan sonraki ölçme süresinin 120 dakika olması önerilir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ortalama MPV değeri MPV:8,9± 1,4 fL olarak hesaplanmış ve çalışmaya katılanların %95'inin 7,2 ve 11,7 fL arasında MPV değerine sahip oldukları tespit edilmiştir (Demirin ve ark 2011). Mean platelet volume (MPV): 8,9±1,5 mikrometreküp aralığındadır ve trombositopeninin ayırıcı tanısında kullanılır.

Trombosit boyutuna göre trombositopeni nedenleri (Lanzkowsky 2005):

Makrotrombosit (MPV yükselmiş)

İdiyopatik trombositopenik purpura ve platelet turnoverını arttıran durumlar (örnek:DIC)

İsviçre Peyniri Trombosit Sendromu

Bernard-Soulier Sendromu

Montreal Platelet Sendromu

Gri Platelet Sendromu

Çeşitli mukopolisakkaridozlar

Normotrombosit (MPV normal)

Hiposellüler kemik iliğinde veya malignensinin kemik iliğini infiltre ettiği durumlarda.

Mikrotrombosit (MPV azalmış)

Demir Eksikliği Anemisi

Bazı depo hastalıkları

Wiskott-Aldrich Sendromu

TAR Sendromu

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 02/02/2016 tarih ve 2016/38 sayılı onam kararı sonrası, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği ve Servisinde 2006-2016 yılları arasında takip edilmekte olan tip 1 DM tanılı olguların geriye dönük incelenmesiyle yapılmıştır. (EK A)

Çalışmaya 4 grup dahil edildi:

1. Grup 1: Sağlıklı kontrol grubu; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 32 sağlıklı çocuktan oluştu. Bu gruba dâhil edilmeme kriterleri:
 - a. Kronik hastalığı olanlar,
 - b. Enfeksiyonu olanlar,
 - c. Onkoloji-hematoloji hastaları,
 - d. Alerjik hastalığı olanlar kontrol grubuna dahil edilmedi.
2. Grup 2: İyi+orta kontrollü tip 1 DM tanısı ile takip edilen hastalar: Bu gruba HbA1c düzeyi < 9 altında olan hastalar (34 hasta),
3. Grup 3: Kötü kontrollü tip 1 DM tanısı ile takip edilen hastalar: Bu gruba HbA1c düzeyi 9 ve üstü olan hastalar (34 hasta)
4. Grup 4: Diyabetik ketoasidoz tablosuyla gelip ilk kez tip 1 DM tanısı alan 23 hasta yer almaktadır.

Grup 2, 3, 4'e Tip 2 DM, genetik ve sendromik DM, diyabetin makro-mikrovasküler komplikasyonu olanlar dahil edilmedi. Tüm hasta gruplarında bakılan hemogramlarda platelet sayısı, MPV, MCV, PCT değerleri geriye dönük olarak incelendi. Dördüncü gruptaki hastalarda diyabetik ketoasidoz tablosuyla ilk başvuru anında bakılan hemogramla, trombosit ömrünün 7-10 gün olması sebebiyle 7-10. günde kontrol hemogram değerleri karşılaştırılmıştır.

Veriler Statistical Package for Social Sciences version (SPSS for Windows 16.0) kullanılarak hesaplandı. Verilerin tamamı tablo ve grafiklerle desteklenerek özetlendi. Tanımlayıcı istatistik olarak standart sapmalar ve ortalamalar hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Simiron testi ile kontrol

edildi. Normal dağılıma uymayan parametrelerin ikili karşılaştırması Mann-Whitney U ile yapıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizi, parametrik şartların (normal dağılım) sağlanabildiği durumlarda Pariet-t testi ile yapıldı. Sağlanamadığı durumlarda ise Wilcoxon testi kullanıldı. Testlerin tümünde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.



BULGULAR

Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde ve Servisinde takipli Tip 1 DM tanılı 91 hasta ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 32 tane sağlıklı çocuk dâhil edildi. Sağlıklı çocuklar Grup 1'i oluşturdu. Hastalardan 34'ü Grup 2'de, 34'ü Grup 3'de ve 23'ü de Grup 4'de yer aldı. Gruplarda yer alan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de yer almaktadır. Grup 3'de kız sayısının, Grup 4'de de erkek çocuklarının sayısının fazla olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 4.1: Grupların demografik özellikleri.

	Grup 1 (n:32)	Grup 2 (n: 34)	Grup 3 (n: 36)	Grup 4 (n: 23)	p
Yaş					>0,05
Ortanca	10	12	14	9	
Aralık	1-18	2-18	4-18	2-16	
Cinsiyet					>0,05
Erkek (%)	10 (%31)	16 (%47)	15 (%44)	15 (%65,2)	
Kız (%)	22 (%69)	18 (%53)	19 (%56)	8 (%34,7)	

Hematolojik Parametreler

1.1.15. Trombosit Sayısı

Grup 1, 2, 3 ve 4'de (başvuru anında) yer alan hastaların trombosit sayısı sırasıyla $300500 \pm 66187,42/\text{mm}^3$, $296941,2 \pm 121205,05/\text{mm}^3$, $289666,7 \pm 84049,99/\text{mm}^3$, ve $363130,4 \pm 100916,3/\text{mm}^3$ idi. Grup 4'de yer alan ketoasidoz hastalarının ketoasidoz tedavisinin 10. günündeki trombosit sayısı ise $301521,7 \pm 83374/\text{mm}^3$ olarak saptandı.

Tablo 4.2: Grupların trombosit sayısı.

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4		p
				Başvuru anı	Tedavinin 10.günü	
Trombosit sayısı	300500± 66187,42	296941,2± 121205,05	289666,7± 84049,99	363130,4± 100916,3	301521,7± 83374	*

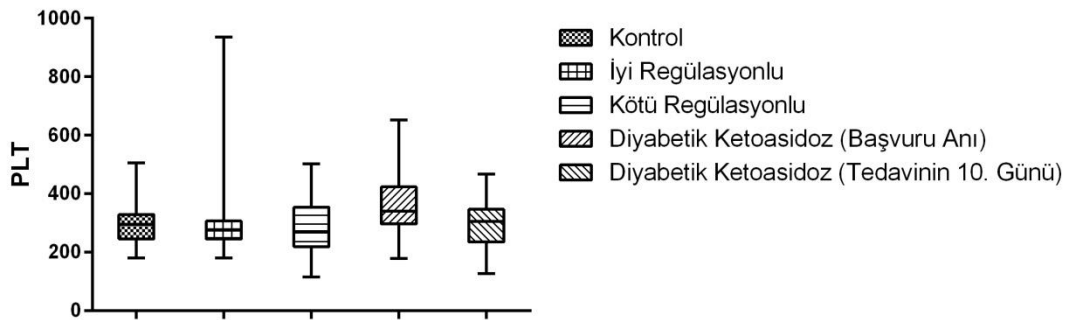
*Grup 1- Grup 4 (başvuru anı) karşılaştırması, p:0,013

*Grup 2- Grup 4 (başvuru anı) karşılaştırması, p:0,03

*Grup 4 (başvuru anı) - Grup 4 (tedavinin 10 günü) karşılaştırması, p:0,02

Gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde Grup 1, 2, 3 ve 4 (tedavinin 10. günü) trombosit sayılarının arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Ancak diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastaların başvuru anındaki trombosit sayıları Grup 1 ve 2'nin trombosit sayılarına göre anlamlı yüksekti (P değerleri sırasıyla $p=0,013$, $p=0,03$).

Diyabetik ketoasidoz grubunda yer alan hastaların başvuru anındaki trombosit sayıları, ketoasidoz tedavisinin 10. gündeki trombosit sayılarından istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,02$).



Şekil 4.1: Kontrol grubu, iyi regülasyonlu diyabet, kötü regülasyonlu diyabet, diyabetik ketoasidoz grupları arasında PLT düzeyleri.

1.1.16.Ortalama Trombosit Volümü

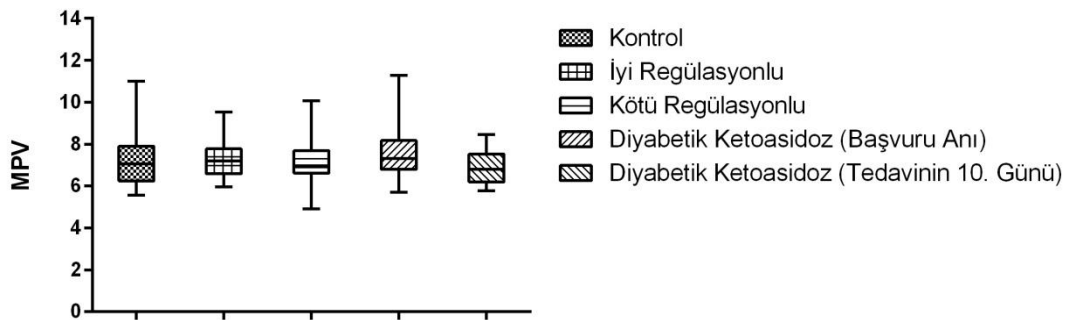
Grup 1, 2, 3 ve 4’de (başvuru anı) yer alan hastaların MPV değerleri sırasıyla 7,15±1,14 fL, 7,29±0,85 fL, 7,28±1,12 fL ve 7,58±1,22 fL idi. Diyabetik ketoasidoz grubunda yer alan hastaların ketoasidoz tedavisinin 10. günündeki MPV değeri ise 6,9±0,86 fL’ydi.

Tablo 4.3: Grupların MPV değerleri.

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4		p
				Başvuru anı	Tedavinin 10.günü	
MPV	7,15±1,14	7,29±0,85	7,28±1,12	7,58±1,22	6,9±0,86	*

*Grup 4 (başvuru anı) - Grup 4 (tedavinin 10 günü) karşılaştırması, p:0,005

Gruplar karşılaştırıldığında: Grup 1, 2, 3 ve 4 arasında MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Ancak Grup 4’de yer alan hastaların başvuru anındaki MPV değerleri diyabetik ketoasidoz tedavisinin 10. günündeki MPV değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,005).



Şekil 4.2: Kontrol grubu, iyi regülasyonlu diyabet, kötü regülasyonlu diyabet, diyabetik ketoasidoz grupları arasında MPV düzeyleri.

1.1.17.PCT

Grup 1, 2, 3 ve 4'ün (başvuru anı) PCT değerleri sırasıyla % $0,211 \pm 0,04$, % $0,21 \pm 0,08$, % $0,2 \pm 0,05$, ve % $0,27 \pm 0,08$ 'di. Grup 4'deki hastaların diyabetik ketoasidoz tedavisinin 10. günündeki PCT değeri % $0,2 \pm 0,04$ idi.

Tablo 4.4: Grupların PCT değerleri.

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4		p
				Başvuru anı	Tedavinin 10.günü	
PCT	$0,211 \pm 0,038$	$0,214 \pm 0,078$	$0,2 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,08$	$0,2 \pm 0,04$	*

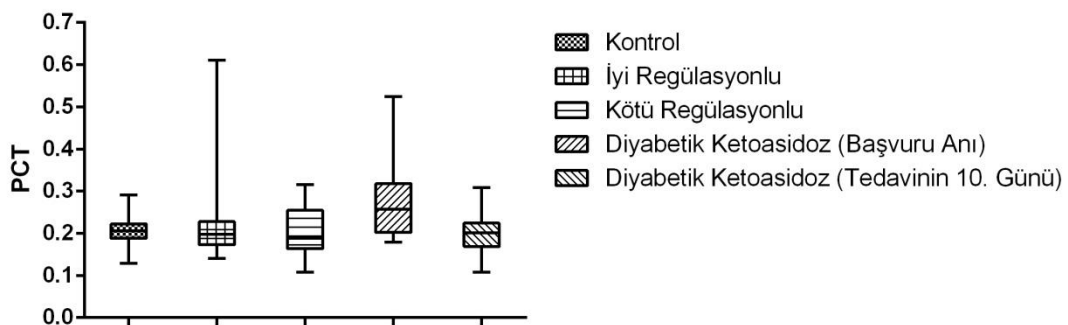
*Grup 1- Grup 4 (başvuru anı) karşılaştırması, p:0,003

*Grup 2- Grup 4 (başvuru anı) karşılaştırması, p:0,01

*Grup 3- Grup 4 (başvuru anı) karşılaştırması, p:0,02

*Grup 4 (başvuru anı) - Grup 4 (tedavinin 10 günü) karşılaştırması, p:0,001

Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde Grup 1, 2, 3 ve 4'ün (tedavinin 10. günü) PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak Grup 4'de yer alan hastaların başvuru anındaki PCT değerleri Grup 1'den, 2'den ve Grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla $p=0,003$ $p=0,01$ ve $p=0,02$). Diyabetik ketoasidoz grubunda başvuru anındaki PCT değeri ketoasidoz tedavisinin 10. gün PCT değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).



Şekil 4.3. Kontrol grubu, iyi regülasyonlu diyabet, kötü regülasyonlu diyabet, diyabetik ketoasidoz grupları arasında PCT düzeyleri.

1.1.18.Ortalama Eritrosit Volümü

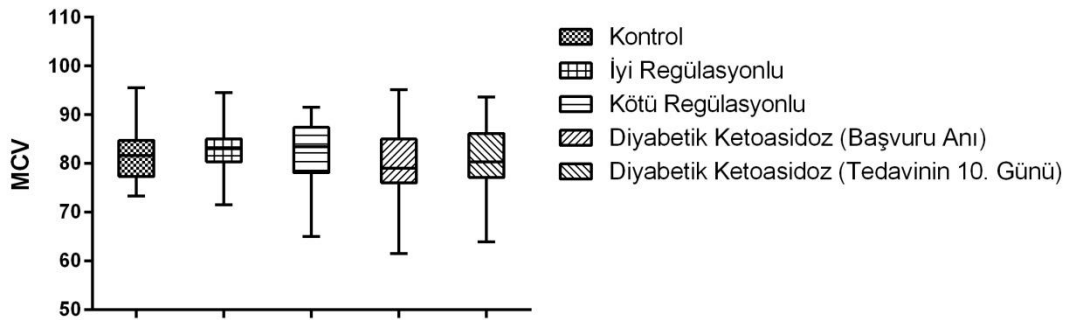
Grup 1, 2, 3 ve 4'ün (başvuru anı) MCV değerleri sırasıyla 81,37±4,84 fL, 82,69±4,85 fL, 82,25±5,95 fL ve 80,22±6,95 fL'ydı. Grup 4'deki hastaların diyabetik ketoasidoz tedavisinin 10. günündeki MCV değeri 81,36±6,54 fL olarak saptandı.

Tablo 4.5: Grupların MCV değerleri.

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4		p
				Başvuru anı	Tedavinin 10.günü	
MCV	81,37±4,84	82,69±4,85	82,25±5,95	80,22±6,95	81,36±6,54	>0,05

*Grup 4 (başvuru anı) - Grup 4 (tedavinin 10 günü) karşılaştırması, p:0,03

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; Grup 1, 2, 3 ve 4 arasında MCV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak Grup 4'de yer alan hastaların başvuru anındaki MCV değerleri diyabetik ketoasidoz tedavisinin 10. günündeki MCV değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p:0,03$).



Şekil 4.4: Kontrol grubu, iyi regülasyonlu diyabet, kötü regülasyonlu diyabet, diyabetik ketoasidoz grupları arasında MCV düzeyleri.

TARTIŞMA

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen T hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görevli pankreasın beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu hiperglisemi ile karakterize protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik metabolik bir hastalıktır (Abacı ve ark 2008). Çocukluk ve ergenlik döneminin en sık görülen; duygusal ve fiziksel gelişim açısından önemli sonuçlar doğuran endokrin-metabolik bozukluğudur (Jospe ve Svoren 2015). Dünyada yaklaşık 15 milyon insanı etkilemektedir. Toplum tabanlı yapılan insidans prevalans çalışmalarından elde edilen verilere göre her yıl 15000 genç Tip 1 diyabet tanısı almaktadır (Jospe ve Svoren 2015). Son 30 yılda DM insidansı hızlı bir artış göstermiş ve başlangıç yaşı giderek düşmüştür (Ercan 2016). Diyabetes mellitusun kötü metabolik kontrolüne bağlı uzun dönem izleminde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Bu komplikasyonlar iş gücü kaybı, sakatlık, erken ölüm gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Diyabetes mellituslu hastaların uzun dönem izleminde amaç, DM'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınarak yaşam kalitesinin artırılması olmalıdır (Abacı ve ark 2008). Mean platelet volüme rutin kan tetkiklerinden elde edilen bir parametredir. Mean platelet volüme değerinin artması demek, trombosit çaplarının artması demektir. Bu artış kemik iliğinin yeni trombosit yapımının artması anlamına gelir. Böylelikle daha büyük, daha genç ve fonksiyonel trombositler üretilir ve MPV artmış olur (Akarsu ve ark 2012). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda kötü metabolik kontrol ve yüksek MPV değerlerinin diyabete bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda rol oynadığı gösterilmiştir. Trombosit ömrünün daha kısa olması nedeniyle haftalık değişikliklerin izlenmesinin mümkün olabileceği düşünülmüştür. Daha yakın takip ve hızlı düzenlemelerle metabolik kontrol daha iyi sağlanmış olacak ve böylece çocukluk çağında kronik komplikasyonların ortaya çıkması önlenmiş ve daha ileri yaşlara ertelenmiş olacaktır. Mean platelet volüme'nün basit ve etkin maliyeti olan bir araç olarak diyabet takibinde kullanılabilirliği değerlendirilmiştir.

Diyabetes mellituslu hastalardaki MPV değerinin kontrol grubuna göre arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Sharpe ve Trinick 1993, Hekimsoy ve ark 2004). Artmış MPV değeri trombosit fonksiyon ve aktivasyonlarının arttığının bir

göstergesidir. Trombosit aktivasyonu artmış tromboksanA2 (TxA2) ve/veya azalmış prostosiklin düzeyine neden olmaktadır (Kebapçılar ve ark 2009). Tromboksan A2 hem vazokonstriktör, hem de trombosit agregasyonunu kolaylaştırıcı bir maddedir. Artmış agregasyon sonucunda biriken trombositlerden açığa çıkan maddeler endotel, makrofaj, intima ve düz kas hücrelerini etkileyerek ateroskleroz gelişimine katkı sağlar (Bath ve Butterworth 1996). Diyabetes mellituslu hastalarda MPV artışına bağlı olarak ateroskleroz yoluyla mikrovasküler komplikasyon artışının olduğunu ifade eden yayınlar olmakla birlikte, MPV artışının komplikasyon riskini arttırmadığını ifade eden yayınlarda bulunmaktadır (Kebapçılar ve ark 2009).

Daha önce yapılmış çalışmalardan bazılarında DM’li hastalarda trombosit fonksiyon artışı gözlemlenmiştir. Hali hazırda bu durum için iki farklı açıklama söz konusudur :

1) Yakın dönemde yapılmış çalışmalar kuvvetli bir şekilde, artmış platelet üretiminin temel olarak kemik iliğindeki megakaryositik progenitör hücrelerce regüle edildiğini ve dolayısıyla benzer bir artışın diğer kan hücrelerinde de gözlemlendiğini göstermektedir (Tschöpe ve ark 1989). Eğer kan sirkülasyonundaki plateletlerin büyüklüğü, platelet yaşından bağımsız ise daha büyük boyuttaki plateletler lehine bir shift trombopoetik sistemdeki primer bir değişikliğin göstergesidir. Bu teori “primer kök hücre disfonksiyonu” teorisi olarak ifade edilir (Tschöpe ve ark 1989).

2) Platelet fonksiyonlarında bu hiperaktif durum DM’de bozulmuş metabolik düzene karşı oluşmuş bir refleks cevap olabilir. Özellikle hasarlanmış mikrovasküler çevre primer stimülatör bir kaynak gibi davranıp platelet kullanımını artırıyor olabilir. Bu durum DM’li hastalardaki kısalmış platelet ömrünü de açıklayabilir. Diyabetes mellituslu hastaların metabolik dengesindeki farklılıktan kaynaklı oluşan daha büyük trombositler, periferik platelet kullanımının artması tarafından indüklenmiş artmış platelet üretimine de sebep oluyor olabilir. Bu “hasara cevap” teorisi temel olarak platelet volümü platelet yaşıyla ilişkilidir varsayımına dayanmaktadır. Artmış platelet turnoveri nedeniyle mikroemboliler oluşur ve bu mikroemboliler mikrovasküler obstrüksiyon sonucu doku ve organ hasarına sebep olabilir (Tschöpe ve ark 1989).

Bizim çalışmamızda DM tanısı olmayan çocuklarla DM'li çocuklar arasında MPV değeri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Zuberi ve arkadaşlarının Pakistanda 612 hasta üzerinde yaptığı çalışmada non diyabetiklere göre diyabetik ve bozulmuş açlık glikozu (BAG) olan hastalarda MPV değeri yüksek saptanmıştır. Bu çalışmayla, non diyabetiklerden BAG'a ve daha sonra diyabetiklere doğru adım adım anlamlı şekilde MPV yükselişi gösterilmiştir. Güvenilir MPV tahminleri için, örneklerin EDTA yerine sodyum sitrat içinde toplanması önerilir, Zuberi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da antikoagülasyon için sodyum sitrat kullanılmıştır. Ancak biz çalışmamızda antikoagülan olarak EDTA kullandık. Zuberi ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, diyabetik hastalarda plateletlerin hiperaktif olduğu gösterilmiştir. Platelet hiperaktivitesi MPV yükselişiyle sonuçlanıyor, ya da tam tersi olarak değerlendirilmiştir (Zuberi ve ark 2008). Ancak bizim çalışmamızda diyabetik hastalarla sağlıklı grup arasında MPV değeri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak diyabetik ketoasidozla başvuran hastaların başvuru anı hemogramındaki MPV'leri ile tedavinin 10. günü MPV'leri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Aynı hasta grubunda ketoasidozda MPV değerleri yüksek olarak tespit edilmiştir. Diyabetik ketoasidozla başvuru nedenlerinin başında enfeksiyon hastalıkları bulunduğu için hasta grubumuzda gelişlerinde lökosit sayısı, sedimentasyon, C-reaktif protein normal sınırlarda olan hastalar çalışmaya katıldı. Bu sebeple buradaki MPV yüksekliği enfeksiyonla ilişkili değildir. Bu durumu hiperglisemi durumundaki osmotik şişme olarak değerlendiren yayınlar mevcuttur. Biz bu durumu trombositlerin ağır hiperglisemi durumunda aktifleşerek vasküler yatağı korumaya yönelik olarak çaplarının artması olarak değerlendirdik. Çünkü osmotik şişmeye bağlı olsaydı, kötü regülasyonlu Tip 1 DM'de de MPV yüksek olurdu. 10. gündeki MPV'nin normal olması yeni üretim trombosit varlığını düşündürür. Ketoasidozun başvuru anındaki trombosit sayısı ve MPV'nin yüksek ve anlamlı olması trombositlerin içindeki sitokinlerin artışı, antiinflamatuvar etki ile açıklanabilir.

Verdoia ve arkadaşlarının koroner anjiyografi geçiren 3414 hastada yaptığı bir çalışmada diyabet ve glisemik kontrolün, platelet boyutunun artmasıyla bağımsız bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Verdoia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada platelet boyutu ve diyabet arasında bir ilişki gözlemlenmiş ama bu ilişki çok değişkenli analizlerde kaybolmuştur. Koroner anjiyografiye giren diyabetik bir popülasyonda

MPV ve koroner arter hastalığının derecesi arasında herhangi bir ilişki rapor etmemiştir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan diyabetiklerde MPV ve platelet agregasyonu arasında da bir ilişki bulunmamıştır. Bu yüzden, DM'nin tek başına değil, tansiyon veya metabolik hastalıklar gibi diğer bazı özelliklerle beraber platelet boyutunu anlamlı olarak etkilediği düşünülmüştür. Ayrıca kolesterol metabolizması da potansiyel olarak platelet büyüklüğü ve fonksiyonunu etkileyebilir. Verdoia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total kolesterolle platelet boyutu arasında ters orantı bulunmuştur (Verdoia ve ark 2014). Populasyonda statin kullanımının yüksek oranda olması bu bilgiyi açıklayabilir. Aslında hiperkolesterolemik hastalarda rosuvastatin kullanımının MPV'yi anlamlı olarak düşürdüğü rapor edilmiş (Çoban ve Afacan 2008). Bizim çalışmamızla Verdoia ve arkadaşlarının yaptığı çalışma; DM ve glisemik kontrolün, platelet boyutunun artmasıyla bağımsız bir ilişkisinin olmadığını göstermesi açısından korele bir çalışmadır. Verdoia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların varolan metabolik sendrom, dislipidemi gibi ek risk faktörleri bizim çocukluk yaş grubunu kapsayan çalışmamızdaki olgularımızda mevcut olmaması nedeniyle; ek risk faktörleriyle MPV'nin artıp artmadığını değerlendirmedik.

Aclan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV kontrol grubuna göre tip 2 DM hastaları ve bozulmuş açlık glikozu olan kişilerde belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada glisemik kontrol arttıkça MPV değeri düşme eğilimi göstermiştir (Aclan ve Eker 2014). Bizim çalışmamızla bulgular korele değildir. Ancak bu çalışma tip 2 DM'li olan erişkin hasta grubunda yapılmıştır

Yenigün ve arkadaşlarının tip 2 diyabetes mellituslu hastalarla yaptığı çalışmada tip 2 DM'li hastalarla kontrol grubunun MPV değeri karşılaştırıldığında DM'li hastalarda MPV belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada en az bir mikrovasküler komplikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre MPV belirgin yüksek saptanmış (Yenigün ve ark 2014). Makrovasküler komplikasyonu olanlarda da olmayanlara göre MPV yüksek saptanmış. Bizim çalışmamızda DM'li hastalarda MPV anlamlı yükseklik göstermemiştir. Ancak çalışmamıza komplikasyonu olan hastalar dahil edilmemiştir.

Kebabçılar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV ile DM'nin komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır

(Kebapçılar ve ark 2009). Demirtunç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da DM'ye bağlı komplikasyonlarla MPV arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Demirtunç ve ark 2008).

Çoban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV, VKİ pozitif korelasyon göstermektedir (Çoban ve Afacan 2008). Yüksek VKİ değerleri yüksek insülin değerleri ve insülin rezistansı ile kuvvetle ilişkilidir. Obeziteye eşlik eden hiperinsülineminin, obezlerde platelet reaktivasyonuna yol açtığı sonucuna varılmıştır (Yenigün ve ark 2014). Ancak bu çalışmalar erişkin hasta grubunda tip 2 DM ile yapılan çalışmalardır. Bizim çalışmamız tip 1 DM'li hastalar üzerinde yapılmıştır. Hiperinsülinizm tip 1 DM'li hastalarda görülmez. Bu nedenle bizim çalışmamızda böyle bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Watanabe ve ark. yaptığı çalışmada diyabetes mellitustaki hiperglisemiye bağlı olarak ozmotik şişme sonucu MPVnin yükseldiği tahmin etmişlerdir (Watanabe ve ark 1987). Bizim çalışmamızda da diyabetik ketoasidozla gelen hasta grubunun başvuru anı hemogramındaki MPV değeri, ketoasidoz tedavisinin 10. gününde bakılan MPV değerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Biz bu durumu trombositlerin ağır hiperglisemi durumunda aktifleşerek vasküler yatağı korumaya yönelik olarak çaplarının artması, antiinflamatuvar etki olarak değerlendirdik.

Farelerde yapılan bir başka çalışma, oral antidiyabetiklerden metforminin platelet volümünü anlamlı ölçüde azaltmak suretiyle antiaterojenik ve kardiyoprotektif rol oynadığını, bunun aksine insülinin ise megakaryositlerin daha büyük platelet üretimine neden olduğunu gösterdi (Dolasık ve ark 2012). Kebapçılar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da insülin kullanan vakalarda kullanmayan gruba göre daha yüksek MPV değerleri saptandı (Kebapçılar ve ark 2009). Ancak biz çalışmamızda tip 1 DM'li hastalarda insülin kullanımına rağmen kontrol grubuyla arasında MPV değeri açısından anlamlı bir fark saptamadık. Çünkü hasta grubumuzda vasküler komplikasyonlar henüz yoktu.

Lippi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV ve DM arasındaki ilişkide, glisemik profil ve hipertansiyon/dislipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri tarafından kuvvetle etkilendiğini tespit ettiler (Lippi ve ark 2012). Bu nedenle; platelet boyutu, kardiyovasküler hastalığın gerçek bir belirleyicisi olmaktan çok,

metabolik sendromun geniş spektrumunun bir aynası olarak değerlendirilmiştir. Dahası, diyabet başlangıcı ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörünü temsil eden ileri yaşla, MPV arasında direkt bir ilişki bulmuşlar, ancak hematolojik parametreler için farklı referanslar yaşlılarda daha büyük platelet ve eritrosit boyutları rapor etmişlerdir (Lippi ve ark 2012).

Ntaios, 636 felçli hastada MPV'nin en güçlü bağımsız prediktörlerinden biri olarak hipertansiyonu tanımladı (Ntaios ve ark 2011). Aslında MPV ve kan basıncı arasındaki önemli ilişki daha önceki büyük kayıtlarda (İskandinav ASCOT ve daha yakındaki 80000 prehipertansif Çinli erkek üzerinde yapılan çalışmada) tanımlandı (Cao X ve ark 2012). Verdoia'nın çalışmasında artmış platelet boyutu anjiotensin reseptör blokerlerinin kullanımıyla ilişkiliydi (Verdoia ve ark 2014).

Malachowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 1 DM'li çocuklarda artmış MPV değerleri saptandı. Platelet sayısı ile metabolik kontrol arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit ettiler. En yüksek MPV değerini kötü regülasyonlu DM'li hastalarda saptadılar. Bunun sonucu olarak DM'li hastalarda sağlıklı yaşlılarına göre ufak bir MPV artışının bile vasküler komplikasyonlara olan eğilim artışını yansıttığı hipotezini kurdular (Malachowska ve ark 2015). Çalışmamızda MPV değerinin diyabetik hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermediğini tespit ettik. Ayrıca DM'li hasta grupları arasında da MPV değerini hastalığın iyi kötü regülasyonundan etkilenmemiş olarak bulduk. Sadece diyabetik ketoasidoz başvuru anı ve tedavinin 10. günü arasındaki anlamlı farklılığı trombositlerin ağır hiperglisemi durumunda aktifleşerek vasküler yatağı korumaya yönelik olarak çaplarının artması, antiinflamatuvar etki olarak değerlendirdik

Çoban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV tip 2 DM ve bozulmuş açlık glikozu olan kişilerde normoglisemik olan kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş olup aynı zamanda diyabetik kişilerde de bozulmuş açlık glikozu olan kişilere oranla yüksek bulunmuştur. Bu bakımdan Zuberi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile koreledir (Çoban ve ark 2006).

Tavil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV'nin santral obezite, hiperkolesterolemi ve hipertansiyonla ilişkisinin olduğu, koroner arter hastalığı prevalansı ile alakasının olmadığı bulundu. Mean platelet volume'deki yükseliş

tromboembolizm, inme ve myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (Tavil ve ark 2007). Diyabetes mellituslu hastalar yüksek inme ve myokard infarktüsü riskine sahip olarak bilinir (Abid ve ark 2005). Bu hastalarda yüksek MPV varlığı, artmış trombotik komplikasyon riski için önemli bir bulgu olarak gösterilmiştir. Papanas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada retinopati ve diğer komplikasyonları gelişmiş olan diyabetik hastalarda, bu komplikasyonları bulunmayan hastalara göre daha yüksek MPV değerleri mevcut bulundu (Papanas ve ark 2004). Ancak bunlar küçük hasta gruplarında yapılmış çalışmalardır. Kahler ve arkadaşlarının 2254 tip 1 DM'li hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada glisemik kontrolün kardiyovasküler ve tüm nedenli mortaliteyi etkilemediğini ortaya koymuşlardır (Kahler ve ark 2014). Bu çalışmada Tip 1 DM'li hastaların diyabet regülasyonları ile kardiyovasküler mortaliteleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Diğer az sayıda hasta grupları arasında yapılan çalışmalarda diyabet regülasyonu ile MPV artışı, platelet sayısı artışı, devamında trombotik komplikasyon artışı ile kardiyovasküler hastalık riski artışı şeklinde belirtilen hipotezlerle Kahler ve arkadaşlarının yaptığı geniş hasta hacimli çalışma örtüşmemektedir. Bizim çalışmamızda ise MPV platelet sayılarının regülasyonla ilişkisi bulunamamıştır. Çünkü hastalarımızın yaş aralığı küçüktür ve vasküler komplikasyonlar gelişmemiştir. Sadece diyabetik ketoasidoz tablosunda MPV ve platelet sayısı anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Biz bu durumu trombositlerin ağır hiperglisemi durumunda aktifleşerek vasküler yatağı korumaya yönelik olarak çaplarının artması, antiinflamatuvar etki olarak değerlendirdik

Shao-Gang Ma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada non-DKA hastalarına kıyasla; DKA'lu hastalardaki platelet parametrelerini anlamlı şekilde yüksek olarak bulmuştur. Ayırt edici analizlerde sadece platelet parametrelerinden PDW ve MPV kullanılarak hastaların birçoğunda DKA'nın ayırıcı tanısının yapılabileceği; PDW'nin plazma BChE aktivitesine ve MPV seviyelerine kıyasla, DKA tanısında daha sensitif olup bir risk belirteci olarak kullanılabilmesi kanaatine varılmıştır. Bu çalışmadaki bulgular platelet morfolojik değişikliklerinin, hastaların diyabet komplikasyonları açısından değerlendirilmesinde bir marker olarak kullanılmasını desteklemektedir. Platelet indekslerinin değerlendirilmesi cost-efektivite açısından da değerli bir yöntem olup, klinisyenlerin Tip 1 DM'li hastalardaki DKA tanısında bu yöntemden faydalanması tavsiye edilmiştir (Shao-Gang Ma ve ark 2013). Bizim çalışmamızda

non DKA hastaları ile DKA grubu arasında MPV açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak diyabetik ketoasidoz başvuru anı ile diyabetik ketoasidoz tedavisinin 10. günü arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Aynı hasta grubunda DKA varlığında MPV yüksekliğinin olması açısından Shao-Gang Ma ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile koreledir. DKA tanısında MPV cost-efektif olarak kullanılabilen bir marker olarak değerlendirilebilir.

Marc G. van der Planken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 1 DM'li hastalarda retinopati olmasına bakılmaksızın fosfolipid ilişkili protrombinaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Diyabetes mellituslu hastalarda final yolağındaki platelet prokoagulan aktivitesinin arttığını tespit ettiler. Mean platelet volüme'nin ölçümünde ne DM'li hastalarda kontrol grubuna göre bir fark buldular, ne de Tip 1 DM'li hastalar içerisinde mikroanjiyopati geliştiren ve geliştirmeyenler arasında MPV açısından bir fark gözlemlenmedi. Tip 1 DM'li hastaların plateletlerindeki platelet protrombinaz aktivitesi (PPA) artışı ile MPV arasında bir ilişki gözlemlenmedi. Tip 1 DM'li hastalarda final yolağı prokoagulan platelet over ekspresyonu (PPA gibi) platelet membran yüzeyi total büyüklüğünden bağımsız olarak değerlendirildi. Yani Tip 1 DM'li hastalardaki, final yolağı platelet prokoagulan aktivitesi, daha büyük platelet fosfolipid yüzeyi (daha yüksek MPV) ile ilişkili saptanmadı. Bu platelet prokoagulan aktivitesi anomalisini, vasküler komplikasyon geliştirmiş olsun veya olmasın bütün Tip 1 DM tanılı hastalarda gösterdiler. Bu nedenle bu patolojik durumun nedeninin hastalığın erken döneminde meydana gelen bir platelet membran anomalisinden kaynaklandığını ve bu sebepten ötürü mikrovasküler komplikasyonlar geliştirmemiş hastalarda da görülebildiği kanısına vardılar. Diyabetik plateletlerdeki, platelet protrombin aktivitesi hiperekspresyonu, DM'li hastalardaki platelet hiperfonksiyonitesinde teşvik edici bir rol olarak değerlendirildi. Diyabetes mellituslu hastalarda artmış trombosit hiperaktivitesi ile MPV'nin ilişkili olmadığı kanaatine vardılar (Marc G. van der Planken ve ark 2000). Bizim çalışmamızda da sağlıklı bireyler ile DM'li vasküler komplikasyon geliştirmemiş bireyler arasında MPV seviyeleri arasında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir.

Bath ve Butterworth'ün yaptığı çalışmada da sağlıklı bireyler ile DM'li vasküler komplikasyon geliştirmemiş bireyler arasında MPV seviyeleri arasında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir (Bath ve Butterworth 1996). Brooks ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DM'li ve retinopati geliştirmiş hasta grubuyla sağlıklı hasta grubu arasında da benzer bir farklılığa rastlanmamıştır (Bath ve Butterworth 1996).

Ersoy ve arkadaşlarının yaptığı Tip 1 DM'li hastalarda MPV ile aort intima-media kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmada hastaların MPV seviyeleriyle kontrol grubu MPV seviyeleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Mean platelet volume'nin aterosklerozun daha ileri derecelerinde artış gösterdiği kanaatine varılmıştır. Bu durum çalışmadaki hastaların çocukluk döneminde olup hastalık sürelerinin kısa olmasına bağlanmıştır. Tip 1 DM'li hastalarda ateroskleroza dair herhangi bir bulguya rastlanmamışlardır. Mean platelet volume, total kolesterol ve AIMT (aort intima-media kalınlığı) seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmişlerdir. Diyabetes mellituslu hastalardaki MPV ve artmış kolesterol seviyeleri arasındaki ilişkiyi sağlıklı bireylerde bulmamışlardır. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında AIMT açısından anlamlı bir farkın bulunmamasına rağmen AIMT ve MPV arasında pozitif bir korelasyon tespit ettiler. Makrovasküler komplikasyonlarla MPV arasındaki korelasyon tam olarak açıklanamamıştır (Ersoy ve ark 2015). Bu bulgular ışığında bu korelasyonun tam olarak açıklanması açısından Tip 1 DM'li çocuk hastaların ateroskleroz için analiz edilmesi, hastalığın erken teşhisi, gerekli ölçümlerin yapılması veya çocukluk döneminde ya da yetişkin evrede gelişebilecek komplikasyonların engellenmesi için geleceğe yönelik daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Tschöpe ve arkadaşlarının DM'li hastalarda trombosit fonksiyonlarıyla ilgili yaptığı çalışmada hem Tip 1 hem Tip 2 DM'de geç komplikasyonların varlığından bağımsız olarak bütün hastalarda trombosit fonksiyonlarında artış gözlemlenmiştir. Bu çalışmada klinik olarak herhangi bir geç dönem komplikasyonuna sahip olmayan ve yeni teşhis edilmiş hastalarda artmış MPV nedeniyle mikroanjiopatinin erken dönem patogenetik göstergelerine sahip olan hastaların bulunduğu gösterildi. Bunun yanında kök hücre spesifik IB glikoproteine kaplanma oranının diyabetik plateletlerde yüksek olduğu ve bu durumunda muhtemelen megakaryositik trombopoezdeki artış kaynaklı olduğunu belirttiler. Tschöpe ve arkadaşlarının hem Tip 1 hem Tip 2 DM'de geç komplikasyonların varlığından bağımsız olarak bütün hastalarda trombosit fonksiyon artışı gözlemlenmiştir. Tschöpe ve arkadaşlarının

yaptığı çalışma “primer kök hücre disfonksiyonu” teorisini destekler niteliktedir (Tschöpe ve ark 1989).

Myrup ve arkadaşlarının yaptığı Tip 1 DM’li hastalarda platelet agregasyon ve platelet yağ asidi kompozisyonu ile ilgili çalışmada diyabetik olan ve olmayan gruplar arasında platelet agregasyonu ile ilgili herhangi bir fark gözlemlenmemiş olup, platelet davranışları ile plateletlerin ihtiva ettiği araşidonik asit (AA) ve eikosapentaenoik asit (EPA) seviyeleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Bu çalışmadaki DM’li hastalarda MPV değerinin artmış olduğu saptanmıştır. Plateletlerdeki agregabilite ortalama platelet volümüyle ilişkilidir, fakat bu çalışmada DM’li hastalarda böylesine bir ilişki gözlemlenmemiştir. Bu durumun sebebinin DM’li hastalardaki yorulmuş plateletlerden kaynaklı olduğunu öngörmüşlerdir. Yorulmuş platelet tabiri kan dolaşımında bulunan ve daha önce dahil olduğu hemostaz reaksiyonları sonucu azalmış platelet içi ADP ve serotonin seviyelerine sahip plateletler için kullanılmaktadır. Mean platelet volume ile trombosit agregasyonu ve sonucunda komplikasyon gelişim riski için yapılmış çalışmalar çoğunlukla Myrup ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla korele şekilde MPV değerini diyabetli hastalarda bizim çalışmamızla zıt bir şekilde yüksek olarak saptamıştır (Myrup ve ark 1991).

Zuberi ve arkadaşlarının nondiyabetik, diyabetik ve bozulmuş açlık glikozu (BAG) olan hastalarda platelet sayısını karşılaştırmışlar, anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir (Zuberi ve ark 2008). Bizim çalışmamız platelet sayıları bakımından Zuberi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir. Çalışmamızda kontrol grubu, iyi regülasyon, diyabetik ketoasidoz tedavisinin 10. Günüyle; sadece diyabetik ketoasidoz başvuru anı platelet sayısı karşılaştırmalarında anlamlı fark tespit ettik. Bu farkı DKA durumunda hastanın dehidratasyonuna veya inflamasyona bağlı artış olarak değerlendirdik. Kontrol grubuyla DM’li hasta gruplarının karşılaştırmalarında platelet sayısı bakımından anlamlı bir fark tespit etmedik. Zuberi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik ketoasidozla gelen hastalar mevcut değildi. Diğer hasta grupları arasındaki platelet sayısı karşılaştırmaları bakımından çalışmamız Zuberi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile koreledir (Zuberi ve ark 2008).

Malachowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM'li hastalarda iyi regülasyon durumunda platelet sayısını kötü regülasyona göre daha düşük saptamış ve iki grubun karşılaştırılmasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Malachowska ve ark 2015).

Çoban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada platelet sayısını tip 2 DM'li hastalarda, bozulmuş açlık glikozu olan kişilerde ve normoglisemik olan kontrol grubunda karşılaştırmış; gruplar arasında platelet sayıları açısından bir fark görememişlerdir (Çoban ve ark 2006).

Çoban ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada platelet kütlesi normoglisemiklere göre diyabetik ve bozulmuş açlık glikozu olan hastalarda belirgin olarak yüksek bulunmuş olup, DM'li hastalarda da bozulmuş açlık glikozu olan hastalara oranla yüksek bulunmuştur. Biz çalışmamızda platelet kütlesi yerine PCT değerini kullandık. PCT: platelet kütlesi/toplam kan hacmi olması nedeniyle korele olarak değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda PCT değerleri ile trombosit değerleri gruplar arasındaki değerlendirmede koreledir. Çalışmamızda kontrol grubu, iyi regülasyon, kötü regülasyon, diyabetik ketoasidoz tedavisinin 10. günü ile; sadece diyabetik ketoasidoz başvuru anı PCT değeri karşılaştırmalarında anlamlı fark tespit ettik. MPV gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği için MPV'nin artmadığı durumda platelet sayısı ile PCT değerinin korele olması olağandır (Çoban ve ark 2006).

Strauchen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MCV ile hiperglisemi arasında net bir ilişki saptanmamıştır. Hiperglisemisi olan hastalardan alınan hemogramda çalışılan MCV yüksekliğinin nedeni, hiperosmolar glikoz yüklenmiş eritrositlerin izosmotik ortamla karşılaşması durumunda osmotik şişme olarak değerlendirilmiştir (Strauchen ve ark 2016). Bizim yaptığımız çalışmada ise DM'li hastalarla kontrol grubu arasında MCV değeri açısından anlamlı bir fark yoktur. Diyabetik ketoasidoz hastalarının başvuru hemogramlarındaki MCV ile tedavinin 10. gününde bakılan MCV'leri arasında anlamlı fark vardır. Ancak bizim çalışmamızda ketoasidoz tablosunun başvuru anında MCV değeri tedavinin 10. gününe göre düşüktür. Bu durum diğer çalışmalarda gösterilen osmotik şişmeyle uyumlu değildir. Diyabetik ketoasidoz başvuru anı dehidratasyon tablosuyla giden bir durumdur. Dehidratasyon

durumunda hücre içi sıvı azalmıştır. Bu nedenle eritrosit hacimleri de dehidratasyon durumunda azalıp, dehidratasyon düzelince artmaktadır.

Morse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları elektronik olarak ölçülen MCV'deki artışın hem in vivo hem de in vitro olarak ortam glikozu tarafından oluşturulduğunu söylemektedir. Bu durum ortam glikoz konsantrasyonunun azaltılmasıyla geri çevrilebilir. Bu çalışmaya göre MCV direk olarak kandaki glikoz seviyesiyle ilgili olup sıcaklık ve zamana bağlıdır ve ortam şartlarının değiştirilmesiyle eski haline dönebilmektedir (Morse ve ark 1981).

Jeffrey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperglisemik hastalarda MCV'deki artış bir kısım hastadaki örneklerde gösterilmiştir. Ortalama eritrosit volüm değerindeki artış hesaplanan hematokrit değerinde de artışa sebep olmalıdır. Çünkü hematokrit değeri MCV ve RBC ürünlerince belirlenir. Lakin, yapılan in vitro çalışmada glukoz seviyesi ve hematokrit değerindeki değişiklik arasında korelasyon katsayısını glukoz konsantrasyon aralığı 200-1000 mg/dl kabul edildiğinde anlamlı olarak bulmamışlardır. Hematokrit değerindeki değişiklik sadece 1000 mg/dl'den yüksek glukoz seviyesinde anlamlı olabilmektedir. İn vivo şartlarda hiperglisemik ortam içerisinde bulunan eritrositlerin daha büyük olması hipotezi birkaç sebepten dolayı pek muhtemel değildir. Ne hiperglisemik hastalardan alınan kan örneklerinde ne de glukoz eklenmiş kan örneklerinde santrifüj hematokrit değerlerinde bir artış gözlemlenmemişlerdir (Jeffrey ve ark 1982).

Çalışmamızda MPV'nin DM'nin iyi-kötü regülasyonundan etkilenmediği ve diyabetik hastalarla kontrol grubu arasında da MPV değeri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Sadece diyabetik ketoasidozla başvuran hasta grubunun geliş hemogramındaki MPV ile 10. günde bakılan hemogramdaki MPV arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Biz bu durumu trombositlerin ağır hiperglisemi durumunda aktifleşerek vasküler yatağı korumaya yönelik olarak çaplarının artması olarak değerlendirdik. Çünkü osmotik şişmeye bağlı olsaydı, kötü regülasyonlu Tip 1 DM'de de MPV yüksek olurdu. 10. gündeki MPV'nin normal olması yeni üretim trombosit varlığını düşündürür. Ketoasidozun başvuru anındaki trombosit sayısı ve MPV'nin yüksek ve anlamlı olması trombositlerin içindeki sitokinlerin artışı, antiinflamatuvar etki ile açıklanabilir. Literatürde daha önce DM'li hasta grubunda MPV ile ilgili yapılmış çalışmaların çoğunluğunda diyabetik

hastalarda MPV yüksek olarak saptanmıştır. Ancak bu konuda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Mean platelet volume'ün diyabetli hastalarda takip kriteri olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.



SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Tip 1 DM tanısıyla takipli 1-18 yaş arası çocuklarda MPV değerinin iyi regülasyon, kötü regülasyon, diyabetik ketoasidozla olan ilişkisini inceledik.

Çalışmamızda MPV'nin DM'nin iyi ve kötü regülasyonu arasında MPV değeri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diyabetes mellituslu hastalarla kontrol grubu arasında da MPV değeri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Sadece diyabetik ketoasidozla başvuran hasta grubunun başvuru hemogramındaki MPV ile 10. günde bakılan hemogramdaki MPV arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Biz bu durumu trombositlerin ağır hiperglisemi durumunda aktifleşerek vasküler yatağı korumaya yönelik olarak çaplarının artması olarak değerlendirdik. Çünkü osmotik şişmeye bağlı olsaydı, kötü regülasyonlu Tip 1 DM'de de MPV yüksek olurdu. 10. gündeki MPV'nin normal olması yeni üretim trombosit varlığını düşündürür. Ketoasidozun başvuru anındaki trombosit sayısı ve MPV'nin yüksek ve anlamlı olması trombositlerin içindeki sitokinlerin artışı, antiinflamatuvar etki ile açıklanabilir.

Çalışmamızda kontrol grubu, iyi regülasyon, DKA tedavisinin 10. günü gruplarıyla, sadece diyabetik ketoasidoz başvuru anı grubunun platelet sayısı karşılaştırmalarında anlamlı fark tespit ettik. Bu farkı DKA durumunda hastanın dehidratasyonuna ve inflamasyona bağlı artış olarak değerlendirdik. Kontrol grubuyla DM'li hasta gruplarının karşılaştırmalarında platelet sayısı bakımından anlamlı bir fark tespit etmedik.

PCT değeri açısından kontrol grubu, iyi regülasyon, kötü regülasyon, DKA tedavisinin 10. günü gruplarıyla, sadece diyabetik ketoasidoz başvuru anı grubunun PCT karşılaştırmalarında anlamlı fark tespit ettik.

PCT:platelet kütlesi/toplam kan hacmi şeklinde hesaplanır. Bizim çalışmamızda PCT değerleri ile trombosit değerleri gruplar arasındaki değerlendirmede koreledir. Mean platelet volume gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği için MPV'nin artmadığı durumda platelet sayısı ile PCT değerinin korele olması olağandır. Bu farkı DKA durumunda hastanın dehidratasyonuna veya

inflamasyona bağlı artış olarak değerlendirdik. Kontrol grubuyla diyabetli hasta gruplarının karşılaştırmalarında PCT değeri açısından anlamlı bir fark tespit etmedik.

Diyabetes mellituslu hastalarla kontrol grubu arasında MCV değeri açısından anlamlı bir fark saptamadık. Çalışmamızda ketoasidoz tablosunun başvuru anında MCV değeri tedavinin 10. gününe göre düşüktür. Bu durum diğer çalışmalarda gösterilen osmotik şişmeyle uyumlu değildir. Diyabetik ketoasidoz başvuru anı dehidratasyon tablosuyla giden bir durumdur. Dehidratasyon durumunda hücre içi sıvı azalmıştır. Bu nedenle eritrosit hacimleri de dehidratasyon durumunda azalıp, dehidratasyon düzelince artmaktadır.

Özellikle Türkiye gibi ülkelerde basit, eforsuz, maliyet etkin bir araç olarak günlük rutin hemogram tetkiklerinden elde ettiğimiz MPV değerinin Tip 1 DM'li hastalarda takipte kullanılabilirliğini araştırdığımız alışmamızda; Tip 1 DM'li çocukların tanısı konulduktan sonraki herhangi bir aşamada MPV veya trombosit değerindeki yükselmenin vaskülopatinin gelişebilme ihtimaline karşı hastanın iyi değerlendirilmesinde bize yol gösteren bir tetkik olarak kullanılabileceğini öneriyoruz.

KAYNAKLAR

- Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A, 2007. Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri*, 5, 1-10
- Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A, 2008. Tip 1 diyabetin uzun dönem izlemi. *Güncel Pediatri*, 6, 111-8
- Abid AR, Mallick NH, Shahbaz A, Tarin SA, 2005. In-hospital outcome of acute myocardial infarction (st segment elevation type) in diabetics and non-diabetics. *J Coll Physicians Surg Pak*, 15, 524-7.
- Aclan Ö, Eker HH, 2014. Investigation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and in subjects with impaired fasting glucose: a cost-effective tool in primary health care? *Int J Clin Exp Med*, 7, 2292-97
- Akarsu S, Şengül İ, Tosun M, Benzer D, Aygün A, 2012. Çocukluk çağında yenidoğandan adölesana normal trombosit parametreleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 13, 1-5.
- Alemzadeh R, Ali O, 2011. Diabetes Mellitus. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Eds: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, 19 th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, p: 1968-90.
- Alemzadeh R, Ali O, 2011. Diabetes Mellitus. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Eds: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, 19 th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, p: 1968-90.
- American Diabetes Association, 2013. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, 36, 67-74
- Baisch JM, Weeks T, Giles R, Hoover M, Stanstny P, Capa D, 1990. Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 26, 1836-41
- Bath PM, Butterworth RJ, 1996. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 7, 157-61
- Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R, 1992. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BJM*, 304, 1020-2
- Bowles KM, Cooke LJ, Richards EM, Baglin TP, 2005. Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol*, 27, 370-3
- Brooks AVM, Hussein S, Chesterman CN, 1983. Platelets, coagulation and fibrinolysis in patients with diabetic retinopathy. *Thromb Haemost*, 49, 123
- Djalil-Saiah I, Bougneres P, Bach JF, 1992. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin*, 2242-50
- Caillat-Zucman S, Garchon HJ, Timsit J, Assan R, Boitard C,
- Cao X, Xie X, Zhou J, Yang P, Wang Y, Chen Z, 2012. Increased platelet volume in a general population with prehypertension: a cross-sectional study of 80–545 participants from China. *Hypertens Res*, 35, 903–8.
- Coban E, Afacan B, 2008. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volume in patients with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets*, 19, 111–4.
- Çakır S, Sağlam H, Özgür T, Eren E, Tarım Ö, 2010. Tip 1 diyabetli çocuklarda glisemik etkileyen faktörler. *Güncel Pediatri*, 8, 7-19
- Çoban E, Bostan F, Özdoan M, 2006. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets*, February 2006, 17, 67-69
- Dashtjerdi MS, Emami T, Najafian A, Amini M, 2006. Mean platelet volume measurement EDTA or citrate? *Hematology*, 11, 317-9
- DCCT Research Group, 1993: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complication in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 329, 977-86.
- DCCT Research Group, 1993: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complication in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 329, 977-86.

- Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, 2011. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res*, 128, 358-60.
- Diaz-Ricart M, Brunso L, Pino M, Navalon F, Jou JM, Hears M, et al, 2010. Preanalytical treatment of EDTA-anticoagulated blood to ensure stabilization of the mean platelet volume and component measured with the ADVIA counters. *Thromb Res*, 126, 30-5
- Diquattro M, Gagliano F, Calbro GM, Tommasi M, Scott CS, Mancuso G, et al, 2009. Relationships between platelet counts, platelet volumes and reticulated platelets in patients with ITP: evidence for significant platelet count inaccuracies with conventional instrument methods. *Int J Lab Hematol*, 31, 199-206
- Dolaskı I, Sener SY, Celebı K, Aydın ZM, Korkmaz U, Canturk Z, 2012. The effect of metformin on mean platelet volume in diabetic patients. *Platelets* 2012 (April)
- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al, 2004. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*, 113, 133-40.
- Ercan O, 2016. Diabetes Mellitus, In: *Pediatrinin Esasları*, Ed: Erkan T, Kutlu T, Satar M, Ünüvar E, 1th ed, İstanbul, İstanbul tıp kitabevleri, s: 945-52
- Erdoğan S, Olgun N, Yıldırım N, Bilgili H, Keser A, Saruhan S, Yassıbaş E, 2014. Diyabet ve Egzersiz. In: *Çocukluk Çağı Diyabeti Eğitimi Rehberi*. Eds: Aycan Z, Çalışkan D, Gariğ ağaoğlu N, Olgun N, Özkan S, Yıldırım N. Ankara, T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 52-58
- Ersoy M; Selçuk Duru HN, Eevli M; Ersoy Ö; Civilibal M, 2015 April. Aortic intima-media thickness and mean platelet volume in children with type 1 diabetes mellitus. *Iran J Pediatr*, 25(2):e368
- Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC, 2005. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am*, 52, 1735-53.
- Guyton AL, 2007. Hemostazdaki Olaylar. In: *Tıbbi Fizyoloji*. Eds: Guyton AL, Hall JE, 11.th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s: 457-68
- Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R, Neyzi O, Baş F, 2010. Endokrin Sistem ve Hastalıkları. In: *Pediyatri*. Eds: Neyzi O, Ertuğrul T, 4th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s: 1625-49
- Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D, 2005. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*, 52, 1553-78
- Havas S, Donner T, 2006. Tight control of type 1 diabetes: recommendations for patients 1. *Am Fam Physician*, 74, 971-8.
- Hauner H, Schubert J, Pfeiffer EF, 1990. Prevalence of secondary complications in patients with type I diabetes mellitus. Results of a retrospective analysis of 549 type I diabetic patients of the Ulm University clinic. *Med Klin (Munich)*, 85, 690-5.
- Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G, 2004. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*, 18, 173-6
- Hekkala A, Knip M, Veijola R, 2007. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in Northern Finland: temporal changes over 20 years. *Diabetes Care*, 30, 861-6.
- Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, et al, 2005. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 46, 284-90
- Holt JT, DeWandler MJ, Arvan DA, 1982. Spurious elevation of the electronically determined mean corpuscular volume and hematocrit caused by hyperglycemia, 561-7
- ISPAD, 2000. Consensus Guidelines for the Management of Insulindependent Diabetes in Childhood and Adolescence. Erişim adresi: <http://www.ispad.org/>
- ISPAD Clinical Practise Consensus Guidelines 2006-2007. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007;8:408-18.

- Kahler P, Grevstad B, Almdal T, Gluud C, Wetterslev J, Vaag A, et al, 2014. Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ Open*, 4:e004806.
- Kebaçlılar L, Bilgir O, Demirel H, Kılıç A, Öner P, Yüksel A, 2009. Tip 2 diyabetik hastalarda ortalama trombosit volümü karşılaştırılması ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisinin değerlendirilmesi. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 15, 1-4
- Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG, 2011. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39, 531 participants from the general population. *J Thromb Haemost*, 9, 49-56
- Kukreja A, McLaren NK, 1999. Autoimmunity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 4371-8.
- Lanzkowsky P. 2005. Disorders of Platelets. In: *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. Eds: Lanzkowsky P, 4th. ed. Burlington USA, Elsevier Academic Press, p:250-94
- Leader A, Preg D, Lishner M, 2012. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Annals of Medicine*, 44, 805-16
- Lippi G, Meschi T, Borghi L, 2012. Mean platelet volume increases with aging in a large population study. *Thromb Res*, 129, 159–60.
- Malachowska B, Tomasiak B, Szadkowska A, Baranowska-Jazwiecka A, Wegner O, Mlynarski W, Fendler W, 2015. Altered Platelets' morphological parameters in children with type 1 diabetes – a case-control study. *BMC Endocrine Disorders*, 15, 17
- Marc G. van der Planken, Francine J. Vertessen, Jan Vertommen, Wendy Engelen, Zwi N. Berneman, Ivo De Leeuw, 2000. Platelet prothrombinase activity, a final pathway platelet procoagulant activity, is overexpressed in type 1 diabetes: no relationship with mean platelet volume or background retinopathy. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*, 6, 65-68
- Mitchell RN, Kumar V, 2003. Hemodinamik Bozukluklar Tromboz ve Şok. In: *Robbins Temel Patoloji*. Eds: Kumar V, Gotron RS, Robbins SL, 7th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s:79-102
- Morse EE, Kalache G, Germino W, Stockwell R, 1981. Increased electronic mean corpuscular volume induced by marked hyperglycemia. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 11, 184-7
- Myrup B, Bregengaard C, Petersen LR, Winther K, 1991. Platelet aggregation and fatty acid composition of platelets in type 1 diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*, 204, 251-62
- Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, Aubert C, Michel P, J 2011. Hypertention is an independent predictor of mean platelet volume in patients with acute ischemic stroke. *Int Med*, 41, 691–5.
- Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, et al, 2004. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*, 18, 160-4.
- Orlowski JP, Cramer CL, Fiallos MR, 2008. Diabetic Ketoacidosis in the Pediatric ICU. *Pediatr Clin N Am*, 55, 577-87.
- Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al, 2004. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*, 15, 475-8.
- Patterson K, 1997. Platelet parameters generated by automated blood counters. *CME Bull Haematol*, 1, 13-16
- Pronina EA, Petraikina EE, Antsiferov MB, Duchareva OV, Petrone A, Buzzetti R et al, 2008. A 10-year (1996-2005) prospective study of the incidence of Type 1 diabetes in Moscow in the age group 0-14 years. *Diabet Med*, 25, 956-9.
- Rogers DG, White NH, Shalwitz RA, Palmberg P, Smith ME, bSantiago JV, 1987. The effect of puberty on the development of early diabetic microvascular disease in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 3, 39-44.
- Rosenbloom AL, 2013. Diabetes Mellitus. In: *Rudolph Pediatri*. Eds: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, 22Tth ed. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, s:2104-25
- Sağlam H, Eren E, Çakır ED, Yüce N, Yıldız N, Çakır S, Özgür T, Tarım Ö, 2008. Diyabetik ketoasidozla başvuran çocukların klinik ve laboratuvar özellikleri. *Güncel Pediatri*, 6, 94-8

- Shao- Gang Ma, Liu-Xue Yang, Xiao-Qiang Qiu, 2013. Assesment of the platelet parameters and serum butyrylcholinesterase activity in type 1 diabetes patients with ketoacidosis. *Platelets*, 24:7, 544-8
- Sharpe PC, Trinick T, 1993. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med*, 86, 749-52
- Soranzo N, Rendon A, Gieger C, Jones CI, Watkins NA, Menzel S, et al, 2009. A novel variant on chromosome 7q22.3 associated with mean platelet volume ,counts, and function. *Blood*, 113,3831-7
- Strauchen JA, Alston W, Anderson J, Gustafson Z, Fajardo LF, 1981. Inaccuracy in automated measurement of hematocrit and corpuscular indices in the presence of severe hyperglycemia. *Blood*, 57, 1065-67
- Svoren BM, Jospe N, 2015. Diabetes Mellitus in children. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, Eds: Kliegman RM. 20th edition, Philadelphia, Saunders Company, 2760-90.
- Tavil Y, Sen N, Yazici HU, et al, 2007. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res*, 120, 245-50.
- The DIAMOND Project Group, 2006. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Medicine*, 23, 857-66.
- Tschöpe D, Langer E, Schauseil S, Rösen P, Kaufmann L, Gries FA, 1989. Increased platelet volume-sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Klin Wochenschr*, 67, 253-9
- Urban AD, Grey M, 2006. Type 1 diabetes. *Nurs Clin North Am*, 41, 513-30.
- Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F, 1999. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care*, 22, 7-9.
- Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Casetti E, Nardin M, Bellomo G, Marino P, Sinigaglia F, De Luca G, on behalf of the Novara Atherosclerosis Study (NAS) group, 2014. Diabetes, glucose control and mean platelet volume: a single-centre cohort study. *Diabetes Ressearch and Clinical Practice* I04, 288-94
- Watanabe Y, Kawada M, Kobayashi B, 1987. Effect of insulin on murine megakaryocytopoiesis in a liquid culture system. *Cell Struct Funct*, 12, 311-6.
- Winter WE, 1999. The use of islet autoantibody markers in the prediction of autoimmune type 1 diabetes. *Clin Immunol Newslett* , 19, 25-39.
- Yenigün EC, Okyay GU, Pirpir A, Hondur A, Yıldırım İS, 2014. Increased mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *Dice Tıp Dergisi*, 41, 17-22
- Yiğit G, 2011. Trombositler Kan Pulcukları. In: *Hematoloji ve Endokrin Fizyolojisi*. Eds: Kaya Ö, 1th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s:87-112
- Yoon JW , Jun HS, 2003. Viruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. In: *Textbook of Diabetes 1*. Eds: Pickup JC, Williams G, 3th ed. Blackwell Publishing, p: 1-16.
- Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S, 2008. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Tip 1 Diyabetli Hastalarda MPV Değerinin Metabolik Takip Kriteri Olarak Kullanılması

Dr. Nihal YÜKSEL

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Yavuz KÖKSAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA-2017

Amaç: Tip 1 diyabetes mellitusla takipli hastaların mean platelet volume ile glisemik kontrolleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi, hemogramda rutin olarak çalışılan bir tetkik olan MPV'nin HbA1c'ye oranla sık kullanılan, ucuz bir tetkik olması nedeniyle daha yakın takip ve hızlı düzenlemelerle daha iyi metabolik kontrol sağlanması ve böylece çocukluk çağında kronik komplikasyonların ortaya çıkmasının önlenmesini amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya yaş ve cinsiyet olarak uyumlu Tip1 DM tanısı olan 34 iyi regülasyonlu DM, 34 kötü regülasyonlu DM, 23 diyabetik ketoasidozu olan hasta ve 32 sağlıklı çocuk dahil edildi. Diyabetli hastaların kontrollerinde bakılan HbA1c değerine göre hastalar iyi regülasyonlu ve kötü regülasyonlu olarak ayrıldı. HbA1c ile eş zamanlı çalışılan hemogramlarındaki MPV değerleri retrospektif olarak tarandı. Diyabetik ketoasidoz tablosunda başvuran hastaların birinci gün geliş hemogramları ile 7-10 gün sonra alınan hemogramlarında geriye dönük olarak tarandı. Çalışmaya 32 sağlıklı çocuktan alınan hemogramda dahil edildi. MPV değerleri sağlıklı çocuklar, iyi regülasyonlu DM, kötü regülasyonlu DM, diyabetik ketoasidoz grubu hastalar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda DM'nin iyi ve kötü regülasyonu arasında MPV değeri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diyabetes mellituslu hastalarla kontrol grubu arasında da MPV değeri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Sadece diyabetik ketoasidozla başvuran hasta grubunun geliş hemogramındaki MPV ile 10. günde bakılan hemogramdaki MPV arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda Tip 1 DM olmayan çocuklarla DM'li çocuklar arasında ve iyi regülasyonlu diyabetle kötü regülasyonlu diyabet arasında MPV değeri açısından fark bulunmamıştır. Diyabetik ketoasidoz tablosuyla gelen hastalarda başvuru hemogramında bakılan MPV ile 10. günde bakılan MPV değeri arasında anlamlı farklılık tespit ettik. Bu durumu trombositlerin ağır hiperglisemi durumunda aktifleşerek vasküler yatağı korumaya yönelik olarak çaplarının artması olarak değerlendirdik. Ancak bu konuda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Mean platelet volume'ün diyabetli hastalarda takip kriteri olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Diyabetik Ketoasidoz; HbA1c; MPV; Tip 1 Diyabetes mellitus.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY

The utilization of MPV values as a metabolic follow-up criteria in patients with type-1
diabetes mellitus

Dr. Nihal YÜKSEL
Department of Pediatric

ADVISOR
Prof. Dr. Yavuz KÖKSAL

Thesis / KONYA-2017

Objective: The aim of this study was to illustrate the association between mean corpuscular volume values and glycemic control, in patients with type-1 diabetes mellitus, in order to show the efficiency and cost-effectiveness of MCV compared to HbA1c. MCV is a cheaper parameter to monitor, and is part of routine complete blood count, hence it is more regularly monitored by physicians. Subsequently, the utilization of MCV instead of HbA1c will help physicians to monitor patients current metabolic state more efficiently and will give them the ability to make necessary rearrangement in treatment more promptly reducing possible childhood complications of the disease, or postponing complications to later stages of life.

Study design: 34 patients with well-regulated DM type-1, 34 patients with poorly-regulated DM type-1, 23 patients with diabetic ketoacidosis and 32 healthy individuals, were included in this study all, of whom were suitable for the research in terms of age and gender. Patients diabetic regulation has been evaluated as either poorly or well regulated based upon their HbA1c levels. Patients MCV values and HbA1c levels were both measured simultaneously, in retrospect. The CBC values of the patients who were admitted with DKA, have been reviewed retrospectively, with CBC values of the same patients being measured 7-10 days after admission. The CBC values of 32 healthy children have also been included in this study. A comparison between the 4 aforementioned groups has been made.

ResultsThe study did not find any significant difference in MPV values between patients with poorly-regulated and well-regulated DM, nor between healthy individuals and diabetic patients. However only significant difference in MPV values has been observed, between the MPV values of patients admitted with DKA, and their MPV values 10 days after admission.

Conclusions: In this study, we haven't found significant difference in MPV values neither between patients with poorly-regulated and well-regulated DM, nor between healthy individuals and diabetic patients. However only significant difference in MPV values has been observed between the admission MPV values and the 10th day MPV values of the patients who were admitted with DKA. This observed change in platelets in the patients with DKA was considered the result of activation and increase of platelet diameters, wich try to save the vascular walls. It is because of there are small number of studies, there is a need for further studies to be used MPV as follow –up criteria for the patients with diabetes mellitus.

Key Words: Diabetic Ketoacidosis (DKA), HgA1c, MPV, Type-1 DM.

EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı



ÖZGEÇMİŞ

1 Ekim 1981 doğumlu olan Nihal YÜKSEL, 1992 yılında Amiral Karamürsel İlkokulu'nu, 1995 yılında Hikmet Özbağcı Ortaokulu'nu ve 1999 yılında Karamürsel Lisesi'ni bitirmiş ve 1999 yılında Trakya Üniversitesi TıpFakültesi'nde tıp eğitimine başlamıştır. 2006 yılında Trakya Üniversitesi TıpFakültesi'ni bitirdikten sonra Siirt ve Yalova'da çeşitli sağlık kuruluşlarında 6 yıl süre ile hizmet yapmış ve 2012 yılında Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasına başlamıştır.

