



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

TIP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA
GASTROPAREZİ, GLİSEMİK KONTROL VE
HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. HARUN YILMAZ

KAYSERİ-2005



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

TIP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA
GASTROPAREZİ, GLİSEMİK KONTROL VE
HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. HARUN YILMAZ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. DURAN ARSLAN

KAYSERİ-2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR	i
TABLolar VE ŞEKİLLER	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
DİABETAS MELLİTUS	3
Diyabetes mellitus tanı kriterleri.....	5
Tip 1 diabetes mellitus (tip 1 DM – IDDM).....	6
Tip 1 diyabetin komplikasyonları.....	9
Tip 1 diyabetin tedavisi.....	12
Diyabetik nöropati.....	13
Diyabetik gastroparezi.....	15
HELİCOBACTER PYLORİ	20
Helikobacter pylori enfeksiyonu.....	20
Epidemiyoloji.....	20
Bulaşma yolları.....	21
Morfolojik özellikleri.....	21
Patogenez.....	22
İlişkili gastrointestinal sistem hastalıkları.....	22
Tanı yöntemleri.....	24
Tedavi.....	26
Helicobacter pylori enfeksiyonu ve tip 1 diabetes Mellitus.....	26
MATERYAL (HASTALAR) VE METOD	27
BULGULAR	31
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR	47
KAYNAKLAR	48
EK TABLOLAR	57
TEZ ONAY SAYFASI	62

GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 Diabetes Mellitus insülin eksikliğine bağlı olarak gelişen kompleks sistemik, metabolik ve endokrin bir hastalıktır. Hastalar akut ve kronik dönem komplikasyonları bakımından uzun süre takip edilmelidir. Kötü metabolik kontrole bağlı gelişen uzun dönem komplikasyonlarından biri de otonom nöropatiye bağlı gelişen gastroparezidir. Bozulmuş mide boşalma zamanının diabetik hasta grubunda klinik açıdan önemi, postprandial hipoglisemiye, ağızdan alınan ilaçların emiliminde değişikliklere ve gastrointestinal semptomlara yol açmasıdır. Hastalar epigastrik ağrı, erken doyumluk hissi, bulantı, kusma, post prandial şişkinlik, anoreksi gibi dispeptik semptomlarla karşımıza çıkar.(1,2)

Mide boşalma zamanının değerlendirilmesinde solunum testi, elektrogastrografi, ultrasonografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sintigrafi kullanılmakta olup bunlardan sintigrafi tanı için altın standart kabul edilmektedir. Sintigrafik metod kullanımında çocuklarda standardizasyon problemi olup ultrasonografi ise operatör bağımlıdır. C-oktanoik asit solunum testi expiryum havasında izotop tayinine yönelik bir test olup analiz için mass spektrofotometre kullanımını beraberinde getirmektedir. Bu problemler

doğrultusunda elektrogastrografi kullanımı gündeme gelmiştir. Elektrogastrografi ile gastrik myoelektriksel aktivite yüzey elektrodları kullanılarak ölçülebilmektedir (3).

Günümüzde *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonu insanlarda tüm dünyada görülen en sık kronik enfeksiyon olarak kabul edilmektedir. Patojenin genellikle çocukluk çağında kazanıldığı ve seropozitivitenin yaşla arttığı saptanmıştır. Kronik antral gastritin primer sebebi olmasının yanında peptik ülser hastalığı, gastrik kanser ve gastrik lenfoma ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Güncel yayınlarda normal popülasyondan farklı olarak diabetik hastalarda ve glukoz toleransı bozulmuş obez hastalarda HP enfeksiyonu artmış olarak saptanmaktadır. Bu durum diabetik hastalardaki immün duruma bağlı olarak HP enfeksiyonuna direncin düşmesi ile ve gastrik boşalmadaki anomaliler ile açıklanmaktadır (4,5).

Son yıllarda HP enfeksiyonunun sebep olduğu kronik antral gastrit veya peptik ülserin gastrik disfonksiyona yol açacağına dair yayınlar artmaktadır. Fakat diyabetiklerde mide boşalma zamanı ile HP enfeksiyonu arasında ilişkiyi gösterir çok az çalışma vardır (4-7).

Bu çalışmanın amacı Tip 1 Diabetes Mellitus hastalığı tanısı ile takipte olan çocuklarda gastroparezinin saptanması, glisemik kontrol ile gastroparezi arasındaki ilişki ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun katkısını belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM), insülin salgılanması, insülin etkisi veya her ikisinin birlikte eksikliği sonucu oluşan, hiperglisemi ile karakterize protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması bozukluğudur. İnsülin pankreasta bulunan Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde yapılır. İnsülin salgılanması besin maddeleri, hormon ve otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. İnsülin için başlıca hedef dokular kas, karaciğer ve yağ dokusudur. İnsülin kas dokusunda glukoz tutulmasını, glikojen depolanmasını, aminoasit tutulmasını ve protein sentezini arttırır. Karaciğerde glikojen sentezini arttırır, glikojen yıkımını baskılar. Yağ dokuda ise trigliserid sentezini arttırır. İnsülin eksikliğinde dokuların glukozu tutması bozulur, depolardan glukoz bırakılması uyarılır ve hiperglisemi ortaya çıkar. Yoğun glisemik kontrole bağlı olarak diabetik hastaların yaşam sürelerinin artması beraberinde kronik hiperglisemiye bağlı mikrovasküler, makrovasküler ve diğer komplikasyonların görülme sıklığını arttırmıştır (8,9).

Tablo 1’de 2000 yılında Amerikan Diyabet Derneği tarafından yayınlanan diyabetin etiyolojik sınıflaması kısaltılmış hali ile verilmiştir. Diabetes mellitus etyopatolojik özelliklerine bağlı olarak Tip1 ve Tip2 olmak üzere ikiye ayrılır (8-12).

Tablo 1: Diabetes mellitusta etiyolojik sınıflama (9)

<p>I. Tip 1 diyabet (beta hücre hasarı sonucu insülin eksikliği)</p> <ul style="list-style-type: none">. Otoimmün. İdiyopatik
<p>II. Tip 2 diyabet (kombine insülin eksikliği ve insülin direnci)</p> <ul style="list-style-type: none">. Tipik. Atipik
<p>III. Beta hücre işlevinde genetik kusurlar</p> <ul style="list-style-type: none">. MODY sendromları. Mitokondrial DNA mutasyonları. Wolfram sendromu (DIDMOAD). Tiyamine cevapsız diyabetes mellitus
<p>IV. İlaç ve kimyasal ajanlara bağlı diyabet</p> <ul style="list-style-type: none">. Siklosporin, glukokortikoidler, L-asparaginaz, vacor, beta adrenerjik blokerler, diazoksit, alfa interferon, nikotinik asit vs.
<p>V. Ekzokrin pankreas hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none">. Kistik fibroz. Travma- pankreatektomi. Pankreatik iyonize radyasyon vs.
<p>VI. Enfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">. Konjenital rubella, sitomegalovirus, hemolitik üremik sendrom
<p>VII. Tip 2 diyabet varyantları</p> <ul style="list-style-type: none">. İnsülin etkisinde genetik kusurlar<ul style="list-style-type: none">-Rabson-mendelhall sendromu-Leprechaunism-Lipoatrofik diyabet sendromları-Tip A insülin direnci sendromları-akantozis. İnsülin etkisinde edinsel kusurlar<ul style="list-style-type: none">-Endokrin tümörler-Anti-insülin reseptör antikoları
<p>VIII. İnsülin direnci/insülin eksikliği ile giden genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">. Prader-Willi Sendromu, Down Sendromu, Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu, Bardet-Biedel Sendromu, Alstrom Sendromu, Werner sendromu
<p>IX. Gestasyonel diyabet</p>
<p>X. Yenidoğan diyabeti</p> <ul style="list-style-type: none">. Geçici. Kalıcı-Pankreas agenezisi. Homozigot glukokinaz eksikliği

Tip1DM ağır insülinopeni ile karakterizedir, hastanın yaşamını devam ettirebilmesi ve ketozisin önlenmesi için dışarıdan insülin alınması gereklidir. Başlangıcı çoğunlukla çocukluk yaş gurubunda olması nedeniyle juvenil DM terimi de kullanılmaktadır. Tip1DM immün mekanizma ile ilişkili pankreatik adacık beta hücresi yıkımı ile karakterizedir. Bazı hastalarda Tip1DM tablosu varken otoimmünite bulguları yoktur, bu durumda beta hücre yıkımının sebebi bilinmemektedir. Bu idiopatik gruptan beta hücre yıkımına neden olan ilaçlar,

kimyasallar, virüsler, mitokondriyal gen defektleri, pankreatektomi ve karın bölgesinin iyonize radyasyona maruz kalması hariç tutulmalıdır (8,9,11).

Tip 2 DM (insüline bağımlı olmayan DM) diyabetin en sık görülen formudur. Genellikle erişkinlerde, obez ve inaktif kişilerde görülmekle beraber her yaşta ortaya çıkabilir. Vakaların çoğu 40 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Prevalansı giderek artmaktadır. Son yıllarda obez adölesanlarda ve bazı etnik gruplarda hastalık sıklığında artış görülmektedir. Tip 2 DM insülin salgılanması ve insüline duyarlı dokularda insülin etkisi arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Önce insüline direnç gelişmekte, daha sonra beta hücre yetersizliği sonucu insülin eksikliği gelişmektedir. Tip2 DM da genellikle lipolizi ve ketogenezi önleyecek kadar insülin mevcut olduğundan ketoasidoz gelişmez fakat yıllar içinde pankreas beta hücre işlevi bozularak insülin gereksinimi ortaya çıkabilir. Nadiren bazı vakalarda akut strese bağlı ketoasidoz gelişebilir (11).

DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Amerikan Diyabet Derneğinin 1997'de ve Dünya Sağlık Örgütünün 1999 yılında yeniden belirlediği kriterlere göre normal açlık glukozu 110 mg/dl'nin altındadır. Sekiz saatlik açlık sonrası kan şekeri, 110-126 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glukozu, oral glukoz tolerans testinde ikinci saatte 140-200 mg/dl arasında ise glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Açlıkta plazma glukoz değerinin 200 mg/dl'den büyük olması diyabet olarak kabul edilir. Amerikan Diyabet Derneği oral glikoz tolerans testini (OGTT) öncelikle açlık glukoz seviyesi iki defa 126 mg/dl'nin üzerinde olan hastalara tavsiye etmektedir (9,12).

Tablo 2: Diabetes Mellitusta Tanı Kriterleri (9)

Plazma glukozu (mg/dl)		
Açlık değeri:	Normal	<110
	Bozulmuş açlık glukozu	110-126
	Diyabet	>126
OGTT (2.saat):	Normal	<140
	Bozulmuş glukoz toleransı	140-199
	Diyabet	>200
Rastgele değer: (semptom varsa)	Diyabet	>200

TIP 1 DİABETES MELLİTUS (Tip 1 DM – IDDM)

Tip 1 DM çocuk ve adölesanlarda en sık görülen tiptir. Bu hastalarda insülin salgılanması yetersizdir ve önceleri kan glukoz kontrolü ve ileri dönemde yaşam için insüline gereksinim vardır. Hemen tüm ülkelerde Tip 1 DM insidansı giderek artmakta olup, yıllık artışın yaklaşık ortalama % 3 olduğu belirtilmektedir. Hastalığın % 95'i 25 yaşın altında ortaya çıkmakla beraber, 5-7 yaş ve adölesan döneminde pik yapmaktadır (1,4). İlk zirve okula başlamakla birlikte enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına, puberte döneminde artış ise cins steroidleri, büyüme hormonu artışı ve ruhsal streslere bağlanmaktadır. Tip1 diyabetin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar olmaktadır, sonbahar ve kış aylarında en sık görülmektedir. Erkek ve kızlar eşit olarak etkilenmektedir (9).

Etyolojik olarak otoimmün (Tip1a) ve idiopatik olmak üzere ikiye ayrılır. Otoimmün Tip1 DM en sık görülen şeklidir. Diğer yandan Tip1 diyabetin bir alt grubu genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan, yıllarca Tip 2 DM gibi seyreden ancak otoimmünitenin serolojik bulgularını gösteren ve nihayet insüline bağımlı olan formudur. Tip 2 DM vakalarının % 10 - 25'inin bu gruba dahil olduğu anlaşılmışından sonra Juvenil DM terimi yerine Tip 1 DM terimi kullanılmaktadır (9,10).

A. Fizyopatoloji: Tip 1 DM, insülin eksikliğine bağlı metabolik düzensizliğin en belirgin geliştiği diyabet tipidir. İnsülin başlıca anabolik hormon olup toklukta glikojen, protein ve yağ dokusu şeklinde enerji birikimini uyarır. İnsülin düzeyi düşük olduğunda depolardan substrat mobilizasyonu artar, dokuların glukozu alması bozulur ve kan şekeri yükselir. İnsülin eksikliğinin yanı sıra stres hormonlarının (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu, glukagon) artışı metabolik dekompanzasyonun daha belirgin olmasına yol açar. Bu stres hormonlarının tümü glikojenoliz, glikoneogenez, lipoliz ve ketogenezi uyarır. Başta epinefrin olmak üzere bu hormonlar insülin salgılanmasını bozar. Epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu insülin etkisini antagonize ederken aynı zamanda glukoz utilizasyonu ve glukoz klirensini azaltır. Sonuç olarak glukozun aşırı yapımı ve periferde kullanımının azalması hiperglisemiye yol açar (9).

B. Epidemiyoloji: Amerika'da okul çocuklarında diyabet prevalansı 1,9/1000'dir. Ancak sıklık yaş ilerledikçe artmaktadır. Tip1 DM sıklığı çeşitli toplumlar ve coğrafi bölgelerde farklılık gösterir. Ayrıca beyaz ırkta siyah ırk ile karşılaştırıldığında daha sık olarak görülmektedir. İnsidansın en yüksek olduğu ülkeler Finlandiya, Sardunya, İsveç, Norveç, Portekiz, Kanada, Yeni Zelanda, İngiltere (>20/100.000/yıl), en düşük olduğu yerler ise Güney Amerika, Çin ve uzak doğu ülkeleridir (<1/100.000/yıl). Türkiye'de 1996'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100.000/yıl bulunmuştur (9,11).

C. Klinik bulgular: Tip 1 DM, akut başlangıç, remisyon (balayı), şiddetlenme ve total diyabet evrelerinden oluşur. Diyabetin klasik belirtileri poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybıdır. Semptomlar günler ve haftalar içinde ortaya çıkar. Metabolik bozukluk hızla ilerleyerek diyabetik ketoasidozla sonuçlanır. Bazen idrar kontrolü sağlamış çocuğun gece uyku esnasında idrarını kaçırmaması ilk bulgu olabilir. Sık rastlanan diğer bulgular yorgunluk ve letarjidir. Puberte dönemindeki kız çocuklarda piyojenik deri enfeksiyonları, vajinal kandidiyazis tanı esnasında rastlanabilen bulgulardır. Başlangıç belirtileri bazen hafif olup metabolik bozukluğun hızla ilerlemesine bağlı dehidratasyon, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, şuur bulanıklığı ve Kussmaul solunumu ile karakterize ketoasidoz tablosu ile gelebilir (8,9,11).

Yeni tanı konulan diyabetik çocukların birçoğunda başlangıçtan kısa bir süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. Balayı dönemi olarak adlandırılan bu dönem insülin salgılanmasında kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzelmesidir. Bu geçici iyileşme dönemi aylarca sürebilir. Bu kısmi iyileşme döneminde insülin gereksinimi 0,5 Ü/kg/gün'ün altına iner. Hastalığın ortaya çıkışından sonra ilk birkaç yıl içinde endojen insülin yapımının giderek kaybı ile klinik ve biyokimyasal bulgular şiddetlenir ve hasta total diyabet dönemine girer (9).

D. Etyoloji ve patogenezi: Tip 1 DM etyolojisinde genetik, çevresel ve otoimmün faktörler sorumlu tutulmaktadır(8).

a) Genetik faktörler: Ailede diyabet varlığında diğer bireylerde diyabet riskindeki artış kalıtımın etkisini göstermektedir. Bu risk diyabetli hastanın

kardeşlerinde %6, biri diyabetli tek yumurta ikizlerinden diğerinde %30-50'dir. Öte yandan Tip1 DM insidansının ülkeler arasında ve ülke içinde çeşitli bölgelerde farklılıklar göstermesi genetik ve çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Tip1 diyabetin kalıtımla ilgili olduğunun bir diğer kanıtı hastalığın, 6. kromozom üzerinde yer alan histokompatibilite (HLA) antijenleri ile ilişkisidir. HLA DR3, DR4, B8, BW15 antijenlerini taşıyanlarda Tip 1 DM sıklığı fazladır. Kardeşlerde Tip1 DM gelişme riski hasta kardeşe aynı HLA haplotiplerini taşımasıyla ilişkilidir. Eğer kardeş, indeks vaka ile her iki HLA haplotipini paylaşıyorsa Tip1 DM riski %15-20, bir haplotipi paylaşıyorsa %5-7, hiçbir haplotip benzerliği yoksa %1-2'dir (8,9,11).

b) Çevresel faktörler: Enfeksiyonlar, kimyasal maddeler, coğrafik bölgeler, gıdalar gibi çeşitli çevresel faktörler genetik yatkınlığın varlığında diyabet gelişimini etkilemektedir. Tip 1 DM ortaya çıkışındaki mevsimsel farklılıkların nedeni enfeksiyonların mevsimsel dağılımının bir etkisi olarak düşünülmektedir. Mevsimsel değişiklikler daha çok adolesan yaşlarında görülür (9,13).

i. Viral enfeksiyonlar: Direkt sitotoksik etki ile veya otoimmün olayı tetikleyerek β hücre hasarına yol açarlar. Cocksackie B3, B4, kabakulak, sitomegalovirüs ve konjenital rubella enfeksiyonlarının Tip1 diyabete yol açabileceği gösterilmiştir (8,9,13).

ii. Beslenme özellikleri: Süt çocuklarında inek sütüne erken başlanması ile diyabet ilişkisi üzerinde durulmakta ve genetik yatkınlığı olan çocuklarda pankreas β hücre harabiyetine yol açan çevresel etkilere karşı anne sütünün koruyucu olduğuna değinilmektedir. Diğer faktörler arasında nitrozaminden zengin (tütsülenmiş et gibi) besinlerin sık tüketilmesinin, içme sularında bulunan yüksek nitrat içeriğinin ve çinkodan fakir beslenmenin Tip 1 DM ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Tip 1 DM'lu hastaların %5-10'unda Çölyak hastalığının saptanması buğdayın Tip 1 DM patogenezinde etkili olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Süt çocukluğu döneminde verilen D vitamini desteğinin diyabet riskini azaltacağı belirtilmiştir (9,14).

iii. Stres: Psikolojik stresin Tip 1 DM'un ortaya çıkışında kolaylaştırıcı bir faktör olduğu ve özellikle erken yaşlarda oluşan stres durumunun diyabet gelişimini etkileyebileceği bildirilmiştir (8,9,12).

iv. Kimyasal maddeler: Alloksan, streptozosin, pentamidin ve vacor gibi ilaçların β hücrelerine direkt sitotoksik etkileri ve diyabet gelişimine yol açmaları hayvan modellerinde gösterilmiştir. Rodentisid ilaçlardan vacor ile oluşan intoksikasyonların β hücrelerine karşı otoimmün etkileri insanlarda rapor edilmiştir (8,9).

c) Otoimmünite: Tip 1 DM'un otoimmün bir hastalık olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur. Tanı sırasında adacık hücrelerini çevreleyen lenfosit infiltrasyonu, adacık hücrelerine karşı otoantikor oluşumu, dolaşımda aktive olmuş lenfositlerin varlığı, belirli HLA'larla ilişkisi otoimmünitenin rolünü destekleyen kanıtlar olarak sayılabilir. Otoimmün etyolojinin diğer bir göstergesi tip 1 diyabetin hipotiroidi, Graves hastalığı, otoimmün poliglandüler sendrom I ve II, pernisiyöz anemi, Addison ve Çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebmesidir. Tip 1 DM'lu hastalarda antikor oluşumuna yol açtığı bilinen antijenler; pankreatik siyalokonjugatlar, insülin, glutamat dekarboksilaz, sığır serum albümini, karboksipeptidaz H, beta hücre transporteri, 37, 38, 40, 52 ve 69 kd adacık hücre proteinleridir (8,9,14).

E. Tanı: Klinik bulguların yanı sıra hiperglisemi, glikozüri, ketonüri saptanması tanıya götürür ve çoğu kez oral glukoz tolerans testi tanı için gerekli değildir. Glukozüri bazen renal glukozüri yapan diğer nedenler (izole renal glikozüri, Fanconi sendromu veya diğer renal tübülopatiler) ve nadiren galaktozemi, fruktozüri ve pentozüri ile karışabilse de hiperglisemi yokluğu ile DM tanısından kolaylıkla uzaklaşılır. Bazen travma veya enfeksiyona bağlı olarak hafif hiperglisemili glukozüriler görülebilir. Bu vakalar akut hastalık geçtikten haftalar sonra oral glukoz tolerans testi ile DM açısından araştırılmalıdır. Bu gibi durumlarda otoantikorların tayini de yarar sağlayabilir (8,9,11).

TİP 1 DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Tip1 DM'un komplikasyonları; akut, intermediate ve kronik olarak sınıflandırılmıştır. Çocukluk çağı ve adolesan diyabetinin komplikasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Çocukluk çağı ve adolesan diyabetinin komplikasyonları (8,9)

Akut	İntermediate	Kronik
-Ketoasidoz	-Lipoatrofi	-Retinopati
.Dehidratasyon	-Lipohipertrofi	-Nefropati
.Serebral ödem	-Eklem hareket kısıtlılığı	-Nöropati
.Şok	-Osteopeni	Periferal
-Hipoglisemi	-Büyüme geriliği	Otonomik
-Kilo kaybı veya artışı	-Pubertal gecikme	Santral
-İnsülin allerjisi	-Menstrasyon düzensizlikleri	-Kardiopati
-Enfeksiyonlar	-Entelektüel gelişme kusuru	-Makrovasküler
-Katarakt		
-Hiperlipidemi		
-Emosyonel bozukluk		
-Nekrobiosis diabetikorum		

A. Akut komplikasyonlar: Tip 1 DM'un en sık görülen akut komplikasyonları ketoasidoz ve hipoglisemidir. Bu komplikasyonların her ikisi de dolaşımdaki insülinin azlığı veya fazlalığından kaynaklanır. Bu komplikasyonlar iyi bir metabolik kontrol ile önlenebilirse de bu çok kolay değildir. Hasta ve ailenin eğitimi ne kadar iyi ise komplikasyonların ortaya çıkması olasılığı o kadar düşüktür. Çocuklarda insülin dozu, aktivite ve diyetin dengede tutulması oldukça uğraş gerektirdiği için hasta ve ailesi ile doktor arasındaki iletişim çok önemlidir (8,9).

B. İntermediate komplikasyonlar: Kronik komplikasyonlara göre daha kısa süre içerisinde gelişir. Bu komplikasyonların gelişiminde genellikle uygunsuz gıda tüketimi, fazla insülin kullanımının yol açtığı kötü glisemik kontrol ve insülin uygulaması ile ilgili hatalar önemli rol oynar (8,9).

Diyabetiklerde yaşam sürelerinin artması ile birlikte birçok araştırmacı tarafından diyabetli çocuklarda büyüme ile ilgili sorunlar bildirilmiştir. Büyüme geriliğinin nedeni olarak genetik, beslenme ve psikolojik faktörlerin üzerinde durulmakla birlikte, birçok araştırmacı büyümenin metabolik kontrolün derecesiyle ilgili olduğuna değinmektedir. Diğer yandan bir kısım araştırmacı ise büyüme geriliğinin metabolik kontrolden daha çok diyabetin süresi ile ilgili olduğunu vurgulamaktadır. Diyabetli hastalarda büyüme geriliğinin özellikle hastalığın puberteden önceki süresi, pubertedeki zirve büyüme hızlanmasında gecikme ve azalmaya bağlı olduğu belirtilmektedir (8).

C. Kronik komplikasyonlar: Diyabette yaşam süresinin uzaması beraberinde mikrovasküler, makrovasküler hastalıklar ve diğer komplikasyonların artmasına neden olmuştur. Hiperglisemi, retinopati, nefropati ve nöropatide başlıca etkindir ve yoğun glisemik kontrol diyabetin mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonlarının gelişimini engellemekte veya geciktirmektedir (8,9,15).

Hipergliseminin vasküler ve nöronal hücreler üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Birçok biyokimyasal mekanizmanın rolü üzerinde durulmaktadır. Hipergliseminin yanında genetik faktörler de sorumlu tutulmaktadır. Retinopati ve nefropati başlıca mikrovasküler komplikasyonlardır. Nöropatide sinirleri besleyen küçük damarların hasarı üzerinde durulmakla birlikte bu kesin değildir. Ayrıca bazı otonom nöropatilerin patogeneğinde otoimmün tutulumun rolü ileri sürülmektedir. Mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde hiperglisemi dışında diyabet başlangıç yaşının küçük olması, uzun diyabet süresi, aile öyküsünde diyabet komplikasyonlarının varlığı, sigara kullanımı, anormal lipid düzeyleri diğer risk faktörleridir (8,9,15).

Retinopati: Tip 1 DM'un en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Puberte diyabetik retinopati gelişiminde önemli role sahiptir. Pubertesi gelişmiş çocuklarda diyabetik retinopati sıklığı, diyabet süresi aynı olan puberteye girmemiş gruptan 4,8 kat daha siktir. Puberte öncesi diyabetik retinopati nadir görülmekle birlikte sıklık % 6-8 oranında belirtilmiştir. Başlangıç döneminde herhangi bir semptom vermediği için düzenli göz muayenesi yapılmalıdır. Pratikte en sık kullanılan yöntem direkt oftalmoskopidir, fakat retina taramasına yeterince duyarlı olmadığından fundus fotoğraf kayıtları daha güvenilir bir yöntemdir. Glisemik kontrolün kalitesi diğer kronik komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetik retinopatinin gelişmesi ve ilerlemesinde etkilidir (8,9,15).

Nefropati: Tip1 diyabetli genç erişkinlerde diyabetik nefropati ve son dönem böbrek yetersizliği önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Diyabette renal tutulumun en erken belirtisi glomerül filtrasyon hızı ve böbrek büyüklüğünde artıştır. Renal hiperfiltrasyon sonucu albümin atılımında artış (mikroalbuminüri) görülür. Böbrek hasarına yol açan başlıca risk faktörleri genetik ve ırksal etkiler, hipertansiyon, sigara, lipid düzeylerinde artış ve kötü glisemik kontroldür. Tanıda idrarda albümin tayininden yararlanılır (9,15,16).

Nöropati: Tip1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda periferik ve otonom nöropatinin klinik bulguları nadiren görülür. Kantitatif duyuşal testler ve motor sinir ileti hızında azalmanın gösterilmesi ile subklinik nöropati saptanabilir. Kan basıncında postural değişiklikler, kalp hızında değişmelerin gösterilmesi, mide boşalma zamanında uzamanın saptanması gibi tetkiklerle otonom nöropati saptanabilir (8,9,15).

Lipid bozuklukları ve makrovasküler hastalıklar: Kötü metabolik kontrollü diyabetik hastalarda hiperlipoproteinemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Çocukluk ve adolesan dönemde makrovasküler hastalık belirtileri pek görülmemekle birlikte kan basıncındaki tedrici artış başlıca göstergelerden biridir ve diyabete eşlik eden hiperlipoproteinemide kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Diyabetik kişilerde iyi metabolik kontrol, kan basıncı kontrolü, düzenli egzersiz ve dislipidemi tedavisi ile makrovasküler hastalık gelişimi önlenabilir (9).

Tip1 DM'a eşlik eden otoimmün hastalıklar: Kronik lenfositik tiroidit sık görülen otoimmün bir hastalıktır. Klinik hipotiroidi oranı düşük olmakla birlikte diyabetik hastalarda serum TSH yıllık aralıklarla değerlendirilmelidir. Diyabet ve tiroid hastalığının birlikte bulunduğu durumlarda adrenal yetmezlik mutlaka aranmalıdır (9).

Çöliyak hastalığı tip 1 DM'a sıklıkla eşlik eden diğer bir otoimmün hastalıktır ve sık hipoglisemi atakları olan hastalarda akla gelmelidir. Prevalans %1,5 ile 4,5 arasında değişmektedir. Endomisyal ve doku transglutaminaz antikörlerinin yüksek titrelerde saptandığı durumlarda kesin tanı için ince barsak biyopsisi yapılmalıdır. İzlemede hastalar semptomlar ve otoantikörler açısından düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Barsak biyopsisinde görülen otoimmün inflamatuvar değişikliklerden lenfositik infiltrasyona kadar olan değişken histolojik bulgular glutensiz diyetle düzelir (9,14).

TİP 1 DİYABETİN TEDAVİSİ

Tip1DM tedavisi uzman hekim, diyet uzmanı, diyabet hemşiresi ve psikoloğun katıldığı bir ekip tarafından yönetilmelidir. Diyabetli çocuk, ailesi ve öğretmeni hastalık hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalığın tedavisinin ilk basamağı hasta ve ailenin sürekli eğitimidir. Tedavi; insülin tedavisi, diyet ve

egzersiz olmak üzere üç basamaktan ibarettir. Kullanılan insan insülinleri ve özellikleri Tablo 4'te verilmiştir (9,13,14).

Tablo 4: İnsülin çeşitleri ve etki süreleri (2)

İnsülin Tipi	Başlangıç (Dk)	Doruk (Sa)	Etki Süresi (Sa)
Çok kısa etkili (analog)	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 (analog)	40-100	yok	16-24

İyi bir glisemik kontrol sağlamak için, hesaplanan günlük insülin dozu en az ikiye bölünerek yapılmalıdır. Her uygulamada karışım insülinin 1/3'ü kristalize, 2/3'ü NPH olmalıdır, Diğer tedavi alternatifleri; üçlü tedavi (sabah kristalize + NPH, akşam kristalize, yatmadan önce NPH), dördü tedavi (sabah, öğle, akşam öğünlerinde hızlı etkili insülin analogları, yatmadan önce NPH veya uzun etkili analog) ve insülin pompalarıdır (9,14).

Diyabetli hastalarda insülin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde; kan glukoz düzeyi, idrar glukoz düzeyi ve serum glikolize hemoglobin (HbA1c) oranları kullanılabilir. Uzun süreli takipte en değerli kriter HbA1c oranıdır. HbA1c tayini ile iki-üç ay öncesinin kan glikoz durumu değerlendirilebilir. HbA1c oranları normal kişilerde % 6'nın altındadır. Yaklaşık % 6,5-7,5 arası değerler iyi kontrolü, % 7,5-9 arası değerler orta derecede kontrolü, % 9'un üzerindeki değerler kötü kontrolü gösterir (8,9,14).

DİYABETİK NÖROPATİ

Hiperglisemi ve buna bağlı metabolik değişikliklerin sinir sisteminin çeşitli kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozuklukları nöropatinin oluşumundaki temel mekanizmadır. Çocuklarda nöropatinin klinik olarak nadir olmasına rağmen subklinik olarak motor ileti hızında azalma ve duyu değişiklikleri tanımlanmıştır. Diyabetik çocukların ilk beş yılda %20'sinde ve on yıldan uzun süredir takip edilen çocukların %60'ında sinir ileti hızında azalma tespit edilmiştir. Diyabetik nöropati; periferik ve otonom nöropati olarak ikiye ayrılır (8,9,15).

I. Periferik nöropati: Kendi içinde mononöropati ve simetrik periferik nöropati olarak iki alt tipi vardır. Mononöropati bir sinire ait motor ve duysal

liflerin tutulumu ile karakterizedir. Tabloya daha çok kas güçsüzlüğü şeklinde kendini gösteren motor fonksiyon bozukluğu hakimdir. Hastalarda tutulan sinire ait kas güçsüzlüğü, ağrı ve hassasiyet, karpal tünel sendromu, düşük el, düşük ayak olur. Sinir köklerinin tutulumuna bağlı olarak özellikle gövdede olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerinde ağrı görülür (Radikülit). Simetrik periferik nöropati en sık görülen nöropati şeklidir. Birden fazla sinir segmentinin motor ve duysal fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Bilateral olarak hem üst hem alt ekstremitelerde sinirleri tutulabilir. Hastalarda tutulan sinire uyan bölgede karıncalanma, uyuşma ve ağrı yakınmaları olur. Eldiven çorap tarzında duyu kaybı görülür. Sinir iletim hızı simetrik ve diffüz olarak azalır (9,15,17).

II. Otonom nöropati: Diyabetik otonom nöropati (Diabetic autonomic neuropathy = DAN) sıklıkla diğer periferik nöropatlere ve diğer diyabetik komplikasyonlara eşlik edebileceği gibi izole de olabilir. Periferik nöropatiye oranla daha azdır. Parasempatik ve sempatik sisteme ait sinir lifleri tutulur. Yapılan araştırmalarda uzun süreli diyabetiklerde otonom sistemin yaygın olarak tutulduğu bildirilmiştir ancak patolojik bulgular ile klinik belirtiler her zaman paralellik göstermez (15). DAN tüm vücutta bir çok organ sistemini (gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler) etkileyebilir. Semptomlar tutulan sisteme göre oldukça geniş bir yelpaze oluşturur. DAN'nin ana klinik göstergeleri dinlenme esnasında taşikardi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, gastroparezi, erektil disfonksiyon, sudomotor disfonksiyon, nörovasküler fonksiyon bozuklukları (brittle diyabet) ve hipoglisemik otonom yetersizlikler (15,18,19).

Kardiyovasküler sistem; vagal kardiyak nöropati nedeniyle diyabetik hastalarda başlangıçta kalp hızında bir artış söz konusudur. Kardiyak sempatik sinir sisteminin tutulumu ile kalp hızı azalır ve bu hastalarda egzersize karşı kalp hızı cevabında artma olmaz. Sempatik vazomotor denervasyona bağlı olarak splanknik yatak ve periferde vazokonstriksiyon azalır ve ortostatik hipotansiyon ortaya çıkar (18,19).

Gastrointestinal sistem (GİS) bozuklukları (özefajial enteropati, gastroparezi, konstipasyon, diyare, fekal inkontinans) siktir ve gastrointestinal yolun sadece bir kısmı da etkilenebilir. Düzensiz glukoz kontrolü olan kişilerde gastropareziden şüphelenilmelidir. Üst GİS semptomlarının varlığında muhtemel sebeplerin göz önünde tutulması gerekir. En uygun yaklaşım otonom disfonksiyon

ve üst GİS semptomlarının bilinen diğer sebeplerinin araştırılmasıdır. Kabızlık en sık görülen alt GİS semptomudur fakat diyare epizotları ile dönüşümlü olabilir. Tanısal yaklaşım otonom disfonksiyon ve neoplazi gibi iyi bilinen sebeplerin dışlanması ile olur (18,19).

DAN, mesane ve/veya seksüel fonksiyonları da içine alan genitouriner sistem fonksiyon bozuklukları ile birlikte görülebilir. Mesane fonksiyon bozukluğunda hastalarda tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu, pyelonefrit ve idrar inkontinansına rastlanabilir. Erkeklerde DAN penil ereksiyon kaybına veya retrograd ejakülasyona neden olabilir. Erkeklerde erektil fonksiyonların tam değerlendirmesi seksüel hikaye, fizik muayene, hormon seviyeleri, nokturnal penil sertleşmenin ölçümü, penil, pelvik ve spinal sinir fonksiyonlarının değerlendirmesi, penil ve brakial kan basıncı ölçümünü içermelidir (18,19).

Aşırı terleme, ısıya karşı intolerans ve vazomotor bozukluğa bağlı olarak ciltte trofik değişiklikler meydana gelir. Mikrovasküler deri kan akımı ve sudomotor fonksiyonların bozulması DAN'nin en erken klinik bulgularındandır. Deride kuruluk, terleme azlığı, mikroorganizmaların vücuda girişine yol açan çatlak ve fissürlerin gelişmesine neden olur. Bu değişiklikler ülser, gangren gelişimi ve ekstremitte kaybına neden olabilir. Pupil çapı otonomik lifler tarafından kontrol edildiğinden diyabetik hastalarda karanlık ve ışığa karşı pupil cevabı da yavaşlamıştır (18,19).

DİYABETİK GASTROPAREZİ

Duodenum veya pilorda herhangi bir mekanik obstrüksiyon olmadan mide boşalma zamanındaki (MBZ) uzama gastroparezi olarak tanımlanır. Akut gastroparezi farklı enfeksiyöz ajanlara bağlı akut gastroenterit, akut metabolik veya endokrin düzensizlik gibi birçok sebepten ortaya çıkar. Kronik gastroparezi progressif müküler distrofi, sistemik skleroz ve amiloidoz gibi bir hastalığın seyri esnasında gelişebilir. Bununla beraber, mide boşalma bozukluğunun en sık tanımlanan formlarından biri de diabetes mellituslu hastalarda görülür. 1958'de Kassender bu sendrom için gastroparezi diabetorum (diyabetik gastroparezi = DGP) terimini kullanmıştır (1).

DGP'ye bağlı semptomlar çok geniş dağılım göstermekte olup neredeyse hiç yokluğundan postprandial bulantı, epigastrik yanma ve ağrı, şişkinlik, birkaç saat önce yenilen yiyecekleri sindirilmemiş halde kusma, anoreksiya ve erken

doygunluğa kadar çeşitlilik gösterebilir. DGP bazen midede bezoar oluşması ile karşımıza çıkabilir. Kötü glicemik kontrol de DGP'nin bir neticesi olabilir (1,2).

A. Patofizyoloji: DGP vagal denervasyondan ortaya çıkmaktadır. Bu hipotezi destekleyen bir vaka çalışmasında vagal sinirin elektron mikroskopik incelemesinde anmiyelinize aksonların kaybı gösterilmiştir (20). Başka bir patofizyolojik çalışma da ise DGP'si olan veya olmayan hastalarda gastrik myenterik plexusun nöron veya aksonlarında sayı veya görünüm anomalisi saptanmamıştır (21).

DGP ile ilişkili gastrik motor anormallikler hem interdigestif hem de post prandial evrede gösterilmiştir. Yemek sonrası normal olarak 2 saat sonra proksimal miyoelektriksel aktivite başlar, ve GİS'in alt kısımlarına doğru yayılım gösterir. Bu migratuar motor kompleks olarak adlandırılır. 4 ayrı fazdan oluşur. Her 1,5-2 saatte bir bu fazlar tekrarlar ve bu fazların düzenleyicisi gastrointestinal peptid hormon olan motilindir. İlk faz 45-60 dakika sürer, relatif inaktiviteyi kapsar. Bunu takip eden faz 2; 30-45 dakika arasında süren tekrarlayıcı peristaltik dalgalarıdır. Bu peristaltizmler maksimuma faz 3 'te ulaşır ve 10 dakika kadar sürer. Bunu geçişle ilgili süreç takip eder (faz 4). Motilin itici motor aktivite patlamasını tetikleyerek migratuar motor komplextaki faz 3 gibi etki eder. Bu fazda sindirilmemiş materyal mideden uzaklaştırılır (1).

DGP'de migrasyon motor komplekte faz 3'ün yokluğu yerleşmiş bir görüştür. Post prandial evrede antrumun motilite azlığı DGP'de en çok göze çarpan özelliktir. Pilorik dismotilitenin pilorik basınç dalgalarının artmasını ve artmış pilorik tonusu yansıttığı rapor edilmiştir. MBZ'ndaki gecikme genellikle diabetik hastalarda antroduodenal koordinasyon bozukluğundan kaynaklanır (1).

Bu konuda yapılan birçok çalışmada artmış kan glikoz seviyelerinin diabetik hastalarda MBZ'nda bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (22,23). Ayrıca sağlıklı gönüllülerde hiperglisemi özellikle lokalize pilorik kontraksiyonları stimüle ettiği ve antral faz 3 aktivite varlığını inhibe ettiği gösterilmiştir (24).

B. Epidemiyoloji: MBZ'ndaki bozukluklara ait semptomlar diyabetik hastaların %30'undan fazlasında saptanabilir. Bununla beraber gastroparezinin gerçek insidansını bilmek zordur. Bunun nedeni MBZ bozulmuş fakat

asemptomatik olabilir. Tip1 DM'lu hastalarda yapılmış bir çalışmada uzamış MBZ %22 hastada saptanmıştır (25). DGP Tip 1 DM'lu hastalarda olduğu gibi Tip 2 DM'lu hastalarda da görülür. Her iki grupta da gastroparezi ile diyabet süresinin uzunluğu doğru orantılıdır (11).

Rapor edilen DGP prevalansı, tanıda kullanılan kriterlere, çalışılan popülasyonun seçimine, farklı tanı araçlarının kullanımına bağı olarak çok geniş çeşitlilik gösterir. Diabetes mellituslu hastaların dispeptik semptomlarının insidansında da göze çarpan farklılıklar rapor edilmiştir. Literatürdeki dağılımı %9.9 ile %32 arasındadır (1).

DGP'de hem sıvı hem de katı yiyeceklerin gastrik boşalımı etkilenebilir. Erken prospektif bir çalışma ile 27 asemptomatik hastadan oluşan grupta 6 (%22) hastada radyolojik olarak gastrik staz saptanmıştır (25). Diğer bir radyonüklid çalışmada insülin tedavisi alan ve hastanede yatarak tedavi gören 43 hastanın %35'inde standart katı yiyecek ile alınan mide boşalma sürelerinde normalin üst limitine göre oldukça yüksek değerler elde edildiği gösterilmiştir (26). Diğer bir çalışmada 45 rastgele seçilmiş Tip 1 DM'u bulunan hastada katı gıdalar ile uzamış MBZ %36, sıvı gıdalar ile uzamış MBZ %44 oranlarında gösterilmiştir (27). Yapılan iki çalışmada toplam 25 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup katılarla MBZ uzaması doğrulanmış fakat sıvılarla normal olduğu görülmüştür (28,29).

DGP sadece insülin bağımlı diyabetle sınırlı değildir. Oral hipoglisemik tedavi alan diabetik hastalarda da katı gıdalarla MBZ %30 uzamış, sıvı gıdalarla %25 uzamış bulunmuştur (30). İnsülin bağımlı ve insülin bağımsız diyabeti olan 87 hastadan oluşan grupta katı gıdalarla MBZ %34 uzamış saptanırken sıvı gıdalarla %45 uzamış saptanmıştır (31).

C. Klinik bulgular: DGP'nin en sık görülen belirtileri bulantı ve kusmadır. Hastalarda kusma, epizodik veya persistan olabilir. Bulantı ve kusma epizotları günler hatta aylar sürebilir. Diğer belirtiler ise göğüste yanma hissi, karın ağrısı, erken doyunluk hissi, karında şişkinlik ve gerginliktir (1,2).

Uzamış MBZ; yiyecek ve ilaçların emiliminin bozulmasına, ilaçların kan seviyelerinin tedavi edici düzeylerinin altında kalmasına, kan glukoz seviyelerinde geniş dalgalanmalara ve beklenilmeyen postprandial hipoglisemilere

yol açar. Düzensiz kan şekeri kontrolü olan hastalarda altta yatan gastroparezi düşünülmelidir (1,2).

D. Tanı: Klinik genellikle sessiz seyreder. Üst GİS semptomları olan hastalarda öncelikle gastrit, gastrik ülser, duodenal ülser ve malignite ekarte edilmelidir. Mide boşalma fonksiyonu bir çok farklı teknik ile değerlendirilebilir. Temel tanı metodları üst GİS endoskopisi, baryumlu grafi, mide boşalma sintigrafisi, MRG ve elektrogastrografidir (1,2,3,32,33) (Tablo 5).

Baryumlu grafi; yapısal ve mukozal anomalileri değerlendirilir fakat, sensitivitesi düşüktür ve radyasyona maruziyete neden olur (2).

Gastik antral kesitsel ultrasonografi; mide boşalma oranını göstermek için kullanılır. Değerlendirilmesi için uzman kişi gerekmektedir (2).

Antroduodenal manometri; semptomatik olup MBZ normal olanlarda pilorospazmı veya mide ve duodenum arasındaki koordinasyon bozukluğunu gösterebilir. İnvazif bir yöntemdir ve hasta için tolere edilmesi güçtür (32).

Elektrogastrografi (EGG); yüzeye konulan elektrotlar ile mideye ait açlıkta veya toklukta miyoelektriksel aktiviteyi kaydeder. Geniş bir kullanım alanına sahip değildir. MBZ'nın sintigrafik yöntemle değerlendirilmesi ile EGG arasında iyi bir korelasyon görülmüştür (34). Postprandial EGG'deki anormallikler gecikmiş MBZ ile doğrulanmıştır. Midenin farklı kısımlarının elektriksel aktiviteleri de farklıdır. Midenin distal kısmının elektrik aktivitesi belirgindir. Sıklık depolarizasyon ve dakikada 3 döngü hızı ile karakterizedir. Her bir döngü mide gövdesinin büyük kurvaturundaki pacemaker'dan başlar ve pilor distaline hareket eder (1,2,3,32).

Eğer depolarizasyon nörotransmitterler ve hormonların etkisi ile artarsa aksiyon potansiyeli midede kontraksiyona neden olur. Depolarizasyon amplitüdündeki azalma anormal ritm ile ilişkili olabilir. Normal olarak yemek sonrası yavaş dalga depolarizasyon amplitüdü çok yüksektir ve çoğunlukla yüksek kontraksiyonlarla ilişkilidir. Bir çalışmada DGP'li hastalarda açlıkta normal yavaş dalga döngüleri gözlenirken post prandial yavaş dalga amplitüdülerinde artış görülmüştür (32).

Endoskopi; invazif olması ve test esnasında midede artakalan yiyeceklerin olmayışı nedeniyle gastropareziyi dışlayamaz (2).

Magnetik Rezonans görüntüleme (MRG); invazif olmaması ve radyasyona maruziyetin olmaması nedeniyle avantajlıdır fakat pahalıdır ve geniş kullanıma sahip değildir (3).

Mide boşalma sintigrafisi; bu metodlardan klinik olarak en güvenilir olanıdır ve altın standart olarak kabul edilmektedir. Radyonüklid belirleyicileri kullanan test çalışmalarında çoğunlukla ^{99m}Tc kullanılır, sıvı veya katı yiyeceklerle birleşir. Gama kamera aracılığı ile radyoaktivitenin anormal dağılımını ölçmek mümkündür. Sayım miktarı düzenli aralıklarla ölçülür ve bu midedeki yiyecek retansiyonunun göstergesidir. Bu test mide boşalmanın normal sürecinin değerlendirilmesinden beri en güvenilir testtir (1,2,3,32,33).

Tablo 5: Gastroparezinin değerlendirilmesinde kullanılan testler (3)

Test	Ölçülen	Avantajı	Dezavantajı
Mide sintigrafisi	Mide boşalma hızı	Noninvazif tüm midenin nöromusküler aktivitesini değerlendirir	Normal aralığı geniş, radyasyon yükü, 2-4 saat sürer.
Elektrogastrografi	Myoelektriksel aktivite	Noninvazif, kolay uygulanır	Hareket artefaktı
Ultrasonografi	Boşalma hızı, antrum çapı	Noninvazif	Görüntüleme için deneyimli kişi gerekir
MRG	Boşalma hızı	Noninvazif	Zaman alır ve pahalıdır.
¹³C Solunum testi	Boşalmanın indirekt ölçümü	Noninvazif	İntestinal emilim karaciğer metabolizması ve akciğer fonksiyonu normal olmalı
Antroduodenal manometri	Kontraksiyonların değerlendirilmesi	Açlık ve tokluk kontraksiyon paternlerini ayırt eder	İnvazif, radyasyon yükü, zaman alıcı, kayıt güçlüğü

HELİKOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU

1983 yılında gastritli hastalarda mide biyopsi örneklerinde bir mikroorganizma gösterilerek buna *Campylobacter pylori* adı verilmiştir. Daha sonrasında yapılan genetik ve enzimatik çalışmaların sonucunda *Campylobacter* olmadığı gösterilmiş ve farklı bir tür olarak *Helikobacter* cinsi tanımlanmıştır. (35-39).

HP insanlarda görülen en sık bakteriyel enfeksiyondur. Sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte dünya nüfusunun en az %50'sinin HP ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. HP'nin duodenal ülserin sebebi olduğu ve mide ülserinde predispozan olduğu net olarak tanımlanmıştır. Bununla beraber gastrik adenokarsinom ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALToma) için risk faktörüdür (35).

EPİDEMİYOLOJİ:

Enfeksiyonun daha çok çocukluk çağında kazanıldığı ve insidansının yaşla arttığı bilinmekte, gelişmiş ülkelerde ilk on yılda çocukların % 3,5'i enfekte iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %55'e ulaşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %70-90'ı bu mikroorganizma ile enfekte iken gelişmiş ülkelerde bu oran %25-50 olarak bulunmuştur. Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya'da düşük oranlar bildirilirken, Güney ve Orta Amerika, Asya, Afrika'da daha yüksek sıklıkla karşılaşılmaktadır (37-39).

Ülkemizde semptomatik erişkinlerde yapılan çok merkezli bir çalışmada % 60-81,3 arasında değişen sıklık bildirilmektedir (440). Us ve ark. 657 asemptomatik çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada ülkemizdeki çocukların % 30'dan fazlasının 10 yaşından önce enfekte olduklarını bildirmişlerdir (41). Ertem ve ark.(42), 327 sağlıklı çocukta yaptıkları diğer bir çalışmada HP seropozitifliğini % 50 olarak bulmuşlardır.

Arslan ve ark. (43) tarafından yapılan çalışmada GİS'e ait şikayeti olmayıp pediatri polikliniğine başvuran 221 çocukta HP prevalansı % 54,8 olarak bulunmuş ve 0-2 yaş arası bu oranın %20 iken 12 yaş üzerinde % 84,6'ya yükseldiği gösterilmiştir.

Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmalar sonucunda 10 yıl önce 7-14 yaş grubu çocuklarda HP pozitifliği % 78,5 iken 2000 yılında % 62 bulunmuştur (44). Çocukluk çağında bu oran Almanya'da % 9,4, Finlandiya'da % 12, İsveç'te % 11, Danimarka'da % 11 olarak bildirildiği göz önünde bulundurulursa HP'nin ülkemiz için halen ne kadar büyük bir problem olduğu daha net anlaşılmaktadır (36,45).

BULAŞMA YOLLARI:

Günümüzde HP'nin bulaşma şekli tam olarak anlaşılmış değildir. Oral-oral, gastrik-oral, fekal-oral yol muhtemel bulaş yollarıdır (37). Tükürük ve diş plaklarından izole edilen HP'nin öpüşme gibi yakın ilişki ile oral-oral bulaşabileceği, ayrıca enfekte kişinin kusması ve gastroözefageal reflü sonucu gastrik-oral yolla enfeksiyonu bulaştırmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (46). HP'nin enfekte çocukların dışkılarından da izole edilmiş olması özellikle kalabalık ve hijyen koşulları bozuk ailelerde fekal-oral bulaşma yolunu desteklemektedir (47). İçme suyunun sağlıklı olmadığı koşullarda suda HP varlığı saptanmış ve enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (48). Gelişmekte olan ülkelerde infant ve çocuklar için riski arttıran durumlar, düşük sosyoekonomik koşullar, kalabalık aile ortamı, aynı yatağın diğer aile fertleriyle birlikte kullanılması gibi faktörlerdir. Ebeveynlerde HP seropozitifliğinin yüksek olduğu toplumlarda çocuklarda da yüksek saptanması aile içi bulaşın olduğunu desteklemektedir (36). Kontamine endoskoplarla da bulaştığı gösterilmiştir (49).

MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ:

HP spiral sekinde, flajelli, mikroaerofilik, gram-negatif yapıda bir çomaktır. Oksijen konsantrasyonu düşük mide ortamı bakterilerin yaşaması için uygun koşulları sağlamaktadır. Uzunluğu 2,5-5,0 µm, genişliği ise 0,5-1,0 µm'dir. Sayıları 4 ile 6 arasında değişen unipolar kılıflı kamçıları vardır. Dış membran glikokaliks benzeri bir yapı ile çevrilidir. Genomunun büyüklüğü 1,6 ile 1,73 megabaz arasında değişmekte, iki kopya 16S ve 23S RNA içermektedir. Ayrıca HP'nin değişik özelliklerini ve virülansını belirleyen üreaz, adhezinler, kamçı proteini, süperosit dismutaz, vakuolleştirici sitotoksin A (VacA) ve sitotoksin ile ilişkili gen A (CagA)'yı kodlayan genleri içerir (50).

PATOGENEZ:

HP'nin doğadaki en önemli rezervuarı insan midesidir. Organizma midedeki mukozayı kaplayan müküs tabakasının hemen altında yerleşir. Klasik olarak noninvazif bir organizma olmasına rağmen bazı koşullarda invazif özellikler taşıdığı düşünölmektedir (35,51).

HP ile kolonize kişilerde duodenumda gastrik metaplazi geliştiği ve bu metaplazinin oluşumunda duodenal bulbusta artmış asit sekresyonuna bağlı gelişen doku hasarının önemli bir faktör olduğu düşünölmektedir. HP ile enfekte duodenal ülserli hastalarda serum gastrin seviyeleri yüksek bulunmuştur ve bu da artmış asit sekresyonuna neden olmaktadır. Midede özellikle de antrumda asit sekretuar cisimlerin tutulumuna bağlı pangastrite neden olmaktadır. Buna bağlı olarak parietal hücrelerde ve antrumda gastrin üreten hücrelerde atrofi sonucu aklorhidri geliştiği gastrik adenokarsinomalı vakalarda bilinen bir durumdur.(35,51)

HP kolonize olduğu mukozada da ayrıca değişik toksinler aracılığı ile zedelenmeye yol açar. Hidrolizasyon sonucu üreden amonyak ve bikarbonat açığa çıkar. Amonyak sitopatik etki gösterir. VacA epitel hücreleri üzerine doğrudan sitopatik etkiye sahiptir. Ortama salınan reaktif oksijen metabolitleri de mukozayı daha fazla zedeler ve bakteriel metabolitler derin dokulara daha fazla geçer (35,51).

HP enfeksiyonunun doğal seyrinde çoğu enfekte bireyin klinik olarak asemptomatik olması nedeniyle enfeksiyonu edinme yaşı, enfekte olunan suşun genotipi, enfekte kişinin genetik eğilimi gibi faktörlerinde patogeneizde rol oynayabileceği ileri sürölmektedir (35).

İLİŞKİLİ GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI:

Geniş bir klinik spektruma sahip HP enfeksiyonu çoğu enfekte bireyde asemptomatik olmasına rağmen kronik gastrit, peptik ülser hastalığı ve gastrik karsinoma neden olmasından dolayı önem taşır (35).

Gastrit: HP'nin midedeki varlığı mukozal inflamasyonu tetikler. Oluşan gastrik inflamasyon erişkinlerden farklı olarak lenfositik infiltrasyon ağırlıklıdır.

Lenfonodüller hiperplazi endoskopik incelemede antral nodüler gastrit şeklinde karşımıza çıkmakta ve nodüler gastritin çocukluk çağına has bir gastrit olduğu ileri sürülmektedir. Çocukluk çağı HP gastritinde histolojik değişiklikler görüldüğü halde endoskopik olarak bulgu saptanmayabilmektedir (35).

Peptik Ülser: HP ile peptik ülser arasındaki ilişki ayrıntılı olarak çalışılmış ve HP tek sebep olmamakla birlikte ana sebep olarak kabul edilmiştir. Eradikasyon tedavisi ile peptik ülser hastalığının doğal süreci dramatik olarak düzelmektedir. HP'nin indüklediği peptik ülserin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kişinin genetik yatkınlığı, organizmanın virulans faktörleri mukozanın mekanik hasarı ve gastrik ve duodenal sekresyondaki değişikliklerin kombine etkisi ile açıklanmaktadır. Peptik ülser hastalığı olanlarda HP enfeksiyonu sıklığı %95'e kadar ulaşmaktadır (35).

Duodenit: Duodenal ülser ile duodenitin aynı hastalığın farklı spektrumları oldukları düşünülmektedir. Duodenal hastalığın patogeneğinde gastrik metaplazi önemli rol oynamaktadır (35).

Gastrik Kanser ve Gastrik Lenfoma: Tümör oluşumunda, aklorhidri, kronik inflamasyon sonucu ortama salınan serbest radikaller ve farklı sitokinlerin DNA hasarına yol açması, vit C düzeyinde azalma gibi mekanizmaların rolü olduğu ileri sürülmektedir. Gastrik karsinomlu hastalarda HP sıklığı %15 ile %80 arasında değişmektedir. HP enfeksiyonunun erken dönemde edinilmesi uzun dönemde kanser gelişim riski açısından da önemlidir. Gastrik lenfomada da HP sıklığının normal popülasyona göre artmış olduğu bildirilmektedir. MALToma olarak adlandırılan düşük evreli lenfomada sadece HP eradikasyonu ile iyileşme sağlandığını bildiren erişkin olgu sunumları yayınlanmıştır (52).

Non ülser dispepsi: Üç aydan daha fazla süre ile üst GİS semptomları olan, laboratuvar tetkikleri ve endoskopik incelemesi normal olan hastalar bu başlık altında toplanmaktadır. Bu grup hastada HP sıklığının sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık olduğu bildirilmiştir. Fakat HP tek sebep olmadığından tüm nonülser dispepsili hastalara eradikasyon tedavisi önerilmemektedir (35).

Tekrarlayan karın ağrısı: Son üç ay içerisinde günlük aktiviteyi engelleyecek şekilde en az 3 kez karın ağrısı atağı olmasıdır. Beraberinde

solukluk, bulantı, flushing, çarpıntı gibi otonomik semptomlar görülebilir (53). HP pozitifliği açısından tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarla asemptomatik çocuklar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (45).

TANI YÖNTEMLERİ:

HP enfeksiyonunun tanısı klinik açıdan önemlidir. HP enfeksiyonunun tanısı için metodlar invazif ve non invazif olarak ikiye ayrılmaktadır. (54).

İnvazif Yöntemler:

Endoskopi: Çocukların çoğunda endoskopik görünüm normal olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda en sık izlenen patolojik görünüm antral nodüleritedir. Gastritin diğer endoskopik bulguları ödem, erozyon, eksuda ve eritemdir. Endoskopik incelemenin en önemli yararı girişimsel olması nedeniyle biyopsi alınabilmesi ve böylece kültür, histoloji ve hızlı üreaz testine olanak vermesidir (54).

Histoloji: Bu yöntem mikroskop ile organizmanın doğrudan görüntülenmesine olanak sağlar. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Yapılan pek çok araştırmada hızlı üreaz testi ile birlikte altın standart olarak kabul edilmektedir (54-57). HP kolonizasyonu olduğunda mukozada hemen daima inflamasyon saptanmaktadır. Bu inflamasyonda plazma hücreleri ve lenfositler hakimdir (54).

Kültür: HP'nin antral mukozadan kültür yolu ile izole edilmesi mikroorganizmanın doku örneğinde varolduğunun en önemli kanıtıdır. Kanlı veya çikolata agarına ekilen biyopsi örneğinde mikroorganizma, mikroaerofilik ortamda 5-7 günde üretilmektedir. Kültür ortamında üretilmesi güç olduğundan kullanımı kısıtlı kalmaktadır (55).

Hızlı Üreaz Testi: Test HP'nin üreaz enzim aktivitesine dayanmaktadır. Dezavantajı endoskopiye bağlı olmasıdır. Endoskopik olarak alınan biyopsi örneği üre içeren ortama yerleştirilir. Üreaz varlığında üreden karbondioksit ve amonyak meydana gelir. Ortamın pH'sının yükselmesine bağlı olarak pH bağımlı indikatörde renk değişikliği oluşur. Duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir (%95) (56).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) : Bakteriye spesifik DNA'nın çoğaltılmasına dayanan bu yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir. Günümüzde henüz rutin tanı metodu olarak kullanılmamaktadır (56).

Noninvazif Yöntemler:

Üre solunum testi: Bu test de HP'nin üreaz aktivitesine dayanmaktadır. Üre karbon izotopları olan C₁₄ ve C₁₃ ile işaretlenir. C₁₃ radyoaktif olmadığından çocuklarda daha fazla tercih edilir. Ardından standart bir yiyecek şeklinde ağızdan alınır. HP kolonizasyonu olan kişilerde üre, üreaz aktivitesi ile amonyak ve bikarbonata dönüşür. İşaretli bikarbonat kana diffüze olur ve işaretli CO₂ şeklinde solunumla dışarı atılır. Uygulaması kolay, güvenilir ve oldukça hassastır. Çocuklarda enfeksiyonun tanısında duyarlılığı %100, özgüllüğü %97,6'dır. (58).

Seroloji: HP'nin spesifik antijenlerine karşı oluşan antikorların serumda gösterilmesi esasına dayanır. Bu test semptomatik hastalığı göstermez ve hastalığın ağırlığı konusunda fikir vermez. Enfeksiyon tedavi edildikten sonrada antikor titrelerinin uzun süre yüksek devam ettiği, bu sürenin çocuklarda 2 yıla kadar uzayabildiği gösterilmiştir. Avrupa HP Çalışma Grubu tarafından serolojik testlerin çocuklarda erişkinlerde olduğu kadar güvenilir olmadığı belirtilmiştir (58).

Gaitada HP Antijeni Testi (HP Stool Antigens =HPSA): Son yıllarda dışkıda antijen saptanmasını temel alan yeni bir noninvazif tanı testi geliştirilmiştir. Bu testin çocukluk yaş grubunda avantajlı olmasının nedenleri sadece bir gaita örneğinin yeterli olmasıdır. Testin sensitivitesi % 90, spesifitesi % 96, pozitif prediktif değeri %93, negatif prediktif değeri %93 olarak hesaplanmıştır. Çocukluk yaş grubunda özellikle girişimsel yöntemlerin tercih edilmemesi nedeniyle HP enfeksiyonunun tanısı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için uygun olabilir. (59)

Çocuklarda Avrupa HP Çalışma Grubunun önerisi endoskopidir. Elde edilen biyopsi örneği hızlı üreaz testi, kültür ve histolojik inceleme amacı ile kullanılabilir ayrıca özefajit, gastrit ve peptik ülser tanılarını kolaylıkla konulabilmektedir (60).

TEDAVİ:

HP invitro olarak pek çok antibiyotiğe duyarlı olsa da, tek başına eradikasyon sağlayan antimikrobiyal ajan mevcut değildir. Amoksisilin ve tetrasikline çok duyarlı fakat vankomisin, nalidiksik asit, trimetoprim ve sülfonamidlere dirençlidir. Tek başına kullanıldığında metronidazol ve daha az oranda klaritromisine de direnç gelişebilmektedir. Eradikasyon için kombine değil de tek başına H₂ receptör antagonisti kullanıldığında nüks oranı çok yüksek saptanmıştır. HP tek başına simetidin, sükralfat ve antiasitlere de dirençlidir. Omeprazolün etkili olduğu bilinmektedir. Tek antibiyotik ile eradikasyonun yetersiz olması, uzun süreli üçlü hatta dördü tedavi rejimlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça uyum da güçleştiğinden şu anda en tercih edilen protokol üçlü kombinasyondur. Uyumu arttırmak amacıyla son yıllarda üçlü kombinasyonlar tek tablete toplanmaktadır (56).

Ülkemiz gibi metranidazol direncinin yüksek olduğu toplumlarda Proton pompa inhibitörü+Amoksisilin+Klaritromisin kombinasyonu tercih edilmektedir. Bu tedavi rejiminde eradikasyon % 85-95 arasında bildirilmektedir (61).

HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU VE TİP 1 DİABETES MELLİTUS

DM'lu hastalarda enfeksiyonlar oldukça sık görülür ve ağır seyirlidir. Bunun sebebi immün durumun bozulmuş olmasıdır (62). Diyabetik hastalarda uzamış mide boşalımı üst gastrointestinal yolda aşırı bakteriyal yüklenmeye neden olur (4). Bununla beraber diyabetlilerde HP prevalansı ile ilgili veriler yetersiz ve tutarsızdır. Diyabetiklerde HP enfeksiyonu prevalansı bazı çalışmalarda yüksek (4), bazılarında normal (5), bazılarında ise düşük (6,7) rapor edilmiştir.

KISALTMALAR

BMI	: Vücut kütle indeksi
CPM	: Dakikadaki döngü sayısı (cycles per minute)
Cag A	: Sitotoksin ile ilişkili gen A
DAN	: Diyabetik otonom nöropati (Diabetic autonomic neuropathy)
DGP	: Diyabetik gastroparezi
DM	: Diabetes mellitus
EGG	: Elektrogastrografi
GİS	: Gastrointestinal sistem
GÖRH	: Gastroözefagial reflü hastalığı
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HLA	: Human lökosit antijen
HP	: Helicobacter pylori
HPSA	: Gaitada Helicobacter pylori Antijeni Testi
MALToma	: Mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması
MBZ	: Mide boşalma zamanı
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
VacA	: Vakuolleştirici sitotoksin A

MATERYAL VE METOD

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında 5 yıldan uzun süredir Tip1 DM tanısı ile takip edilen 18'i kız 13'ü erkek olmak üzere toplam 31 hasta ve 13'u kız 9'ü erkek olmak üzere toplam 22 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. Poliklinik takibinde olan hastalar rastgele seçildi. Çalışma Ana Bilim Dalı Akademik Kurulu ve Fakülte Etik Kurulu tarafından onaylandı. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi. Yapılacak incelemeler için hastalar, kontrol grubu ve aileleri çalışmanın amacı ve içeriği açısından bilgilendirilerek izinleri alındı.

Kontrol grubu; yaş, cins, vücut kütle indeksi açısından hasta grubuna benzer sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Takip süresi 5 yıl ve üzerinde olan Tip1 DM'li hastaların takip kartları ve dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, diyabet süresi, vücut

ağırlığı ve boy ölçümleri, açlık kan şekeri, HbA_{1c} düzeyleri değerlendirildi. Gastroduodenal operasyon, peptik ülser ve son 3 ayda HP'ye etkili antibiyotik ve gastrointestinal motiliteyi etkileyecek ilaç kullanımı hikayesi olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Değerlendirmeler:

1. Hasta ve kontrol grubunun vücut ağırlığı 100 gr'a, boyları 0,5 cm'ye kadar hassas olarak ölçüldü. Büyüme durumları Neyzi ve ark. tarafından Türk Çocukları için hazırlanan büyüme eğrileri esas alınarak değerlendirildi (63).

2. Vücut kütle indeksi (BMI): "Ağırlık (kg) / boy² (m²)" formülü ile hesaplandı.

3. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi yöntemi ile son 1 yılda çalışılan HbA_{1c} ölçümlerinin ortalamaları hesaplandı, %7,6'dan küçük ise iyi glisemik kontrol, % 7,6-9 arasında ise orta, %9'un üzerinde ise kötü glisemik kontrol olarak yorumlandı.

4. Son 1 yılda glukoz oksidaz metodu ile çalışılan plazma glukoz ölçümlerinin ortalaması alındı ve glisemik kontrol değerlendirildi.

5. MBZ'nın sintigrafik yöntemle değerlendirilmesi esnasında Tip 1 DM tanısı ile takip edilen hastalara test yiyeceği öncesinde ve başladıktan 30, 60, 90 dakika sonra kan şekeri seviyeleri glukoz oksidaz metodu ile değerlendirildi.

Üst GİS semptomları:

Hastalar son 1 aylık süre temel alınarak üst GİS semptomları olan bulantı, kusma, karın ağrısı, erken doyunluk, abdominal şişkinlik açısından mide boşalma testi öncesinde sorgulandı ve semptomlar şiddetine göre; 0= yok, 1= hafif (haftada 1'den az), 2= orta (haftada 2-3 kez olup günlük yaşamı etkilemeyen), 3= şiddetli (haftada 3'ten çok ve günlük yaşamı etkileyen) olarak evrelendi. Ulaşılan skor ≤ 1 ise yok veya hafif, ≥2 ise semptomların ilişkili olduğu kabul edildi. Elde edilen azami skor 15 idi.

Sintigrafik Yöntemle MBZ'nın değerlendirilmesi:

Her iki gruba MBZ'nı değerlendirmek amacı ile Nükleer Tıp Bilim Dalında sintigrafik ölçüm uygulandı. 6 Saatlik açlık sonrası kullandıkları insülin dozu cilt altına uygulandıktan yarım saat sonra test yiyeceği yedirildi.

Test yiyeceğinin hazırlanışı: 350 mCi ^{99m}Tc sülfür kolloidi ile karıştırılan 3 yumurta beyazı az miktarda yağ ilave edilerek pişirildi. Pişirilen yumurta sandviç ekmek arasına konuldu. 150 ml süt ile birlikte 5 dakika içerisinde yedirildi. Pişirilen test yiyeceğinin kalori içeriği hastaların günlük kalori ihtiyacına uygun idi.

Yeme işlemi tamamlanır tamamlanmaz hasta gama kamera ile sayımın yapılacağı düzenekteki sedye üzerine sırt üstü şekilde yatırıldı ve 90 dakika boyunca kayıt yapıldı. Hasta bu esnada hareket etmemesi için uyarıldı. Hareketliliğini en aza indirmek amacıyla ortam mümkün olduğunca sessiz tutuldu.

Veriler dinamik modda 2 dakika aralıklarla kaydedildi. 0 zamanı olarak yiyeceğin bitirildiği zaman olarak alındı. İlgilenilen bölge olan total mide alanından alınan veriler ile mide boşalma eğrileri elde edildi. Verilen yiyeceğin %50'sinin boşaldığı zaman belirlendi. Hastalardan elde edilen sonuçlar kontrol grubundan elde edilen normal mide boşalma sonuçlarının ± 2 SD değerleri alınarak değerlendirildi. Bu aralığın dışında olan değerler anormal mide boşalması olarak kabul edildi (33).

Elektrogastrografi (EGG):

MBZ'nın sintigrafik değerlendirmesine eş zamanlı olarak uygulandı. Üç elektrodlu biopac elektrogastrografi ölçüm sistemi kullanıldı. Hastaların öncelikle karın cildi alkolle silindikten sonra elektrodların yerleştirileceği bölgeler jilet yardımı ile tüylerden temizlendi. Ortası jelli Ag / Ag klorür standart elektrodlar karın cildine yerleştirildi. 1. Elektrod göbek ile ksifoid arasına orta noktaya, 2. elektrod 1. elektrottan 5-6 cm sola ve kot kenarının alt kısmına, 3. (referans) elektrod ise 1. elektrodla aynı horizontal çizgide 5-6 cm sağ tarafa yerleştirildi. Hastaların insülin uygulaması sonrasındaki yemek yiyene kadar geçen süre içerisinde açlık ve yemek sonrasında tokluk verileri elde edildi. Veriler Mikrosoft windows 2000 işletim sistemini kullanan mevcut bilgisayar ortamına aktarıldı. Açlık döneminde en az 15 dakika, tokluk döneminde en az 30 dakika kayıt alındı.

Midenin myoelektriksel aktivitesi dakikadaki döngü sayısı olarak değerlendirildi (34).

Gaitada HP Antijeni Tayini (HPSA Testi):

Hastalardan alınan gaita örnekleri çalışma zamanına kadar -20 °C'de dondurularak saklandı. Testin yapılacağı gün toplanan gaita örnekleri dondurucudan çıkarıldı ve oda ısısında çözünmeye bırakıldı. Çözülen gaita numunelerinden yaklaşık 5-6 mm çapında ufak bir parça gaita örneği alınarak içerisinde 200 µl sulandırma solüsyonu bulunan test tüpüne konuldu. Tahta bir çubuk yardımıyla karıştırılan gaita vorteks kullanılarak emülsiyon haline getirildi. Sulandırılmış gaita örneği (50 µl) peroksidaz-konjuge poliklonal antikor içeren kuyucuklara konuldu. Oda sıcaklığında 1 saat süre ile inkübe edildi. Ardından kuyucuklar bağlanmayan maddeleri uzaklaştırmak amacı ile elle 3 kez yıkama işlemine tabi tutuldu. Substrat eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra stop solüsyonu eklendi ve sonuçlar 450 nm dalga boyunda spektrofotometrede (SLT Spectra) okundu.

Cutt-off değerleri: Spektrofotometrede okunan değer 0,140'tan az ise negatif; 0,140-0,159 arasında ise şüpheli; 0,160'tan büyük saptandı ise pozitif olarak kabul edildi (64).

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde windows programına göre hazırlanmış SPSS 10.0 paket istatistik programından yararlanıldı. Çalışmada parametrik verilerin dağılımı ortalama \pm standart sapma (SD) olarak tanımlandı. Non parametrik veriler ise median (min-max) olarak tanımlandı. Parametrik testlerden student t testi, non parametrik testlerden Mann Whitney-U testi kullanıldı. Nitel veriler ise % olarak tanımlandı. X² testi kullanıldı. Tüm test ve analizlerde p< 0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

TABLolar VE ŞEKİLLER

- Tablo 1** : Diabetes mellitusta etiyolojik sınıflama
- Tablo 2** : Diabetes Mellitusta Tanı Kriterleri
- Tablo 3** : Çocukluk çağı ve adolesan diyabetinin komplikasyonları
- Tablo 4** : İnsülin çeşitleri ve etki süreleri
- Tablo 5** : Gastroparezinin değerlendirilmesinde kullanılan testler
- Tablo 6** : Hasta ve kontrol grubunun yaş, cins, ağırlık, boy, BMI'leri açısından karşılaştırılması
- Tablo 7** : Tip 1 DM tanısı ile takip edilen hastaların semptomları
- Tablo 8** : Hasta ve kontrol grubunun MBZ ve EGG sonuçlarının karşılaştırılması
- Tablo 9** : Hasta ve kontrol grubunda HP pozitifliği
- Tablo 10** : Sintigrafik yöntem esnasında alınan kan şekeri ölçümleri
- Tablo 11** : HP pozitifliği ile hasta grubunun parametreleri arasındaki ilişki
- Tablo 12** : Semptomlar ile hasta grubunun parametreleri arasındaki ilişki
- Tablo 13** : Mide boşalma zamanı ile hasta grubunun parametreleri arasındaki ilişki
- Şekil 1** : Sintigrafik test esnasındaki kan şekeri değerlerinin ortalaması
- Şekil 2** : Hasta ve kontrol grubunu Mide boşalma zamanı ölçümleri
- Ek Tablo 1** : Hasta Grubu Verileri
- Ek Tablo 2** : Hastaların sintigrafisi esnasındaki kan şekeri ölçümleri
- Ek Tablo 3** : Hastaların semptomları, EGG ve mide boşalma zamanı değerleri
- Ek Tablo 4** : Kontrol grubu verileri
- Ek Tablo 5** : Kontrol grubunun EGG ve mide boşalma zamanı verileri

Ek Tablo 1. Hasta Grubu Verileri

Ad	Yaş	Cins	Diyabet süresi	Ağırlık	Boy	BMI	Yıllık HbA1c ort.	Yıllık Kan şekeri ort.	H. pylori
HB	15	K	6,5	60,00	153,00	25,63	11,94	271,70	+
NK	16,5	K	9,5	60,20	171,00	20,59	10,41	306,70	+
SK	19	K	10	52,40	157,00	21,26	12,23	336,00	+
NU	14,5	K	9,5	62,50	150,00	27,78	9,75	277,80	
ŞÖ	17,5	K	9,5	51,60	152,00	22,33	11,50	232,40	
SŞ	16,5	K	6,5	62,80	156,00	25,81	12,50	266,60	+
KC	7,5	K	5,5	24,20	120,00	16,81	9,70	193,00	
GB	13	K	5	59,20	158,50	23,56	10,37	312,40	-
NS	18	K	5,5	49,40	164,00	18,37	8,77	153,40	+
GU	17	K	6	44,30	157,50	17,86	11,88	268,50	-
AA	12,5	K	8	25,30	118,50	18,02	11,25	225,40	-
KÇ	13	K	8	51,00	154,50	21,37	9,56	225,70	
DY	19	K	9	56,80	159,00	22,47	9,27	219,40	-
HD	13	K	8,5	40,70	152,50	17,50	11,18	237,40	+
MU	13	K	5,5	38,70	153,50	16,42	8,90	297,70	+
ME	16	K	7,5	62,60	158,50	24,92	11,52	342,00	-
EŞ	18,5	K	8	60,50	158,00	24,23	10,76	311,00	+
FD	20	K	9	42,00	152,00	18,18	10,25	277,50	+
MT	20	E	10,5	62,50	162,50	23,67	10,75	264,00	-
MT	18	E	11	53,00	162,50	20,07	11,75	395,00	-
FD	12,5	E	6,5	37,60	144,50	18,01	7,08	262,60	-
EK	13,5	E	9,5	36,70	143,50	17,82	10,43	227,60	-
YG	9,5	E	6,5	30,60	130,00	18,11	7,44	217,70	-
MA	17,5	E	7,5	65,50	180,00	20,22	12,04	319,50	+
HFA	10	E	9	38,40	140,50	19,45	7,54	173,00	+
MA	20	E	5	66,80	173,00	22,32	9,11	261,80	
AÖ	17,5	E	12,5	57,40	168,50	20,22	10,20	207,10	+
SA	16,5	E	7	71,70	179,00	22,38	9,80	275,30	+
İİ	17	E	13	51,40	155,00	21,39	9,54	233,00	+
EÇ	13,5	E	5	40,30	145,50	19,04	10,33	329,00	+
OY	18	E	6	77,40	185,50	22,49	9,83	281,30	+

Ek Tablo 2. Hastaların sintigrafi esnasındaki kan şekeri ölçümleri

Ad	Açlık	0. dakika	30.dakika	60.dakika	90. dakika
HB	415,00	459,00	481,00	463,00	427,00
NK	216,00	242,00	201,00	215,00	239,00
SK	342,00	367,00	210,00	267,00	280,00
NU	234,00	241,00	302,00	308,00	296,00
ŞÖ	312,00	330,00	358,00	358,00	356,00
SŞ	310,00	342,00	398,00	475,00	517,00
KC	228,00	245,00	347,00	380,00	325,00
GB	311,00	332,00	334,00	345,00	315,00
NS	267,00	292,00	263,00	253,00	242,00
GÜ	371,00	394,00	420,00	432,00	397,00
AA	241,00	274,00	303,00	336,00	294,00
KÇ	295,00	318,00	352,00	403,00	405,00
DY	288,00	311,00	347,00	342,00	330,00
HD	336,00	369,00	457,00	458,00	320,00
MU	256,00	279,00	335,00	360,00	326,00
ME	348,00	361,00	364,00	364,00	344,00
EŞ	157,00	178,00	217,00	245,00	244,00
FD	317,00	334,00	349,00	339,00	320,00
MT	440,00	456,00	462,00	469,00	419,00
MT	259,00	268,00	278,00	280,00	292,00
FD	246,00	279,00	296,00	363,00	358,00
EK	243,00	261,00	291,00	332,00	250,00
YG	156,00	169,00	283,00	286,00	164,00
MA	308,00	315,00	346,00	344,00	345,00
HFA	162,00	174,00	266,00	335,00	339,00
MA	324,00	336,00	355,00	363,00	347,00
AÖ	326,00	334,00	312,00	294,00	272,00
SA	122,00	136,00	148,00	208,00	243,00
İİ	216,00	228,00	270,00	302,00	311,00
EÇ	403,00	415,00	445,00	477,00	462,00
OY	320,00	337,00	406,00	461,00	495,00

Ek Tablo 3. Hastaların semptomları, EGG ve mide boşalma zamanı değerleri

Ad	Bulantı	Kusma	Karın ağrısı	Erken doygunluk	Şişkinlik	Açlık EGG	Tokluk EGG	Mide Boşalma zamanı
HB	+	-	-	-	-	.	3,39	102,14
NK	+	+	-	-	-	2,93	3,09	145,02
SK	+	-	++	+	+	2,15	2,93	100,05
NU	+	-	++	+	+	2,84	3,30	140,20
ŞÖ	-	-	+	-	+	2,47	2,84	107,01
SŞ	-	-	-	-	+	2,84	2,93	100,73
KC	-	-	-	-	-	2,70	3,09	102,24
GB	-	-	+	-	-	2,43	3,07	114,89
NS	+	-	+	+	+	3,04	3,07	92,16
GÜ	+	-	-	-	+	2,93	2,66	79,43
AA	-	+	+	-	-	2,33	3,36	47,45
KÇ	-	-	-	+	-	.	3,48	51,05
DY	-	-	+	+	+	2,68	3,14	55,07
HD	-	-	-	-	+	2,11	3,53	57,03
MU	-	-	+	-	-	3,03	4,10	84,07
ME	-	-	+	-	++	1,83	3,31	86,63
EŞ	-	-	-	+	-	2,93	3,09	62,65
FD	-	-	-	-	-	2,70	3,34	36,29
MT	+	-	-	-	-	.	3,07	208,38
MT	-	-	-	-	+	.	3,54	106,42
FD	++	++	+++	+	-	1,99	2,63	128,59
EK	-	-	+	-	-	2,75	2,83	123,70
YG	+	-	-	-	-	1,98	3,43	105,80
MA	-	+	++	-	-	3,02	3,34	135,11
HFA	-	-	-	-	-	2,47	2,85	112,80
MA	-	-	-	-	-	2,66	3,48	92,68
AÖ	-	-	-	-	-	3,10	3,34	66,19
SA	-	-	-	-	-	.	3,25	75,00
İİ	-	-	-	-	-	.	3,44	47,23
EÇ	+	-	++	-	+	2,84	3,35	63,86
OY	-	-	-	-	-	.	2,56	29,12

Ek Tablo 4. Kontrol grubu verileri

Ad	Yaş	Cins	Ağırlık	Boy	BMI	H. pylori
GG	12,30	K	35,40	148,50	16,05	-
HB	17,30	K	59,00	162,50	22,34	-
HB	11,60	K	33,60	139,50	17,27	+
RD	17,20	K	57,40	159,50	22,56	-
ED	12,60	K	43,50	152,00	18,83	-
NT	13,30	K	56,30	154,50	23,59	-
SE	13,70	K	53,20	155,00	22,14	-
MT	19,50	K	64,00	165,00	23,51	-
LG	11,80	K	46,50	152,00	20,13	+
EK	15,00	K	57,00	164,50	21,06	+
SK	19,00	K	65,00	177,50	20,63	+
BA	19,00	K	71,00	169,00	24,86	-
ED	14,80	K	48,20	157,00	19,55	+
ND	9,50	E	28,00	130,50	16,44	+
FG	13,50	E	44,30	155,00	18,44	-
MA	18,50	E	68,00	175,00	22,20	-
YB	15,00	E	57,40	170,00	19,86	+
YA	19,00	E	64,00	167,00	22,95	+
ME	16,50	E	45,50	155,50	18,82	+
YA	17,00	E	59,30	171,50	20,16	+
MÇ	13,50	E	48,70	166,00	17,67	.
CG	15,50	E	51,10	163,00	19,23	.

Ek Tablo 5. Kontrol grubunun EGG ve mide boşalma zamanı verileri

Ad	Açlık EGG	Tokluk EGG	Mide boşalma zamanı
GG	2,66	2,90	55,20
HB	2,82	2,86	83,73
HB	3,50	3,94	65,44
RD	3,13	3,46	57,23
ED	3,66	3,62	46,45
NT	3,18	3,80	68,85
SE	2,95	2,93	96,20
MT	3,16	3,00	21,20
LG	2,24	2,43	61,60
EK	3,16	2,95	37,39
SK	.	3,06	56,92
BA	2,84	3,02	.
ED	2,70	2,91	30,08
ND	3,16	3,66	46,63
FG	3,20	2,79	.
MA	2,82	3,04	50,31
YB	3,25	2,88	48,24
YA	3,14	3,25	20,48
ME	2,91	3,52	65,57
YA	2,93	3,09	.
MÇ	.	.	66,17
CG	2,93	2,93	63,53

TARTIŞMA

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir sendromdur. Tip 1 DM, fiziksel ve emosyonel gelişim üzerine önemli etkileri olan çocukluk ve adölesan çağının en sık görülen endokrin ve metabolik hastalığıdır. Pankreatik adacık β hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucunda endojen insülin üretiminin azalması veya yokluğu ile karakterizedir. Akut, hayatı tehdit edici komplikasyonların ve ketoasidoz gelişiminin önlenmesi için dışarıdan insüline ihtiyaçları vardır (8).

Tip 1 diyabetli çocuklarda ortalama yaşam süresinin uzmasına bağlı olarak komplikasyonların görülme sıklığında da artış gözlenmiştir (8). Otonom nöropati, diyabetli hastalarda hayat kalitesine ve sağ kalıma önemli olumsuz etkileri olmasına rağmen en az tanınan uzun dönem komplikasyonlardan birisidir. Kötü glisemik kontrole bağlı gelişen otonom nöropati kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal sistem üzerine etki eder (15). Gastrik motilitenin azalması ve antroduodenal koordinasyon bozukluğu sonucu olarak gastroparezi gelişir (3). DGP genel olarak geri dönüşümsüz otonom sinir hasarına bağlanmaktadır (65). Üst GİS semptomları ve gastropareziye bağlı MBZ'nın uzaması DM'lu hastalarda sık olarak görülmekle birlikte yapılan çalışmalarda sadece rölatif zayıf bir ilişki gösterilmiştir (23,66,67). Fonksiyonel dispepsili hastalarda üst GİS semptomları ve uzamış mide boşalması arasında ilişkinin daha önceden gösterilmesi (68,69), DM'lu hastalarda HP prevalansının yüksek bulunması (70), HP enfeksiyonunun gastrik enflamasyona ve sitokinlerin (tümör nekroz faktör- α , interferon- γ ,

interlökin-1,-6,-8) üretimine yol açarak (71) teorik olarak glisemik kontrolü bozabileceği nedenleriyle diyabetli hastalarda HP enfeksiyonu ile uzamış MBZ ve üst GİS semptomları arasında ilişki araştırıldı.

Çalışmaya tanı anından sonra takip süresi 5 yılı geçmiş hastalar dahil edildi. Çünkü bu hastalarda kötü glisemik kontrole bağlı gelişen uzun dönem komplikasyonlardan DGP daha sık görülmektedir. Gastroparezinin değerlendirilmesinde sintigrafik olarak MBZ değerlendirmesi altın standart olmasına rağmen radyasyon yükü ve zaman alıcı olması dezavantajlarıdır. Henüz yaygın olarak kullanılmayan EGG ile miyoelektriksel aktivite ölçülerek sintigrafik yöntem ile karşılaştırıldı.

Literatürde DM tanısı ile takip edilen erişkin hastalarda gastroparezi, HP enfeksiyonu, GİS semptomları ile ilişkili birçok çalışma var olup çocukluk dönemine ait veriler kısıtlıdır. Bununla beraber ilişki göreceli olarak zayıf bulunmuş ve hatta bazı çalışmalarda ilişki gösterilememiştir (72,73,76). Bazı çalışmalarda ise kan şekeri konsantrasyonlarında meydana gelen hızlı değişimlerin mide boşalmasını etkilediği, hiperglisemi esnasında mide boşalma zamanının uzadığı ileri sürülmüştür (74).

Avustralya'da Jones ve ark. (75), tarafından 101 DM'lu erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada sadece karında şişkinlik hissi ile MBZ arasında ilişki gösterilmiş ve MBZ kadın hastalarda daha uzamış saptanmıştır.

De Block ve ark. (76), Belçika'da 41 Tip 1 DM'lu erişkin hastada yaptıkları çalışma sonucu MBZ ile yaş, cins, diyabet süresi, HP pozitifliği, GİS semptomları arasında ilişki gösterememişlerdir. Bu çalışmada MBZ uzamış saptanan hastaların HbA1c seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Jones ve ark. (77), sintigrafik yöntemle 20 DM'lu erişkin hastanın katı ve sıvı gıdalarla MBZ'nı, glisemik kontrolü, GİS semptomlarını ortalama 12 yıllık takipte değerlendirmişlerdir Ortalama 12 yıllık süreç sonunda yapılan son değerlendirmede GİS semptomları ve MBZ'nda belirgin bir ilişki gözlenmemiştir.

Ashorn ve ark. (78), rekürren karın ağrısı olan, üre nefes testi ile HP enfeksiyonu tanısı konulmuş 20 çocukta üçlü eradikasyon tedavisi sonrası semptomları sorgulamışlar ve tedaviden 1 yıl sonra hem karın ağrısı hem de diğer dispeptik semptomlar açısından değişiklik gözlememişlerdir.

Ellidokuz ve ark. (79), erişkinlerde dispeptik olan ve olmayan hastalarda HP pozitifliğini serolojik yöntem ile araştırmışlar ve iki grup arasında HP durumu açısından farklılık saptanmamıştır.

Günel ve ark. (80), Türkiye’de çocuklarda yaptıkları bir çalışmada tekrarlayan karın ağrısı ile HP arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Tekrarlayan karın ağrısı olan 50 ve sağlıklı 20 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklar ve sağlıklı çocuklarda HP Eliza ile serolojik olarak değerlendirilmiş ve tekrarlayan karın ağrısı ile HP pozitifliği arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmada hastaların %70’inde üst GİS semptomları var olup bunların arasında en sık karşılaşılan semptom karın ağrısı idi (%42). Semptomlar tek tek değerlendirildiğinde şişkinlik kız hastalarda anlamlı olarak fazla saptandı, diğer semptomlar açısından iki cins arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Semptomatik ve asemptomatik hastaların MBZ, HP varlığı, yaş, cins, diyabet süreleri, BMI’leri, EGG ile değerlendirilen midenin dakikadaki döngü sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Luis ve ark. (81), Tip 1 DM’lu adolesan ve genç erişkinlerde (80 hasta ve 100 sağlıklı kontrol) 24 yaş altı grupta HP enfeksiyonunu kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptamışlar ayrıca erkek ve kız cinsiyet arasında HP pozitifliği açısından anlamlı farklılık göstermemişlerdir.

Salardi ve ark. (82), İtalyan çocuklarda yaptıkları çalışmada 103 DM’lu hasta ve 236 kişiden oluşan kontrol grubunda HP pozitifliğini değerlendirmiş ve HP pozitif olanlar her iki grupta da ileri yaşta saptanmış, HP pozitifliği hasta grubunda %17,5, kontrol grubunda % 10,6 oranında tespit edilmiştir ancak anlamlı farklılık bulunamamıştır. oniki yaş üzerinde HP pozitifliği DM’lu hastalarda kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda HP pozitif olanlarda hastalık süresi daha uzun saptanmıştır.

Candelli ve ark. (83), çocuklarda ortalama yaşı $13,6 \pm 4,6$ olan 58 Tip 1 DM’lu (29’u HP pozitif, 29’u HP negatif) ve 29 dispeptik şikayetleri olan diyabetik olmayan çocukları çalışmaya almışlar, HP pozitif olanlara standart üçlü tedavi (amoksisilin, klaritromisin ve rebeprazol) başlamışlar ve 6 ay sonrasında tekrar değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada enfekte ve enfekte olmayan DM’lu hastalar arasında yaş, cins, sosyoekonomik durum açısından belirgin farklılık saptamamışlar ve benzer metabolik kontrol ve GİS semptomlarına sahip

olduklarını göstermişlerdir. HP pozitif olan DM'lu hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında GİS semptom prevalansı ve metabolik kontrol açısından (HbA1c ve günlük insülin gereksinimi) HP negatif olanlara göre anlamlı farklılık izlenmemiştir. Enfekte olmayanlar ile eradikasyon yapılanların 6. aydaki kontrolünde de glisemik kontrol açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Candelli ve ark. (84), İtalya'da çocuklarda yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda HP prevalansını, GİS semptomları ile ilişkisini, metabolik kontrole etkisini değerlendirmişlerdir. Yaş ortalaması 15 ± 6 yıl olan 121 Tip 1 DM'lu hasta ve yaş ortalaması benzer 144 sağlıklı çocuğa üre solunum testi uygulanmış, HP pozitif saptananlar negatif olanlara nazaran daha ileri yaşa sahip bulunmuş, hasta ve kontrol grubu arasında HP pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmamış, HP pozitif ve negatif olan gruplar arasında insülin gereksinimi, hastalık süresi, HbA1c seviyeleri ve GİS semptomları açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalığın süresi ve GİS semptomları arasında da ilişki gösterilmemiştir.

Xia ve ark. (6), DM'lu erişkinlerde HP enfeksiyonunu ve GİS semptomlarını değerlendirmişlerdir. Eliza yöntemi ile HP serolojik olarak değerlendirilmiştir. 429 DM'lu hasta ve 170 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiş, diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında HP pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. HP prevalansı diyabet süresi ile ilişkisiz bulunmuş, en sık rastlanan semptom erken doygunluk olarak belirlenmiş, bayan hastalarda semptomlar daha sık olarak tespit edilmiş, semptomlarla diyabet süresi arasında ilişki saptanmamıştır.

Vazeou ve ark. (85), Yunanistan'da 118 Tip 1 DM'lu çocuk hasta ve 171 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada, GİS semptomlarını hasta grubunda % 44,9 ve kontrol grubunda %36,8 olarak saptamışlardır. Hasta grubunda tekrarlayan karın ağrısı %20, kronik dispepsi % 12, kronik kabızlık % 12 oranlarında saptanmıştır. HP pozitifliği hasta ve kontrol grubunda benzer saptanmıştır. HP pozitif ve HP negatif Tip 1 DM'lu hastalarda BMI, hastalık süresi, insülin ihtiyacı, açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. HP pozitif saptananlara tedavi verilmiş glisemik kontrolde farklılık gözlenmemiştir.

Anastasios ve ark. (7), 172 dispeptik hastanın (67 diyabetik, 105 kontrol) tümüne üst GİS endoskopisi yapılmış, HP histolojik olarak değerlendirilmiştir. HP pozitifliği, gastrit ve peptik ülser her iki grupta benzer oranlarda bulunmuş, HP

pozitif ve negatif olan DM'lu hastalarda diyabet süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Begue ve ark. (86), Tip 1 DM tanısı ile takipte ve HP enfeksiyonu saptanmış 8 çocuk ve HP enfeksiyonu olmayan Tip 1 DM'lu kontrol grubunda HP eradikasyonu sonrasında glikolize hemogloblin seviyelerindeki değişikliği değerlendirmişlerdir. Tedavi öncesi dönemde HP tespit edilen hastalarda HbA1c kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Tedavi sonrasında glisemik kontrolün daha iyi olduğu saptanmıştır.

Dore ve ark. (87), 12 ile 75 yaş arası grupta diyabet süresi en az bir yıl olan vakaları değerlendirmiş, HP prevalansını kontrol grubunda daha yüksek saptamışlardır fakat anlamlı farklılık saptamamışlardır. HP enfeksiyonu ile diyabet süresi, HbA1c, cins, sosyoekonomik durum arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır.

Gentile ve ark. (88), erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada otonom nöropatiyi beşli kardiyovasküler testle değerlendirmiş ve HP enfeksiyonu varlığı ile otonom nöropatinin birlikteliği açısından önemli bir ilişki saptamışlardır ($p<0,05$).

Leontiadis ve ark. (89), erişkinlerde non ülser dispepsili hastalarda MBZ'nındaki gecikmenin patogenezi aydınlatmak amacı ile HP pozitifliği ile ilişkisini ve eradikasyon tedavisinin etkilerini incelemişlerdir. Dispeptik hastalarda kontrol grubuna kıyasla MBZ'nın belirgin uzun olduğu saptanmış, HP pozitif ve HP negatif olan gruplar arasında MBZ belirgin olarak farklı saptanmamıştır. HP pozitif saptanıp eradikasyon tedavisi verilenlerde MBZ'nda belirgin değişiklik izlenmemiştir.

Güvener ve ark. (90), erişkin Tip 2 DM'lu hastalarda HP pozitifliğini diyabetiklerde anlamlı derecede yüksek saptamışlar fakat HP pozitifliği ile gecikmiş MBZ arasında bir ilişki gösterememişlerdir.

Chiloiro ve ark. (91), fonksiyonel dispepsili erişkinlerde HP varlığını üre solunum testi ile, MBZ'nı ultrasonografik yöntem ile değerlendirmişlerdir ve HP durumu ile MBZ arasında ilişki saptanmamıştır.

Luis ve ark. (92), tarafından DM ve HP pozitifliği olan 13 erişkin hastada MBZ çalışılmış, HP enfeksiyonu üre solunum testi ve serolojik test ile değerlendirilmiş, sonrasında endoskopi uygulanmış, eradikasyon tedavisi sonrasında tekrar MBZ değerlendirilmiş, tedavi sonrasında HbA1c değerlerinde

belirgin değişiklik gözlenmemiştir. Eradikasyon tedavisi sonrasında yapılan değerlendirmede gastriti düzelen hastalarda mide boşalma yarılanma zamanı uzamış saptanırken (30,6±10,3 dakika - 60,2±15,4 dakika) tedavi sonrasında gastriti devam eden hastalarda mide boşalma yarılanma zamanında değişiklik olmamıştır (28,8±9,5 dakika - 26,6±8,7 dakika).

Arslan ve ark. (93), Tip 1 DM tanısı ile takip edilen 88 hasta ve 42 sağlıklı kontrol grubunda HP enfeksiyonunu serolojik test ile değerlendirmişlerdir. Hastalara sintigrafik yöntem ile MBZ değerlendirmesi de yapılmıştır. Diyabetiklerde HP pozitifliği belirgin olarak yüksek saptanmış, diyabetiklerde HP pozitif ve negatif saptanan gruplar yaş, cins, diyabet süresi, diyabet kontrolü, boy uzaması ve mide boşalma zamanı açısından değerlendirilmiştir ve HP pozitifliği sadece diyabet süresi ile ilişkili bulunmuştur. HP varlığı ile MBZ arasında ilişki saptanmamıştır.

Sykora ve ark. (94), dispepsili çocuklarda HP pozitifliğini, katı gıdalarla MBZ'nı ve üst GİS semptomlarını değerlendirmişler ve hastalara üst GİS incelemesine yönelik endoskopi yapmışlardır. 47 çocuğun 21'inde (% 44,7) HP pozitif saptanmış, HP pozitif grupta nodüler antral gastrit belirgin olarak sık (% 57,1) izlenmiştir. MBZ, yaş ve cinsten bağımsız olarak saptanmıştır. HP pozitif olanlarda MBZ 43,6 ± 12,3 dakika, HP negatif olanlarda 59,6 ± 12,9 dakika olarak bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Begue ve ark. (95), Tip 1 DM'lu 71 çocukta HP varlığını spesifik IgG antikorları ile araştırmışlar, 71 hastanın 11'inde (%15,5) HP pozitif saptamışlardır. HP pozitif ve negatif grup arasında yaş, cins, diyabet süresi, BMI arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. HP pozitif olanlarda HbA1c daha yüksek seviyelerde saptanmıştır. Diyabetikler ve non diyabetikler arasında HP pozitifliği açısından anlamlı farklılık elde edilmemiştir.

Çalışmamızda HP pozitifliği diyabet hastalarında %61,5, kontrol grubunda %50 saptandı ve aralarında anlamlı farklılık yoktu. Türkiye'de 6 ile 17 yaş arası sağlıklı çocuklarda yapılan seroprevalans çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (41,96). Hasta grubunda HP varlığı ile yaş, cins, diyabet süresi, BMI, glisemik kontrol, MBZ ve EGG ile değerlendirilen midenin dakikadaki döngü sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Troncon ve ark. (97), Brezilya'da yaptıkları çalışmada erişkinlerde MBZ'nın diyabetik ve kontrol grubunda birbirinden anlamlı derecede farklı olmadığını saptamıştır.

Keshavarzian ve ark. (98), Tip 1 DM'lu erişkinlerde dispeptik semptomlarla gastroparezi arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Glisemik kontrol ve diyabet süresi ile gastroparezi arasında da anlamlı ilişki gösterilmemiştir.

Darwiche ve ark. (99), erişkinlerde kardiyak otonom nöropatisi olan diyabetiklerde MBZ uzamış olarak saptanmış, kardiyak otonom nöropatisi olmayanlarda kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır ve semptomlar ile gastroparezi arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir.

Jones ve ark. (100), tarafından 63 erişkin hastada serolojik test ile HP araştırılmış, standart kardiyovasküler test ile otonom fonksiyon değerlendirilmiş, katı ve sıvı karışık test yiyeceği ile MBZ değerlendirilmiştir. Test esnasında ölçülen kan şekeri ile HbA1c uyumlu saptanmış, MBZ'nda uzama bayanlarda daha sık saptanmış, HP pozitif ve negatif olan gruplar arasında semptomlar, MBZ, glisemik kontrol ve otonom fonksiyonlar açısından farklılık saptanmamıştır.

Vazeou ve ark. (101), 33 Tip 1 DM'lu hasta (ortalama yaş 15,3 ve ortalama diyabet süresi 7,7 yıl) ve 84 sağlıklı çocukta (ortalama yaş 13,7) katı gıdalarla mide boşalma zamanını sintigrafik yöntemle, otonom nöropatiyi ise kardiyovasküler test ile değerlendirmişlerdir. Semptomatik olan hasta ve kontrol grubu arasında MBZ açısından farklılık gözlenmemiş, mide boşalma zamanı ile diyabetik hastaların kan şekeri değerleri arasında korelasyon saptanmış, GİS semptomları diyabetik ve sağlıklı çocuklarda benzer olarak bulunmuştur. Yaş, diyabet süresi, BMI, cins ve HbA1c değeri MBZ arasında ilişki saptanmamıştır.

Merio ve ark. (102), Tip 1 DM'lu erişkinlerde uzamış MBZ ile otonom nöropatinin derecesinin ilişkili olduğu, açlık kan şekeri, HbA1c, diyabet süresi ve yaşın ilişkisiz olduğu gösterilmiştir.

Maule ve ark. (103), erişkinlerde otonom nöropatisi tespit edilen hastalarda HP pozitifliğini ve gastropareziyi değerlendirmişler ve otonom nöropatisi olan tüm hastalarda HP pozitif olarak saptanmış, % 50 hastada ise EGG anormalliği saptanmıştır.

Çalışmamızda %51,6 hastada mide boşalma zamanı uzamış olarak saptandı. Mide boşalma zamanı ile yaş, cins, diyabet süresi, BMI, glisemik kontrol, HP varlığı ve EGG verileri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Leahy ve ark. (104), erişkinlerde fonksiyonel dispepsili, irritabl barsak sendromlu ve GÖRH olan 260 hasta ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda EGG yöntemi ile midenin miyoelektriksel aktivitesini değerlendirmişlerdir. 30 sağlıklı bireyin 2'sinde anormal EGG bulguları saptanmış, fonksiyonel dispepsili hastaların %64'ünde EGG normal saptanmış ayrıca anormal EGG sonucu ile hiçbir semptom arasında korelasyon saptanmamıştır.

Soykan ve ark. (105), erişkinlerde diyabetik hastalarda MBZ ve EGG çalışmışlar ve mide boşalma zamanı uzamış olarak saptanan hastalarda post prandiyal EGG'de güç değişikliklerini göstermişlerdir. Mide boşalma zamanı ve EGG açısından anormal veya normal sonuçlar alınan vakalar arasında kan şekeri seviyeleri açısından anlamlı farklılıklar gösterilememiştir. Anormal EGG'li hastaların semptom skoru belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır.

Cucchiara ve ark. (106), tarafından otonom nöropatisi olmayan 40 Tip 1 DM'lu çocuk hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubunda MBZ ve EGG çalışılmış, hastalara yaşa uygun kaloride sıvı ve katı gıdalardan oluşan yiyecek verilmiş, kontrol grubu ile kıyaslandığında 24 Tip 1 DM'lu hastada MBZ uzamış saptanmıştır. Mide boşalma zamanı uzamış saptananlarda EGG'de disritmi gösterilmiş, MBZ değerlendirmesinde ultrasonografik yöntem kullanılmıştır. MBZ uzamış saptananlarda HbA1c ve 180. dakikadaki kan şekeri değeri belirgin yüksek saptanmıştır. MBZ uzamış ve normal olan hastalar arasında açlık kan şekeri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. MBZ'nın gecikme süresi ile HbA1c yüksekliği arasında belirgin korelasyon saptanmıştır.

Barbar ve ark. (107), dispepsi semptomlarından en az birine sahip 9 hastada katı gıdalarla MBZ'nı değerlendirmiş bu esnada midenin miyoelektriksel aktivitesini değerlendirmek için kutanöz EGG kullanılmıştır. Kontrol grubu oluşturulmamış olan bu çalışmada MBZ gecikmiş ve normal olan gruplar arasında EGG verileri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Levy ve ark. (108), yaşları 6 ile 18 arasında değişen sağlıklı çocuklarda açlıkta ve standart 450 kcal yiyecek yedikten sonra EGG kayıtlarını tutmuşlardır. Ortalama baskın frekans açlıkta dakikada $2,9 \pm 0,4$ cpm, tokluk döneminde ise

dakikada $3,1 \pm 0,5$ cpm saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Normal mide aktivitesi dakikada ortalama 2-4 cpm olarak belirlenmiştir. Yaş, cins ve BMI parametrelerinin EGG üzerine etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Şişman ve normal kiloya sahip çocuklar arasında da EGG’de belirgin farklılık izlenmemiştir.

Riezzo ve ark. (109), İtalya’da EGG ve eş zamanlı ultrasonografik yöntemle MBZ ölçümünü 52 non ülser dispepsili ve 114 sağlıklı çocukta çalışmışlardır. Dispeptik hastalarda taşığastri, gastrik güçte belirgin değişkenlik ve düşük pre/post prandial oran elde edilmiştir. Ultrasonografik olarak ölçülen MBZ dispeptik hastalar ve kontrol grubunda benzer saptanırken post prandial antral dilatasyon dispeptik hastalarda belirgin saptanmış ve bu durum semptom skoru ile ilişkili bulunmuştur.

Luo ve ark. (110), 140 fonksiyonel dispepsili, 30 Tip 2 DM’lu ve 20 sağlıklı erişkinde EGG yapmışlar ve ultrasonografik yöntemle MBZ karşılaştırmışlar. Miyoelektriksel aktivite ile mide motilitesi arasında ilişki gösterememişlerdir.

Çalışmamızda %51,6 hastada MBZ uzamış olarak tespit edildi. MBZ açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmadı. En sık görülen semptom karın ağrısı olmasına rağmen bulantı ve erken doyunluk semptomları olan çocuklarda MBZ anlamlı olarak uzamış bulundu. Her iki cinsiyet arasında diğer semptomlar açısından anlamlı farklılık yok iken sadece şişkinlik kız hastalarda anlamlı derecede sık bulundu.

Diyabet ve kontrol grubu karşılaştırıldığında diyabetli hastalarda hem MBZ uzamış hem de açlık döneminde alınan EGG kayıtlarında diyabetli hastalarda dakikadaki döngü sayısı azalmış olarak bulundu fakat açlık ve tokluk dönemindeki EGG verileri ile MBZ uzamış ve normal sınırlarda tespit edilen hastalarda anlamlı farklılığa sahip değildi.

Tip 1 DM tanısı ile takipte olan hastaların % 61,5’inde HP pozitif saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında HP pozitifliği açısından anlamlı farklılık yoktu. HP durumu ile yaş, cins, diyabet süresi, BMI, HbA1c ortalamaları, kan şekeri ortalamaları, MBZ, tokluk dönemi EGG verileri arasında anlamlı ilişki yok iken açlıkta ölçülen dakikadaki döngü sayısı HP pozitif grupta anlamlı derecede yüksek saptandı.

Semptomatik olan ve olmayan hastalar arasında yaşı, cins, diyabet süresi, BMI, glisemik kontrol açısından anlamlı farklılık yoktu. HP pozitifliği ile semptomlar arasında anlamlı birliktelik gösterilemedi. Semptomlar ile MBZ, açlık ve tokluk EGG verileri arasında da ilişki gösterilemedi. Mide boşalmasındaki yavaşlamanın diyabet süresi ve hastaların glisemik kontrolü ile ilişkisi saptanmadı.

SONUÇLAR

1. Diyabetik hastalarda gastroparezi uzun dönem takipte sık karşılaşılan bir komplikasyondur.
2. HP enfeksiyonu sıklığı diyabetik hastalarda sağlıklı çocuklardan belirgin farklılık göstermemektedir.
3. HP varlığı hastaların glisemik kontrolünü etkilemiyor görünmektedir.
4. Bulantı ve erken doyumluk şikayetleri uzamış MBZ ile ilişkilidir.
5. HP pozitifliği ile semptomlar ve MBZ'nı arasında ilişki yoktur.
6. Açlık döneminde elde edilen EGG verileri sintigrafik yöntem ile uyumluluk göstermesinden dolayı non invazif bir tetkik olduğu için kullanılabilir.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) hastalığı tanısı ile takipte olan çocuklarda gastroparezinin saptanması, glisemik kontrol ile gastroparezi arasındaki ilişki ve Helicobacter pylori enfeksiyonunun Diabetes mellitus hastalığının bir komplikasyonu olan gastroparezi ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: 5 yıldan daha uzun süredir Tip 1 DM tanısı ile takip edilen hastalar ve yaş, cins, vücut kütle indeksi benzer sağlıklı çocuklar çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunda standart test yiyeceği sonrasında sintigrafik yöntem ile mide boşalma zamanı, açlık ve tokluk döneminde EGG ile midenin miyoelektriksel aktivitesi değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan gaita numuneleri -20°C 'de testin çalışılacağı güne kadar muhafaza edildi. Gaitada HP antijeni varlığı değerlendirildi. Sintigrafik yöntem esnasında 0, 30, 60, 90. dakikalarda kan şekeri ölçümleri yapıldı. Hastaların son 1 aylık dönemdeki üst GİS semptomları sorgulandı. Hastaların son 1 yıldaki glisemik kontrolleri kan şekeri ve HbA1c ortalamaları alınarak değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunun % 70'inde üst GİS semptomları vardı. Karın ağrısı en sık karşılaşılan semptom idi (%42). Diğer semptomlar açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık yokken, şişkinlik kız hastalarda anlamlı olarak sık saptandı. Mide boşalma zamanı (MBZ) diyabetik hastaların % 51,6'sında uzamış olarak saptandı. MBZ ile yaş, diyabet süresi, cinsiyet, glisemik kontrol, BMI arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Açlık döneminde dakikadaki döngü sayısı kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda anlamlı azalmış bulundu. Bulantı ve erken doyumluk şikayeti olan hastalarda MBZ belirgin olarak uzamış saptandı. Hasta grubunda HP pozitif olanlarda midenin dakikadaki döngü sayısı belirgin

artmış saptandı. Semptomu olan ve olmayan hastaların MBZ ve açlık ve tokluk dönemindeki EGG verileri ile HP pozitifliği arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Diyabetik hastalarda gastroparezi uzun dönem takipte sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Açlık döneminde elde edilen EGG verileri sintigrafik yöntem ile uyumluluk göstermesinden dolayı non invazif bir tetkik olduğu için kullanılabilir. HP pozitifliği ile semptomlar ve MBZ'nı arasında ilişki yoktu. Bulantı ve erken doyunluk şikayetleri uzamış MBZ ile ilişkili bulundu.

Anahtar kelimeler: Tip 1 Diabetes Mellitus, mide boşalma zamanı, Diyabetik gastroparezi, Elektrogastrografi, Helicobacter pylori.

SUMMARY

Aim: Gastroparesis dependent on autonomic neuropathy is one of the long-term complications of diabetes and Helicobacter pylori (Hp) infection is thought responsible for symptoms of upper gastrointestinal system because of frequently seen infections in diabetic patients. We investigated glycemic control and the relation of symptoms and gastroparesis and also Hp infection in patients with type 1 diabetes mellitus, recruited from our department. Gastroparesis was evaluated by gastric emptying time and electrogastrography (EGG).

Patients and Method: The study was performed on children with type 1 diabetes mellitus followed more than five years and healthy children with similar age, gender and body mass index. Gastric emptying time by scintigraphic method after standard test meal and gastric electrical activity by EGG during fasting and satiety periods were evaluated. The infection of Hp was evaluated by existence of Hp antigen in stool. The blood sugar levels were measured at 0, 30, 60, 90, and 120 minutes of scintigraphic method. Upper gastrointestinal symptoms were asked in the last one month period. The glycemic controls of patients were evaluated by the means of blood glucose and HbA1c levels in the last one year period.

Findings: The frequency of upper gastrointestinal symptoms was found 80 %. Abdominal pain was most frequently seen symptom (42 %). Abdominal fullness was frequently seen in girls significantly when there was no significant difference for other symptoms between genders. Gastric emptying delay was found 51.6 %. There was no significant relation between gastric emptying delay and age, diabetic period, gender, glycemic control and BMI. The

cycles per minute was decreased significantly when compared with control group during fasting. Gastric emptying delay was evident in patients with vomiting and early satiety. The increase of cycles per minute was evident in Hp-positive patients. There was no significant difference between gastric emptying times, EGG data during fasting and satiety and Hp infection in patients with symptoms or no symptoms.

Results: Gastroparesis is frequently seen complication in following up of diabetic patients. EGG data in fasting period can be usable because of it is non invasive method and also appropriate to scintigraphic method. There is no relation between the Hp infection and symptoms and gastric emptying time. The complaints of vomiting and early satiety are related with gastric emptying delay.

Key words: Diabetes mellitus, gastric emptying time, diabetic gastroparesis, electrogastrography, Helicobacter pylori

BULGULAR

Tip 1 DM tanısı ile izlenen ve takip süreleri beş yılı doldurmuş olan 31 hasta ve 22 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu ile kontrol grubunun cinsiyetleri, ortalama yaşları, ağırlıkları, boyları, BMI'leri Tablo 6'da görülmektedir. Bu parametrelerde hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cins, ağırlık, boy, BMI'leri açısından karşılaştırılması

Parametre	Diyabet n =31	Kontrol n =22	P
Yaş (yıl) ortalama \pm SD	15,7 \pm 3,3	15,2 \pm 2,8	>0,05
Cins (kız /erkek)	18 / 13	13 / 9	>0,05
Vücut ağırlığı (kg) ortalama \pm SD	51,4 \pm 13,3	52,6 \pm 11,3	>0,05
Boy (cm) ortalama \pm SD	155,3 \pm 15,2	159,5 \pm 11,5	>0,05
BMI (kg/m^2) ortalama \pm SD	20,9 \pm 2,9	20,4 \pm 2,4	>0,05

Hastaların ortalama yaşı 15,7 \pm 3,3 yıl ve vücut kütle indeksi (BMI) 20,9 \pm 2,9 kg/m^2 iken kontrol grubunun ortalama yaşı 15,2 \pm 2,8 yıl ve BMI'i 20,4 \pm 2,4 kg/m^2 idi. Hasta grubunda diyabet süresi 5 ile 13,2 yıl (ortalama 8 \pm 2,2) arasında değişiyordu. Son 1 yıldaki HbA1c ortalaması % 10,2 \pm 1,4 olarak bulundu. Son 1 yıl içerisindeki kan şekeri ortalaması 264,6 \pm 22,9 mg/dl olarak bulundu.

Toplam 22 (% 70) hasta üst GİS semptomlarına sahipti. Ortalama semptom skoru 1,7 idi. Beş semptom arasında en sık görüleni karın ağrısı olup 13 (%42) hastada mevcuttu. Şişkinlik açısından kızlar ve erkekler arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Diğer semptomlar açısından kız ve erkekler arasında anlamlı farklılık yoktu. Bulantı ve erken doyumluk şikayeti olan hastalarda MBZ anlamlı olarak uzamış bulundu ($p<0,05$). Diğer semptomların varlığı ile MBZ arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Tip 1 DM tanısı ile takip edilen hastaların çalışmaya alınmadan önceki 1 aylık süre içerisindeki GİS semptomları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 7: Tip 1 DM tanısı ile takip edilen hastaların semptomları

Semptomlar	Yok	Hafif	Orta	Ağır	Toplam
Bulantı (%)	23 (74,2)	7 (22,6)	1 (3,2)	0	8 (25,8)
Kusma (%)	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0	2 (6,5)
Karın ağrısı (%)	18 (58,1)	8 (25,8)	4 (12,9)	1 (3,2)	13 (41,9)
Erken doyma (%)	24 (77,4)	7 (22,6)	0	0	7 (22,6)
Şişkinlik (%)	20 (64,5)	10 (32,3)	1 (3,2)	0	11 (35,5)
Yanma (%)	28 (90,3)	3 (9,7)	0	0	3 (9,7)

Toplam 31 hasta ve 19 sağlıklı bireyin sintigrafik yöntemle mide boşalma testi elde edildi. Kontrol grubundaki üç bireyin mide boşalma test sonucu elde edilemedi. Tüm hastalar çalışma protokolünü iyi tolere ettiler ve hiçbirinde MBZ ölçümü esnasında hipoglisemik durum olmadı. Hastaların % 51,6'sında MBZ gecikmiş saptandı. Erkekler ile kızlar arasında MBZ açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubundan 1 birey hariç tümüne toklukta EGG çekildi. Açlıkta EGG çekimi kontrol grubundan 2 ve hasta grubundan 7 kişiye çeşitli teknik nedenlerle uygulanamadı. Hasta ve kontrol grubunun sintigrafik yöntem ile MBZ, açlık ve toklukta EGG ile dakikadaki döngü sayıları Tablo 8'de görülmektedir. MBZ ile açlıkta dakikadaki döngü sayısı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Toklukta dakikadaki döngü sayısı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tip 1 DM tanısı ile takip edilen 26 hastanın 16'sında (% 61,5) ve 22 sağlıklı bireyin 10'unda (% 50) HP pozitif saptandı. Hasta ve kontrol grubu HP pozitifliği açısından değerlendirildi ve anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun MBZ ve EGG sonuçlarının karşılaştırılması

Parametre	Diyabet n =31	Kontrol n =22	P
Gastrik boşalma zamanı (dk) ortalama \pm SD	92,2 \pm 37,8	54,8 \pm 19,2	<0,05
Açlık Elektrogastrografi (cpm) ortalama \pm SD	2,6 \pm 0,4	3,0 \pm 0,3	<0,05
Tokluk Elektrogastrografi (cpm) ortalama \pm SD	3,2 \pm 0,3	3,1 \pm 0,4	>0,05

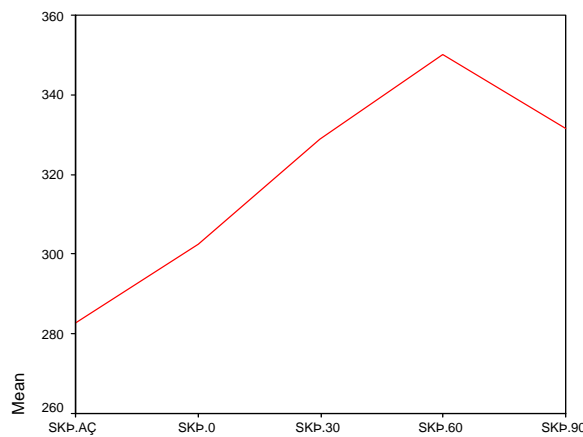
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunda HP pozitifliği

Parametre	Diyabet n =26	Kontrol n =20	P
H. Pylori varlığı n(%)	16 (61,5)	10 (50)	>0,05

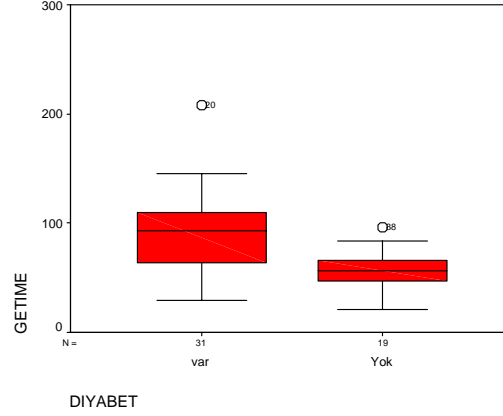
Tip 1 DM tanısı ile takip edilen grupta sintigrafik inceleme esnasında alınan kan şekeri ortalamaları Tablo 10'da verildi (Şekil 1,2).

Tablo 10: Sintigrafik yöntem esnasında alınan kan şekeri ölçümleri

	Açlıkta	0. dk	30. dk	60. dk	90. dk
ortalama(mg/dl)	282,9	302,5	328,9	350,2	331,4
Min - max	(122-420)	(136-459)	(148-481)	(208-477)	(164-517)
\pm SD	76,8	79,1	79,8	76,7	78,4



Şekil 1: Sintigrafik test esnasındaki kan şekeri değerlerinin ortalaması



Şekil 2: Hasta ve kontrol grubunun Mide boşalma zamanı ölçümleri

Tip 1 DM tanısı ile takip edilen hastalarda HP pozitifliği ile yaş, cins, diyabet süresi, BMI, HbA1c ortalaması, kan şekeri ortalaması, MBZ ve toklukta EGG ile ölçülen dakikadaki döngü sayısı aralarında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). HP pozitifliği ile açlıktaki EGG incelemesi ile bulunan dakikadaki döngü sayısı arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: HP pozitifliği ile hasta grubunun parametreleri arasındaki ilişki

Parametreler	HP Pozitif n = 16	HP negatif n = 10	P
Yaş (yıl)	16,4 ± 2,7	15,2 ± 3,4	> 0,05
Cins (kız/erkek)	9/7	5/5	> 0,05
Diyabet süresi (yıl)	8,1 ± 2,4	8,0 ± 2,1	> 0,05
Ağırlık (kg)	54,3 ± 12,2	46,8 ± 13,8	> 0,05
Boy (cm)	160,7 ± 12,8	149,5 ± 15,1	> 0,05
HbA1c ortalaması (%)	10,4 ± 1,4	10,2 ± 1,7	> 0,05
Kan şekeri ortalaması (mg/dl)	267,3 ± 54,0	273,5 ± 59,3	> 0,05
BMI (kg/m ²)	20,8 ± 2,8	20,5 ± 2,9	> 0,05
Açlık EGG (cpm)	2,8 ± 0,3	2,4 ± 0,4	< 0,05
Tokluk EGG (cpm)	3,2 ± 0,3	3,1 ± 0,3	> 0,05
Mide boşalma zamanı (t _{1/2} min)	81,8 ± 33,3	100,5 ± 45,3	> 0,05

Semptomatik ve asemptomatik hasta grupları arasında HP pozitifliği ile yaş, cins, diyabet süresi, BMI, mide boşalma zamanı, açlık ve toklukta EGG ile saptanan dakikadaki döngü sayısı arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Semptomların varlığı ile HP pozitifliği arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Semptomlar ile hasta grubunun parametreleri arasındaki ilişki

Parametreler	Semptomatik n = 11	Aseptomatik n = 20	P
Yaş (yıl)	15,4 ± 3,7	16,2 ± 2,4	> 0,05
Cins (kız/erkek)	8 / 3	10 / 10	> 0,05
Diyabet süresi (yıl)	8,2 ± 2,4	7,2 ± 1,8	> 0,05
Ağırlık (kg)	52,3 ± 14,2	49,8 ± 12,2	> 0,05
Boy (cm)	156,4 ± 15,5	153,3 ± 15,1	> 0,05
HbA1c ortalaması (%)	10,1 ± 1,3	10,5 ± 1,6	> 0,05
Kan şekeri ortalaması (mg/dl)	261,8 ± 50,5	269,6 ± 59,3	> 0,05
BMI (kg/m ²)	20,9 ± 2,9	20,9 ± 3,2	> 0,05
Açlık EGG (cpm)	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,4	> 0,05
Tokluk EGG (cpm)	3,2 ± 0,3	3,1 ± 0,3	> 0,05
Mide boşalma zamanı (t _{1/2} min)	91,2 ± 41,6	94,1 ± 31,8	> 0,05
HP pozitifliği (%)	4 (44,4)	12 (70,6)	>0,05

Tip 1 DM tanısı ile takipte olan hastaların mide boşalma zamanının gecikmesi ile hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabet süresi, BMI'leri, HbA1c ortalamaları, kan şekeri ortalamaları, EGG sonuçları ve HP pozitifliği arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13: Mide boşalma zamanı ile hasta grubunun parametreleri arasındaki ilişki

Parametreler	Tip1 DM		P
	Mide boşalma zamanı uzamış n = 16	Mide boşalma zamanı normal n = 15	
Yaş (yıl)	15,1 ± 3,8	16,3 ± 2,5	> 0,05
Cins (kız/erkek)	8 / 8	10 / 5	> 0,05
Diabet süresi (yıl)	8,1 ± 2,0	7,9 ± 2,4	> 0,05
Ağırlık (kg)	51,5 ± 13,6	51,3 ± 13,6	> 0,05
Boy (cm)	153,4 ± 15,6	157,4 ± 15,0	> 0,05
HbA1C ortalaması (%)	10,3 ± 1,7	10,2 ± 0,9	> 0,05
Kan şekeri ortalaması (mg/dl)	269,9 ± 56,0	258,9 ± 50,7	> 0,05
BMI (kg/m ²)	21,2 ± 3,2	20,3 ± 2,6	> 0,05
Açlık EGG (cpm)	2,6 ± 0,3	2,7 ± 0,4	> 0,05
Tokluk EGG (cpm)	3,1 ± 0,3	3,3 ± 0,4	> 0,05
HP pozitifliği (%)	6 (50)	10 (71,4)	>0,05

Hastalardan elde edilen kan şekeri ortalamaları ile HbA1c ortalamaları arasında anlamlı ilişki saptandı (r: + 0,50 p: 0,004). MBZ ile açlıkta dakikadaki döngü sayısı ve toklukta dakikadaki döngü sayısı arasında anlamlı ilişki

saptanmadı (r: - 0,01 p: 0,967) (r: - 0,184 p: 0,321). Diyabet süresi ile MBZ arasında da anlamlı ilişki bulunmadı (r: 0,07 p: 0,706). Son 1 yıldaki kan şekeri ortalamaları ile MBZ arasında anlamlı ilişki saptanmadı (r: 0,113 p: 0,546). HbA1c ortalamaları ile MBZ arasında anlamlı ilişki yoktu (r: 0,015 p: 0,935). BMI ile MBZ arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (r: 0,181 p: 0,209).

KAYNAKLAR:

1. Drenth JPH, Engels LGIB. Diabetic gastroparesis. *Drugs* 1992; 44(4): 537-553
2. Clark DW, Nomak TV. Diabetic gastroparesis. *Post Graduate Medicine* 1994; 95(5): 195-204
3. Lal L, Cushenberry LA. Review of diabetic gastropathy. *U.S. Pharmacist* November 2002; 42-54
4. Perdichizzi G, Bottari M, Pallio S, Ferra MT, Carbone M, Barresi G. Gastric infection by *Helicobacter pylori* and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. *New Microbiol* 1996; 19(2): 149-54
5. Malecki M, Bien AI, Galicka-Latala D, Klupa T, Stachura J, Sieradzki I. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and types of gastritis in diabetic patients. The Krakow study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 365-9
6. Xia HHX, Talley NJ, Kam EPY, Young LJ, Hammer J, Horowitz M. *Helicobacter pylori* infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4): 1039-1046
7. Anastasios R, Goristas C, Papamihail C, Trigidou R, Garzonis P, Ferti A. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *Eur J Internal Medicine* 2002; 13: 376-379
8. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus in children. In: Behrman RF, Kliegman RM, Jenson HB (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics (17 th ed)* W.B. Saunders Company, Philadelphia; 2000: pp. 1947-1972
9. Saka HN. Diabetes mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N (eds), *Pediatric Endokrinoloji (1 th ed)* *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara; 2003: s. 415-457
10. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J. Et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 65-85
11. Saka N. Diabetes mellitus. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatric (3rd ed)* Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002, s. 1306-1327
12. American Diabetes Association: The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 5-20

13. Williams RM, Amin R, Saukkonen T, Dunger D. Recent advances in diabetes mellitus. *Current Pediatrics* 2003; 13: 128-133
14. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *British J Med* 2004; 328: 750-4
15. Clark CM, Lee AD. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1995; 1210-16
16. Ayodele OE, Alebiosu O, Salako BL. Diabetic nephropathy- a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *J Natl Med Assoc* 2004; 96(11): 1445- 1454
17. Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic Neuropathy: An Intensive Review. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 160-76
18. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1553- 1579
19. Vinik AI, Erbas T. Recognising and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleveland Clin J Med* 2001; 68(11): 928-944
20. Guy RJC, Davson JL, Garrett JR, Laws JW, Thomas PK. Diabetic gastroparesis from autonomic neuropathy; surgical consideration and changes in vagus nerve morphology. *Journal Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 686-691
21. Yoshida MM, Schuffler MD, Sumi SM. There are no morphological abnormalities of the gastric wall or abdominal vagus on patient with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1988; 94: 907-914
22. Hasler WL, Soudah HC, Dulai C. Medication of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins. *Gastroenterology* 1995; 108: 727-736
23. Mearin F, Malagelada JR. Gastroparesis and dyspepsia in patient with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 717-723
24. Achem Karam SR, Funakoshi A, Vinik AI, Owyang C. Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis, effect of metoclopramide. *Gastroenterology* 1985; 88: 492-499
25. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum). *Ann Intern Med* 1958; 48 (April): 797-812
26. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Luerweg C, Leverkus F. Gastrointestinal transit disorders in patient with insulin treated diabetes mellitus. *Dig Dis* 1990; 8: 23-36
27. Horowitz M, Harding PE, Maddox A. Et al. Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 1: 97-113

28. Loo FL, Palmer DW, Soergel KH, Kalbfleisch JH, Wood CM. Gastric emptying in patient with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1984; 86: 485-494
29. Wright RA, Clemente R, Wathen R. Diabetic gastroparesis: an abnormality of gastric emptying of solids. *Am J Med Sci* 1985; 289: 240-2
30. Horowitz M, Harding PE, Maddox AE. Et al. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 151-9
31. Horowitz M, Maddox AE, Wishart JM. Et al. Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med* 1991b; 18: 229-234
32. Quigley EMM. The evaluation of gastrointestinal function in diabetic patients. *World J Gastroenterol* 1999; 5(4): 277-282
33. Grypack P, Hermansson G, Lyrenas E. Et al. Nationwide standardisation and evaluation of scintigraphic gastric emptying: reference values and comparisons between subgroups in a multicentre trial. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 647-655
34. Chen J, Schirmer B, Mc Callum R. Serosal and cutaneous recordings of gastric myoelectrical activity in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 79-85
35. Hardin FJ, Wright RA. *Helicobacter Pylori: Review and Update.* *Hospital Physician* 2002; pp: 23-31
36. Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2004; 9(1): 1-6
37. Crone J, Gold BD. Helicobacter pylori infection in pediatrics *Helicobacter* 2004; 9(1): 49-56
38. Wewer V, Kalach N. Helicobacter infection in pediatrics. *Helicobacter* 2003; 8(1): 61-67
39. Kearney DJ. Helicobacter Pylori infection. *Current Treatment Options in Infection Disease* 2003; 5: 197-206
40. Özden A. Midenizdeki yabancı HP. *Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara* 2003
41. Us D, Haşçelik G. Seroprevalance of H. pylori infection in an asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998; 37: 148-50
42. Ertem D, Harmancı H, Aygen S, et al. The prevalans and determinents of Helicobacter pylori infection among healthy children in Turkey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 Suppl 2: 216

43. Arslan D, Tahan F, Demir F, Taşkın İ. Kayseride Çocukluk Yaş Grubunda Helicobacter Pylori Seroprevalansı ve Bunu Etkileyen Faktörler. V. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi. 6-8 Kasım, İstanbul, Kongre Kitabı, Bildiri Kitapçığı 2002; P-13; 139
44. Demirkıran N, Kutlu N, Erkan T et al. Prevalance des antycorps a Helicobacter pylori et a virus de l' hepatite A chez des enfant hospitalises dans un service de gastroenterologie, 6 Transmed de la pediatrie, İstanbul 1998; p145 (astr)
45. Blecker U, Hauser B, Lanciers S, et al. The prevalence of Helicobacter pylori positive serology in asymptomatic children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 16: 252- 256
46. Luman W. Helicobacter pylori transmission:is it due to kissing? J R Coll Physicians Edinb 2002; 32: 275-279
47. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoğlu E. Helicobacter pylori infection in Turkish preschool and school children: Role of socioeconomic factors and breast feeding The Turk J Pediatr 2003; 45: 114-122
48. Kuipers EJ, Pena AS, van Kamp G, et al. Seroconversion for Helicobacter pylori. Lancet 1993; 342: 328-31
49. Schryver AA, Hooste WL, Winckel MA, Sprundel MP. Helicobacter pylori infection: a global occupational risc for health care worker. İnt J Occup Environ Health 2004; 10: 428-32
50. O'Toole PW, Lane MC, Porwollik S. Helicobacter pylori motility. Microbes and infection 2000; 2: 1207-1214
51. Höcker M, Hohenberger P. Helicobacter virulans factors- one part of a big picture. Lancet 2003; 362: 1231-33
52. Parsonnet J, Hansen S,Rodriguez L. Et al.Helicobacter pylori infectionand gastric lymphoma.N Engl J Med 1994; 330: 1267-71
53. Boyle JT. Abdominal pain. . In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Wakker-Smith JA, Watkins JB. Pediatric Gastrointestinal disease, 3nd. Ed, BC Decker Inc, Canada; 2000: pp. 129- 149
54. Rautelin H, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of helicobacter infection. Helicobacter 2003; 8(1): 13-20
55. Machado RS, Patricio FR, Kawakimi E. ¹³c-Urea breath test to diagnose Helicobacter pylori infection in children aged up to 6 years. Helicobacter 2004; 9: 39-45
56. Gold BD, Colletti RB, Abbott M. Et al. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr November

2000; 31(5): 490-497

57. Rowland M, Lambert I, Gormally S, et al. Carbon-13 labelled urea breath test for the diagnosis of helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr* 1997;131: 815-20
58. Vakil N, Vaira D, Non-invasive tests for the diagnosis of H. pylori infection. *Rev Gastroenterol Disord.* 2004; 4(1): 1-6
59. Gisbert JP, Pajares M. Stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection:a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9: 347-368
60. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. *European Paediatric Task Force on helicobacter pylori. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 207-13
61. Rowland M, Bourke B, Drumm B. Gastritis and peptic ulcer disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Wakker-Smith JA, Watkins JB. *Pediatric gastrointestinal disease, 3rd. Ed, BC Decker Inc, Canada; 2000: pp: 383-404*
62. Unger RH, Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, editors, *Williams' Textbook of Endocrinology, 8nd. Ed, Philadelphia: Saunders; 1992: pp. 1255-333*
63. Neyzi O, Bundak R, Darendeliler F. Büyüme ve gelişme bozuklukları. İn: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatric (3. Baskı), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 2002: s 79-131*
64. Shaikh S, Khaled MA, Islam A, Kurpad AV, Mahalanabis D. Evaluation of stool antigen test for Helicobacter pylori infection in asymptomatic children from a developing country using 13C urea breath test as a standard. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 552-554
65. Horowitz M, Fraser R. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37: 543-551
66. Vogiatzi M, Gunn SK, Sherman LD. Et al. Gastrointestinal symptoms and diabetes mellitus in children and adolescents. *Clinical Pediatrics* 1996; 35: 343-6
67. Jones KL, Horowitz M, Wishart J, Maddox AF, Harding PE. Relationship between gastric emptying, intragastric meal distribution and blood glucose concentrations in diabetes mellitus. *J Nucl Med* 1995; 36: 2220-2228
68. Chitkara DK, Delgado-Aros S, Bredenoord AJ. Et al. Functional dyspepsia, upper gastrointestinal symptoms, and transit in children. *J Pediatr* 2003; 143: 609-13
69. Cucchiara S, Bortolotti M, Colombo C, Boccieri A, De Stefano M. Abnormalities of gastrointestinal motility in children with nonulcer dyspepsia and in children with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1066- 73

70. Oldenburg B, Diepersloot RJ, Hoextra JB. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 458- 461
71. Genta RM. The immunobiology of *Helicobacter pylori* gastritis. *Semin Gastroenterol Dis* 1997; 8: 2- 11
72. Anesse V, Bassotti G, Carusso D, DeCosmo S, Gabrielli A, Modoni S. Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms and neuropathy in noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 171-177
73. Cotroneo P, Grattagliano A, Rapaccini GL, Manto A, Mancini L. Gastric emptying rate and hormonal response in type II diabetics. *Diabetes Res* 1991; 17: 99-104
74. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C. Physiological hyperglycaemia slow gastric emptying in normal subjects and patient with insulin dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1997; 113: 60-66
75. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1264-1269
76. DeBlock CEM, Leeuw IH, Pelcmans PA, Callens D, Maday E, Van Gaal LF. Delayed gastric emptying and gastric autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 912-917
77. Jones KL, Russo A, Berry MK, Stevens JE, Wishart JM, Horowitz M. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002; 113: 449-455
78. Ashorn M, Rago T, Kokkonen J, Ruuska T, Rautelin H, Karikoski R. Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 646-650
79. Ellidokuz E, Uslan İ, Soytürk M. Et al. Gelişmekte olan ülkelerde *Helicobacter pylori* için “test ve tedavi” yöntemi tamamen kabul edilebilir mi? *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003; 1: 52-56
80. Günel E, Findık D, Çağlayan F, Topgaç Z. *Helicobacter pylori* seropositivity in children with recurrent abdominal pain. *Tr.J. of Medical Sciences* 1997; 669-671
81. Luis DA, Calle H, Roy G. Et al. *Helicobacter pylori* infection and insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39: 143-146
82. Salardi S, Cacciari E, Menegatti M. Et al. *Helicobacter pylori* and tip 1 diabetes mellitus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28(3): 307-309
83. Candelli M, Rigante D, Marietti G. Et al *Helicobacter pypori* eradication rate and glycemic control in young patients with type 1 diabetes *J Pediatr Gastroenterol Nutr*

2004; 38(4): 422-425

84. Candelli M, Rigante D, Marietti G. Et al. Helicobacter pylori, gastrointestinal symptoms, and metabolic control in young type 1 diabetes mellitus patients. *Pediatrics* 2003;111(4): 800-803
85. Vazeou A, Papadopoulou A, Booth IW, Bartsocas CS. Prevalence of gastrointestinal symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(5): 962-964
86. Bogue RE, Gomez R, Conpton T, Vargas A. Effect of helicobacter pylori eradication in the glycemia of children with type 1 diabetes: a preliminary study. *South Med J* 2002; 95(8): 842-845
87. Dore MP, Biloyya M, Malaty HM. Et al. Diabetes mellitus and helicobacter pylori infection. *Nutrition* 2000; 16(6): 407-410
88. Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Res Clin Pract*1998; 42: 41-48
89. Leontiadis GI, Mimopoulos GI, Maltezos E. Et al. Effects of Helicobacter pylori infection on gastric emptying rate in patients with non-ulcer dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1749-1754
90. Güvener N, Akcan Y, Paksoy I. Et al. Helicobacter pylori associated gastric pathology in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with gastric emptying: the Ankara study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 172- 176
91. Chiloira M, Russo FR, Riezzo G. Et al. Effects of helicobacter pylori infection on gastric emptying and gastrointestinal hormones in dyspeptic and healthy subjects *Dig Dis Sci* 2001; 46(1): 46-53
92. Luis DA, Cordero JM, Caballero C. Et al. Effects of the treatment of helicobacter pylori infection on gastric emptying and its influence on the glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 52: 1-9
93. Arslan D, Kendirci M, Kurtoglu S, Kula M. Helicobacter pylori infection in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Nutr* 2000; 13(5): 553-556
94. Sykora J, Malan A, Zahlava J. Et al. Gastric emptying of solids in children with H. pylori positive and H. pylori negative non-ulcer dyspepsia *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 246-252

95. Begue ER, Mirza A, Compton T, Gomez R, Vargaz A. Helicobacter pylori infection and insulin requirement among children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 1999; 103(6): 83-86
96. Altuglu I, Sayiner AA, Ozacar T, Egemen A, Bilgiç A. Seroprevalence of Helicobacter pylori in pediatric population. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 125-127
97. Troncon LEA, Silva LR, Oliviera RB, Iazigi N, Gallo L, Foss MC. Abnormal intragastric distribution of a liquid nutrient meal in patient with diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1998; 43(7): 1421-1429
98. Keshavarzian A, Iber FL, Vaeth J. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1987; 82(1): 29-35
99. Darwiche G, Almer LO, Björgell O, Cederholm C, Nilsson P. Delayed gastric emptying rate in type 1 diabetes with cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 128-134
100. Jones KL, Wishart JM, Berry M. Et al. Helicobacter pylori infection is not associated with delayed gastric emptying or upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 2002; 47(4):704-709
101. Vazeou A, Papadopoulou A, Papadimitrou A, Kitsou E, Stathatos M, Bartsocas CS. Autonomic neuropathy and gastrointestinal motility disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 61-65
102. Merio R, Festa A, Bergmann H. Et al. Slow gastric emptying in type 1 diabetes: relation to autonomic and peripheral neuropathy, blood glucose, and glycemic control. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 419-423
103. Maule S, Kombardo L, Rossi C. Et al. Helicobacter pylori infection and gastric function in primary autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 2002; 12: 193-196
104. Leahy A, Besherdas K, Clayman C, Mason I, Ebstein O. Abnormalities of the electrogastrogram in functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(4): 1023-1028
105. Soykan I, Lin Z, Sarosiek I, McCallum RW. Gastric myoelectrical activity, gastric emptying, and correlations with symptoms and fasting blood glucose levels in diabetic patients. *Am J Med Sci* 1999; 317(4): 226-231
106. Cucchiara S, Franzese A, Salvia G. Et al. Gastric emptying delay and gastric electrical derangement in IDDM. *Diabetes Care* 1998;21(3): 438-443
107. Barbar M, Steffen R, Wyllie R, Goske M. Electrogastrography versus gastric emptying scintigraphy in children with symptoms suggestive of gastric motility disorders. *J*

Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30(2):193-197

- 108.** Levy J, Harris J, Chen J. Et al. Electrogastrographic norms in children: toward the development of standard methods, reproducible results, and reliable normative data. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33(4): 455-461
- 109.** Riezzo G, Chiloiro M, Guerra V, Borrelli O, Salvia G. Comparison of gastric electrical activity and gastric emptying in healthy and dyspeptic children. Dig Dis Sci, 2000; 45(3): 517-524
- 110.** Luo J, Zhu Y, Wang X, Qi H. Clinical value of electrogastrography and the gastric emptying test. Chinese Journal of Digestive Diseases 2001; 2(3): 111-115

TC
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

HARUN YILMAZ'a ait '**TIP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA GASTROPAREZİ, GLİSEMİK KONTROL VE HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU İLİŞKİSİ**' adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı' nda tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza:

Prof. Dr. Türkan Patıroğlu (Başkan)..... İmza

Doç. Dr. Duran Arslan (Danışman)..... İmza

Prof. Dr. Mustafa Kendirci..... İmza

Prof. Dr. Sefer Kumandaş..... İmza

Doç. Dr. Serdar Serin..... İmza