

T.C.
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUS
HASTALARINDA
PARVOVİRÜS B19 ENFEKSİYON SIKLIĞI**

DR. HASAN HÜSEYİN GÜMÜŞÇÜ

(UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN

Prof.Dr. Kevser Onbaşı

KÜTAHYA-2017

T.C
DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TEZ SONUÇ BİLDİRME FORMU

Adı Soyadı	Hasan Hüseyin Gümüşçü
Anabilim/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
Tez Başlığı	Tip 1 Diyabetes Mellitus Hastalarında Parvovirüs B19 Enfeksiyon Sıklığı
Sınav Tarihi	17.03.2017

Yukarıda adı geçen uzmanlık öğrencisi tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık bitirme sınavına girmeye hak kazanmıştır.

Prof. Dr. Kevser Onbaşı

BAŞKAN

Yrd.Doç.Dr.Türkan Paşalı Kilit

Üye

Prof.Dr.Aysen Akalın

Üye

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tip 1 DM	
2.2 Parvovirüs B19	
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
4. BULGULAR.....	31
5. TARTISMA	40
6. SONUÇ.....	44
7. KAYNAKLAR	46

TABLULAR LİSTESİ

- Tablo 1: Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması(a)
- Tablo 2: Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması (b)
- Tablo 3: Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri
- Tablo 4: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri
- Tablo 5: Erişkinlerde 150 kcal Enerji Harcanmasını Sağlayacak Fiziksel Aktivite Örnekleri
- Tablo 6: Gruplar Arası Yaş Dağılımı
- Tablo 7: Gruplar Arası Cinsiyet Dağılımı
- Tablo 8: Kontrol Grubu Sayısal Veriler Ortalaması
- Tablo 9: Hasta Grubuna İlişkin Sayısal Verilerin Ortalaması
- Tablo 10: Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Parvovirüs IgG Pozitifliği Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 11: Hba1c Değerlerinin Ortalamalarının IgG Pozitif Görülmesine İlişkin t Testi Sonucu
- Tablo 12: Hasta ve Kontrol Grubunun IgM ve IgG Düzeyleri Ortalaması
- Tablo 13: Sayısal Değişkenler ile Parvovirüs B19 IgG ve IgM Arasındaki İlişki
- Tablo 14: Kontrol Grubunun Parvovirüs B19 İnsidansı
- Tablo 15: Vit D Düzeyi ile Parvovirüs B19 IgG Arasındaki İlişki
- Tablo 16: Hasta ve Kontrol Grubunun D vit Ortalaması
- Tablo 17: Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasındaki Kolesterol Parametreleri Arasındaki İlişki
- Tablo 18: Hasta ve Kontrol Gruplarında Kreatinin Değerlerinin Ortalamasının Karşılaştırılması
- Tablo 19: Tip 1 DM Hastalarında HbA1c Değerleri Ortalaması

KISALTMALAR

Tip 1 DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

DM: Diyabetes Mellitus

Parvovirüs B19 IgG: Parvovirüs B19 Immunglobulin G

Parvovirüs B19 IgM: Parvovirüs B19 Immunglobulin M

HLA: Human Lökosit Antijen

CD8 T: CD 8 T Lenfosit

TEMED: Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

IgG: Immunglobulin G

IgM: Immunglobulin M

TNF alfa: Tümör Nekrozis Faktör alfa

IL- 6: İnterlökin - 6

EIA: Enzim Immunoassay

RIA: Radioimmunoassay

Hg: Hemoglobin

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

BK: Beyaz Küre

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

T.Kolesterol: Total Kolesterol

TG: Trigliserid

G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

CVB4: Coxsackie virüs B4

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimime büyük katkılar sağlayan çok değerli, saygıdeğer hocam İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Kevser Onbaşı' ya;

Tezimi hazırlarken beraber çalıştığımız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Nilgün Kaşifoğlu' na;

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hocalarımızdan Yrd. Doç. Dr. Türkan Paşalı Kilit'e, Gastroenteroloji Hocamız Yrd. Doç. Dr. Süleyman Coşgun'a ve Nefroloji Hocamız Doç. Dr. Erim Gülcan'a;

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve sağlık çalışanlarına;

Bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan aileme ve varlığıyla hayatımı daha anlamlı kılan hayat arkadaşım, biricik eşim Betül Gümüşçü' ye teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Parvovirüs B19 enfeksiyonu sonrası oluşan antikorların moleküler bazı mekanizmalar ile otoimmün mekanizmaların aktivasyonuna yol açabileceği bilinmektedir. Parvovirüs B19 enfeksiyonun birçok otoimmün hastalıkta otoantikorlar oluşturabileceği gözlemlenmiştir. Parvovirüs B19 birçok otoimmün hastalığın etyolojisinde yer aldığı düşünülerek araştırmalar yapılmıştır. Bazı vaka sunumlarında Parvovirüs B19 enfeksiyonu sonrasında Tip 1 DM geliştiği rapor edilmiştir.

Tip 1 DM' nin genetik bir zeminde bazı çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir. Viral enfeksiyonlar, patogeneizde rol aldığı düşünülen çevresel faktörlerdendir. Otoimmün bir hastalık olan Tip 1 DM' nin etyolojisinde Parvovirüs B19 enfeksiyonlarının rolü çalışmamızın esas amacını oluşturmaktadır.

Bu çalışmada Tip 1 DM hastalarında Parvovirüs B19 sıklığı araştırılmıştır. Nisan 2016-Eylül 2016 tarihleri arasında Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniği ve iç hastalıkları polikliniklerine başvuran ve çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden Tip 1 diyabetik hastalardan aydınlatılmış gönüllü olur formu alınarak gerçekleştirildi. Çalışmamıza 32 Tip 1 DM tanısı almış hasta ve 30 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) alınmıştır. Hastalardan rutin kan tetkikleri esnasında invaziv herhangi bir işlem uygulanmadan kan örnekleri alındı. Kan örnekleri -20⁰C derecede muhafaza edilerek mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışıldı. Parvovirüs B19 IgM ve IgG ELİSA yöntemi kullanılarak manuel olarak çalışıldı.

Bu çalışmanın sonucunda Tip 1 DM hastalığı olanlarda Parvovirus B19 IgG düzeyleri kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur. Parvovirüs B19 IgM düzeylerinde ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Tip 1 DM, Parvovirus B19 IgG, Parvovirus B19 IgM, Otoimmün hastalıklar

ABSTRACT

Antibodies developing after Parvovirus B19 infection may trigger autoimmune mechanism activation. Parvovirus B19 infection has been shown to lead to autoantibody formation in a lot of autoimmune diseases. Parvovirus B19 has been investigated as an etiologic factor in a lot of autoimmune diseases. There are case reports about developing type 1 DM after parvovirus B19 infection.

Type 1 diabetes mellitus has been thought to develop in a genetic background in exposure to some environmental factors. Viral infections has been described as one of the environmental factors in the pathogenesis of type 1 DM. The role of Parvovirus B infection as an etiologic factor in type 1 DM as an autoimmune disease has been investigated in our study.

The frequency of parvovirus B 19 infection in type 1 DM patients has been investigated in our study. Volunteer type 1 diabetic patients who attended the Endocrinology and Metabolism Outpatient Polyclinic and the Internal Medicine Polyclinic between April 2016 and September 2016 at the Dumlupınar University Kütahya Evliya Çelebi Education and Training Hospital and who undersigned the informed consent were enrolled. 32 type 1 diabetic patients and 30 healthy volunteers were recruited as healthy volunteers (control group). Blood samples were taken during the routine blood sampling procedure without any additional invasive procedure. Blood samples were stored at -20 °C until measuring at the microbiology department. Parvovirus B19 Ig M and Ig G levels were measured manually with the ELISA method.

Parvovirus B19 IgG levels have been found to be higher among type 1 diabetic patients than the control group in this study. Parvovirus B19 Ig M levels were not different statistically.

Key Words: Type 1 DM, Parvovirus B19 IgG and Parvovirus B19 IgM, Autoimmune diseases

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM), pankreas beta hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün tahribatı sonucu gelişen mutlak insülin eksikliğiyle seyreden tüm diyabetiklerin %5-10 unu oluşturan kronik metabolik bir hastalıktır (1).

Tip 1 DM' nin görülme sıklığı; yaş, cinsiyet, aile öyküsü, etnik köken ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Her yaşta görülmekle beraber genellikle çocuklarda veya genç erişkinlerde görülür. Tip 1 DM li hasta sayısı hem zengin hem fakir ülkelerde gün geçtikçe artmaktadır. Dünya genelinde ortalama yıllık artış hızı % 3' tür (2). Tip 1 DM insidansındaki yıllık artış Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya'da %2-5 arasında bildirilmektedir (3,4). Aynı şekilde Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D)'nde de çoğu yaş ve etnik grupta Tip 1 diyabet sıklığının arttığı görülmektedir (5,6). Tip 1 DM insidansındaki artış, yaşam tarzının değişmesi ve çevresel faktörlerin katkısını yansıtmakla birlikte; virüsler, immünizasyon, yaşamın ilk aylarında inek sütü bazlı mama ile beslenme ve D vitamini eksikliği gibi spesifik faktörlerin rolü halen tartışmalıdır (7).

Çocukluk çağındaki Tip 1 DM ortaya çıkmasında başlıca iki pik görülmektedir. Birinci pik 4-6 yaşlarında iken, ikinci pik 10-14 yaşlarında olmaktadır. Çocukluk çağında Tip 1 DM'in görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında belirgin bir farklılık yoktur (8,9). Tip 1 DM insidansı coğrafik bölgeler arasında çok büyük farklılıklar göstermektedir. On beş yaşından küçük çocuklarda en yüksek insidansa Finlandiya ve Sardunya' da rastlanmıştır. En düşük insidans ise Çin ve Venezuela'dadır (10,11). Bazı çalışmalarda Tip 1 DM insidansında mevsimsel değişikliklerin etkili olduğu görülmüştür. Özellikle çocuklarda soğuk aylarda sıcak aylara göre daha fazla diyabet olduğu bildirilmiştir (12-14). Çevresel faktörlerin Tip 1 DM' e nasıl yol açtığı ile ilgili mekanizmalar net bilinmemekle birlikte; bazı vakalarda beta hücresine olan otoimmün saldırının bir başlangıcı veya var olan otoimmün olayın hızlandırıcısı olabileceği, bazen de bu çevresel ajanların doğrudan beta hücresine zarar vereceği ileri sürülmüştür. Bazen de immün sistem; moleküler benzerlik nedeniyle bazı viral ya da yabancı peptidlerle homoloji gösteren beta hücresi proteinlerini, yanlışlıkla hedef alarak diyabete neden olabilir (8,15).

Çevresel faktörler Tip 1 DM' in ortaya çıkmasında, en az genetik faktörler kadar rol oynamaktadır. Bakıldığında Tip 1 DM' li kişilerin pek çok aile bireylerinde

diyabet gelişmektedir. Tip 1 DM gelişiminde etkili olan çevresel faktörler arasında; kabakulak, koksaki B4, konjenital rubella gibi virüsler, nitrofenilüre içeren vacor maddesi(fare zehiri) gibi toksik kimyasal ajanlar ve sitotoksinler bulunmaktadır (10,16,17).

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, virüslerin hem beta hücrelerinin doğrudan infekte ederek, hem de beta hücre yıkımı ile etkili oldukları ya da bu hücrelere karşı otoimmün atağı tetikleyebildikleri gösterilmiştir (18,19). Koksaki B4 virüsünün yapısındaki F2C proteini ile glutamik asit dekarboksilaz(GAD) arasında önemli homolojinin bulunması, bu moleküler benzerlik nedeniyle virüslerin otoimmüniteyi tetikleyici olarak rol oynayabileceğini akla getirmiştir (20,21). Bu hipotez, virüslerin indüklediği otoimmünite veya moleküler benzerliğin etkili olduğu konjenital Rubella'lı bazı çocukların uzun dönem izlemlerinde Tip 1 DM geliştiğinin gösterilmesi ile de desteklenmiştir (22,23).

Parvovirüs B19, ilk kez 1975 yılında Cossart ve arkadaşları tarafından sağlıklı kan donörlerinden alınan serumların hepatit B virüs yüzey antijeni yönünden araştırırken, anormal sonuç veren 19 numaralı B panelindeki serum örneğinin elektron mikroskobu ile incelenmesi sırasında, hayvan parvovirüslerine benzeyen 23 nm çapındaki partiküllerin gözlenmesi ile bu virüsü tanımlamışlardır (24,25).

Tip 1 DM hastalığının etyolojisinde yer aldığı bilinen virüsler bulunmaktadır. Parvovirüs B19 enfeksiyonları da oto-immün hastalıklara sebep olabileceği bilinmektedir. Çalışmamızın amacı; oto-immün bir hastalık olan ve bazı virüslerin de neden olduğu Tip 1 DM' nin etyolojisinde Parvovirüs B19 enfeksiyonun rolünü araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tip 1 DM

Tanım:

Tip 1 DM; pankreas bezinde yer alan insülin üreten beta adacık hücrelerinin, immün sistem kaynaklı hasarlanması sonucu oluşan hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır (26).

Polidipsi, polifaji ve poliüri ile birlikte hiperglisemi hastalığının klasik başlangıç semptomları olarak gözlemlenmektedir (27). Diyabetin akut yaşamı tehdit edici sonuçları, ketoasidoz, non ketotik hiperozmolar sendrom ve hipoglisemidir. Uzun dönem komplikasyonları ise görme kaybı ile sonlanabilen retinopati; renal yetmezliğe gidebilen nefropati; ayak ülserleri, amputasyon ve charcot eklemine yol açabilen periferik nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlara ve seksüel disfonksiyona neden olan otonom nöropatiyi içerir (28).

Epidemiyoloji

Diyabetes Mellitus (DM) , günümüzde çocukluk çağında en sık karşılaşılan kronik hastalık olup, yetişkinlerde de görülme sıklığı artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu(International Diabetes Federation, IDF) tarafından yapılan değerlendirmeye göre 2015 yılı itibariyle tüm dünyada 542.000 çocuğu etkileyen ve yılda 86.000 yeni vakanın ortaya çıktığı, yıllık insidansının %3 arttığı belirtilmiş olan olan Tip 1 DM, günümüzün en önemli sağlık problemleri arasında yer almaktadır. Hastalık hemen hemen tüm toplumlarda görülüyor olmakla birlikte, Tip 1 DM insidansı ve riski çeşitli coğrafi etkenlerle değişmekte ve toplumdan topluma farklılık göstermektedir. Tip 1 DM' nin görülme sıklığı Asya ve Güney Amerikada düşük iken İskandinav ülkelerde ve Avrupada yüksektir. Finlandiya (62.3/100.000 hasta/yıl) ve İsveç (43,2/100.000 hasta /yıl) en yüksek insidansa sahip ülkelerdir. Tip 1 DM' nin beyazlarda siyahlara göre insidans oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülür. Tip 1 DM görülme sıklığı geç sonbahar ve erken kış dönemlerinde artış gösterir, mevsimsel değişkenlik bazı spesifik viral epidemilerle ilişkili olabilir (27-30).

Sınıflandırma

Amerikan Diabet Derneği (American Diabetes Association-ADA)'ne göre, Diabetes Mellitus genel olarak 4 kategoride sınıflandırılır;

1. Tip 1 DM(Beta hücre harabiyeti sonucu mutlak insülin eksikliği vardır)
2. Tip 2 DM(İnsülin rezistansının ön planda olduğu durumdan, insülin sekresyon defektinin ön planda olduğu duruma kadar değişiklik gösterir)
3. Gestasyonel DM(Gebelikte 2. veya 3. trimester da ortaya çıkan metabolik değişiklikler ilişkilidir)
4. Diğer spesifik tipler (3)

Tip 1 DM etyolojiye göre, Tip 1A(immün-kaynaklı diyabet) ve Tip 1B (idiopatik) olarak ikiye ayrılmıştır. Tip 1A DM, pankreas beta hücrelerinin hücrel kaynaklı otoimmün yıkımı sonucu gelişen, adacık hücre antikoları, insülin oto-antikoları, glutamik asit dekarboksilaz otoantikoları ve tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2b oto-antikoları ile karakterize bir formudur. Ayrıca, HLA alelleri ile ilişkisi olup, Tip 1 DM hastalarının büyük kısmı(%90) bu grubu oluşturmaktadır. Tip 1B DM beta hücre harabiyetinde oto-immün kanıtının olmadığı, ciddi insülin yetmezliğine neden olan oldukça nadir görülen formudur (6,31).

Tablo 1: Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması (a)(32)

I. Tip 1 DM	D. Neonatal diyabet
A. İmmün kaynaklı, Tip 1a	1. Geçici
B. İdiyopatik, Tip 1b	2. Kalıcı
II. Tip 2 DM	E. Ekzokrin pankreas hastalıkları
III. Diğer özel tipler	1. Pankreatit
A. Pankreatik β hücresinin otozomal dominant genetik hasarları	2. Travma, pankreatektomi
1. Gençliğin erişkin başlangıçlı diyabeti (Maturity onset diabetes of young-MODY)	3. Neoplazi
2. İnsülin geni (INS)	4. Kistik fibrozis
3. ATP duyarlı potasyum kanalı (KCNJ11 ve ABCC8)	5. Hemokromatozis
B. Pankreatik β hücresinin diğer genetik hasarları	6. Fibrokalkuloz Pankreatopati
1. Otozomal resesif genetik hasarları	F. Endokrinopatiler
2. Mitokondriyal DNA	1. Akromegali
3. Ketozis meyilli diyabet	2. Cushing Sendromu
C. İnsülin etkisinde genetik hasarlar	3. Glukagonoma
1. İnsülin reseptör mutasyonları	4. Feokromasitoma
2. Lipoatrofik diyabet	5. Hipertiroidi
	6. Somatostatinoma
	7. Aldosteronoma

Tablo 2: Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması (b)(32)

<p>G. İlaç ve kimyasal maddelere bağlı diyabet</p> <ol style="list-style-type: none">1. β hücre toksisitesi: Vacor, pentamidin, siklosporin2. β hücre otoimmünitesi: α interferon3. β hücre fonksiyon kusuru: Tiyazid ve loop diüretikleri, diazoksit, α agonistler, β blokörler, fenitoin, opiatlar4. İnsülin direnci: glukokortikoidler, progesteron, nikotinik asit, tiroid hormonu, β blokörler, atipik antipsikotikler, antiretroviral proteaz inhibitörleri <p>H.İnfeksiyonlar</p> <ol style="list-style-type: none">1. Konjenital rubella2. Diğer virüsler: sitomegalovirüs, koksakivirüs B, adenovirüs, kabakulak	<p>I. İmmün aracılı diyabetin nadir formları</p> <ol style="list-style-type: none">1. Stiff-man sendromu2. İmmün disregülasyon poliendokrinopati enteropati X-linked (IPEX)3. Otoimmün poliendokrinopati sendromu Tip 14. Anti-insülin reseptör antikorları5. Ataksi telenjiyektazi sendromu6. POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M spike, cilt anomalileri) <p>J. Bazen diyabetle birlikte görülen genetik sendromlar</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kromozal hasarlar: Down Sendromu, Klinefelter sendromu, Turner Sendromu2. Nöromusküler sendromlar: Friedreich ataksisi, Huntington koresi, myotonik distrofi, porfiriya3. Obezite sendromları: Laurence-Moon-Biedl, Bardet-Biedl, Prader-Willi4. Wolfram sendromu <p>IV. Gestasyonel DM</p>
--	---

Etyolojisi

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olan Tip 1 DM, selektif olarak insülin üreten beta hücrelerinin destrüksiyonu ve inflamasyonu ile seyreden total insülin yetersizliği ile karakterizedir (33).

Etyolojide genetik, çevresel ve otoimmün faktörler önemli rol oynamaktadır.

Genetik Faktörler

Tip 1 DM etyopatogeneğinde birden fazla gen sorumlu tutulmaktadır. Tip 1 DM' de hastalığa genetik yatkınlık ve dirençten sorumlu, 'Human Leukocyte Antigen' (HLA) genleri 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerindeki Major Histokompatibilite Kompleksine lokalize bölgelerdir. Bu bölgeler Tip 1 DM gelişiminin %45-60' ından sorumlu tutulmaktadır. Diyabet gelişiminde HLA klas 2 lokusu üzerinde bulunan DR ve DQ allelerinin rolü önemlidir (34). HLA - DR2 ve DR5 geninin koruyucu özelliği mevcut iken, HLA DR3/DR4 pozitifliğinin Tip 1 DM gelişimini yatkınlaştırıcı özelliği olduğu düşünülmüştür. HLA-DR3 veya DR4 ten birinin kalıtımı Tip 1 DM gelişme riskini 2-3 kat artırırken, her ikisinin birlikte kalıtımı halinde risk 7-10 kat artmaktadır (9,34).

HLA DQ alelleri ile de Tip 1 DM arasında güçlü bir ilişki vardır. HLA-DQ beta zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asidin homozigot yokluğu Tip 1 DM gelişim riskini 100 kat artırır. Yine, DQ alfa zincirinin 52. pozisyonunda arjinin olması yatkınlığı artırmaktadır. DQ alelleri içinde DR3 ilişkili DQA1*0501 ve DQB1*0201 ile DR4 ilişkili DQA1*0301 ve DQB1*0302 Tip 1 DM gelişimi açısından en riskli lokusları oluşturmaktadır (34).

Sonuç olarak, Tip 1 DM gelişiminde birçok genin etkili olduğu gözlenmektedir. Fakat genetik yatkınlığı olan her hastada Tip 1 DM gelişmemektedir. Tek yumurta ikizlerinde Tip 1 DM gelişme riskinin %30-50 olduğu bildirilmiştir. Bu veri Tip 1 DM gelişmesinde genetik faktörler dışında tetikleyici başka faktörlerinde olduğunu düşündürmektedir (35).

Otoimmünite

Tip 1 DM' nin gelişiminde genetik ve çevresel faktörler, pankreasın beta hücrelerine karşı oluşturduğu otoimmün sürecin başlamasına sebep olmaktadır. Otoimmün sürecin başlamasıyla, pankreas hücrelerinde ilerleyici bir şekilde yıkım ile

insülin sekresyonu azalmaktadır. Pankreas beta adacık hücrelerinin %80-90' ının harabiyeti sonrasında diyabetin klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (34).

Tip 1 DM hastalarının çoğunda tanı esnasında dolaşımda beta hücrelerine karşı antikor saptanmıştır. Klinik kullanımdaki önemli otoantikorlar; adacık hücre antikorları, Glutamik asid dekarboksilaza karşı antikorlar(GAD), insülin oto antikorları(IAA), Tirozin fosfataz IA2 antikor ve çinko transporter antikorlarıdır (36). Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler varlığında otoreaktif CD8 T hücrelerin artması ile otoimmün süreç başlamaktadır. Sonuçta CD8 T hücrelerinin beta hücrelerini harap etmesi ile Tip 1 DM gelişir. Oto-antikorlar beta hücre hasarı yapmazlar, fakat ancak immün hasarın göstergesidir (37). Bu antikorlar hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan yıllar önce pozitifleşmektedir. Yeni tanı almış Tip 1 DM li hastalarda antikorlardan birinin pozitif olma oranı %95, iki antikorun pozitif olma oranı %80, üç antikorunda pozitif olma oranı %25 olduğu bildirilmiştir. Tek antikor pozitifliği olan hastalarda beta hücre haraplanması hafif seyirli iken, birden fazla antikor pozitifliği olan hastalarda hızlı seyrederek (38).

Çevresel Faktörler

Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin maruziyeti sonrasında Tip 1 DM gelişmektedir. Bu çevresel faktörler arasında, en önemlisi viral enfeksiyonlar olmak üzere diyet, hijyen ve toksinler yer almaktadır. Tip 1 DM gelişimi, çevresel ve genetik faktörlerin yanında mevsimsel faktörlerden de etkilenmektedir. Tip 1 DM viral enfeksiyon sıklığındaki artış ile ilişkili olarak yaz aylarında daha az epidemiyoloji yaparken, kış ve sonbahar aylarında epidemiyolojinin daha fazla olduğu saptanmıştır (39).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Tip 1 DM gelişiminde virüslerin çok önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir. Diyabet ve viral enfeksiyonlarla ilişkisi en iyi bilinen viral enfeksiyon konjenital rubella enfeksiyonudur. Konjenital rubella enfeksiyonlarında Tip 1 DM sıklığının arttığı saptanmıştır (34).

Tip 1 DM önemli viral ajanlardan birisi de enterovirüs ailesinden coxsackie B4 tür. Epidemiyolojik çalışmalar enterovirüs epidemilerinin ardından Tip 1 DM insidansının arttığını göstermiştir. Diabetik ketoasidoz sebebiyle ölen çocuğun pankreas bezinden coxsackie B4 virüsü izole edilmiştir (40). Enterovirüsler dışında; kızamık, kabakulak, sitomegalovirüs ve retrovirüslerin beta hücrelerinde enfeksiyon

oluşturdukları bilinse de, bu viral etkenlerin insanlarda Tip 1 DM gelişimindeki etyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Viral etkenlerin yapısındaki antijenlerin pankreas beta hücreleri ile çapraz reaksiyona girerek otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir (41).

Tip 1 DM insidansının artışında enfeksiyonlar, besinler, çevre kirliliği, doğum öncesi ortam, vitamin D yetersizliği, vücut kitlesindeki değişiklikler ve insülin direncindeki artışı içeren pek çok faktörün rol oynadığına dair hipotezler öne sürülmektedir (42).

Patofizyoloji

Tip 1 DM' te oluşan metabolik değişikliklerden temel olarak insülin eksikliği veya yokluğu sorumludur. Anabolik bir hormon olan insülin görevi, hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak ve enerji kaynaklarını hücrede depolamaktır.

İnsülin yokluğundan veya eksikliğinde, glukoz enerji olarak kullanılamaz ve kan glukoz düzeyleri yükselir. Hiperglisemi oluşumunun nedeni glikojen depolarının yıkılması, glukoneogenezin uyarılması ve periferde glukoz kullanımının azalmasıdır. Kan glukoz düzeylerinin böbrek eşiğinin (> 180 mg /dl) üzerine çıkması sonucu oluşan glukozüri, osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit imbalansına yol açar. Bu durum klinik olarak poliüri ve polidipsiye yol açmaktadır. Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit imbalansı, fizyolojik olarak insülin karşıtı olan hormonların(glukagon, kortizol, epinefrin ve büyüme hormonu) artmasına ve metabolik dekompanzasyonun derinleşmesine neden olur. İnsülin karşıtı hormonların artışına bağlı olarak lipolizin artmasıyla serum total lipid, kolesterol ve TG değerleri artış gösterir. İnsülin eksikliği ve glukagon artışı kas ve yağ dokularındaki serbest yağ asitlerinin ve aminoasitlerin, glukoz ve ketonlara dönüşmesine neden olur. Artan keton ürünlerinin periferik kullanım kapasitesinin, renal atılımının üzerine çıkması sonucu diyabetik ketoasidoz gelişmesine neden olmaktadır (43).

Tip 1 DM hastalarının yaklaşık %15-40'ı ketoasidoz tablosuyla hastaneye başvurur. Hastalarda poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, genel durumda bozulma, stupor ve koma gelişebilir (44).

Klinik Bulgular

Tip 1 DM' in kliniği çoğunlukla diyabetin klasik semptomları olan poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ile prezente olurken bazen de ketoasidoz, tekrarlayan enfeksiyonlar, bulantı, kusma gibi Şikayetlerle de prezente olabilirler. Sık görölen erken bulgular; halsizlik, aşırı yorgunluk, karın ağrısı, iŐtah artışı, huzursuzluk, kas erimesi, kas krampları, uyku halidir. Hastaların yaklaşık %25' i ketoasidoz ile başvurabilir. Bu hastalarda klinik belirtiler daha ağır seyretmekte olup; bulantı, kusma, karınağrısı, halsizlik, başağrısı, dehidratasyona bağlı olarak asidoz, uykuhali, Őuur bulanıklığı gözlenebilir. İleri dönemde nefeste aseton kokusu, kussmaul solunumu hiperosmolaritenin derecesine bağlı olarak beyin ödemi ve koma gelişebilir (45,46).

Tanı

Tip 1 DM tanısı klinik semptomlar ve laboratuvar bulguları ile konulur. Semptomlar hipergliseminin ortaya çıkmasından sonra 1 ay içerisinde ortaya çıkar. Diabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için tanı kriterleri tablo 3'de gösterilmiştir (47).

Tablo 3: Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri

	Aşikâr DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikâr DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***)Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diyabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c},IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance),WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Tedavi

Tip 1 DM' li hastanın tedavisi; mutlak eksojen insülin tedavisi, diyet, egzersiz ve eğitimi kapsamaktadır.

Tip 1 DM tedavisindeki amaç, hastanın metabolik dengesini sağlamak, uzun dönemde görülecek komplikasyonları önlemek, psikososyal açıdan hastanın sağlıklı bir hayat sürerek yaşam kalitesini artırmaktır (48).

İnsülin Tedavisi

İnsülin tedavisi, Tip 1 DM' de tedavinin ana ögesidir. Tip 1 DM' li hastaların metabolik kontrollerinin sağlanması için insülin tedavisi zorunludur. Kan glukoz düzeyini sıkı bir şekilde kontrol etmek için, insülin tedavisi fizyolojik insülin sekresyonunu taklit etmelidir. Tip 1 DM tedavisindeki öncelikli amaç, hastanın kan şekeri düzeylerini normal sınırlarda tutmaktır (49).

İnsülin tedavi rejiminde asıl amaç, gün boyunca bazal gereksinimi karşılayacak bazal insülin ile öğün sonrasında kan şekeri düzeylerini karşılayabilmek için bolus insülin uygulanmasıdır. TEMD 2015 kılavuzuna göre Tip 1 DM' de insülin başlangıç dozu 0.5-1.0 IU/kg/gün olarak belirtilmiştir. Bazal-bolus tedavi de belirlenen insülin miktarının yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak planlanmalıdır. Fakat her hasta için uygun doz, hipoglisemi olmaksızın kan glukoz düzeylerinin normal düzeylerde seyrettiği dozdur. Bu nedenle her hastanın insülin dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır. Kullanılan insülin preparatları ve etki profilleri tablo 4'de gösterilmiştir (47-50).

Tablo 4: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Prandiyal (bolus) insülinler					
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	Actrapid HM	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
		Humulin R			
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	Apidra	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Lispro insülin	Humalog			
	Aspart insülin	NovoRapid			
Bazal insülinler					
Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	Humulin N	1-3 st	8 st	12-16 st
		İnsulatard HM			
Uzun etkili(*) (Bazal analog)	Glargin insülin	Lantus	1 st	Piksiz	20-26 st
	Detemir insülin	Levemir			
Ultra uzun etkili(**) (Bazal analog)	Degludec insülin	Tresiba	2 st	Piksiz	40 st

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Hazır karışım (bifazik) insülinler					
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	Humulin M 70/30	30-60 dk	Değişken	10-16 st
		Mixtard HM 30			
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	Humalog Mix25	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin	Humalog Mix50			
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	NovoMix 30	10-15 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)(**)	%30 insülin aspart + %70 insülin degludec	Ryzodeg 30	10-15 dk	Değişken	40 st

Beslenme Tedavisi

Tedavinin önemli bir bileşenidir. Amaç, hastanın uygun bir beslenme ile ideal vücut ağırlığını korumak, obeziteyi, hipo-hiperglisemi ve kronik komplikasyonları önlemek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Hastanın yaşam biçimi, alışkanlıkları ve sosyo-ekonomik düzeyi dikkate alınarak nutrisyonel destek sağlanmalıdır (51,52).

Tip 1 DM hastaları, günlük enerjinin % 50 – 60' ı karbonhidratlardan , %30' u yağlardan , % 10 -20' si proteinden alınmalıdır. Alınan karbonhidratların büyük bölümünün kompleks karbonhidratlardan oluşması ve ani kan şekeri yüksekliğinden korunmak için basit karbonhidratlardan kaçınılması önerilmektedir (53).

Diyabetik hastalarda öğün sayısı 3 ana öğün ve 3 ara öğün olarak önerilmektedir. Alınması gereken total kaloringin %20' si sabah , %20' si öğle , %30' unun akşam ana öğünde alınması, geri kalan kaloringin ara öğünlere eşit olarak paylaşılması önerilmektedir (54). Hastalar kullandıkları insülin tiplerine ve fiziksel aktivitelerine göre, ara öğün alımlarını ve alınması gereken enerji miktarlarını modifiye edebilirler.

Egzersiz

Hastanın mevcut komplikasyonları göz önünde bulundurularak tüm diyabetik hastalara egzersiz önerilmektedir. Hastalara aerobik egzersizler (tempolu yürüyüş, koşma, yüzme) ve kas gücünü artırmak için esneme hareketleri yapılması önerilmektedir. 70 kg ağırlığında yetişkin bir kişinin 150 kcal enerji harcanması için gerekli aktivite örnekleri verilmiştir. (Tablo 5) (47,55).

Tablo 5: Erişkinlerde 150 kcal Enerji Harcanmasını Sağlayacak Fiziksel Aktivite Örnekleri

Egzersiz tipi	Miktar	Süre
Yürüme	5 km	40 dk
Bisiklete binme	8 km	30 dk
Dans ve masa tenisi	-	30 dk
Yüzme ve basketbol oynama	-	20 dk
Bisiklete binme	6 km	15 dk
İp atlama	-	15 dk
Koşma	2.5 km	15 dk
Merdiven çıkma	-	15 dk

Diyabetin Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar

Diyabetik Ketoasidoz

DM' in akut gelişen ciddi bir metabolik komplikasyonu olan, insülin eksikliği sonucu ve insülin karşıtı hormonların aktivasyonu ile gelişen daha çok Tip 1 DM' li hastalarda sık karşılaşılan bir diyabetik acildir. Diyabetik Ketoasidoz (DKA), Tip 1 DM hastalarının, hastaneye yatışının en sık sebebidir (56).

Hasta genellikle poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, karın ağrısı şikayetlerle başvurabileceği gibi hiperventilasyon, dehidratasyon, ağızda aseton kokusu, kusma solunum, bilinç bozukluğu, uykuya meyil ve komaya kadar ciddi şikayetlerle başvurabilir (57).

Tanı klasik belirti ve klinik bulguların yanında laboratuvar bulguları ile konulur. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde venöz kan glukozu 300 mg/dl üzerinde olması, ketonemi ve ketonüri görülmesi ve kan pH sı 7.30 un altında, bikarbonat 15 mEg/L nin altında olması tanıyı desteklemektedir (58).Tedavide, bozulmuş olan metabolik dengeyi sağlamak amacıyla insülin tedavisi, hidrasyon ve elektrolit tedavisi önerilmektedir.

Hipoglisemi

DM' nin mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan, en sık görülen komplikasyonudur. Genel olarak hipoglisemi tanısı, kan glukoz değerinin 50 mg /dl nin altında olması, hipoglisemi semptomlarının varlığı ve glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran tedavi sonrasında semptomların geçmesini içeren Whipple triadı ile konulur. Hipogliseminin nedenleri arasında aşırı doz insülin kullanımı(yemek-egzersiz zamanlamasında uyumsuzluk) , yetersiz beslenme (geç/az öğün, gastroparezi) insülin duyarlılığında artış gibi sebepler yer alır (47). Hafif hipoglisemide soğuk terleme, çarpıntı, halsizlik, anksiyete, acıkma gözlenirken, ağır hipoglisemilerde bu şikayetlere ek olarak başağrısı, başdönmesi, konuşmada zorluk, konfüzyon gibi şikayetler gözlenir (59,60).

Tedavide, hastanın bilinç açık olması ve kan glukoz düzeyine göre oral beslenme önerilebilir. Daha ciddi hipoglisemilerde intravenöz glukoz, glukagon uygulanabilir.

Hiperglisemik Hiperosmolar Durum (HHD)

Çoğunlukla yaşlı Tip 2 DM' li hastalarda görülen hiperglisemi, hiperosmolarite ve dehidratasyon ile karakterizedir. Zemin hazırlayıcı faktörler arasında enfeksiyonlar, miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay ve su alımını etkileyen durumlar yer alır. Laboratuvar bulguları, hiperglisemi(plazma glukozu >55.5 mmol/L), hiperosmolarite(>350 mosmol/L) ve prerenal azotemidir. Belirgin hiperglisemiye rağmen sodyum düzeyi normal veya hafif düşük olabilir. Düzeltilmiş sodyum düzeyi genellikle yüksektir.

Tedavi dehidratasyona, hiperglisemiye ve elektrolit imbalansına yönelik düzenlenmelidir (61).

Kronik Komplikasyonlar

Diyabetik Retinopati:

Hem Tip 1 DM, hem de Tip 2 DM için oldukça spesifik olan, kapillerleri ileri dönemde ise daha büyük çaplı damarları tutabilen mikroanjiopatidir. Prevelansı hastalık süresi ile ilişkilidir (62). Bu sebeple Tip 1 DM hastalarında tanıdan 5 yıl sonra başlayarak yılda bir, Tip 2 DM hastalarında ise tanı esnasından başlayarak yılda bir göz kontrolü önerilmektedir (47). Non-proliferatif retinopati, mikroanevrizmalar, noktasal hemorajiler, eksuda ve ödem gibi değişikliklerin görüldüğü erken dönemi kapsamaktadır. Proliferatif retinopati ise, neovaskularizasyon ile başlayan retina dekolmanına kadar ilerleyebilen geç dönemi kapsamaktadır (63).

Diyabetik retinopatinin en önemli tedavisi önlemedir. Sıkı glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü en önemli önlemlerdir.

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, ilk olarak mikroalbuminüri, proteinüri, ardından böbrek fonksiyonlarında bozulma, kanda üre ve kreatinin artışı ile seyreden diyabetik hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan bir komplikasyondur. Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerindendir (34).

Glomerüler hiperperfüzyon ve renal hipertrofi diyabet başlangıcından sonra ilk yıllarda ortaya çıkar ve glomerüler filtrasyon hızında artış ile karakterizedir. Diyabetin ilk 5 yılında GFR normale dönerken glomerüler bazal membran kalınlaşması, glomerüler hipertrofi ve mezengial volüm genişlemesi olur. Tip 1 DM' de 5-10 yıl sonra, hastaların yaklaşık %40' ında idrarda albumin ekskresyonu artmaya başlar(mikroalbuminüri). Mikroalbuminüri, albumin ekskresyonunun 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün veya spot idrarda 30-300 µg/mg kreatinin olması olarak tanımlanır. Tip 1 DM' de mikroalbuminüri(başlangıç nefropati) ortaya çıkışı aşikar proteinüriye(>300 mg/gün) ilerlemenin çok önemli göstergesidir ve hastaların yaklaşık %50 sinde 10 yıl içinde makroalbuminüriye ilerler. Makroalbuminüri gelişince, GFR de süreli bir düşüş gerçekleşir ve hastaların yaklaşık %50' sinde 7-10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir (64).

Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin progresyonunu izlemek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir (47).

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, uzun süredir hastalığı olan Tip 1 ve Tip 2 DM' lilerin yaklaşık olarak %50' sinde gelişir. Klinik semptomlar, elektrodiagnostik çalışmalar, duyuşal testler ve fizik muayene ile tanı konulur. Kötü metabolik kontrol ve uzun hastalık süresi nöropati gelişimi için risk faktörüdür (65).

2.2 PARVOVİRÜS B19

Parvovirüs B19, ilk kez 1975 yılında Cossart ve arkadaşları tarafından sağlıklı kan donörlerinden alınan serumların hepatit B virüs yüzey antijeni yönünden araştırırken, anormal sonuç veren 19 numaralı B panelindeki serum örneğinin elektron mikroskobu ile incelenmesi sırasında, hayvan parvovirüslerine benzeyen 23 nm çapındaki partiküllerin gözlenmesi ile bu virüsü tanımlamışlardır (24,25). Parvovirüs B19 tüm dünyada yaygın bir viral enfeksiyon etkenidir. Genel popülasyonda virüse karşı IgG antikorlarının prevalansı 1-5 yaş arası çocuklarda %37 iken, 50 yaş üzerinde erişkinlerde %87 oranındadır. Enfeksiyon daha çok kış sonu, erken bahar aylarında görülür. Parvovirus B19 temel olarak solunum sistemi kaynaklı sekresyonlarla bulaşır. Ev içi temas gibi yakın temas önemlidir. Zarfsız bir virüs olduğu için kimyasal, fiziksel yöntemlerle temizlenmeye ve inaktivasyon yöntemlerine oldukça dayanıklı olan parvovirüs B19 kan ve kan ürünleri ile bulaşabilir (66-68).

Sınıflandırma

Parvoviridae familyası ikozedral simetrik kapsidi bulunan, zarfsız, tek iplikli DNA virüsleridir. Parvovirinae ve Densovirinae olmak üzere iki alt familyası vardır. Parvovirinae alt familyasında Amdovirus, Bocavirus, Parvovirus, Erytrovirus ve Dependovirus genusları yer almaktadır. Parvovirus B19; eritroid kökenli hücrelerde replike olabilen Erytrovirus genusuna dahil edilir (69).

Virüsün Yapısı

Parvovirüs B19 Parvoviridae familyasının Erytrovirus genusunda yer alan küçük bir DNA virusudur. Son zamanlarda insan eritrosit öncül hücrelerine olan tropizmi nedeni ile Erytrovirus B19 adı da verilmektedir. Zarfsız, ikosehedral kapsidli, 18-26 nm çapında, lineer, tek sarmallı bir virustur. Eter ve kloroform gibi lipid çözücülere dirençli olup, 56 °C sıcaklığa pH 3,0 de 60 dakikadan daha fazla dayanabilirler (66,70,71).

Parvovirus B19 kapsidi, üst üste çakışan okuma bölgeleri ile kodlanan VP1 ve VP2 olarak adlandırılan iki kapsomer proteininin birleşimidir. Her kapsid toplamda 60 kapsomerin ikozahedral yapı oluşturmasıyla meydana gelir. VP2 majör yapısal proteindir ve toplam kapsid proteinlerinin %96' sını oluşturur. VP2 proteininin moleküler kütlesi 58 kDa'dur (69). X-ray kristalografisi ile yapılan çalışmalara göre ikozahedral viruslardakine benzer olarak majör VP2 kapsid proteini jel kıvamında bir ruloya benzemektedir. Bu nedenle kapside ikozahedral simetri yapısını kazandıran proteinin VP2 proteini olduğu düşünülmektedir (71). VP2 proteinleri viral bağlanma proteini olarak Parvovirus B19' un konak hücre reseptörü olan kan grubu P antijenlerine doğrudan bağlanabilmektedir (72,73).

Patogenez

Parvovirüs B19 virusu ile infekte edilen bireylerde, enfeksiyon bifazik ilerler. İlk fazda, virusa maruz kaldıktan 5-7 gün sonra yoğun viremi gelişir. Viremik süreçte virüs, oral ve respiratuvar sekresyonlara geçer. Viremi esnasında hastalarda ateş, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, kaşıntı gibi non-spesifik belirti ve bulgular gelişir. Onuncu gün civarında periferik yaymada hemoglobinde ve beraberinde nötrofil, lenfosit, trombosit sayısında hafif düşme olduğu izlenir. Kemik iliği analizinde, eritroit hücrelerin tam kaybı ve granülosit-makrofaj öncüllerinin azaldığı gözlenir. Hastalığın ikinci fazı, yaklaşık 17. günde başlar ve iki üç gün süren eritematöz döküntü görülür. Döküntü sonrasında el eklemleri, diz, ayak bileğinde hafif şişlik ve sertlikle karakterize artrit klinik tabloya eşlik eder (74). Vireminin son günlerine doğru yaklaşık 10. günden itibaren serumda IgM-B19 kompleksleri saptanabilir. IgG, IgM den yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkar. Genelde hastalığın ilk fazının iyileşme göstermesi, vireminin kaybolması ile aneminin düzelmesi, virüsspesifik IgM ve IgG

saptanması ile korelasyon gösterir (75). İmmün yanıt başlıca kapsit proteini olan VP-2 ye karşıdır, konvalesan dönemde VP-1 e karşı oluşur. İnfekte bireylerin yaklaşık %90' ında IgA antikorları saptanır ve nazofarengal yolla enfeksiyona karşı korunmada rol oynar (76).

Birçok viral hastalığa bağlı döküntü ve artritte olduğu gibi, parvovirus döküntü ve artritinin de immün aracılı olduğu düşünülmektedir. Döküntü ve artrit spesifik antikorlar oluşuktan sonra ortaya çıkması, kronik olarak enfekte ve immunoglobulin ile tedavi edilen bireylerde döküntü ve artrit gözlenmesi bu düşünceyi desteklemektedir (77).

Klinik Belirtiler

Asemptomatik İnfeksiyon

Subklinik olarak Parvovirüs-B19 enfeksiyonu hem çocuk hem de yetişkinlerde yaygın olarak görülür. Yapılan bir çok çalışmaya göre infekte kişilerin % 25' inde spesifik semptomlar gözlenmemiş olup, IgM pozitif kişilerin yarısından daha az kısmında artralji ya da kızarıklıkların işaretleri görülmüştür. Bazı olgularda nonspesifik semptomların yaygın grip enfeksiyonlarından ayırt edilemeyeceğini de belirtilmektedir (67).

Eritema İnfeksiyozum (Beşinci Hastalık)

Parvovirüs B19 enfeksiyonunun bir hafta sonra, viremi döneminde hastalarda oluşan ateş, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, kaşıntı gibi kısa süreli, hafif, non-spesifik belirtiler gelişir. Enfeksiyonun en sık görülen şekli olan eritema enfeksiyozum, yaklaşık 10 gün sonra ortaya çıkar (72-75). Yanaklara yerleşik, ağız çevresini tutmayan parlak eritem 'tokatlanmış yanak' görünümü en belirgin özelliğidir (78, 79).

Akut parvovirüs B19 enfeksiyonununun vezikülopüstüler, peteşi, purpura, deskuamasyonlu papular-purpurik eldiven çorap sendromu, vaskülit, poliarteritis nodosa, Henoch-Schönlein purpurası ve purpura beraberliğinde Koplik lekeleri şeklinde birçok diğer dermatolojik bulguları tanımlanmıştır. Eritema enfeksiyozum ile birlikte boğaz ağrısı, abdominal ve respiratuvar yakınmalar da tanımlanmıştır. Normal bireylerde hematolojik bulgu olarak hafif, kısa süreli anemi, lökopeni ve trombositopeni olabilir (73,80).

Artropati

Parvovirus B19' a bağlı artrit ve artralji daha çok erişkinlerde, özellikle de kadınlarda izlenmektedir. Akut enfeksiyon erişkinlerin %60' ında, çocukların %10' undan daha azında artropati görülebilmektedir (81).

En sık akut başlangıçlı, simetrik, periferel artropatidir. Eklem ağrısı, eklem sertliği ve değişik derecelerdeki eklem şişliği başlıca yakınmalardır. Eklem değişiklikleri genelde kendini sınırlayıcı tarzdadır ve iki hafta içinde düzelir. Hastaların %5-10' unda iki aya kadar uzayabilir ve tam düzelme sonrası yıllarca tekrarlayabilir (82).

Geçici Aplastik Kriz

Akut enfeksiyon hafif ve kısa süreli anemi, trombositopeni ve lökopeni yapabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonunun en ciddi bulgularından biri, orak hücreli anemi gibi kronik hemolitik anemisi olan bireylerde yaptığı geçici aplastik krizdir. Artmış eritrosit yıkım ya da kaybı(G6PD ve privat kinaz eksikliği, orak hücreli anemi vs) azalmış eritrosit üretimi durumlarında da geçici aplastik kriz gözlenebilir (83).

Kemik iliği incelemesinde eritrosit seri öncülleri azalmıştır ve dev pronormoblastlar izlenir. Yaygın kemik iliği nekrozu olabilir. Trombositopeni ve ntropeni görülebilir, ancak genelde ciddi boyutta olmaz (84).

İmmun Yetmezlikli Hastada Enfeksiyon

Konjenital immün yetmezlikler, akut lenfosittik lösemi, tedavi altındaki onkolojik hastalıklar, AIDS, solid organ transplantasyonu gibi çeşitli immün yetmezlik durumlarında, kronik parvovirüs B19 enfeksiyonu anemi ve trombositopeniye neden olabilir (85).

Döküntü gibi akut enfeksiyonun klasik belirti ve bulguları sık görülmez. Derin anemi sık görülebilir. Anemi spontan gerileyebilir ya da aylarca hatta yıllarca azalıp çoğalabilir. Dirençli viremi bildirilmiş olup yetersiz IgM ve IgG cevabı ile ilgilidir. İmmunglobulin tedavisi ile viremi ve anemi düzelebilir (86, 87).

Renal transplant hastalarında trombotik mikroanjiopati, akut vasküler rejeksiyon, parvovirüs B19 kaynaklı renal anemi görülebilir (88-90).

Fetal Enfeksiyon

Gebelik esnasında parvovirüs B19 enfeksiyonu geçiren kadınların %53-87'sinde enfeksiyon asemptomatik seyrederek. Gebelikte geçirilen semptomatik veya asemptomatik parvovirüs enfeksiyonundan sonra fetal enfeksiyon görülebilir. Fetal enfeksiyon riski yaklaşık %33 olup, enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir ve bebek sağlıklı doğar. Ancak fetal anemi, nonimmünhidrops, düşük ve ölü doğumla sonuçlanabilir (91,92).

Nadir olarak oluşan immün kompleksler yenidoğanda anjioödem nedeni olmaktadır. Teratojen olmadığı kabul edilmekle birlikte, akut parvovirüs B19 enfeksiyonunun konjenital korneal opasitelere, kardiyak ve nörolojik malformasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir (93-95).

Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi

Parvovirüs B19 enfeksiyonu romatoid artrit, sistemik vaskülitler, diğer konnektif doku hastalıkları ve sistemik lupus eritematozusu içeren otoimmün hastalıkların başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Akut Parvovirüs B19 enfeksiyonundan sonra gigant(dev) hücre artritleri, periartiritis nodosa ve henoch-schönlein purpurasını içeren sistemik vaskülitler oluşabilmektedir. Sonuç olarak immunogenetik yatkınlık faktörleri bulunan kişilerde Parvovirüs B19 artropatiye neden olabilmesi sonrasında bununla ilişkili olarak şiddetli, uzun süreli morbiditeye sebep olabilmektedir (79,96).

Parvovirüs B19 enfeksiyonunu da dahil olmak üzere bir çok viral enfeksiyon antikörlerinin üretimine sebep olmaktadır. Parvovirüs B19 enfeksiyonu; romatoid faktör, kardiyolipin, anti nükleer çözünebilir antijenler ve çift zincirli DNA ya karşı antikörlere sebep olabilmektedir. Otoantikörlerinin üretimi büyük olasılıkla hem immün yanıtın poliklonal stimülasyonu hem de polispesifik anti Parvovirüs B19 antikörlerinin üretiminden kaynaklanmaktadır. Hücrel otoantijenler ile viral epitoplara arasındaki moleküler benzerlik ve anti-idiotip antikörlerinin üretimi kendi kendine karşı antikörlerinin üretimine ve otoimmün reaksiyonlara katkıda bulunmaktadır. Parvovirüs B19 enfeksiyonu sırasında, özellikle interlökin-1, interlökin-6, gama interferon ve TNF alfa (TNF-a) gibi proinflatuar sitokinlerin yüksek seviyeleri gösterilmiştir. IL-6 ve TNF-a üretimi viral transaktivatör NS1

tarafından stimüle edilebilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu sırasında sitokin yanıtındaki genetik çeşitlilik gelişen semptomların olasılığı ile ilişkilidir (79,97).

Komplikasyonlar

Parvovirüs B19 enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar nadirdir. Ensefalit, hepatit, böbrek yetmezliği, brakial pleksus nöropatisi, parestezi, pnömoni, miyokardit, konjunktivit, optik nörit görülebilir (98-102).

Nadir olmakta birlikte, Parvovirüs B19 enfeksiyonu akut hepatit ve buna bağlı olarak aplastik anemi yapar (103,104).

Ayrıca fokal segmental glomeruloskleroz, idyopatik kollaps glomerulopatisi, dev hücreli arterit, Guillain – Barre sendromu, kronik yorgunluk sendromu etyolojisinde rol aldığı öne sürülmüştür (105-109).

Tanı

Parvovirüs B19, hücre kültürlerinde güçlükle üretilmektedir. Parvovirüs B19'un başarılı replikasyonu, farklılaşmamış, aktif olarak replike olan bir eritroid hücrenin enfeksiyonunu gerektirir. Taze olarak elde edilen fetal kord kanı ve kemik iliği aspirasyon örneklerinde Parvovirüs B19 üretilebilir. Ancak klinik laboratuvarlarda rutin olarak kullanılması uygun değildir. Parvovirüs B19 enfeksiyonlarının tanısında genellikle viral antijenlerin, viral nükleik asitlerin ve virusa karşı gelişen immün yanıtın saptandığı yöntemler kullanılmaktadır. Parvovirüs B19 enfeksiyonlarının saptanmasında yaygın olarak yararlanılan yöntem, viral proteinlere karşı sentezlenen IgM ve IgG tipi antikorların gösterilmesidir. Son yıllarda parvovirüs B19 IgM ve IgG antikorlarını saptayan Enzyme Immunoassay (EIA) ve Radioimmunoassay (RIA) yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (75,52).

IgM, viremi semptomlarının başlangıcından sonra üç gün içinde, IgG de birkaç gün sonra saptanabilir. IgM antikorları bir ay boyunca artmaya devam eder, 2-3. aydan sonra kaybolur. IgG antikorları ise hayat boyu serumda bulunur (110).

Kronik Parvovirüs B19 enfeksiyonu olan immün yetmezlikli hastalarda serolojik tanı, IgM ve IgG antikorlarının yokluğu ve yetersiz ya da aralıklı salınımı nedeniyle zordur. Bununla beraber, klinik tablo ve tipik kemik iliği değişiklikleri

tanıya yaklaştırabilir. Kesin tanı hibridizasyon ya da Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile DNA saptanarak konulabilir (84).

Tedavi

Semptomatik Parvovirüs B19 enfeksiyonlarının büyük kısmında herhangi bir tedavi uygulaması yapılmamaktadır. Virusla ilişkili artrit olgularında anti-inflamatuvar ilaçlarla semptomatik tedavi, ayrıca geçici aplastik kriz durumlarında eritrosit transfüzyonları yapılabilmektedir. Hamilelerde saptanan enfeksiyonlarda fetusun ultrason ile izlenmesi ve gerekli görülen hallerde kordosentez ya da intrauterin transfüzyon yapılması hidrops olgularında mortaliteyi azaltmaktadır. Persistan enfeksiyonlara bağlı kronik anemi olgularında ise, nötralizan antikor içeren immunglobulin infüzyonu yararlı olmaktadır (67,111).

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Nisan 2016-Eylül 2016 tarihleri arasında Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalarda gerçekleştirildi. Çalışmaya 32 Tip 1 DM hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

18 yaşından büyük Tip 1 DM tanısı olan hastalar

Çalışmaya gönüllü olduğuna dair onayı bulunan hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri:

Gebe hastalar

18 yaşından küçük hastalar

Tip 1 DM li hastalar anti- gad antikor, anti-insülin antikor ve adacık hücre antikor pozitif olan hastalar arasından seçildi.

Parvovirus B19 IgM ve IgG ELISA testleri

Hastalardan alınan kan örneklerinden serumları ayrılarak çalışmalar yapılana kadar -20°C'de saklandı. Çalışmalar öncesinde serum örnekleri dondurucudan çıkartılıp çözümleri sağlandı. Parvovirus B19 IgM ve IgG ELISA kiti olarak EUROIMMUN (Luebeck, Germany) kitleri kullanıldı. Bu kitler hasta serum veya plazmasındaki, parvovirus B19'a karşı IgM sınıfı antikorların yarı-kantitatif, IgG sınıfı antikorların kantitatif değerlendirilmesini sağlar. Bio-tek elx88 (Winooski, Vermont USA) cihazında kuyucuklardaki absorbanlar okutularak hasta sonuçları elde edildi.

Parvovirus B19 IgM ELISA

1. Tüm reaktifler kullanımdan yaklaşık 30 dakika önce buzdolabından çıkarılıp oda sıcaklığına (18°C-25°C) getirildi.
2. Hasta serumları serolojik tüplerde örnek tampon solüsyonu (IgG/RF absorbanı içeren, keçi kaynaklı anti-human IgG) ile 1/101 oranında sulandırıldı (örn. 10 µL serum ve 1,0 mL örnek tamponu solüsyonu) ve vortekslendi.
3. Her bir antijen kaplı kuyucuğa 100 µL kalibratör, pozitif ve negatif kontroller veya dilüsyonları yapılmış hasta örneklerinden ilave edildi.
4. Mikropleyt üzeri koruyucu folyo ile kapatılarak 37°C±1°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklar otomatize yıkama cihazında 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve aspire edildi.
6. Kuyucuklara 100 µL enzim konjugat (keçi kaynaklı, peroksidaz işaretli anti-insan IgM) ilave edildi.
7. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
8. Kuyucuklar otomatize yıkama cihazında 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve aspire edildi.
9. Kuyucuklara 100 µL kromojen/substrat (tetrametilbenzidin/hidrojen peroksit) ilave edildi.
10. Oda sıcaklığında 15 dakika karanlıkta inkübe edildi.
11. Kuyucuklara kromojen/substratın konulduğu sırada ve hızda 100 µL stop solüsyonu (0,5 M sülfirik asit) ilave edildi.
12. Fotometrik ölçüm 30 dakika içinde spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda yapıldı.

13. Hasta sonuçları değerlendirilirken şu formül kullanıldı:

$$\frac{\text{Hasta örneğinin okuma sonucu elde edilen değeri}}{\text{Kalibratör değeri}} = \text{Oran}$$

Yorumlama şu değerlere göre yapıldı: Oran <0.8: negatif

Oran \geq 0.8 - <1.1: borderline

Oran \geq 1.1: pozitif

Parvovirus B19 IgG ELISA

1. Tüm reaktifler kullanımdan yaklaşık 30 dakika önce buzdolabından çıkarılıp oda sıcaklığına (18°C-25°C) getirildi.
2. Hasta serumları serolojik tüplerde örnek tampon solüsyonu ile 1/101 oranında sulandırıldı (örn. 10 µL serum ve 1.0 mL örnek tamponu solüsyonu) ve vortekslendi.
3. Her bir antijen kaplı kuyucuğa 100 µL kalibratör 1 (100 IU/mL), kalibratör 2 (25 IU/mL), kalibratör 3 (5 IU/mL), kalibratör 4 (1 IU/mL), pozitif ve negatif kontroller veya dilüsyonları yapılmış hasta örneklerinden ilave edildi. Farklı değerlere sahip kalibratörlerin kullanılması ile hastalara ait IgG antikorlarının kantitasyonu sağlandı.
4. Mikropleyt üzeri koruyucu folyo ile kapatılarak 37°C±1°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklar otomatize yıkama cihazında 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve aspire edildi.
6. Kuyucuklara 100 µL enzim konjugat (tavşan kaynaklı, peroksidaz işaretli anti-insan IgG) ilave edildi.
7. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.

8. Kuyucuklar otomatize yıkama cihazında 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve aspire edildi.

9. Kuyucuklara 100 µL kromojen/substrat (tetrametilbenzidin/hidrojen peroksit) ilave edildi.

10. Oda sıcaklığında 15 dakika karanlıkta inkübe edildi.

11. Kuyucuklara kromojen/substratın konulduğu sırada ve hızda 100 µL stop solüsyonu (0,5 M sülfirik asit) ilave edildi.

12. Fotometrik ölçüm 30 dakika içinde spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda yapıldı.

13. Hasta sonuçları değerlendirilirken, 4 kalibratör değeri ve spektrofotometrede onlara ait okunan değerler milimetrik kağıt üzerinde belirtilerek eğri çizildi. Bu eğride x ekseninde kalibratörlerin değerleri (örneğin 100 IU/mL, 25 IU/mL) yer alırken y ekseninde okunan değerler yer aldı.

14. Eğri 4 kalibratöre ait noktalara göre çizildikten sonra her bir hastaya ait okunan değer y ekseninde bulunarak, bu değere eğri üzerinde denk gelen x eksenindeki IgG değeri belirlenmiş oldu.

15. Hasta değeri Kalibratör 1'in değerinden daha yüksek okunduğu durumda hasta parvovirus IgG değeri >100 IU/mL olarak değerlendirildi.

16. IgG pozitifliği ve negatifliği yorumlamasında şu değerler kullanıldı:

<4 IU/mL: negatif

≥4 - <5.5 IU/mL: borderline

≥5.5 IU/mL: pozitif

Çalışma için Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinden onay alındı. (14.04.2016 Karar No: 2016-5-35)

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri kaydedildi, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı.

Hastanın laboratuvar tetkikleri dosyasından alındı, kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalara, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı, onay alındı (EK-1).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin istatistiksel analizi bilgisayar programı yardımıyla yapıldı. Araştırma için toplanan verilerin istatistiksel analizi için parametrik ve ya nonparametrik analiz uygulanması için normallik varsayımı için Shapiro Wilk testi yapıldı. Verilerin analizinde parametrik değişkenlerde ortalama±standart sapma, nonparametrik değişkenlerde medyan (minimum-maksimum) değerler kullanıldı.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmalarında “Independent samples t test” (Bağımsız örneklerde t testi, student t test), normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmalarında ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Parametrik değişkenlerin grup içi karşılaştırılmalarında parametrik değişkenlerde “Paired Sample T test”, nonparametrik değişkenlerde Wilcoxon rank test uygulandı. Anlamlılık düzeyi için tüm analizlerde $p<0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Nisan 2016 ile Eylül 2016 tarihleri arasında Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ne başvuran 32 Tip 1 DM tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Tüm gruplarda seçilen kişilerin adı, soyadı, yaşı ve cinsiyeti gibi demografik özellikleri kaydedildi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo-6).

Araştırmaya katılan hasta ve sağlıklı gönüllülere ilişkin yaş dağılımı tablo 6’ da gösterildiği gibidir.

Tablo 6: Gruplar Arası Yaş Dağılımı

	N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Hasta	32	30,75	7,21	18	49
Kontrol	30	25,43	5,56	18	37

Hasta ve kontrol grupları random olarak atandı ve araştırmaya ilişkin bilgi verildi. Hasta grubunda 32 katılımcı, kontrol grubunda ise 30 katılımcı yer aldı. Hasta grubunun yaş ortalaması $30,75 \pm 7,21$ en düşük yaş 18 en yüksek yaş 49, kontrol grubunun yaş ortalaması $25,43 \pm 5,56$ en düşük yaş 18 en yüksek yaş 37 olarak kaydedildi.

Hasta ve sağlıklı katılımcıların cinsiyete göre dağılımı tablo 7’ de verilmektedir.

Tablo 7: Gruplar Arası Cinsiyet Dağılımı

	CİNSİYET		Toplam
	Kadın	Erkek	
Kontrol	17	13	30
Hasta	13	19	32
Toplam	30	32	62

Hasta grubunda bulunan toplam 32 kişiden 13 kişi kadın, 19 kişi erkek; kontrol grubunda ise toplam 30 kişiden 17 kişi kadın 13 kişi erkektir. Gruplar toplamında ise toplamda 30 kadın, 32 erkek çalışmaya alınmıştır.

Araştırma için belirlenen kontrol grubunun BK (Beyaz Küre) , Hgb (Hemoglobin) , T.Kol. (Total kolesterol), LDL (LDL kolesterol) , TG (Trigliserit), üre, Cr (Kreatinin), AST, ALT değerleri tablo 8’ de verilmektedir.

Tablo 8: Kontrol Grubu Sayısal Veriler Ortalaması

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
BK(1000/UI)	30	5,30	10,60	7,5667	1,55105
Hgb(g/dl)	30	10,30	17,50	14,1600	1,92633
T.KOL(mg/dL)	30	113,00	237,00	172,5333	29,01573
LDL(mg/dL)	30	59,00	164,00	104,5000	24,96584
TG(mg/dL)	30	38,00	230,00	110,0667	43,59764
ÜRE(mg/dL)	30	13,00	34,00	21,9000	5,44787
Cr(mg/dL)	30	0,64	1,20	0,8737	0,12745
AST(U/L)	30	12,00	31,00	18,7000	4,64721
ALT(U/L)	30	9,00	48,00	19,8667	9,50402

Hasta grubuna ve kontrol grubuna ait sayısal veriler ortalaması tablo 8 ve tablo 9 da belirtilmiştir.

Araştırma için belirlenen hasta grubunun BK, Hgb, T.kol, LDL, TG, üre, kreatinin, AST, ALT değerleri tablo 9’ da verilmektedir.

Tablo 9: Hasta Grubuna İlişkin Sayısal Verilerin Ortalaması

	n	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
BK(1000/Ul)	32	7,6375	2,42018	4,20	15,00
Hgb(g/dl)	32	14,0031	2,16370	8,90	17,70
T.KOL(mg/dL)	32	180,3437	32,92965	111,00	258,00
LDL(mg/dL)	32	108,6562	27,37506	62,00	175,00
TG(mg/dL)	32	135,6563	160,00879	47,00	910,00
ÜRE(mg/dL)	32	27,6875	8,04198	10,00	46,00
Cr(mg/dL)	32	0,8984	0,20813	0,56	1,72
AST(U/L)	32	20,9062	10,91421	9,00	66,00
ALT(U/L)	32	19,6875	9,88135	8,00	53,00

Hastalara ait sayısal bilgiler arasında dikkat çeken T. Kolesterol, LDL değerleri yüksek bulunmuştur. Diğer değerler referans aralıklarında olduğu, bu durumun literatürle desteklendiği şekliyle değerlendirilmiştir.

Hasta grubu ile Kontrol grubu arasında parvovirüs IgG pozitifliği açısından karşılaştırılması ki-kare istatistiği ile analiz edilmiştir. Bu analize ilişkin bulgular tablo 10 da verilmiştir.

Tablo 10: Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Parvovirüs IgG Pozitifliği Açısından Karşılaştırılması

		Grup			Sd	X²	p
		Kontrol	Hasta	Toplam			
IgG	Pozitif	16	25	41	1	4,249	0,039
	Negatif	14	7	21			
	Toplam	30	32	62			

Tip 1 DM li 32 hastanın 25 inde Parvovirüs B19 IgG pozitifliği saptanırken, kontrol grubundaki 30 hastanın 16 sında Parvovirüs B19 IgG pozitif saptanmıştır. IgG ile Parvovirüs B19 arasındaki ilişkiye bakıldığında gruplar arası fark vardır ($X^2_1=4,249$; $p<.05$). Buna göre hasta grubundaki Parvovirüs B19 IgG pozitifliği diğer kontrol grubundakinden daha fazladır. Tablo 10'a bakıldığında kontrol grubundaki negatif IgG olan katılımcıların sayısı hasta olan gruptakilerden daha fazladır. Çalışmamızda Tip 1 DM hastalarında Parvovirüs B19 insidansı sağlıklı gönüllülere göre kıyaslandığında anlamlı veriler elde edilmiştir.

Hba1c değerlerinin ortalamalarının IgG görülmesine ilişkin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için t testi ile analiz edilmiştir. Bu analize ilişkin bulgular tablo 11 da verilmiştir.

Tablo 11: Hba1c Değerlerinin Ortalamalarının IgG Pozitif Görülmesine İlişkin t Testi Sonucu

IgG	n	Ortalama	Std. Sapma	Sd	T	p
Pozitif	25	9,6040	1,90558	30	0.227	0.822
Negatif	7	9,8000	2,42006			

Tablo 11'e göre HbA1c değer ortalaması IgG pozitif görülmesine göre farka bakıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktur ($t_{30}=0,227$; $p>.05$). IgG pozitif çıkan hastaların HbA1c ortalaması ($X=9,604$), IgG negatif çıkan hastaların HbA1c ortalamasından ($X=9,8$) daha düşüktür. Hastaların Parvovirüs B19 enfeksiyonu geçirmesi ile hastalığın klinik seyri açısından bir fark bulunamamıştır.

Hasta ve kontrol grubunun IgM ve IgG düzeylerine ilişkin sayısal veriler tablo 12' de verilmiştir.

Tablo 12: Hasta ve Kontrol Grubunun IgM ve IgG Düzeyleri Ortalaması

	PARVOVİRÜS B19 IgM	PARVOVİRÜS B19 IgG
Kontrol		
N	30	30
Ortalama	0,2789	29,2763
Std. Sapma	0,10513	29,71157
Minimum	0,11	1,1
Maksimum	0,49	83
Hasta		
n	32	32
Ortalama	0,3191	26,8416
Std. Sapma	0,21561	21,46414
Minimum	0,12	1,1
Maksimum	1,15	82

Hasta ve kontrol grubunun hiçbirinde Parvovirüs B19 IgM pozitifliğine rastlanmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde aktif Parvovirüs B19 enfeksiyonu gözlemlenmemiştir. Bu konu hakkında bu sebeple daha fazla istatistiksel çalışmaya yapılamamıştır.

BK, Hgb, T.kolesterol, LDL, TG, üre, kreatinin, AST, ALT değerleri ortalamalarının Parvovirüs B19 IgG ve IgM açısından t testi sonucu ile Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13: Kan Değerleri ile Parvovirüs B19 IgG ve IgM Açısından t Testi Sonucu

	IgG	n	Ortalama	Std. Sapma	Sd	T	p
BK (1000/Ul)	Pozitif	41	7,8073	2,16430	60	1,108	0,272
	Negatif	21	7,2048	1,71770			
HG (g/dl)	Pozitif	41	14,1829	2,00448	60	0,558	0,579
	Negatif	21	13,8762	2,13422			
T.KOL (mg/dL)	Pozitif	41	174,0976	29,04118	60	0,871	0,387
	Negatif	21	181,3810	35,00211			
LDL (mg/dL)	Pozitif	41	105,4390	23,10416	60	0,505	0,615
	Negatif	21	109,0000	31,65912			
TG (mg/dL)	Pozitif	41	132,9024	141,30796	60	0,891	0,376
	Negatif	21	104,4762	49,50214			
ÜRE (mg/dL)	Pozitif	41	24,4634	7,68146	60	0,623	0,536
	Negatif	21	25,7143	7,07914			
Cr (mg/dL)	Pozitif	41	,9032	,19018	60	1,065	0,291
	Negatif	21	,8538	,13094			
AST (U/L)	Pozitif	41	20,8293	9,43372	60	1,291	0,202
	Negatif	21	17,9048	5,98251			
ALT (U/L)	Pozitif	41	20,5610	10,29332	60	0,898	0,373
	Negatif	21	18,2381	8,16642			

Sayısal değişkenler (BK, Hgb, T.Kolesterol, LDL Kolesterol, TG, Üre, Kreatinin, AST, ALT) ile ParvovirüsB19 IgG pozitifliği karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 14: Kontrol Grubunun Parvovirüs B19 İnsidansı

	N	Yüzde
Pozitif	16	53,30%
Negatif	14	46,70%

Çalışmamıza katılan 30 sağlıklı gönüllünün Parvovirüs B19 enfeksiyonu görülme sıklığı % 53,30 olarak tespit edilmiştir (Tablo 14).

Vit D ortalama değerlerinin Parvovirüs B19 IgG durumuna göre karşılaştırması bağımsız gruplar için t testi ile analiz edilmiştir. Bu analiz tablo 15’de sunulmuştur.

Tablo 15: Vit D Ortalama Değerinin Parvovirüs B19 Ig G Durumuna İlişkin t Testi Sonucu

IgG	n	Ortalama	Std. Sapma	Sd	T	P
Pozitif	41	10,4844	6,48155	60	3,145	0.003
Negatif	21	17,7990	11,88780			

IgG pozitif ve negatif grupları arası D vitamini ortalamalarına bakıldığında fark vardır ($T_{60}=3,145$; $p<.05$). Parvovirüs B19 IgG negatif olan grubunun D vit ortalaması ($X=17,79$), pozitif grubun ortalamasından ($X=10,48$) daha yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. D vitamin değeri düşük hastaların Parvovirüs B19 IgG pozitifliğinin fazla olması D vitamini eksikliğinin viral enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı söylenebilir.

Hasta ve kontrol grubunun D vit ortalamaları arasındaki farka bağımsız gruplar için t testi ile analizi ile bakılmıştır. Bu analize ilişkin bulgular tablo 16’ da verilmiştir.

Tablo 16: Hasta ve Kontrol Grubunun D vit Ortalamalarına İlişkin t Testi Sonucu

Grup	n	Ortalama	Std. Sapma	Sd	T	p
Kontrol	30	16,6713	11,55137	60	3,284	0.002
Hasta	32	9,4844	4,32720			

Hasta ve kontrol grupları arası D vitamini ortalamalar farkına bakıldığında fark vardır ($T_{60}=3,284$; $p<.05$). Kontrol grubunun D vitamini ortalaması ($X=16,67$), hasta grubunun ortalamasından ($X=9,48$) daha yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Otoimmün bir hastalık olan Tip 1 DM’ in ortaya çıkmasında D vitamini eksikliğinin anlamlı olduğu ve D vitamini eksikliğinin oto-immün hastalıklara yatkınlığı artırması açısından anlamlı bir değer bulunmuştur.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki Kolesterol parametreleri değerleri tablo 17’ de sunulmuştur.

Tablo 17: Kolesterol Parametrelerinin Hasta Grubu ile Kontrol Grubu İçin Değerleri

	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma
T.KOL(mg/dL)	Kontrol	30	172,5333	29,01573
	Hasta	32	180,3438	32,92965
LDL(mg/dL)	Kontrol	30	104,5000	24,96584
	Hasta	32	108,6563	27,37506
TG(mg/dL)	Kontrol	30	110,0667	43,59764
	Hasta	32	135,6563	160,00879

Hasta grubunda Total kolesterol ve LDL Kolesterol ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda TG düzeyi ortalaması kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Kolesterol Parametreleri ortalama değerleri hasta gruplarında

daha yüksek olmasına rağmen, kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Kreatinin değerlerinin ortalamaları hasta ve kontrol grupları arasındaki farkı ortaya koymak için bağımsız gruplar için t testi yapılmıştır. Bunun için yapılan analiz sonuçları tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18: Kreatinin Değerlerinin Ortalamaları Hasta ve Kontrol Grupları İçin t Testi Sonucu

	n	Ortalama	Std. Sapma	sd	T	p
Kontrol	30	0,8737	0,12745	60	0,561	0.577
Hasta	32	0,8984	0,20813			

Tablo 18’e göre kreatinin değer ortalaması hasta grubunda daha yüksek görülmesine rağmen farka bakıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktur ($t_{60}=0,561$; $p>.05$). Tip 1 DM li hastaların kreatinin ortalaması ($X=0,8984$), kontrol grubunun kreatinin ortalamasından ($X=0,8737$) daha düşüktür.

Tip 1 DM hastalarında HbA1c değerleri için istatistiki değerler tablo 19’ da sunulmuştur.

Tablo 19: Tip 1 DM hastalarında HbA1c değerleri ortalaması

N	32
Ortalama	9,64
Std sapma	1,98
Minimum	6,20
Maksimum	14,10

Tip 1 DM li hastaların HbA1c ortalama düzeyleri ($x=9,64$) tedavi sonrası beklenen düzeye göre yüksek çıkmıştır.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda verileri analiz ettiğimizde Tip 1 DM hastalarında Parvovirüs B19 enfeksiyon sıklığı anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Yani Tip 1 DM hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında Tip 1 DM' li hastalarda Parvovirüs B19 enfeksiyonu sıklığı daha fazlaydı. Parvovirüs B19 enfeksiyonunun otoimmün hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. Bu çalışmayla da Tip 1 DM etyolojisinde Parvovirüs B19 enfeksiyonun rolü olabileceği gösterilmiştir.

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olan Tip 1 DM, selektif olarak insülin üreten beta hücrelerinin destrüksiyonu ve inflamasyonu ile seyreden total insülin yetersizliği ile karakterizedir (33). Etiyolojide genetik, çevresel ve otoimmün faktörler önemli rol oynamaktadır. Tip 1 DM etyolojisi içerisinde yer alan çevresel faktörlerinden olan enfeksiyonlar önemlidir. Yapılan çalışmaların çoğunda Tip 1 DM etyolojisinde viral enfeksiyonların hastalığın başlamasında tetikleyici faktör olabileceği düşünülmüştür. Bu viral enfeksiyonlar içerisinde özellikle, Enterovirüs ailesi (özellikle Coxsackie B4), Rubella ve Rotavirüsler sorumlu tutulmuş ve üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Tıp literatüründe uzun zaman Tip 1 DM başlangıcının mevsimsel bir patern izlediği gözlenmiştir. Bu sebeple çeşitli virüsler, Tip 1 DM' nin potansiyel tetikleyicisi olarak incelenmeye başlanmıştır (27-30).

Çocukluk çağı gastroenteritinin önemli bir kısmından sorumlu olan Rotavirüslerin de Tip 1 DM ile ilişkisi araştırılmıştır. İlk aşamada, potansiyel çapraz reaktivite mekanizmalarını düşündüren adacık antijenlerinden GAD ve IA-2 ve rotavirüs proteinindeki T-hücresi epitoplari arasındaki dizi benzerliklerinin gösterilmesi ile başlatıldı. Ardından Rotavirüs enfeksiyonu ve adacık otoantikör pozitifliği arasında bir ilişki bildirilmiştir, fakat daha sonra Finlandiya'da yapılan çalışmalar bu görüşü desteklememektedir. Bu nedenle, Tip 1 DM etyolojisinde rotavirüs enfeksiyonunun rolünün doğrulanmadığı sonucuna varılabilir (112).

Konjenital Rubella sendromu, bir takım fiziksel ve davranışsal anormallikleri kapsar. Diyabet gelişimi DR3-DQ2 Tip 1 DM duyarlılık haplotipinin varlığı ile ilişkilidir. Virüsün, pankreastaki beta-hücresi kütesinin normal gelişimini bozarak şeker hastalığına neden olduğu, daha ziyade adacık otoimmünesini indüklediği

düşünülmektedir (113). 1969' da verimli bir aşı sunulduğundan beri, virüs gelişmiş ülkelerde büyük oranda ortadan kaldırıldı ve bu nedenle Tip 1 DM insidansının azalması beklenmiştir, fakat Tip 1 DM insidansında azalma görülmemiştir. Tip 1 DM ile herhangi bir ilişkisi olup olmadığı konusundaki düşünceler hala şüphelidir (112).

Virüs ile Tip 1 DM arasında en sağlam belgelenmiş korelasyon enterovirüslerdir. Yeung ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir meta-analizde, moleküler yöntemlerle saptanan bir enterovirüs enfeksiyonu ile Tip 1 DM arasında klinik olarak anlamlı bir ilişki olduğu ortaya koyulmuştur (114). Enterovirüs cinsinin bir üyesi olan coxsackievirus ile Tip 1 DM arasındaki bağlantıyı öne süren raporlarda, diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, yeni başlayan hastaların serumlarında daha yüksek nötralize antikor titreleri gösterildi (115) ve daha sonra konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak doğrulandı(PCR testi) (116). Bazı çalışmalarda aynı anda diğer virüslere karşı antikorlar da araştırılmış ve en önemli ilişkinin coxsackievirus ile olduğu bulunmuştur (117). Tip 1 DM için enterovirüsler de pre-diyabetik çocuklarda ve gebe kadınlarda bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (118-119). Fakat enterovirüs enfeksiyonu ve adacık otoimmünesinin gelişimi arasında net bir zamansal ilişki kuran büyük prospektif çalışmaların eksikliği halen mevcuttur. Herhangi bir potansiyel ilişkinin mutlak olmadığı ve genetik yatkınlığa, belki de diğer çevresel faktörlere bağlı olarak önemli ölçüde bağlı olduğu fikri, böyle bir korelasyon olmadığını kaydeden birkaç çalışma tarafından desteklenmektedir (120). 1971'de yapılan bir çalışmada, Pribilof Adaları'nda (ABD Alaska) coxsackievirus B4 (CVB4) enfeksiyonunun iyi belgelenmiş olduğu bir salgınının ardından diyabet insidans hızı izlenmiştir. Beş yıl sonra, enfekte olan hastalar ile enfekte olmayan insanlar karşılaştırıldığında diyabet insidansının etkilenmediği tespit edilmiştir (121). Bildirildiğine göre, CVB4 izolatlarının B hücrelerini enfekte etme ve duyarlı fare suşlarında insülitis ve diyabete neden olacak intrensek kapasitesi vardır (122). Bir çocukta Tip 1 DM' nin başlangıcından sonra doğrudan izolasyonunu izlemişlerdir (18). Virüsün algıladığı adacık tropizmine rağmen, konakçı duyarlılığı veya ek çevresel faktörlerde, diyabet gelişimi için gereklidir. Diyabet uyarma yeteneğine sahip çoklu suşların (insan pankreasından izole edilmiş) tanımlanması da dahil olmak üzere, bu yönlerden bazılarının

raporlarda kalıcı olduğunu ve ilave çalışma yolunda daha fazla gerek duyulduğunu belirtilmiştir (112).

Tüm bu viral enfeksiyonlar ile Tip 1 DM arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmaktadır. Parvovirüs B19 enfeksiyonu ile Tip 1 DM arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar nadirdir. Bazı vakalarda Parvovirüs B19 virüs enfeksiyonlarından sonra Tip 1 DM geliştiği gözlenmiştir. Çalışmamızda Parvovirüs B19 enfeksiyonunun Tip 1 DM etyolojisindeki rolü araştırılmaktadır.

Çalışmamızda gruplar arasında yaş ortalaması benzerdi. Gruplar arasında cinsiyet farklılığı yoktu.

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde Parvovirüs B19 IgM pozitifliği tespit edilmedi. Parvovirüs enfeksiyonlarından sonra 10. günde kanda Parvovirüs B19 IgM düzeyleri tespit edilebilir ve bu durum aktif enfeksiyonu göstermektedir. Aktif dönemde Parvovirüs B19 enfeksiyonu bulunmamıştır. Bu sebeple parvovirüs B19 IgM ile ilgili istatistiksel bir çalışma yapılamadı. Fakat aktif olarak parvovirüs B19 enfeksiyonu geçiren hastaların takibi esnasında Tip 1 DM gelişmesi parvovirüs enfeksiyonlarının etyolojisi açısından daha önemli olabileceği düşünüldü. Bu durum çalışmamızdaki hastalarımızın zaten Tip 1 diyabet hastalıklarının yeni olmamasına ve dolayısı ile akut enfeksiyonu gösteren IgM düzeyleri ile bağlantılı olmaması ile açıklanabilir. Henüz yeni tanı almış Tip 1 DM hastaları ve aktif parvovirüs B19 enfeksiyonları daha çok pediatrik çağda gözleendiği için bizim erişkin doktoru olarak bu hastalarla karşılaşma ihtimalimiz azaltılmaktadır.

Daha önce virüsle karşılaşmış olmayı gösteren parametre olan IgG düzeylerine bakılacak olursa, kontrol grubunda sağlıklı gönüllerde parvovirüs B19 IgG pozitifliği %53,30 olarak bulunmuştur. Genel popülasyonda virüse karşı IgG antikorlarının prevalansı 1-5 yaş arası çocuklarda %37 iken, 50 yaş üzerinde erişkinlerde %87 oranındadır. Kontrol grubunda yaş ortalaması 25 olması sebebiyle bu oran genel popülasyon ile uyumlu görülmüştür (66-68).

Hastaların sayısal verileri ile Parvovirüs B19 IgG pozitifliği arasında D vit düzeyleri dışında bir ilişki saptanamamıştır. Fakat hastaların sayısal verileri karşılaştırıldığında vitamin D düzeyi ile ilişki tespit edilmiştir. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında Tip 1 DM olan hastaların vitamin D düzeyi ortalamasının daha düşük olduğu gözleendi. Bu durum D vitamini eksikliğinin

otoimmün hastalıklara yol açabileceği şeklinde yorumlanabilir (123-125). Yine D vitamini düzeyi ile Parvovirüs B19 düzeyi arasında ilişki karşılaştırıldığında vitamin D düzeyi düşük olan kişilerin Parvovirüs B19 IgG pozitifliği yüksek bulunmuştur. Bu durum vitamin D eksikliği olan kişilerin viral enfeksiyonlara yatkınlığı olabileceği şeklinde yorumlanabilir (126, 127).

Hastalar ile kontrol grubu arasında kolesterol parametreleri karşılaştırıldığında Tip 1 DM' li hastalarda kolesterol değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Tip 1 DM' li hastaların HbA1c düzeyleri ile Parvovirüs B19 pozitifliği kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yani Tip 1 DM hastalığının regülasyonunun bozulması (hastalığın seyri) ile Parvovirüs B19 enfeksiyonu geçirmesi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Hastaların HbA1c düzeyleri ortalaması (ort=9,64) beklenen değerden yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda Tip 1 DM hastalığı ile Parvovirüs B19 enfeksiyonları arasında ilişki saptanmıştır. Tip 1 DM hastalarında Parvovirüs B19 IgG pozitifliği sağlıklı gönüllülere kıyasla yüksek çıkmıştır. Bu durum Tip 1 DM etyopatogenezinde geçirilmiş Parvovirüs enfeksiyonunun katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda Tip 1 DM hasta sayısının düşük olması bir sınırlayıcı yönüdür. Bu nedenle hasta sayısının daha yüksek tutulduğu çalışmalar önerilebilir.

6.SONUÇLAR

Tip 1 DM etyolojisinde Parvovirüs B19 enfeksiyonlarının rolünü araştıran çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

- Parvovirüs B19 IgG grupları ile Tip 1 DM hastaları ve kontrol grupları ile arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu anlamlı ilişki sonucunda Parvovirüs B19 enfeksiyonu geçirmiş olmak Tip 1 DM gelişimi açısından risk faktörü olarak yorumlanmıştır.
- Hasta ve kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde Parvovirüs B19 IgM pozitifliğine rastlanmamıştır. Bu nedenle Parvovirüs B19 IgM ilişkileri arasında istatistiksel bir çalışmada bulunulamamıştır.
- HbA1c değeri ortalaması ile IgG pozitif görülmesine göre farka bakıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktur. Hastalığın seyri ile Parvovirüs B19 enfeksiyonu geçirme arasında bir ilişki bulunamamıştır.
- Kontrol grubunda yer alan 30 sağlıklı gönüllünün Parvovirüs B19 enfeksiyonu görülme sıklığı % 53,30 olarak tespit edilmiştir.
- Sayısal değişkenler (BK, Hgb, T.Kolesterol, LDLKolesterol, TG, Üre, Kreatinin, AST, ALT) ile ParvovirüsB19 IgG pozitifliği karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- IgG pozitif ve negatif grupları arası D vitamini ortalamalar farkına bakıldığında anlamlı fark bulunmuştur. Bu anlamlı fark, vitamin D eksikliği olan kişilerde viral enfeksiyonlara yatkınlık olabileceği şeklinde yorumlandı.
- Hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini düzeyleri farkına bakıldığında hasta grubunda daha düşük düzeyler saptandı. Bu anlamlı ilişki vitamin D eksikliğinin otoimmün hastalıklara yatkınlığı arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır.
- Hasta ve kontrol grubunun kolesterol parametreleri ortalama değerleri karşılaştırıldığında hasta gruplarında daha yüksek bulunmuştur. Fakat hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

- Kreatinin değer ortalaması hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek görölmesine rağmen, farka bakıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktur.
- Tip 1 DM' li hastaların HbA1c ortalama düzeyleri ($\bar{x}=9,64$) tedavi sonrası beklenen düzeye göre yüksek çıkmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Eisenbarth GS. Type 1 Diabetes Mellitus. In: Joslin's Diabetes Mellitus. Ondördüncü baskı. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds). Joslin Diabetes Center, USA 2005, p.399-424.
2. International Diabetes Federation. The global burden. In: IDF Diabetes Atlas Sixth edition, IDF Publ, Bruxelles, 2013, p.29-48.
3. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, et al. Epidemiology of childhood type 1 diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta Paediatr* 2003, (92)6: 737-739.
4. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, et al. EURODIAB Study Group. Incidence trends of childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373(9680):2027-2033.
5. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007, 297(24): 2716-2724.
6. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes Care* 2007, 30(3):503-509.
7. International Diabetes Federation. Global trends in childhood type 1 diabetes. IDF Diabetes Atlas, Third edition, IDF Publ, Bruxelles, 2006, p.154-191.
8. Felner EI, Klitz W, Ham M, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005, 6(4):213-220.
9. Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T. Epidemiology of childhood type 1 diabetes in Sudan, 1987-1990. *Diabetes Care* 1992, 15(11):1556-1559.
10. Yang Z, Wang K, Li T, et al. Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group. *Diabetes Care* 1998, 21(4):525-529.
11. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia* 2004, 47(3): 377-384.
12. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001, 44(7):914-922.

13. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26(10):2865-2870.
14. O'Connell MA, Donath S, Cameron FJ. Major increase in type 1 diabetes: no support for the accelerator hypothesis. *Diabet Med* 2007, 24(8):920-923.
15. Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res*, 57(Suppl 1) 2002, 1-5.
16. Gardner DG, Shoback D. Greenspan. *Basic Clinical Endocrinology*. 9th edition. Eds. Masharani U, German MS. 2013, p. 573-655.
17. Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR. *Principles Endocrinology*. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edition Eds: Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, Polonsky KS. Philadelphia, WB Saunders, 2008, p.1391-98.
18. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979, 300(21): 1173-1179.
19. Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW. Diabetes mellitus due to viruses-some recent developments. *Diabetologia* 1993, 36(8):687-695.
20. Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, et al. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992, 89(1):283-292.
21. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, et al. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1994, 94(5):2125-2129.
22. Menser MA, Forrest JM, Bransby RD, Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978, 1(8055):57-60.
23. Hyoty H, Taylor KW. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 2002, 45(10):1353-1361.
24. Okochi K, Mori R, Miyazaki M, Cohen BJ, Mortimer PP. Nakatani antigen and human parvovirus (B19). *Lancet*, 1984, 1(8369):160-161.
25. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; 1:72-73.

26. Kimber M Simmons, Aaron W Michels. Type 1 diabetes: A predictable disease. *World J Diabetes* 2015 April 15; 6(3): 380-390 - ISSN 1948-9358 (online).
27. Atkinson M, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 Diabetes 69–82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7 *Lancet*. 2014 January 4; 383(9911)
28. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi İç Hastalıkları 2 Cilt 3. Baskı 2012 s.2092-2094.
29. International Diabetes Federation. The Global Picture. *IDF Diabetes Atlas Seventh Edition*, 2015:50-65.
30. Goldman L, Ausiello D. Tip 1 Diabetes Mellitus Epidemiyoloji *Cecil Textbook of Medicine-Türkçesi* 23. Baskı. İstanbul. Güneş Kitabevi, 2008. s.1727-1728.
31. Diabetes care Classification and diagnosis of diabetes 2016; 39 (suppl. 1):p.13-22.
32. American Diabetes Association. Diabetes care, Diagnosis and Classification of diabetes mellitus , 2014 Jan;37(Supplement 1) p.85.
33. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012; (9833): 2291-9.
34. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation and management. *Pediatric Clinics North of America* 2005; 52: 1553-78.
35. Kyvik KO, Green A, Beck-niesan H. Concordance rates insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ*. 1995; 311(7010): 913-7.
36. Wucherpfennig KW, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes. *Nat Immunol*. 2001;2(9):767-8.
37. Parikka V, Nanto-Salonen K, Saarinen M, Et Al. Early Seroconversion AndRapidly Increasing Autoantibody Concentrations Predict Prepubertal ManifestationOf Type 1 Diabetes In Children At Genetic Risk. *Diabetologia* 2012; 55: 1926–36.
38. Samuelson U. Stenhammer L. Clinical Characteristics At Onset Of Type 1 DiabetesIn Children Diagnosed Between 1977 And 2001 In The South-East Region Of Sweden. *Diabetes Res Clin Practice* 68 2005;49-55

39. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F editor. Pediatric Endocrinology. New York (USA): Marcel Decker,2003; 611-51.
40. Couper JJ. Environmental triggers of type 1 diabetes. J Paediatr Child Health. 2001 Jun;37(3):305-8.
41. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Pathophysiology of insulin-dependent diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A editors. Pediatric Endocrinology. Philadelphia(USA): Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 22: 411-26.
42. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us?- Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011;18: 248-251.
43. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A editor. Pediatric Endocrinology. Pennsylvania (USA): Saunders Elseiver Science, Philadelphia,2002; 323-66.
44. Bennet PH, Knowler WC. Diabetes Mellitus ve Glikoz Homeostazının Tanımı, Teshisi ve Sınıflandırması (Çeviri: S. Tanyolaç). Yumuk V (Editör). Joslin's Diabetes Mellitus 14. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2008. s.331-9.
45. Goldman L, Ausiello D. Tip 1 Diyabetes Mellitus Klinik Bulgular Cecil Textbook of Medicine-Türkçesi 23. Baskı. İstanbul. Güneş Kitabevi, 2008. s.1731
46. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Eng J Med 1983; 309(3): 159-69.
47. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2015. s.16.
48. Cooke D.W, Plotnick L.P. Manangement of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A editors. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 427-49.
49. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986.
50. Galli-Tsinopoulou A. Insulin therapy in children and adolescents with diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2011;93: 114-117.

51. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34: 62-69.
52. Norris AW, Wolfsdorf JI. Diabetes Mellitus. In: Brook GDC, Clayton PE, Brown RS, Savage M.O editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd, 2005; 10: 436-91.
53. Hamalainen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Current Diabetes Reports* 2002; 2: 347-53.
54. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A editor. *Pediatric Endocrinology*. Pennsylvania (USA): Saunders Elsevier Science, Philadelphia, 2002; 323-66.
55. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2012;55: 542-551.
56. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99. Geneva: World Health Organisation, 1999:1-59.
57. Bennet PH, Knowler WC. Diabetes Mellitus ve Glikoz Homeostazının Tanımı, Teşhisi ve Sınıflandırması (Çeviri: S. Tanyolaç). Yumuk V (Editör). *Joslin's Diabetes Mellitus* 14. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2008. s.331-9.
58. Baker DJ, Drash AL, And Escobar O. Diabetic Ketoacidosis. In: Fima Lifshitz (Ed). *Pediatric Endocrinology*. Fourth Edition. New York: Marcel Dekker Inc. ; 2003. Pp 669-82.
59. Masharani U, German MS. Pankreatik Hormonlar ve Diabetes Mellitus (Çeviri: Y. Bozkus). Başçıl Tütüncü N (Editör). *Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji* 9. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2013. s.573-655.
60. Strudwick SK, Carne C, Gardiner J, Foster JK, Davis EA, Jones TW. Cognitive Functioning in Children with Early Onset Type 1 Diabetes and Severe Hypoglycemia. *J Pediatr*. 2005; 147(5): 680–5.
61. Jameson JL, In: *Harrison's Endocrinology*, Second Edition 2013 – Türkçesi s.281-282.

62. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, et Al.; Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, Blood Pressure, And The 9-Year Incidence Of Diabetic Retinopathy: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005;112:799–805.
63. Masharani U, German MS. Pankreatik Hormonlar ve Diabetes Mellitus (Çeviri: Y. Bozkuş). Başçıl Tütüncü N (Editör). Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji 9. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri;2013. s.573-655.
64. Jameson JL, In: Harrison's Endocrinology, Second Edition 2013, s.286-287.
65. Heesom AE, Millward A, Demaine AG. Susceptibility to diabetic neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus is associated with polymorfism at the 5' end of the aldose reductase gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64(2): 213-6.
66. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby;2005;56: 573-7.
67. Heegaard ED, Brown KE. Human Parvovirus B19, *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15(3): 484-505.
68. Honda K, Ishiko O, Tsujimura A, et al. Neutropenia accompanying parvovirus B19 infection after gynecologic surgery. *Acta Haematol* 2000;103:186-90.
69. Anderson LJ. Human Parvovirus B19. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology*. 2th ed. Washington: ASM Press 2002; 28: 597-607.
70. Portmore AC. Parvoviruses (erythema infectiosum, aplastic crisis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1995:1439-46.
71. Gilbert NL, Gyorkos TW, Beliveau C, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 infection in daycare educators. *Epidemiol Infect* 2005;133:299-304.
72. Cherry JD. Parvoviruses. In: Feigin RD, Cherry DJ, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1998; 158:1620-7.
73. Naides SJ. Parvoviruses. In: Cohen J, Powderly WG editors. *Infectious Diseases*. 2nd ed. Toronto: Mosby 2004;127:2049-51
74. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985;152:257-65.

75. Jordan JA. Human Parvoviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA editörs. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. (Çeviri ed: Başustaoğlu A) Ankara: Atlas Kitapçılık 2009;1622-30
76. Ergaz Z, Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. *Reproduc Toxicol* 2006; 21: 421-35.
77. Sütçüoğlu S, Köse Ş, Çokçeken Okçu S, Avcı M. Parvovirus B19 İnfeksiyonu. *İnfeks Derg* 2001;15: 391-6.
78. Doğru Ü. Eritema İnfeksiyozum. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörs. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1996;85: 734-7.
79. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med*, 2006; 260(4):285-304.
80. Aydınöz S, Karademir F, Süleymanoğlu S, et al. Parvovirus B19 associated papular-purpuric gloves-and-socks syndrome. *Turk J Pediatr* 2006;48: 351-3.
81. Barash J, Dushnitzky D, Sthoeger D, et al. Human parvovirus B19 infection in children: uncommon clinical presentations. *Isr Med Assoc J* 2002;4: 763-5.
82. Meyer O. Parvovirus B19 and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2003;70: 6-11.
83. Wilding J, Michon P, Siba P, et al. Parvovirus B19 infection contributes to severe anemia in young children in papua new guinea. *J Infect Dis* 2006;194:146-53.
84. Özsan Murat. Parvoviruslar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörs. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002;121:1217-24.
85. Levinson W. Parvoviruslar. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji*. 8nd ed. (Çeviri: Özgünen T) Ankara: Güneş Kitabevi 2006;293-4.
86. Koch WC. Parvovirus B19. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000;244: 964-6.
87. Young NS, Brown KE. Mechanisms of disease Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004;350:586-97.
88. Murer L, Zacchello G, Bianchi D, Dall'amico R, Montini G, Andretta B et al. Thrombotic microangiopathy associated with parvovirus B 19 infection alter renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 1132-7.

89. Zolnourian ZR, Curran MD, Rima BK, Coyle PV, O'Neill HJ, Middleton D. Parvovirus B19 in kidney transplant patients. *Transplantation* 2000;69: 2198-202.
90. Becker MR, Schneider B, Reber U, Pöge U, Klein B, Klehr HU et al. Renal Anemia Aggravated by long-Term Parvovirus B19 and Cytomegalovirus Infection in a Renal Transplant Patient: Case Report and Evaluation of B19 Seroprevalance in Dialysis Patients. *Transplant Proc* 2005;37: 4306-8.
91. Goff M. Parvovirus B19 in pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 2005; 50: 536-8.
92. Bonvicini F, Puccetti C, Salfi NC, et al. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. *J Clin Microbiol* 2011;49: 3514-8.
93. Crane J, Armson A, Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L et al. Parvovirus B19 Infection In Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24: 727-34.
94. Miyagawa S, Takahashi V, Nagai A, Yamamoto Y, Nakagawa A, Hori K et al. Angiooedema in a neonate with IgG antibodies to parvovirus B19 following intrauterin parvovirus 819 infection. *Br J Dermatol* 2000;143:428-30.
95. Plaehouras N, Slelanidis K, Andronikou S, Lolis D. Severe nonimmune hydrops fetalis and congenital corneal opacitication secondary to human parvovirus B 19 infection. A case report. *J Reprod Med* 1999;44: 377-80.
96. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, Dolcino M, Corrocher R, Puccetti A. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 2008; 8(2):116-120.
97. Servant-Delmas A, Lefrère JJ, Morinet F, Pillet S. Advances in human B19 erythrovirus biology. *J Virol*, 2010; 84(19):9658-9665.
98. Külçü NU, Say A, Güven F, Değirmenci S, Sarı E. Olgu Sunumu: Parvovirus B19 Enfeksiyonuna Bağlı Gelişen Hepatit, Ensefalit ve Akut Böbrek Yetmezliği. *Çocuk Enf Derg* 2007;1: 0-2.
99. Maas JJ, Beersma MF, Haan J, Jonkers GJ, Kroes AC. Bilateral brachial plexus neuritis following parvovirus B19 and cytomegalovirus infection. *Ann Neurol*1996;40: 928-32.
100. Wardeh A, Marik P. Acute lung injury due to parvovirus pneumonia. *J Intern Med* 1998;244:257-60.

101. Papadogiannakis N, Tolfvenstam T, Fishler B, Norbeck O, Broliden K. Active, Fulminant, Lethal Myocarditis Associated with Parvovirus B19 Infection in an Infant. *Clin Infect Dis* 2002;35: 1027-31.
102. Scharre JE, Veith J. Conjunctivitis associated with fifth disease in a child: a case report. *J Am Ophthalmol Assoc* 1996;67: 763-6.
103. Tung J, Hadzic N, Layton M, Baker AJ, Dhawan A, Rela M et al. Bone marrow failure in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31: 557-61.
104. Özçay F, Bıkmaz YE, Canan O, Özbek N. Hepatitis A and parvovirus B19 infections an infant with fulminant hepatic failure. *Turk J Gastroenterol* 2006;17: 148-150.
105. Tanawattanaeharoen S, Falk RJ, Jennette JC, Kopp JB. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000;35: 1166-74.
106. Moudgil A, Nast CC, Bagga A, Wel L, Nurmamet A, Cohen AH et al. Association of parvovirus B 19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001;59: 2126-33.
107. Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TF, Hunder GG. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 1999;42: 1255-8.
108. Minohara V, Koitabashi V, Kato T, Nakajima N, Murakami H et al. A case of Guillain Barre syndrome associated with human parvovirus B 19 infection. *J Infect* 1998;36: 327-8.
109. Jacobson SK, Daly JS, Thorne GM, McIntosh K. Chronic parvovirus B19 infection resulting in chronic fatigue syndrome: case history and review. *Clin Infect Dis* 1997;24: 1048-51.
110. Kirchner JT. Erythema infectiosum and other parvovirus B 19 infections. *Am Fam Physician* 1994;50: 335-41.
111. Norbeck O, Tolfvenstam T, Shields LE, Westgren M, Broliden K. Parvovirus B19 capsid protein VP2 inhibits hematopoiesis in vitro and in vivo: implications for therapeutic use, *Exp. Hematol* 2004, 32(11),1082-1087.

112. Coppieters KT, Boettler T, von Herrath M. Center for Type 1 Diabetes Research, La Jolla Institute for Allergy and Immunology, La Jolla, California 92037 Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Jan;2(1):a007682 doi:10.1101/cshperspect.a007682.
113. Patterson K, Chandra RS, Jenson AB. Congenital rubella, insulinitis, and diabetes mellitus in an infant. *Lancet*. 1981 May 9;1(8228):1048-9.
114. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011 Feb 3;342.
115. Gamble DR, Taylor KW, Cumming H. Coxsackie Viruses And Diabetes Mellitus. *The British Medical Journal* Vol. 4, No. 5887 Nov. 3, 1973, pp. 260-262.
116. Clements GB, Galbraith DN, Taylor KW. Coxsackie B virus infection and onset of childhood diabetes *Lancet* 1995; 346: 221-23.
117. Banatvala JE, Scherthaner G, Schober E, Bryant J, Brown D, Silink M. Coxsackie B, Mumps, Rubella, and Cytomegalovirus specific IgM Responses in patients with juvenile-onset insulin-dependent Diabetes Mellitus in Britain, Austria and Australia. *Lancet* Volume 325, Issue 8443, 22 June 1985: 1409-1412.
118. Sadeharju K et al. Enterovirus Antibody Levels During the First Two Years of Life in Prediabetic Autoantibody-Positive Children. *Diabetologia* 2001; 44(7): 818-823. 7
119. Elfving M, Svensson J, Oikarinen S, Jonsson B, Olofsson P, Sundkvist G, Lindberg B, Lernmark A, Hyöty H, Ivarsson SA. Maternal enterovirus infection during pregnancy as a risk factor in offspring diagnosed with type 1 diabetes between 15 and 30 years of age. *Exp Diabetes Res*. 2008;2008:271958.
120. Fuchtenbusch M, Irnstetter A, Jager G, Ziegler AG No evidence for an association of coxsackie virus infections during pregnancy and early childhood with development of islet autoantibodies in offspring of mothers or fathers with type 1 diabetes. *J Autoimmun* 2001 17: 333–340.
121. Dippe SE, Bennett PH, Maynard JE, Berquist K. Lack of causal association between Coxsackie B4 virus infection and diabetes. *Lancet* 305(7920), 14 June 1975: 1314-1317.

122. Yoon JW, Onodera T, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus. XV. Beta cell damage and insulin-dependent hyperglycemia in mice infected with coxsackie virus B4. *J Exp Med.* 1978; 148(4):1068-80.
123. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66: 182-94.
124. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of Type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 58: 1500-3.
125. Penckofer S, Kouba J, Wallis DE, Emanuela MA. Vitamin D and diabetes: let the sunshine in. *Diabetes Educ* 2008; 34: 939-40, 942-944.
126. Norval M. The Effect of ultraviolet radiation on human viral infections. *Photochem Photobiol* 2006; 82: 1495- 504.
127. Cannell, J.J., Vieth, R., Umhau, J.C., Holick, M.F., Grant, W.B., Madronich, S., Garland, C.F., Giovannucci, E. Epidemic Influenza And Vitamin D. *Epidemiol.Infect*, 134(6), 1129-1140.



DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Doküman Kodu: EPK. FR.04

Yayın Tarihi:23.11.2013

Revizyon Tarihi:25.06.2013

Revizyon No:02

Sayfa No: 1/ 69

EK- 1

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUYUNUZ

Sayın.....

Sizi DPÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülen **“Tip 1 DM ile Parvovirüs B19 sıklığının araştırılması”** başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmamanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmamanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahiptir. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu

(Adı-Soyadı-Ünvanı-imza)



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Doküman Kodu: EPK. FR.04

Yayın Tarihi:23.11.2013

Revizyon Tarihi:25.06.2013

Revizyon No:02

Sayfa No: 2 / 69

Araştırmanın Amacı:

Parvovirüs B19 isimli virüsün Şeker hastalarında(Tip 1 Diyabetes Mellitus) , hastalığın sebebi olup olmadığını araştırmak

Araştırmanın Nasıl Yapılacağı :

Araştırma Şeker hastalarından(Tip 1 Diyabetes Mellitus) bir tüp kan alıp , daha önceden Parvovirüs B19 enfeksiyonu geçirip geçirmediğini belirlemektir. Şeker(Tip 1 Diyabetes Mellitus) hastalarından bir tüp kan alınıp , tetkik edilecektir. Hastalardan sadece bir kez bir tüp kan örneği alınacaktır. Kan örneği kolunuzdaki bir toplardamardan (venden) alınır. Elastik bir bandaj dirseğinizin üzerine uygulanır. Bu esnada bir basınç hissedilebilir. İğnenin girişnesnasında hiçbir şey hissedilmeyebilir veya geçici bir acı hissedilebilir. Venden kan örneği alınırken küçük de olsa hematom gelişebilir, hafif ağrı hissedilebilir veya baş dönmesi yaşanabilir. Nadir durumlarda kan alımından sonra ven şişebilir. Bu problem flebit olarak adlandırılır. Bu durum gelişirse günde birkaç defa ılık kompres uygulanarak tedavi edilebilir. Kanama bozukluğu olan kişilerde kan alınan yerden devam eden bir kanama gözlenebilir. Aspirin, varfarin (kumadin) ve diğer kanı sulandırıcı ilaçlar kanamaya yol açabilir.

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): DPÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar: Prof.Dr. Kevser Onbaşı

Arş.Gör. Hasan Hüseyin Gümüüşçü

Araştırmanın Süresi: Nisan 2016-Eylül 2016

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 90



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Kamu
Hastaneleri Kurumu

DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Doküman Kodu: EPK. FR.04

Yayın Tarihi:23.11.2013

Revizyon Tarihi:25.06.2013

Revizyon No:02

Sayfa No: 2 / 69

Çalışmaya Katılmak Size Nasıl bir Fayda Sağlayacak:

Şeker (Tip 1 Diyabetes Mellitus) hastalığının sebebi olacak bilecek bir virüsün belirlenmesine katkıda bulunacaktır. Çalışma gönüllüye herhangi bir şekilde maddi fayda sağlamayacaktır.

Çalışmaya Katılmanızın Sizde Oluşturacağı Riskler:

Kan örneği kolunuzdaki bir toplardamardan (venden) alınır. Elastik bir bandaj dirseğinizin üzerine uygulanır. Bu esnada bir basınç hissedilebilir. İğnenin girişi esnasında hiçbir şey hissedilmeyebilir veya geçici bir acı hissedilebilir. Venden kan örneği alınırken küçük de olsa hematom gelişebilir, hafif ağrı hissedilebilir veya baş dönmesi yaşanabilir. Nadir durumlarda kan alımından sonra ven şişebilir veya enfeksiyon gelişebilir. Bu problem flebit olarak adlandırılır. Bu durum gelişirse günde birkaç defa ılık kompres ve antibiyotik uygulanarak tedavi edilebilir. Kanama bozukluğu olan kişilerde kan alınan yerden devam eden bir kanama gözlenebilir. Aspirin, varfarin (kumadin) ve diğer kanı sulandırıcı ilaçlar kanamaya yol açabilir.

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] yukarıdaki metni okudum. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım.

Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini anladım.



DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Doküman Kodu: EPK. FR.04

Yayın Tarihi:23.11.2013

Revizyon Tarihi:25.06.2013

Revizyon No:02

Sayfa No: 2 / 69

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine ve,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin bilimsel yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Kamu
Hastaneleri Kurumu

DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Doküman Kodu: EPK. FR.04

Yayın Tarihi:23.11.2013

Revizyon Tarihi:25.06.2013

Revizyon No:02

Sayfa No: 2 / 69

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş
Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):..../..../.....

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır

İletişim Kurulacak Kişi:

Arş.Gör. Hasan Hüseyin Gümüşçü Tel No: 0 532 348 47 39