

156561

T.C

**FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARIN METABOLİK KONTROLLERİNİ
DEĞERLENDİRMEDE PLAZMA HOMOSİSTEİN,
LİPOPROTEİN (a) VE VON WILLEBRAND FAKTÖR DÜZEYLERİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SABAHATTİN ERTUĞRUL

TEZ YÖNETİCİSİ

DOÇ. Dr. ERDAL YILMAZ

ELAZIĞ – 2004

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU
Dekan

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. A. Denizmen AYĞÜN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

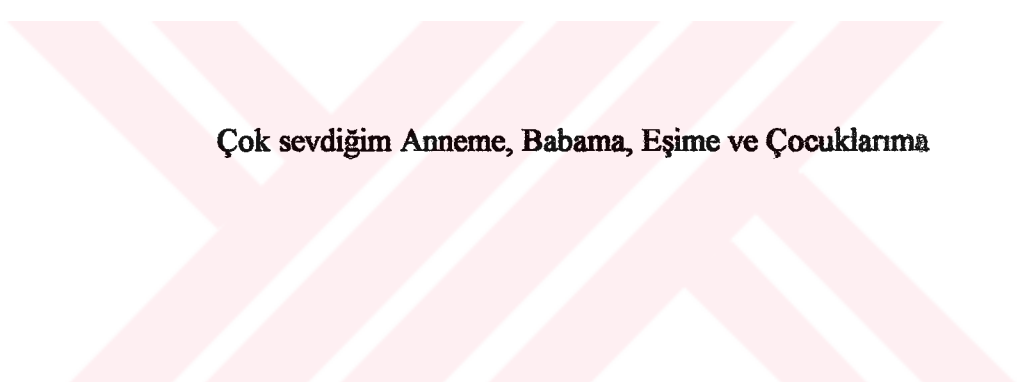
Prof. Dr. A. Denizmen AYĞÜN

Yrd. Doç. Dr. Mehmet KILIÇ

D.İ.C. Dr. Erdal YILMAZ

Doç. Dr. Bilal Üstündağ

Yrd. Doç. Dr. Erdal TAŞKIN



Çok sevdiğim Anneme, Babama, Eşime ve Çocuklarıma

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımcı olan deneyimlerinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda bulduğum, bilgi ve becerilerimin artmasında büyük katkıları olan değerli hocam sayın Doç. Dr. Erdal YILMAZ' a,

Çalışmalarım ve eğitimim sırasında her zaman her türlü desteğini esirgemeyen çok değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN başta olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine,

Sayın Doç. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ başta olmak üzere, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri ve teknisyenlerinin tez çalışmasının gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı,

Yine her zaman desteklerini yanımda hissettiğim Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın asistan, hemşire, sekreter ve personeline,

Katkılarından dolayı Uzm. Dr. Gürkan ÇIKIM'a

bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
3.1. DİABETES MELLİTUS.....	6
3.1.1. Tanım ve sınıflama.....	8
3.1.2. TİP 1 DİABETES MELLİTUS.....	9
3.1.2.1. Epidemiyoloji.....	9
3.1.2.2. Etiyoloji ve Patogenez.....	9
3.1.2.2.1. Genetik Yatkınlık.....	9
3.1.2.2.2. Çevresel Faktörler.....	10
3.1.2.2.3. Otoimmünite.....	10
3.1.2.3. Fizyopatoloji.....	10
3.1.2.4. Tip 1 Diabetin Dönemleri.....	11
3.1.2.4.1. Genetik yatkınlık (Evre 1).....	11
3.1.2.4.2. Otoimmünite (Evre 2).....	12
3.1.2.4.3. Metabolik defekt dönemi (Evre 3).....	12
3.1.2.4.4. Glukoz intoleransı (Evre 4).....	12
3.1.2.4.5. Klinik diabet dönemi (Evre 5).....	12
3.1.2.4.6. Total diabet dönemi (Evre 6).....	12
3.1.2.5. Klinik Bulgular.....	12
3.1.2.6. Tanı.....	13
3.1.2.7. Tedavi.....	13
3.1.2.7.1. İnsülin tedavisi.....	14
3.1.2.7.2. Beslenme.....	15
3.1.2.7.3. Egzersiz.....	16
3.1.2.7.4. Diabetik ketoasidoz tedavisi.....	16
3.1.2.8. Diabetli çocukta izlem.....	16
3.1.2.8.1. Somogy Fenomeni.....	18
3.1.2.8.2. Dawn fenomeni.....	18
3.1.2.8.3. Enfeksiyonlar ve cerrahi girişimlerde izlem.....	18
3.1.2.9. Komplikasyonlar.....	19

3.1.2.9.1.	Hipoglisemi	20
3.1.2.9.2.	Büyüme ve gelişme sorunları.....	20
3.1.2.9.3.	Eklem hareket kısıtlılığı.....	21
3.1.2.9.4.	Kronik komplikasyonlar.....	21
3.1.2.9.4.1.	Retinopati.....	22
3.1.2.9.4.2.	Nefropati.....	22
3.1.2.9.4.3.	Nöropati.....	22
3.1.2.9.4.4.	Lipid bozuklukları ve makrovasküler hastalıklar.....	23
3.2.	HOMOSİSTEİN.....	24
3.3.	vonWILLEBRAND FAKTÖR.....	29
3.4.	LİPOPROTEİN(a).....	31
4.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
5.	BULGULAR.....	35
6.	TARTIŞMA.....	52
7.	KAYNAKLAR.....	62
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	82
9.	GÖNÜLLÜ OLARAK ÇALIŞMAYA KATILMA FORMU...	83

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>		<u>Sayfa</u>
Tablo 1.	Diabetin etiyolojik sınıflaması.....	7
Tablo 2.	Diabetes mellitusta tam kriterleri.....	8
Tablo 3.	Değişik insülinlerde başlangıç, doruk etki zamanı ve etki süresi.....	14
Tablo 4.	Çocukluk ve adölesan diabetinin komplikasyonları.....	19
Tablo 5.	Total plazma homosisteini.....	25
Tablo 6.	Hiperhomosisteinemi nedenleri.....	27
Tablo 7.	Plazma vWF'ün artışı ile ilişkili durumlar.....	30
Tablo 8.	Lp(a) ile LDL'nin yapısal farkları.....	31
Tablo 9.	Lipoprotein(a) için referans aralıkları.....	32
Tablo 10.	Diabetes Mellitus ve kontrol grubuna ait özellikler.....	36
Tablo 11.	Diabetli hasta ve kontrol gruplarının glukoz, HbA _{1c} , Lp(a), apolipoprotein A, apolipoprotein B, mikroalbumin, vWF, homosistein, folik asit, B ₁₂ vitamini ve B ₆ vitamini ortalama düzeyleri.....	37
Tablo 12.	Cinsiyete göre diabetli hasta ve kontrol gruplarının glukoz, HbA _{1c} , Lp(a), apolipoprotein A, apolipoprotein B, mikroalbumin, vWF, homosistein, folik asit, B ₁₂ vitamini ve B ₆ ortalama düzeyleri.....	38

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.	Total homosistein ve bileşenleri.....	24
Şekil 2.	Homosisteinin metabolizması.....	26
Şekil 3.	Diabetli hasta ve kontrol gruplarının ortalama Lp(a) düzeyleri.....	40
Şekil 4.	Cinsiyete göre diabetli hasta ve kontrol gruplarının ortalama Lipoprotein (a) düzeyleri	40
Şekil 5.	Diabetli hasta ve kontrol grubunun ortalama mikroalbumin düzeyleri.....	41
Şekil 6.	Cinsiyete göre diabetli hasta ve kontrol grubunun ortalama mikroalbumin düzeyleri	41
Şekil 7.	Diabetli hasta ve kontrol grubunun ortalama vWf düzeyleri.....	43
Şekil 8.	Cinsiyete göre diabetli hasta ve kontrol grubunun ortalama vWF düzeyleri.....	43
Şekil 9.	Diabetli hasta ve kontrol grubunun ortalama homosistein düzeyleri.....	44
Şekil 10.	Cinsiyete göre DM hasta ve kontrol grubu ortalama homosistein düzeyleri.....	44
Şekil 11.	Diabetli hasta I. grubunda yaş ile VKİ arasındaki korelasyon.....	45
Şekil 12.	Diabetli hasta I. grubunda yaş ile diabetin süresi arasındaki korelasyon.....	46
Şekil 13.	Diabetli hasta I. grubunda yaş ile Lp(a) arasındaki korelasyon.....	46
Şekil 14.	Diabetli hasta I. grubunda VKİ ile diabetin süresi arasındaki korelasyon	47
Şekil 15.	Diabetli hasta I. grubunda VKİ ile HbA _{1c} arasındaki korelasyon	47
Şekil 16.	Diabetli hasta I. grubunda VKİ ile mikroalbumin arasındaki korelasyon.....	48

Şekil 17.	Diabetli hasta I. grubunda HbA _{1c} ile mikroalbümin arasındaki korelasyon.....	48
Şekil 18.	Diabetli hasta I. grubunda homosistein ile HbA _{1c} arasındaki korelasyon.....	49
Şekil 19.	Diabetli hasta I. grubunda homosistein ile mikroalbümin arasındaki korelasyon.....	49
Şekil 20.	Diabetli hasta II. grubunda HbA _{1c} ile homosistein arasındaki korelasyon.....	50
Şekil 21.	Diabetli hasta II. grubunda HbA _{1c} ile vWF arasındaki korelasyon.....	51
Şekil 22.	Diabetli hasta II. grubunda HbA _{1c} ile mikroalbümin arasındaki korelasyon.....	51
Şekil 23.	Diabetli hasta II. grubunda vWF ile mikroalbümin arasındaki korelasyon.....	52

KISALTMALAR

ADA.....:	American Diabetes Association
Apo(a).....:	Apolipoprotein(a)
Apo-B100....:	Apolipoprotein-B100
BHMT.....:	Betain: Homosistein Metiltransferaz
B₁₂MS.....:	VitB ₁₂ 'ye bağı Metiyonine Sentaz
CBS.....:	Sistation β-Sentaz
CH₂THF.....:	5,10-metilentetrahidrofolat
CH₃THF.....:	5-Metiltetrahidrofolat
DKA.....:	Diabet ketosidozu
DM.....:	Diabetes Mellitus
HDL-C.....:	Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol
HbA_{1c}.....:	Glukolize hemoglobin, glikohemoglobin
HLA.....:	Histokompatibilite
HPLC.....:	Yüksek performanslı likit kromatografisi
IDDM.....:	İnsülin-dependent diabetes mellitus
LDL-C.....:	Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
Lp(a).....:	Lipoprotein (a)
MODY.....:	Maturity-Onset Diabetes of Youth
MTHFR.....:	Metilentetrahirofolat Redüktaz
NIDDM.....:	Non-İnsülin-dependent diabetes mellitus
NPH.....:	Neutral protamine hagedorn
OGGT.....:	Oral glukoz tolerans testi
SAH.....:	S-Adenozilhomosistein
SAM.....:	S-Adenozilmetiyonin
VKİ.....:	Vücut kitle indeksi
VitB₆.....:	Vitamin B ₆
VitB₁₂.....:	Vitamin B ₁₂
VLDL.....:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
vWF.....:	vonWillebrand faktör
WHO.....:	World Health Organisation

1. ÖZET

Diabetli hastalarda ortaya çıkan metabolik değişiklikler, hastalığın klinik bulguları ve seyrinden sorumludur. Sıkı takip ve tedavi sonucunda hastalar bu olumsuz metabolik değişikliklerden çok az etkilenmektedirler. Özellikle kötü bir metabolik kontrole sahip hastalar diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarıyla karşı karşıya kalmaktadırlar. Diyabet erken başlangıçlı ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte diyabetteki metabolik anormallikler aterosklerozun hızlı gelişmesinde de sorumlu tutulmaktadır.

Bu çalışmada tip 1 diabetli çocukların metabolik durumunun değerlendirilmesinde plazma homosistein, lipoprotein(a) [lp(a)] ve vonWillebrand faktör (vWF) düzeylerinin glikolize hemoglobin (HbA_{1c}) düzeyleri gibi erken belirleyici değerinin olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı. Çalışma grubu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların klinik bulguları olmayan tip 1 diabetli 65 çocuk ve adolesan hasta grubu ile uygun yaş ve cinsiyette 20 sağlıklı çocuk ve adolesandan oluştu. Diabetli hastalardan gerekli parametreler için kan örnekleri alındıktan sonra uygun şekilde tedavileri ayarlanıp izleme alındı (diabetli hasta I. grup). Bir yıl sonunda hastalar tekrar değerlendirilip aynı şekilde veriler için kan örnekleri alındı (diabetli hasta II. grup).

Sonuçlar incelendiğinde diabetli hasta I. grubunda homosistein düzeyleri kontrol grubunun düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Diabetli hasta II. grubunda homosistein düzeyi kontrol grubunun homosistein düzeyinden istatistiksel olarak farklı değildi. Diabetli hasta I. grubu Lp(a) düzeyleri kontrol grubunun düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken ($p<0.01$), diabetli hasta II. grubunda Lp(a) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Diabetli hasta I., II.grubu ve kontrol grubunun vWF düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Diabetli hasta I. grubunda yaş ile vücut kitle indeksi (VKİ), diyabetin süresi, Lp(a) arasında, VKİ ile diyabetin süresi, HbA_{1c}, mikroalbümin arasında ve homosistein ile HbA_{1c}, mikroalbümin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bağıntı saptandı. Diabetli hasta II. grubunda HbA_{1c} ile homosistein, vWF, mikroalbümin ve vWF ile mikroalbümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bağıntı saptandı.

Homosisteinin, vWF ve lp(a)'nın diyabetin metabolik kontrolünün değerlendirmesinde rollerinin tanımlanmasına ve diyabetin komplikasyonlarını azaltma amaçlı yapılacak tedavilerin veya diyetle yönelik eklemelerin yararı

konusunda yapılacak daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucunda varıldı.

Anahtar Kelimeler: diabetes mellitus, homosistein, vonWillebrand faktör, lipoprotein(a)



2. ABSTRACT

Metabolic changes occurred in diabetes are responsible for clinical observations and prognosis of diabetes. A strict follow and treatment diminishes these metabolic changes. Patients with a poor metabolic situation faces acute and chronic complications of diabetes. Diabetes is a significant risk factor for atherosclerosis with early onset and metabolic abnormalities of diabetes are thought to be responsible for rapid progression of atherosclerosis.

The aim of the present study was to determine whether the plasma levels of lipoprotein(a) [Lp(a)], homocysteine and vonWillebrand factor (vWF) may act as early diagnostic factor as the level of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) does in the evaluation of metabolic status of children with type 1 diabetes. Study consisted of 65 diabetic children and adolescents who had no clinical of microvascular and macrovascular complications, and 20 healthy children and adolescents with the same sex and age. Diabetic subjects were planned for treatment and monitored after blood samples were taken (diabetic patient group I). One year later patients were evaluated and blood samples were taken again (diabetic patient group II).

Homocysteine levels of diabetic patient group I were significantly higher than that of control group ($p < 0.05$) while the difference between the levels of homocysteine in diabetic patient group II and control group was not statistically significant. Similarly Lp(a) levels were significantly high in diabetic patient group I when compared to control group ($p < 0.01$) and no statistically significant difference was detected between control group and diabetic patient group II. When the level of vWf was compared, a statistically significant difference could not be detected among the control, diabetic patient group I and diabetic patient group II. In diabetic patient group I; a statistically significant correlation was detected for age and body mass index (BMI), duration of diabetes and Lp(a), BMI and duration of diabetes, HbA_{1c}, microalbumine and between homocysteine, HbA_{1c} and microalbumine. In diabetic patient group II; a statistically significant correlation was detected between HbA_{1c}, homocysteine, vWf and microalbumine and between microalbumine and vWf.

Based on the results obtained in the current study, it was concluded that more prospective studies are needed to define the role of homocysteine vWf and Lp(a) in

the metabolic control of diabetes and to evaluate the effects of dietary manipulations to reduce the diabetes-associated complications.

Key Words: diabetes mellitus, homocysteine, vonWillebrand factor, lipoprotein(a)



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetli hastalarda ortaya çıkan metabolik değişiklikler, hastalığın klinik bulguları ve seyrinden sorumludur. Sıkı takip ve tedavi sonucunda hastalar bu olumsuz metabolik değişikliklerden çok az etkilenmektedirler. Özellikle kötü bir metabolik kontrole sahip hastalar diabetin erken ve geç komplikasyonlarıyla karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu komplikasyonların başlıcaları; retinopati, nefropati, nöropati, ateroskleroz ve kataraktır (1).

Günümüzde ateroskleroza bağlı koroner kalp hastalığı erişkinlerde önemli bir sağlık problemidir. Aynı zamanda ateroskleroz diabetik hastaların ölüm nedenlerinden birisidir. Bunun en önemli nedeni ise aterosklerozun daha erken yaşlarda başlamasıdır (2). Bundan dolayı diabetli çocuklarda ortaya çıkabilecek mikro ve makrovasküler komplikasyonları önleyebilmek için erken ateroskleroz tespit etmek ve bunun olumsuzluklarından hastaları korumak gerekmektedir.

Diabetli hastalar düzenli aralıklarla takip edilmeli, kan şekerinin regülasyonu ve sistemlere olan etkileri araştırılmalıdır. Glikohemoglobin (HbA_{1c}) düzeyleri kronik metabolik denetimi yansıtan en önemli parametre olarak kullanılmaktadır (1).

Homosistein, kükürt içeren bir aminoasit olup metionin metabolizması sırasında oluşan ara bir üründür. Hafif ile orta derecede hiperhomosisteinemiye kardiovasküler hastalığı olanlarda sıkça rastlanmaktadır. Son yıllarda özellikle erişkinlerde hiperhomosisteinemi kalp-damar hastalıklarında sigara, hipertansiyon, şişmanlık ve dislipidemi gibi bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3). Ayrıca lipoprotein(a) ve von Willebrand faktör'ün de aterotrombotik hastalıklarla ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır (4, 5). Bu çalışmada tip 1 diabetes mellituslu çocukların metabolik kontrolünün değerlendirilmesinde plazma homosistein, lipoprotein(a) ve von Willebrand faktörün HbA_{1c} gibi erken bir belirleyici olarak değerinin olup olmadığını göstermek amaçlanmıştır.

3.1. DİABETES MELLİTUS

Diabetes Mellitus (DM) uzun dönemde ciddi komplikasyonlara yol açan, insülin sekresyonunda veya etkisindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkan, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır. İnsülin pankreasın β hücrelerinde sentezlenen ve enerji homeostazisini kontrol eden önemli bir hormondur. İnsülinin mutlak veya rölatif eksikliği karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozulmasına yol açar (1).

Diabetes Mellitus genel olarak iki gruba ayrılır. İlk grubu pankreasın β hücrelerinin primer hasarına bağlı tam veya kısmi insülin eksikliği, ikinci grubu ise doku seviyesinde insülin rezistansıdır. Diabetin bu iki formu genetik, patolojik ve klinik yönleri ile birbirinden farklıdır. İnsülin eksikliği ile çocukluk döneminde ortaya çıkan diabet, insüline bağımlı diabetes mellitus (İnsülin-dependent diabetes mellitus-IDDM) veya tip 1 diabet olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk ve adolesan döneminin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğudur. Amerikan Diabet Birliği'nin (American Diabetes Association=ADA) kabul ettiği etiyolojik sınıflama kısaltılmış haliyle Tablo 1'de verilmiştir. Amerikan Diabet Birliği'nin sınıflamasındaki diabet türlerinin hepsi (gestasyonel diabet hariç) çocukluk döneminde de görülmekle birlikte bu dönemdeki diabet vakalarının %95'inden fazlasını mutlak insülin yetersizliği ile karakterize tip 1 diabet oluşturmaktadır (6).

Tablo 1. Diabetin etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diabet (β hücre hasarı sonucu insülin eksikliği, IDDM)

A-Otoimmün

B-İdyopatik

II. Tip 2 diabet (Kombine insülin eksikliği ve insülin direnci, NIDDM)

A-Tipik

B-Atipik

III. β -hücre işlevinde genetik kusurlar

A. MODY sendromları (Maturity-Onset Diabetes of Youth)

B. Mitokondrial DNA mutasyonları

C. Wolfram sendromu (DIDMOAD)

D. Tiamine cevaplı diabetes mellitus

IV. İlaçlar ve kimyasal ajanlara bağlı diabet

Siklosporin, glikokortikoidler, L-asparaginaz, β -adrenerjik blokanlar, diazoksit, α -interferon, nikotinik asit, vd.

V. Eksokrin pankreas hastalıkları

Kistik fibroz

Travma-pankreatektomi

Pankreatit-iyonize radyasyon

Diğer

VI. Enfeksiyonlar

Konjenital rubella, sitomegalovirus, hemolitik-üremik sendrom

VII. Tip 2 diabetin varyantları

A. İnsulin etkisinde genetik kusurlar

Rabson-Mendelhall sendromu, lipotrofik diabet sendromları, tip

A insülin direnci-akantozis

B. İnsülin etkisinde edinsel kusurlar

Endokrin tümörler (Cushing, feokromasitoma), anti-insülin reseptör antikorları

VIII. İnsulin direnci / insülin eksikliği ile giden genetik sendromlar

Prader-Willi, Down, Turner, Klinefelter

Bardet-Biedel, Alstrom, Werner sendromu, vd.

IX. Gestasyonel diabet

X. Yenidoğan diabeti

3.1.1. Tanım ve sınıflama

Normal açlık plazma glukozu Amerikan Diabet Birliğinin 1997’de ve 1999’da da Dünya Sağlık Örgütünün (World Health Organisation=WHO) kriterlerine göre 110 mg/dL (6.1 mmol/L) altındadır. Açlık (8 saatlik) plazma glukozu 110-126 mg/dL (6.1-6.9 mmol/L) arasında ise bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanır. Oral glukoz tolerans testinde (OGGT, 75 g glukoz ile) 2. saatte plazma glukozu 140-200 mg/dL (7.8-11.1 mmol/L) arasında ise glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Plazma glukoz değerinin açlıkta ≥ 200 mg/dL olması ise diyabet olarak kabul edilir (6, 7). Diğer yandan poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi DM semptomları yanında rastgele plazma glukoz değerinin 200 mg/dL üzerinde olması DM tanısını koydurur (Tablo 2).

Tablo 2. Diabetes mellitusta tanı kriterleri

Tanımlama	Plazma glukozu
Açlık değeri	
Normal	< 110 mg/dL
Bozulmuş açlık glukozu	110-125 mg/dL
Diabet	>126 mg/dL
OGG T (2. saat)	
Normal	<140 mg/dL
Bozulmuş glukoz toleransı	140-199 mg/dL
Diabet	>200 mg/dL
Rastgele değer (Diabet semptomları ile birlikte)	
Diabet	>200 mg/dL

3.1.2. TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diabet genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin tetik çekmesiyle başlayan otoimmün beta hücre inflamasyonu sonucu gelişmektedir (8). Tip 1 diabetes mellitus çocukluk ve adölesan çağının diabetidir. Her yaşta başlayabileceği biliniyorsa da genellikle erken yaşlarda görülür. Bu tip DM'de insülin salgılanması yetersizdir. Hastaların yaşamlarını sürdürebilmesi ve ketozisten korunabilmesi için insüline gereksinimleri vardır(9).

3.1.2.1. Epidemiyoloji

Hemen tüm ülkelerde tip 1 diabet insidansı giderek artmakta olup, yaklaşık yıllık artışın ortalama %3 olduğu belirtilmektedir. Zirve insidansı 5-7 yaşları ve pubertede olmaktadır. İlk zirve okula başlama ile birlikte enfeksiyonlara daha fazla maruz kalmasına, pubertede artış ise cins steroidleri, büyüme hormonu artışı ve ruhsal streslere bağlanmaktadır. Ancak tip 1 DM insidansı, giderek 5 yaşın altındaki çocuklarda da artış göstermektedir. Bunlarda başlangıç daha hızlı ve immün göstergeler daha az belirgin olmaktadır (10).

Tip 1 diabetin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar görülmektedir. Sonbahar ve kış aylarında diabet en fazla görülmektedir. Erkekler ve kızlar eşit oranda etkilenmektedirler. Sosyoekonomik durum ile ilgili anlamlı bir ilişki yoktur (11).

3.1.2.2. Etiyoloji ve Patogenez

Tip 1 diabet etiyojisinde genetik, çevresel ve otoimmün faktörler rol oynamaktadır. Tip 1 diabete yol açan beta hücre harabiyetinin biyolojik temelleri son 20 yıldaki araştırmalarla büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Bu araştırmalar, beta hücre harabiyetinin genetik yatkınlık zemininde oluşan otoimmün bir inflamasyona bağlı olduğunu göstermektedir (12).

3.1.2.2.1. Genetik Yatkınlık: Ailede diabet varlığında diğer bireylerde diabet riskinin artışı kalıtımın etkisini göstermektedir. İnsüline bağlı DM'li çocukların birinci derece akrabalarında diabet gelişme oranı yaklaşık 1/20'dir (13). Diabetli çocukların kardeşlerinde tip 1 diabet gelişme riski %5-8'dir, ancak ailede birden fazla kişinin diabetli olması halinde bu oran daha yüksektir. Bu risk tip 1 diabetlinin kardeşinde %6, biri diabetli tek yumurta ikizlerinden diğerinde %30-50'dir (14). Babanın diabetli olması durumunda çocukta risk anneninkine göre daha yüksektir. Nitekim tanı sırasında tip 1 diabetli çocukların babalarında tip 1 diabet oranının

(%5-6) annelerinden (%2-3) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15). Diabetin ortaya çıkışında tek bir genin etkili olmadığı, hastalığın birden fazla genle ilgili (polijenik kalıtımla) geçtiği düşünülür (2).

Tip 1 diabetin kalıtımla ilgili olduğunun bir diğerk kanıtı, hastalığın 6. kromozom üzerinde yer alan histokompatibilite (HLA) antijenleri ile ilişkisidir (16). Tip 1 diabet gelişim riski HLA DR3 veya DR4 antijenlerinin varlığında 2-3 kat, her ikisinin bulunuşunda 7-10 kat artar (17).

3.1.2.2.2. Çevresel Faktörler: Kimyasal maddeler, virüsler, gıdalar gibi çeşitli çevresel faktörler ve genetik yakınlığın bulunuşu diabet gelişimini etkilemektedir. Tip 1 diabetin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar enfeksiyonların indirekt etkisi olarak düşünölmektedir. Virüsler direkt sitolitik etkiyle veya otoimmün olayı tetikleyerek β hücre hasarına yol açarlar. (18). Kabakulak, rubella, sitomegalovirüs, koksaki ve retrovirüs gibi enterovirusların tip 1 diabete yol açabileceği gösterilmiştir (19).

Psikolojik stresin tip 1 diyabetin ortaya çıkışında kolaylaştırıcı bir faktör olduğu ve özellikle erken yaşlarda oluşank stresin diyabet gelişimini etkileyebileceği bildirilmiştir (20).

3.1.2.2.3. Otoimmünite: Tip 1 diabetli vakaların otopsilerinde pankreasın histolojik incelenmesinde insülitisin gösterilmesi, eş yumurta ikizleri ve aile ağaçlarının incelenmesinde tip 1 diyabetin klinik olarak ortaya çıkmasından çok önce immünolojik parametrelerin saptanması etiyolojide otoimmünitenin rol aldığıının bir göstergesidir (21). İnsülitisin başlıca göstergeleri adacık hücre antikorları, insülin antikorları, IA-2 antikorları ve glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GAD) dır (22). Yeni tanı konan tip 1 diabetli hastaların yaklaşık % 80-90'ında adacık hücre antikorları ortaya çıkar ve bu antikorlar adacık hücrelerinin harabiyetinin ilerlemesiyle kaybolur. Yeni tanı konan diabetlilerde ayrıca % 80 oranında GAD antikorları, % 30-40 oranında spontan insülin antikorları saptanır. Otoimmün etiyolojinin diğerk bir göstergesi tip 1 diabetin hipotiroidi, Graves hastalığı, otoimmün poliglandüler sendrom I ve II, pernisyöz anemi, Addison ve çöliak hastalığı gibi diğerk otoimmün hastalıklarla birlikte görölebilesidir (23).

3.1.2.3. Fizyopatoloji

Tip 1 diabet, insülin eksikliğine bağlı metabolik düzensizliği en belirgin geliştiği diabet tipidir. İnsülin başlıca anabolik hormon olup toklukta glikojen, protein ve yağ dokusu şeklinde enerji birikimini uyarır. İnsülin düzeyi düşük

olduğunda depolardan substratların mobilizasyonu (glikojenoliz, lipoliz, proteoliz) artar, dokuların glukozu alması bozulur ve kan şekeri yükselir. Böbrek glukoz eşliğinin aşılmasıyla (yaklaşık 180mg/dl) glukozüri, osmotik diürez sonucu poliüri ve elektrolit kayıpları olur. Diabetes mellitusta metabolik bozukluğun primer nedeni olan insülin eksikliğinin yanı sıra stres hormonlarının (epinefrin, büyüme hormonu, kortizol, glukagon) artışı metabolik dekompanseasyonun daha da belirgin olmasına yol açar. Bu hormonların artışı insülin salgılanmasını daha da bozarak (epinefrin), etkisini antagonize ederek (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu), glikojenoliz, glikoneogenez, lipoliz ve ketogenezi uyatarak (glukagon, büyüme hormonu, epinefrin, kortizol) , buna karşılık glukoz utilizasyonu ve glukoz klirensini azaltarak (epinefrin, büyüme hormonu, kortizol) metabolik bozukluğu ağırlaştırır. Bu hormonal bozukluklar sonucu glukozun aşırı yapımı ve periferik kullanımının azalması hiperglisemiye yol açar.

Ağır elektrolit bozukluğu ve dehidratasyon, susama hissi sonucu fazla su içme (polidipsi) ile kısmen kompanse edilir. Çocuklarda günlük su kaybı 3-5 litreye, idrarla glukoz atılımı 200-300 g'a çıkabilir. Aşırı enerji kaybı açlık hissi ve aşırı yeme (polifaji) ile kompanse edilebilir ise de sonuçta belirgin zayıflama gözlenir.

İnsülin eksikliği sonucu glukozun hücre içine girmesi azaldığından ve glukoz enerji için kullanılmadığından, hücreler alternatif yakıt olarak protein ve yağları kullanır. Protein katabolizmasının artışı ağırlık kaybı, letarji ve çabuk yorulmaya neden olur. Protein yıkımı sonucu ortaya çıkan amino asitler hepatik glukoneogenez için kullanılır. Lipoliz sonucu plazma gliserol ve yağ konsantrasyonu artar. Diabetik kişide asetil koenzimA yapımı arttığından bu madde tam okside olamaz ve keton cisimlerine (asetoasetat, beta-hidroksibitürat) dönüşür (14).

3.1.2.4. Tip 1 Diabetin Dönemleri

Tip 1 diabetli bir çocukta klinik diabet bulguları ortaya çıktığı anda beta hücrelerinin %80-90 oranında harap olduğu kabul edilmektedir. Kişinin diabete yatkın olmasını sağlayan genetik şekillenmeden klinik bulguların ortaya çıkışına kadar geçen dönem tip 1 diabetle ilgili patofizyolojik olayların olup bittiği uzun bir süreci kapsamakta ve prediabet olarak isimlendirilmektedir. Tip 1 diabet altı döneme ayrılarak incelenmektedir (1).

3.1.2.4.1. Genetik yatkınlık (Evre 1): Tip 1 diabette genetik yatkınlıktan %50 oranında 6. kromozomun kısa kolunda lokalize olmuş HLA genleri sorumludur. Bu dönemde henüz otoimmün inflamasyona ait bulgu yoktur ve beta hücrelerinde

zedelenme başlamamıştır. Bazı yazarlar bu dönemi “erken prediabet dönemi” olarak isimlendirmektedirler (24).

3.1.2.4.2 Otoimmünite (Evre 2): İkinci dönemde muhtemelen çevresel bir tetik çekici faktörün etkisiyle otoimmünite başlamakta, önce T hücre aktivitesi ile beta hücre zedelenmesi olmakta daha sonra bu zedelenmenin etkisiyle devreye hümmoral immün cevap girmektedir. Sonuçta klinik diabet bulgularına kadar giden bir beta hücre harabiyeti süreci başlamış olmaktadır. Bu dönemin karakteristik bulgusu “insülitis” ve hümmoral otoantikorlardır.

3.1.2.4.3. Metabolik defekt dönemi (Evre 3): Bu dönemin temel özelliği beta hücre fonksiyonunun bozulmasıdır. Bu dönemde yapılan intravenöz glukoz tolerans testinde ilk faz insülin salgılanmasında yetersizlik saptanır.

3.1.2.4.4. Glukoz intoleransı (Evre 4): Bu dönemde yapılan OGTT’de diyabetik eğri elde edilir ve bu dönemdeki hastaların hemen hemen tümünde klinik diyabet gelişir.

3.1.2.4.5. Klinik diabet dönemi (Evre 5): Pankreas beta hücre kapasitesinin %80-90’ı harap olduğunda genellikle klinik diabet bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu dönem kendi içinde erken klinik dönem, remisyon ve relaps olarak üç döneme ayrılmaktadır.

3.1.2.4.6. Total diabet dönemi (Evre 6): Bu dönem pankreas beta hücrelerinin pratik olarak hiç insülin salgılamadığı dönemdir. Bu dönemde hastalar tümüyle dışarıdan verilen insüline bağımlıdırlar. Bu dönemdeki hastalar ancak adacık hücre veya pankreas nakli ile insülin bağımlılığından kurtulabilirler(25).

3.1.2.5. Klinik Bulgular

Çocukluk diabetinin her yaşta başlayabileceği biliniyorsa da genellikle erken yaşlarda başlar. Başlangıç IDDM’de akut olup, klinik belirtilerin ortaya çıkışı ile tanı konulması arasında geçen süre kısadır. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı klasik semptomlardır. Bazen ilk dikkati çeken bulgu idrar kontrolünü edinmiş bir çocukta gece yatağını ıslatma olabilir. Sık rastlanan diğer bulgular yorgunluk ve letarjidir (9). Başlangıçta belirtiler hafif olup bazen aile tarafından fark edilmeyebilir. Daha sonra metabolik bozukluk hızla ilerleyerek hasta kusma, kussmaul solunum, hava açlığı, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, dehidratasyon, şuur bulanıklığı ve sonuçta koma tablosuyla kliniğe gelebilir. Puberte dönemindeki kız çocuklarında piyojenik deri enfeksiyonları ve moniliyazise bağı vajinit bazen tanı sırasında rastlanabilen

bulgularıdır. Bazı vakalara batındaki hassasiyet nedeniyle apandisit, hiperpne nedeniyle de pnömoni sanılarak yanlışlıkla tanı konabilir (26).

Yeni tanı konmuş diabetli çocukların birçoğunda başlangıçtan kısa bir süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. Çocuk diabetinin balayı dönemi olarak adlandırılan bu dönem insülin salgılanmasında kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzelmesidir. Vakaların yaklaşık % 65'inde bu kısmi iyileşme (parsiyel remisyon) çok belirgin olur ve insülin gereksinim 0.5 Ü/kg/gün altına bile inebilir.

Hastalığın ortaya çıkışından sonra ilk birkaç yıl içinde endojen insülin yapımının giderek azalmasıyla klinik ve biyokimyasal bulgular şiddetlenir ve hasta total diabet dönemine girer. Total diabet döneminde insülinin tek bir gün dahi uygulanmaması diabetli hastayı hızla ketoasidoza götürebilir.

3.1.2.6. Tanı

Çocuk ve adolesanlarda diabetes mellitusun tanısı klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametreler ile konur. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri ve koma gibi semptom ve bulgular tanıyı kuvvetle düşündürür. Klinik bulguların yanı sıra hiperglisemi (rastgele alınan kan örneğinde glukoz > 200 mg/dL), glukozüri ve ketonüri saptanması tanıya götürür ve çoğu kez OGTT tanı için gerekli değildir. Glukozüri bazen renal glukozüri yapan diğer nedenler (izole renal glukozüri, Fanconi sendromu, renal tübülopatiler gibi) ve nadiren galaktozemi, pentozüri ve fruktozüri ile karışabilirse de hiperglisemi yokluğu ile DM tanısı kolaylıkla dışlanır. Bazen travma veya enfeksiyona bağlı olarak hafif hiperglisemili glukozüriler görülebilir. Bu vakalar akut hastalık geçtikten haftalar sonra OGTT ile (en az 3 gün yeterli beslenme sonrası) DM açısından araştırılmalıdır (7).

3.1.2.7. Tedavi

Tip 1 diabet çok yönlü etkileri olan bir hastalıktır. Diabetik çocuk ve ailesi, öğretmeni, okul doktoru, hasta ve hastalık konusunda bilgilendirilmelidir. İyi bir kontrol ancak ailenin tümünün tedavi programı konusunda bilgili ve istekli olması ile sağlanır. Bu nedenle hasta ve ailesinin sürekli eğitimi yaşam boyu devam eden hastalığın tedavisi için ön koşuldur (27).

Tip 1 diabetli çocuğun tedavisinde amaçlar uygun bir metabolik kontrol ile normal büyüme ve gelişmenin sağlanması ve akut metabolik komplikasyonların, ayrıca ileride gelişebilecek kronik komplikasyonların önlenmesidir. Bu amaçlara

ulaşabilmek için hasta ve ailesinin diabet konusunda eğitimi önemlidir. Eğitim programları çocuğun yaşı, ilgisi ve ailenin sosyokültürel durumu dikkate alınarak düzenlenmelidir (28).

3.1.2.7.1. İnsülin tedavisi: İnsülin tip 1 diabette temel öğedir. İnsülinler sağlandığı kaynaklara göre sığır veya domuzdan elde edilen insülinler, domuzdan elde edilen yüksek derecede saflaştırılmış monokomponent insülinler ve domuz insülininden sentetik yolla veya E.coli'den biyosentetik yolla elde edilen insan insülinlerdir. İnsülinler etki sürelerine göre de kısa, orta ve uzun etkili olarak sınıflandırılırlar (Tablo 3).

Tablo 3. Değişik insülinlerde başlangıç, doruk etki zamanı ve etki süresi

İnsülin	Başlangıç (saat)	Doruk (saat)	Etki süresi (saat)	Maksimal süre (saat)
<i>Hayvan</i>				
Kristalize	0.5-2	3-4	4-6	6-8
NPH	4-6	8-14	16-20	20-24
Lente	4-6	8-14	16-20	20-24
Ultralente	8-14	10-16	24-36	24-36
<i>İnsan</i>				
Regüler	0.5-1	2-3	3-6	4-6
Lispro	0.25-0.5	1-2	2-3	3-4
NPH	2-4	4-10	10-16	14-18
Lente	3-4	4-12	12-18	16-20
Ultralente	6-10	?	18-20	20-30

Kısa etkili (regüler, kristalize) insülinler intravenöz olarak da uygulanabilen insülinlerdir. Deri altı enjeksiyonundan sonra etkisi 30-60 dk sonra başlar, 2-3 saatte doruk etkiye ulaşır ve 6-8 saat etkileri devam eder. Kullanılan doz etki zamanı ve etki profilini belirler, doz arttıkça zirve etki gecikir ve etki süresi uzar. Genellikle yemekten 30 dk önce deri altı yoluyla uygulanır. Orta etkili insülinlerden en çok kullanılanı NPH (neutral protamine hagedorn) insülinlerdir. Genellikle kısa etkili insülinlerle birlikte verilir. Uzun etkili insülinlerin (protamin zinc insülin) çocuk diyabetinde kullanımı daha azdır (28).

Son yıllarda beslenmeye paralel fizyolojik insülin artışını daha iyi sağlamak için çoğul doz (yoğun) insülin tedavisi kullanılmaktadır (29). Bu uygulamanın değişik alternatifleri olmakla birlikte en çok tercih edilen modeller sabah kristalize ve NPH insülin karışımı, akşam kristalize insülin ve yatmadan önce NPH şeklinde 3 doz; veya sabah, öğle, akşam, kristalize insülin, (ufak dozlarda NPH insülin sabah veya öğlene eklenebilir), yatmadan önce NPH insülin şeklinde 4 doz uygulamadır. Diğer alternatifler sabah, öğle, akşam öğünlerde hızlı etkili insülin analogları (her öğünde veya sabah ya da öğlen ufak dozlarda NPH ile birlikte) ve yatmadan önce NPH verilmesi veya yine 3 öğünde hızlı etkili analog ile akşam verilen uzun etkili analog şeklinde olabilir (30). Yapılan çalışmalar yoğun insülin tedavisinin balayı süresini uzattığını, mikrovasküler komplikasyonların başlamasını geciktirdiğini veya ilerlemesini önlediğini göstermiştir. Yoğun insülin tedavisinin bir diğer uygulama şekli insülin pompalarıdır (31). İnsülin pompaları ile 24 saat boyunca bazal insülin dozu sağlanır ve öğünlerde bolus insülin verilir (32).

İnsülin tedavisine bağlı en sık görülen komplikasyonlar lipoatrofi ve lipohipertrofidir. İnsan insülinleriyle lipoatrofi görülmemektedir. Aynı bölgeye yapılan enjeksiyonlar lipohipertrofiye neden olabilir. Bu nedenle enjeksiyonların dönüşümlü yapılması önerilir.

3.1.2.7.2. Beslenme: Diabetli çocuklar büyüme çağına oldukları için almaları gereken kalori kısıtlanırsa çocuğun büyümesi duraklayacağından dolayı kalori kısıtlaması doğru değildir. Amaç çocuğun yaşı, cinsi, ağırlığı, beslenme alışkanlıkları ve aktivitesine uygun bir beslenme ile gereken büyüme ve gelişmeyi sağlamak, ideal vücut ağırlığını korumak, obesiteden kaçınmak, hipo-hiperglisemi ve kronik komplikasyonları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini yükseltmektir (33).

Önerilen kalori alımı sağlıklı çocuklarda olduğu gibi ilk 10 kg için 100 kal/kg/gün, ikinci 10 kg için 50 kal/kg/gün ve 20 kg üstü için 20 kal/kg/gün olarak hesaplanır.

Diabetiklerde öğün sayısı üç ana, üç ara öğün şeklinde düzenlenir. Toplam kalorinin % 20'si sabah, % 20'si öğle ve %30'u akşam yemeğinde, ara öğünler sabah-öğle arası, akşamüstü ve gece yatmadan önce kalorinin % 10'u şeklinde verilir. Büyük çocuklarda sabah-öğle arası öğün bazen kaldırılabilir, bu durumda % 10 kalori öğleye eklenir. Ayrıca kullanılan insülin tedavisine göre ara öğünlerde değişiklik yapılabilir.

3.1.2.7.3. Egzersiz: Düzenli egzersiz tip 1 diabetli hastalarda tedavinin önemli bir parçasıdır. Egzersiz ile glukozun ütilizasyonu artar, metabolik kontrol düzelir ve hasta kendisini iyi hisseder. Egzersizin enjeksiyon yerinden insülinin emilimini artırması başlıca etkilerinden biridir. Hastanın egzersiz öncesi ve sonrası kan glukozunun bilinmesi yararlıdır. Egzersiz zamanı insülin etkisinin maksimal olduğu zamana rastlatılmamalı ve hastanın yanında glukoz tableti, şeker ya da şekerli içecekler bulunmalıdır. Diğer yandan kötü metabolik kontrollü (kan glukozu >300 mg/dl) hastalarda egzersiz insülin karşıtı hormonları uyarır ve metabolik tabloyu daha da bozarak ketoasidoza yol açabilir. Nöropati ve proliferatif retinopati komplikasyonlarının olması durumunda da egzersizde çok dikkatli olunmalıdır (34).

3.1.2.7.4. Diabetik ketoasidoz tedavisi

Diabet ketosidozu (DKA) diabetli çocuklarda hastaneye yatışların en sık nedeni olmasının yanı sıra çocukluk çağındaki diabete bağlı ölümlerin de başlıca etmenidir (35).

Diabet ketosidoz tedavisinde amaç sıvı ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi ve insülin eksikliğinin giderilmesidir. Diabetik ketoasidoz tablosuyla gelen hastada kan glukozunun yanı sıra serum Na, K, pH, HCO₃, üre, kreatinin düzeyleri ile kan lökosit formülü, hematokrit, hemokültür (sepsis şüphesi varsa), idrar yapabiliyorsa idrar glukoz, keton, sediment, dansite ve kültür değerlendirilmelidir (36, 37). Hastada öncelikle solunum yolu açılır, gerekiyorsa oksijen verilir, komada ise nazogastrik tüp uygulanır. Assandan enfeksiyon sakıncası nedeniyle ancak hasta komada ve rehidratasyona karşın idrar yapamıyorsa idrar sondası takılır (38, 39).

3.1.2.8. Diabetli çocukta izlem

Diabet tanısı konulan hastaların uzun süreli izleminde ve tedavisindeki amaçlar;

A. Hastadaki metabolik bozuklukların (karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması) düzeltilmesi

B. Hastanın normal büyüme ve gelişmesinin sağlanması

C. Hastanın sosyal çevresine uyum göstermesini, kendisini iyi hissetmesini ve normal etkinliklerini (rutin sosyal ve sportif aktivite) sürdürmesini sağlamak

D. Hastalıktan doğan psikolojik sorunların önlenmesi, gelişmiş ise tedavi edilmesi

E. Diabet komplikasyonlarının (akut ve kronik) önlenmesi, en azından geciktirilmesi veya komplikasyonlar ortaya çıkmış ise tedavisi

F. Hasta ve ebeveynlerin diabet, diabet tedavisi, diabet komplikasyonları hakkında bilgilendirilmesi, olarak özetleyebiliriz (40).

Diabetli çocuğun uzun süreli izleminde 3 aylık aralarla ayrıntılı fizik muayene yapılır, büyüme ve puberte gelişimi ve psikolojik durum değerlendirmesi yapılır. İnsülin enjeksiyon yerleri kontrol edilir, kan basıncı ölçülür.

Diabetli çocuğun izleminde öncelikle evde düzenli kan glukozunun kontrolünün yapılması çok önemlidir. İdeali sabah, öğle, akşam, yemek öncesi, gece yatmadan önce ve 03.00-04.00 dolaylarında kan glukozu ölçümleridir. Aileden kan glukozunun ölçümünün yanı sıra zaman zaman idrarda glukoz ve keton tayini, hipo ve hiperglisemik reaksiyonların, beslenme ve egzersiz durumunun kaydedilmesi istenir. Gece yarısı kan glukozunun ölçümünün özellikle nokturnal hipoglisemiler ve Somogy fenomeni açısından önemli olduğu aileye anlatılmalıdır. İstenen kan glukozunun öğünlerden önce yaklaşık 80 mg/dL, yemekten 90-120 dakika sonra 140 mg/dL civarında olması istenirse de çoğu kez bu mümkün olmadığından 60-240 mg/dL arası değerler de kabul edilebilen rakamlardır.

Kan glukozuna göre insülin dozunda artırma ve azaltmalar (beslenme, egzersiz gibi ilgili diğer nedenler dışlanmış ise) % 10-15 oranında yapılabilir.

Evdeki glukoz ölçüm sonuçları ve HbA_{1c} düzeyi değerlendirilir. Ayrıca hasta kronik komplikasyonlar ve diabetle birlikte görülme sıklığı daha fazla olan diğer otoimmün hastalıklar açısından araştırılır. Kan lipid profili yıllık aralıklarla değerlendirilir.

Diabetlilerde kronik metabolik denetimi yansıtan en duyarlı ölçüt kan şekerindeki uzun süreli yüksekliği belirleyen glukolize hemoglobin (HbA_{1c}) 'dir . Bu hemoglobin beta zinciri aminoterminalinde valine glukoz bağlanarak glukolize olmaktadır (15). Glukozun enzimatik olmayan yollarla bağlandığı hemoglobin fraksiyonu olan HbA_{1c} eritrositlerin 120 günlük yaşamları boyunca ortalama kan glukozunu yansıtır. Böylece HbA_{1c} tayini ile önceki 2-3 ayın kan glukozu değerlendirilebilir.

Glukolize hemoglobin düzeylerine göre diabet kontrol derecesi değerlendirilmektedir. Kullanılan metoda göre değişmekle birlikte HbA_{1c} değerleri normalde % 4-6 arasında olup genellikle % 7'nin altındadır. Diabetli çocuklarda:

- İyi kontrol : % 6-8
- Orta kontrol : % 8-10
- Kötü kontrol: % 10-13
- Çok kötü kontrol: %13 ve üstündedir (15).

3.1.2.8.1. Somogy Fenomeni

Gece ve sabah erken saatlerde terleme, gece korkuları, baş ağrıları şeklinde ortaya çıkan hipoglisemi ve bunu izleyen hiperglisemi, glukozüri ve ketonüri epizodlarıdır. Kuşkulu vakalarda gece yarısı kan şekeri kontrolü yararlıdır. Eğer saat 03.00-04.00 civarı kan glukozu <60 mg/dL ise akşamki orta etkili insülin dozunu %10-15 azaltmak gerekir.

3.1.2.8.2. Dawn fenomeni

Öncesinde hipoglisemi olmadan gelişen sabah hiperglisemileridir. İnsülin klirensinde artış veya büyüme hormonu salgılanmasının geceleri artması sonucu ortaya çıkar.

3.1.2.8.3. Enfeksiyonlar ve cerrahi girişimlerde izlem

Enfeksiyon sırasında hastanın insülin gereksinimi arttığından günlük doz, toplam günlük dozun % 10-20'si kadar artırılıp kısa etkili insülin şeklinde öğünler öncesinde verilmeli, yeterli sıvı ve kalori alımı sağlanmalıdır. Enfeksiyonlarda diabetik ketoasidozdan korkulduğundan sık aralıklarla kan glukozu ve idrarda keton (özellikle glukoz >250-300 mg/dL ise) bakılmalı ve aile çocuğunu yakından izlemelidir.

Cerrahi girişim sırasında amaç anesteziye bağlı hipoglisemiye, aynı zamanda diabetik ketoasidoz gelişimini önlemektir. Elektif cerrahi girişimde hasta ameliyattan 24 saat önce yatırılır ve kan şekeri düzeyi izlenerek insülin gereksinimi ayarlanır. Ameliyatın yapılacağı sabah 0.45 NaCl içinde % 5 glukozlu serum + 20 mEq/L KCl içeren sıvı başlanır. Her 4 g glukozu 1 ünite insülin olacak şekilde perfüzyon sıvısına insülin eklenir. Hastanın idame gereksinimi ve kayıpları hesaplanarak verilecek sıvının hızı ayarlanır. Ameliyat öncesinde, sırasında ve sonrasında kan glukozu yakından izlenerek 120-150 mg/dL tutulmaya çalışılır.

3.1.2.9. Komplikasyonlar

Diabetes mellitusta çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların büyük bir bölümü iyi bir izlem ile önlenebilen metabolik bozukluklardır (Tablo 4). Tip 1 DM'un en sık görülen ve en önemli iki akut komplikasyonu sırası ile ketoasidoz ve hipoglisemidir (41). Mikro ve makrovasküler komplikasyonlar genellikle diyabetin başlanımcısından 10-20 yıl sonra ortaya çıkar (42, 43).

Diabetlilerde plazma lipid profili yılda bir denetlenmelidir. Eğer düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-C) >130mg/dL, trigliserid >250mg/dL ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-C) <35mg/dL ise düşük kolesterol içerikli diyet uygulanması ve diyabetin regülasyonun yeniden düzenlenmesi yapılmalıdır. Eğer LDL-C>160mg/dL ve HDL<35mg/dL ise yukarıdaki önlemlere ilaç tedavisi eklenmelidir (44).

Tablo 4. Çocukluk ve adölesan diyabetinin komplikasyonları

<i>Akut komplikasyonlar</i>	: Ketosidoz: dehidratsayon, şok, serebral ödem Hipoglisemi Kilo kaybı ve/veya kilo alımı İnsülin allerjisi Enfeksiyona eğilim
<i>Subakut komplikasyonlar</i>	: Lipoatrofi, Lipohipertrofi Kısıtlı eklem hareketleri Osteopeni Büyüme geriliği Pubertal gecikme ve menstrual bozukluklar Kognitif fonksiyonlarda bozulma Katarakt Hiperlipidemi Emosyonel bozukluk
<i>Kronik komplikasyonlar</i>	: Retinopati Nefropati Nöropati: Periferik ve otonom Makrovasküler hastalıklar

3.1.2.9.1. Hipoglisemi

Diabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Saatler içinde gelişen diabetik ketoasidoza karşılık dakikalar içinde ortaya çıkar. Gece hipoglisemileri çoğu kez asemptomatik olduğundan ve gün içinde hafif hipoglisemi epizotları fark edilemediğinden gerçek sıklığını saptamak zordur. Diyabetin geç komplikasyonlarını önlemek amacıyla günümüzde uygun glukoz kontrolünün sağlanmaya çalışılması tip 1 DM'de hipoglisemi riskini artırmıştır (45).

Hipogliseminin başlıca semptom ve bulguları nöroglikopenik (halsizlik, baş ağrısı, davranış değişikliği, uyuklama, konsantrasyon güçlüğü, konvülsiyon ve koma) ve otonom aktivasyon (açlık, solukluk, terleme, tremor, görme bulanıklığı, çarpıntı gibi) sonucu ortaya çıkar. Diabetli çocuklarda çoğu kez kan glukozunda ani düşmeler sağlıklı kişiler için hipoglisemi kriteri olarak belirtilen (<60 mg/dL) değerlere inmeden belirti verebilir. Diğer yandan iyi metabolik kontrollü hastalarda beyin glukoz alımında kompensatuar artış sonucu, stres hormonlarının yanıtının azalması belirtisiz hipoglisemilere yol açar. Bu çocuklarda özellikle gece asemptomatik hipoglisemiler açısından dikkatli olunmalıdır (46, 47, 48), zira tekrarlayan hipoglisemik nöbetlerin diabetli çocuklarda algılama işlevlerini bozduğu gösterilmiştir (26). Hipoglisemiye karşı insülin dozları ve beslenmeye dikkat edilmeli, kan glukozu düzenli kontrol edilmelidir (49).

Başlıca hipoglisemi nedenleri insülin enjeksiyon hataları, beslenme ya da egzersizle ilgili düzensizliklerdir. Bazı hastalarda gelişen insülin antikoru insüline bağlanır ve insülin rezervuarı gibi hareket ederek geç postprandial saatlerde hipoglisemiye neden olabilir.

Hipoglisemi tedavisinde hasta ağızdan alabiliyorsa meyva suyu, limonata (100 ml) veya glukoz tabletleri (5-15 g glukoz) verilebilir. Yanıt 10-15 dakika sonra alınamazsa sıvı alımı tekrarlanır. Hasta kusuyor veya şuur bulanıksa glukagon (0.5 mg < 12 yaş, 1 mg ≥ 12 yaş veya 0.1-0.2 mg/10 kg) kas içi veya deri altına (derin enjeksiyon) yapılabilir.

3.1.2.9.2. Büyüme ve gelişme sorunları

İnsülinin keşfiyle birlikte diabetlilerde yaşam süresinin artması sonucu birçok araştırmacı tarafından diabetli çocuklarda büyüme ile ilgili sorunlar bildirilmiştir. İyi metabolik kontrollü çocuklarda bile pubertede gecikme ve büyüme geriliği bildirilmektedir (50). Diabetli çocuklarda büyüme geriliğinin nedeni olarak genetik, beslenme ve psikolojik faktörlerin üzerinde durulmakla birlikte, birçok araştırmacı

büyümenin metabolik kontrolün derecesiyle ilgili olduğuna düşünülmektedir. Diabetli çocuklarda büyüme geriliğinin özellikle puberteden önce hastalığın süresiyle ilgili olduğu ve pubertedeki zirve büyüme hızlanmasında gecikme ve azalmaya bağlı olduğu belirtilmektedir (51).

Günümüzde iyi metabolik kontrol ile bir çok diyabetli çocuk hedef boylarına uygun bir büyüme göstermektedirler. Ayrıca pubertede gecikmeye daha az oranda rastlanmaktadır.

3.1.2.9.3. Eklem hareket kısıtlılığı

Periartiküler dokuda kalınlaşma, sertlik ile ortaya çıkar, öncelikle ellerde küçük parmaklarda başlar ve diğer parmaklara yayılır. Hareket kısıtlılığı zamanla diğer eklemleri de tutabilir. Genetik yatkınlığın yanı sıra metabolik kontrol eklem hareket kısıtlılığının ortaya çıkışında etkilidir (52). Günümüzde iyi metabolik kontrol ile prevalansı %31'lerden % 7'ye inmiştir (53).

3.1.2.9.4. Kronik komplikasyonlar

Diabette yaşam süresinin artması beraberinde mikrovasküler, makrovasküler hastalıklar ve diğer komplikasyonların daha fazla görülmesine neden olmuştur. Günümüzde diabet, gelişmiş batı toplumlarında edinsel körlüğün ana nedenidir, diyaliz ve böbrek transplantasyonları için de en sık endikasyondur. Hiperglisemi retinopati, nefropati ve nöropatide başlıca etkindir ve yoğun glisemik kontrol diabetin mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonlarının gelişimini engellemekte veya geciktirmektedir (29, 54, 55, 56).

Hipergliseminin vasküler ve nöronal hücreler üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bir çok biyokimyasal mekanizmanın (non-enzimatik glikozillenme, oksidatif stres artışı, poliol yolunun ve protein kinaz yolunun aktifleşmesi gibi) üzerinde durulmaktadır (57). Diğer yandan hiperglisemi yanı sıra genetik faktörler de sorumlu tutulmaktadır. Nitekim diabetik hastaların sadece %30'unda nefropati gelişmektedir (14). Retinopati ve nefropati başlıca mikrovasküler komplikasyonlardır. Nöropatide sinirleri besleyen küçük damarların hasarı üzerinde durulmakla birlikte kesin değildir. Ayrıca bazı otonom nöropatilerin patogenezinde otoimmün tutulmanın rolü ileri sürülmektedir. Mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde hiperglisemi dışında diabet başlangıç yaşının küçük olması, uzun diabet süresi, aile öyküsünde diabet komplikasyonlarının varlığı, sigara kullanımı, anormal lipid düzeyleri diğer risk faktörleridir (58, 59) Bununla birlikte diabet epidemiyolojisi ve komplikasyonlarını engelleme çalışma grubunun yaptığı bir

çalışmada yoğun insülin tedavisinin diabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişimini ve ilerlemesini durduğunu göstermiştir (60).

3.1.2.9.4.1. Retinopati: Tip 1 diabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur ve dünyada diabet sıklığında artışıyla beraber diabetik retinopati önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Puberte, diabetik retinopati gelişiminde başlıca rolü oynamaktadır. Nitekim puberteyi tamamlamış çocuklarda diabetik retinopati sıklığı, diabet süresi aynı olan puberte öncesi gruptan 4.8 kat daha sıktır (61). Diabetik retinopati başlangıç döneminde herhangi bir semptom vermediği için, görme kusuruna neden olan değişiklikler ortaya çıkmadan önce düzenli göz muayenesi yapılmalıdır (62).

3.1.2.9.4.2. Nefropati: Diabetik nefropati ve son dönem böbrek yetersizliği tip 1 diabetli genç erişkinlerde önde gelen ölüm nedenidir. Diabette renal tutulmanın en erken belirtisi glomerül filtrasyon hızı ve böbrek büyüklüğünde artıştır (63). Diabetli çocukların çoğunda tanıdan 10 yıl sonra glomerül filtrasyon hızı ve renal plazma akımında artış bulunur. Renal hiperfiltrasyon sonucu albumin atılımında artış (mikroalbuminüri) görülür. Puberte yaşlarında mikroalbuminüri oranı %10-20 civarında, bazı serilerde ise daha düşük oranda bildirilmektedir (64)

Böbrek hasarına yol açan başlıca risk faktörleri genetik ve ırksal etkiler, hipertansiyon, beslenme ve lipid düzeyleri, kötü glisemik kontrol ve sigaradır (14). Tanıda idrarda albümin tayini iyi bir göstergedir ve diabetli hastalar yılda en az bir kez mikroalbuminüri açısından taranmalıdır. Birbirini izleyen 3 idrar örneğinden en az ikisinde aşağıda belirtilen düzeylerde albümin bulunması ısrar eden mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Albümin atılım hızının gece boyu toplanan idrarda 2-200 µg/dakika, 24 saatlik idrarda 30-300 mg veya erken sabah idrarında 30-300 mg/L olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır. İzlemde mikroalbuminüri mevcutsa retinopati, nöropati ve lipid anormallikleri araştırılmalıdır. Persistan ve ilerleyici mikroalbuminüride anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri yararlıdır (65, 66).

3.1.2.9.4.3. Nöropati: Tip 1 diabetli çocuk ve adolesanlarda periferik ve otonom nöropatinin klinik bulguları nadiren görülür. Kantitatif duyuşal testler ve motor sinir ileti hızında azalmanın gösterilmesi ile subklinik nöropati saptanabilir. Ayrıca kan basıncında postural değişiklikler ve kalp hızında değişmelerin gösterilmesi gibi bir kısım testlerle de otonom nöropati ortaya çıkarılabilir (67, 68).

3.1.2.9.4.4. Lipid bozuklukları ve makrovasküler hastalıklar: Kötü metabolik kontrollü tip 1 diabetli hastalarda hiperlipoproteinemi birçok çalışmada gösterilmiştir (44). Çocuk ve adolesan dönemde makrovasküler hastalık belirtileri pek görülmemekle birlikte kan basıncında tedrici artış başlıca göstergelerden biridir ve diabete eşlik eden hiperlipoproteinemide kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Diabetli kişilerde iyi metabolik kontrol, kan basıncı kontrolü, düzenli egzersiz ve dislipidemi tedavisi ile makrovasküler hastalık gelişimi önlenabilir (67, 69).



3.2. HOMOSİSTEİN

Homosistein, kükürt içeren ve proteinlerin yapısına katılmayan bir aminoasit olup normal olarak diyetle alınamaz. Metiyonin metabolizması sırasında bir ara ürün olarak oluşmakta ve plazmada % 80-90 albümine bağlı, diğer bir kısmı ise serbest halde bulunmaktadır (Şekil 1) (70). Serbest halde bulunan kısım stabil değildir, hemen homosistein ve sistein-homosisteine dönüşmektedir (71).

Redüklenmiş:		
Homosistein	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-SH} \end{array}$	% 1
Okside Olmuş:		
Homosistein	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	% 5-10
Mikst disülfidler:		
Proteine Bağlı Homosistein	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\ \\ \text{Protein} \end{array}$	% 80-90
Sistein-Homosistein	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{-S} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	% 5-10

Şekil 1. Total homosistein ve bileşenleri

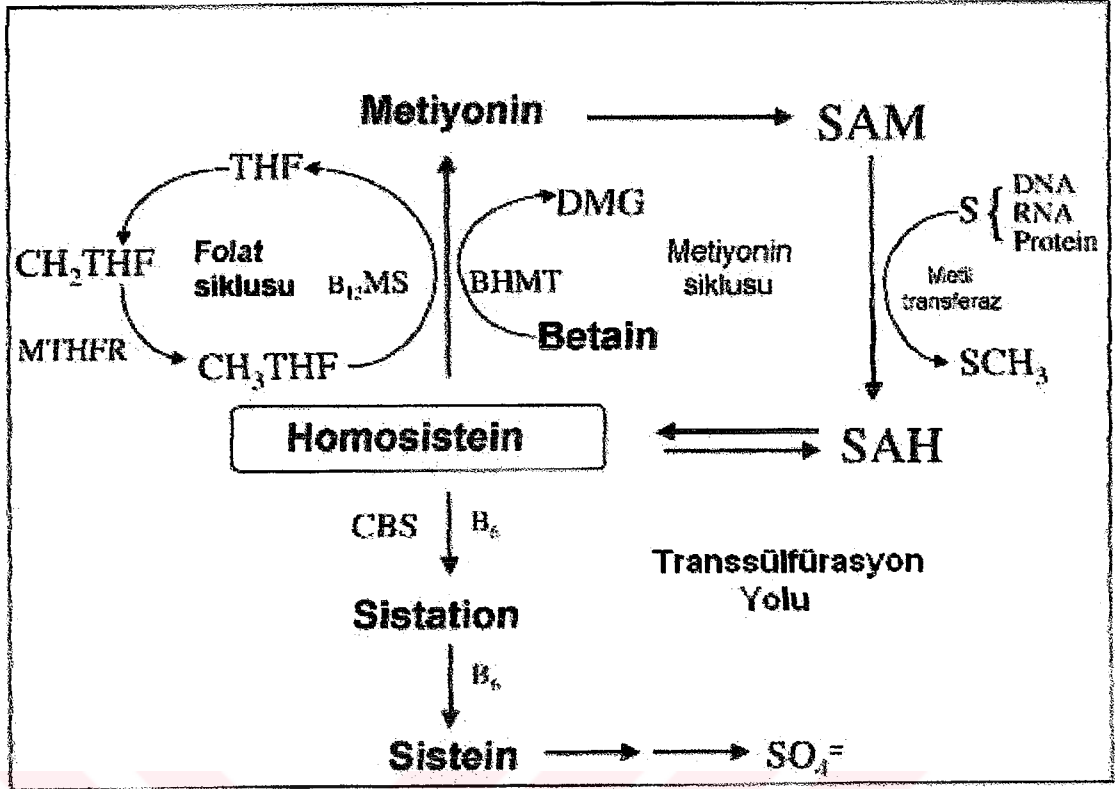
Plazma homosistein düzeyleri hem genetik hem de besinsel olarak düzenlenmektedir. Hiperhomosisteineminin oluşumunda yer alan besinsel nedenler arasında homosistein metabolize olmasında kofaktör olarak görev yapan folik asit, vitamin B₆ ve vitamin B₁₂ (vit B₁₂)'nin kısmi ya da tam eksikliği sayılabilmektedir (72). Genetik nedenler arasında homosisteinin metabolizmasında görevli enzimlerin genetik olarak yetersizliği sonucu plazma homosistein düzeylerinin yükselmesi sayılabilmektedir (73).

Homosistein düzeyleri genel olarak total plazma homosisteini ya da total serum homosisteini olarak ölçülmektedir. Bu ölçüm, serbest ve proteine bağlı olan kısmı içermektedir. Normal total plazma homosistein düzeyi 5-15 µmol/L arasındadır (Tablo 5). Plazma homosistein düzeylerinin 15 µmol/L'nin üzerinde olması hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (74).

Tablo 5. Total plazma homosisteini

Normal	5-15 µmol/L
Arzu edilen	< 10 µmol/L
Hiperhomosisteinemi	
Hafif	15-25 µmol/L
Orta	25-50 µmol/L
Ağır	50-500 µmol/L

Folik asit ve vitamin B₁₂'nin homosistein metabolizmasında önemli rolleri bulunmaktadır. Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşmakta ve proteinlerin yapısına girmektedir. Metiyonin esansiyel bir aminosit olduğundan vücutta metiyoninden sentez edilen homosistein de kaynağı itibarıyla esansiyel amino asitler arasında sayılmaktadır. Folik asit tek karbon atomu transferindeki reaksiyonlarda gereklidir. Homosistein metiyonine dönüşümünde folik asit, vit B₁₂ ile birlikte remetilasyon basamağında görev almaktadır (Şekil 2). Vitamin B₁₂ ise vücutta iki biyokimyasal olayın koenzimidir. Bu görevlerinden birincisi metil tetrahidrofolat, homosistein metiltransferaz enzimi ve VitB₁₂ etkisi ile homosisteini metilleyerek metiyonine dönüştürmektedir. Diğer görevli olduğu basamak ise propiyonatın metabolizması sonucu oluşan metil malonil koenzimA'nın süksinik koenzimA'ya dönüşümüdür (70).



Şekil 2. Homosisteinin metabolizması

[VitB₁₂'ye bağlı Metiyonine Sentaz(B₁₂MS), 5-Metiltetrahidrofolat (CH₃THF), 5,10-metilentetrahidrofolat (CH₂THF), Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR), Betain: Homosistein Metiltransferaz (BHMT), S-Adenozilmetiyonin (SAM), S-Adenozilhomosistein (SAH), Sistation β-Sentaz (CBS)].

Araştırmacılar homosistinüride mevcut olan homosistein ile hastalığın kliniği arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdıklarında bu hastalarda tromboembolizm, prematür ateroskleroz, mental retardasyon gibi bulguların ortaya çıktığını ve bu bulgular ile serum homosistein düzeyleri arasında pozitif bir korelasyonun olduğunu saptamışlardır (75-76). Yakın zamanda homosistein ölçümünde hassas tekniklerin geliştirilmesi ile homosisteinin serum düzeyinin bir çok hastalık için gösterge olabileceği gösterilmiştir. Hafif-orta derecede hiperhomosisteinemi kardiyovasküler hastalığı olanlarda sıkça gözlenmektedir. Hiperhomosisteinemi son yıllarda kalp-damar hastalıkları için major risk faktörü olan sigara, hipertansiyon, şişmanlık ve dislipidemi gibi bağımsız bir risk faktörü olarak eklenmiştir (73).

Bir çok araştırmacı hiperhomosisteinemi sınıflandırırken çeşitli faktörleri göz önüne almışlardır. Hiperhomosisteinemi sınıflandırılırken edinsel, genetik, kronik hastalıklar ve ilaç kullanımına bağlı nedenler ana başlıklar olarak kullanılmıştır (73) (Tablo 6). Bu nedenler arasında akut lenfoblastik lösemi, hipogonadizm, kronik atrofik gastrit, malabsorbsiyon sendromları, gastrointestinal

sistem cerrahileri ile ilaçlardan niasin, siklosporin ve steroidler de yer almaktadır (77).

Tablo 6. Hiperhomosisteinemi nedenleri

Enzim eksiklikleri ve mutasyonlar

Sistation β -sentaz

Metiyonin sentaz

Metilentetrahidrofolat redüktaz

Kobalamin mutasyonları

Vitamin eksiklikleri

Folat , Vitamin B₆, Vitamin B₁₂

Artmış metiyonin tüketimi

Demografik karakteristikler

Yaş artışı

Erkek cinsiyeti

Tütün kullanımı

Fizik inaktivite

Postmenapozal durumlar

Kronik tıbbi durumlar

Azalmış renal fonksiyon

Sistemik lupus eritematozus

Malignansiler

Hiperproliferatif bozukluklar

Ağır psoriasis

Hipotiroidizm

Diabetes mellitus

Transplantasyon

Hastalıklara akut faz cevabı

İlaçlar

Antikonvulzanlar (fenitoin, karbamezapin), Tiazid diüretikler

Kolesterol düşürücü ajanlar (kolestiramin, kolestipol, nikotinik asit)

Vitamin B₁₂, Vitamin B₆ ve Folat antagonistleri

Birçok çalışmada erişkinlerde hafif yükselmiş homosisteinin ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (78). Bu nedenle prematür ateroskleroz açısından genetik riske sahip çocuklarda plazma homosistein düzeyi yararlı biyokimyasal bir belirleyicidir (79). Tip I ve Tip II diabetli erişkinlerdeki çalışmalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda homosisteinin yüksek değerleri gösterilmiştir (80, 81).

Homosistein protrombin koagülasyon faktörlerini artırarak ve antitrombin mekanizmalarını inhibe ederek, endotelyumun antitrombotik fonksiyonlarını değiştirip ve nitrikoksid üretimini bozarak endotel hasarına ve trombosit aktivasyonunu sebep olur (71, 82). Görülüyor ki hiperhomosisteinemi oksidatif hasar ve endotelial disfonksiyonun nedenidir. Bu süreç diyabetin vasküler komplikasyonlarında ve aterosklerozisin patogenezinde önemlidir (75, 83).

Hiperhomosisteinemi patogenezinin yönelik bir çok araştırma yapılmış ve bu araştırmalar sonucunda genelde homosisteine bağlı aterojenik olaylar iki alanda toplanmıştır. Bunlar damar endotelindeki fonksiyonel anomaliler ile endotel hasarıyla başlayıp bunu takip eden trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu ve trombüs formasyonu sonucu endotel üzerine daha toksik etki göstermesidir (84). Bu etkisini homosisteininin taşıdığı sülfür gruplarının otooksidasyona uğraması, hidrojen peroksiti katalizlemesi ve endotelde fonksiyonel bozulmaya neden olması ile göstermektedir (85). Homosistein düzeylerinin artmasının bir sonucu da endotelde bulunan ve lipid peroksidasyonunu engelleyen glutatyon peroksidaz aktivitesinin baskılanmasıdır (70). Homosistein ayrıca LDL kolesterolün oksidasyonuna neden olarak LDL'nin plazmadan temizlenmesini sağlayan reseptöre bağlanmasını engellemekte, okside LDL'nin serum düzeyini arttırmakta ve endotelde köpük hücrelerine dönüşmeleri sağlayarak ateroskleroza zemin hazırlamaktadır (86). Homosisteinin bahsedilen tüm bu etkileri ile damar endoteli hasara uğramakta, yapısı bozulmakta, trombotik eğilim artmakta ve lipidler okside olmaktadır (87, 88). Bu mekanizmalar sonucu plazma kolayca koagüle olmakta ve böylece koroner kalp hastalığı başta olmak üzere periferik arter hastalıklarına neden olmaktadır (89).

Erişkin koroner kalp hastalığı olan kişilerde serum homosisteini ile folat ve vit B₁₂ vitaminleri arasında negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Yapılan birçok çalışmada vit B₁₂ ve/veya folik asit eksikliklerinde homosistein düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (90, 91).

Bir çalışmada diabetes mellituslu hastalarda glomeröl filtrasyonun plazma homosistein düzeyleri ile ters orantılı, sigara içiminin ve serum kreatini ile de doğru orantılı olarak arttığı bulunmuştur (92).

Hipotiroidisi olanlarda da plazma homosistein düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda hipotiroidik kişilerde glomerüler filtrasyon hızının düşüklüğü ve buna bağlı olarak homosisteinin yeterince atılamadığı, ayrıca metabolize olmasını sağlayan metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin gereksinim duyduğu kofaktör flavin adenin dinökleotid bileşiğinin yapısal bozukluğu hiperhomosisteineminin nedeni olarak gösterilmektedir (93).

Homosistein atılımı böbrekten olmaktadır. Bu nedenle böbrekleri etkileyen hastalıklar homosistein düzeylerini yükseltmekte ve özellikle de akut ve kronik böbrek yetmezliklerinde plazma homosistein düzeyleri oldukça artmaktadır (94, 95).



3.3. VON WILLEBRAND FAKTÖR

Von Willebrand faktör (vWF) endotel ve trombositlerden salınan ve trombositlerin kollajene yapışmalarını sağlayarak pıhtı oluşumunda görev alan moleküldür. Yapısında 200 bin ile 240 bin arasında multimerler bulunan ve ağırlığı 600 bin ile 20 milyon dalton arasında değişen büyük bir moleküldür (96). Multimerleri oluşturan monomerler arasında disülfid bağları bulunmaktadır. Multimerler, trombosit veya diğer hücreler için bağlanma alanları içermektedir. Bunlar trombositler arasında, trombositlerle diğer endotel hücreleri arasında ya da trombositlerle ekstraselüler matriks proteinleri arasında çeşitli intraselüler köprüler oluşturmaktadırlar.

Von Willebrand faktör 12. kromozomda lokalize olan bir gen tarafından kodlanmaktadır. Büyük multimerik bir glikoprotein olan vWF megakaryositler ve endotel hücrelerinde sentezlenir, endotel hücrelerinde Weibel-Palade cisimlerinde ve trombositlerde α -granüllerde spesifik hücresel depo granüllerinde depolanır, çeşitli uyarılarla plazmaya depo yerlerinden salınır (97). Bunların görevi trombositlerin kollajene yapışmalarını sağlamaktır. Bu trombositlerin yüzeyindeki glikoprotein Ib reseptörlerini kullanarak gerçekleşmektedir. Ayrıca bu olaya trombositlerin yüzeyinde bulunan glikoprotein IIb ve glikoprotein IIIa reseptörleri de aracılık etmektedir (96). Trombositlerde granüllerden salgılanan vWF trombositlerin aktivasyonu ve daha sonra kümeleşmesini sağlamaktadır. Bu iki glikoproteine fibrinojen de bağlanarak pıhtılaşmayı artırmaktadır. Homosisteinin vWF ve faktör V'in düzeyini ve aktivasyonunu artırarak antitrombin III'ün ise hücre yüzeyine bağlanmasını azaltarak trombotik etki oluşturduğu belirtilmektedir (98).

Fizyolojik hemostazda vWF'nin önemli fonksiyonu hasarlanan endotelde açığa çıkan subendotelyal proteine bağlanarak trombosit plağı oluşturmaları ve bu yüzeyde trombositler arasında bir köprü oluşturmalarıdır. Hasarlı endotelyuma vWF'nin aracılık ettiği trombosit adezyonu trombus oluşumunun ilk basamağıdır (97). Tromboziste vWF'nin oynadığı rol in-vitro olarak ta gösterilir. Plazma vWF'nin birçok klinik ve deneysel durumlarda arttığı bilinmektedir. Tablo 7'de bunların bir kısmı verilmiştir (99, 100).

İlk olarak Banue ve arkadaşları vasküler hastalıklarda endotel hasarının bir indeks olarak plazma vWF'nin ölçülmesini önermişlerdir. Sonraki çalışmalarda endotelyum ve subendotelyumun maruz kaldığı vasküler hasar ile karakterize klinik durumlarda vWF'nin yüksek olduğu bulunmuştur (101, 102). Yapılan çalışmalarda

periferal, serebral ve koroner arter ateroskleroza olan hastalar kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında vWF düzeylerinin bu hastalarda kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu görüldü ve bu artışın endotel disfonksiyonunu yansıttığı düşünüldü (103).

Tablo 7. Plazma vWF'ün artışı ile ilişkili durumlar

<i>Kısa dönemde, hızlı artış</i>	<i>Uzun dönemde, yavaş artış</i>
Enfeksiyonlar	Karaciğer sirozu
Epinefrin	Postoperatif periyod
Vasopressin	Malignensi
Desmopressin	Gebelik
Kas egzersizleri	Böbrek yetmezliği
Hipoglisemi	Akut koroner sendrom
Santral sinir sistemi stimülasyonu	Diabet
Venöz okluzyon	Hemolitik anemiler

3.4. LİPOPROTEİN(a)

Lipoprotein (a)[Lp(a)] diğer plazma lipoproteinlerinden farklı bir yapıda olup bileşimi LDL'ye benzemektedir. Ancak LDL'den daha çok trigliserid taşımaktadır. Lipoprotein(a) iki farklı komponent içeriği nedeniyle diğer serum lipoproteinlerinden farklıdır. Lipid bileşimi LDL'ye benzemesine rağmen Lp(a) elektroforezde LDL (beta lipoprotein) ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein; prebeta lipoprotein) arasında yer alan bir elektroforez bandına sahiptir. Bu durum, onun kesin olarak diğer lipoprotein türlerinden farklı bir lipoprotein çeşidi olduğunu göstermektedir (104). Bundan dolayı Lp(a) "prebeta-1 lipoprotein" olarak adlandırılmaktadır. Lipoprotein(a) ile LDL arasındaki farklar Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Lp(a) ile LDL'nin yapısal farkları

	<i>LDL</i>	<i>Lp(a)</i>
Sinonim	Beta	Pre-beta
Elektroforetik hareketlilik	Beta	Sinking pre-beta
Dansite (g/L)	1.040	1.065
Molekül ağırlığı (Da)	2.4x10 ⁶	3.8x10 ⁶
Molekül çapı (Å ⁰)	210	250
Plazma T _{0.5} (Gün)	2.5-3.0	3.0-3.5
Protein (g/mol)	550.000	850.000-1.250.000
Lipid/protein	3.5	2.2

Lipoprotein (a)'da LDL'de de bulunan apolipoprotein-B100 (apo-B100)'ü içermektedir. Amino asid ve karbonhidrat kompozisyonu yönünden apo-B100'den oldukça farklı olan ve Lp(a)'nın çeşitli fiziksel özelliklerinden sorumlu olan ilave bir protein komponentin varlığı tespit edilmiştir (105, 106). Bu protein yalnızca Lp(a)'nın yapısında bulunmakta ve apolipoprotein(a) [apo(a)], olarak adlandırılmıştır (107). Lipoprotein (a)'nın temel yapısını oluşturan apo(a)'nın büyük çoğunluğunun sentez yeri karaciğer olmasına karşılık az miktarda beyinde de sentez edilebilmektedir (108). Yapısındaki Apoprotein(a), Lp(a)'ya antijenik bir özellik kazandırmaktadır. Apolipoprotein(a) ve apo-B100 birbirlerine disülfid bağları ile bağlanmıştır (109).

Lipoprotein(a), LDL metabolizmasından tamamen bağımsız olarak karaciğerden salınmakta, fibrinojene ve ekstrasellüler matrikse affinitesi daha fazla

olduğundan dolayı subendotelyal alana LDL'den daha çok katkısı bulunmaktadır. Bu nedenle aterogenezin oluşumunda LDL'den daha fazla rolü bulunmaktadır.

Lipoprotein(a) düzeyleri, genetik ve çevresel faktörlerle düzenlenmekte, bu düzeyler de değişik toplumlarda <0.1-100mg/dL arasında değişmektedir (110, 111). Ancak bu dağılım bireylerin sadece küçük bir oranında 30 mg/dL üzerinde olup daha düşük konsantrasyonlara doğru sapmaktadır. Tablo 9'da Lp(a) için referans aralıkları verilmiştir. Cinsiyet, yaş ve fiziksel aktivite Lp(a) düzeylerini değiştirmemekte, hormon replasman tedavisi alan kadınlarda ve post- myokard infarktüsünün 3 aylık döneminde Lp(a) düzeyleri yükselmektedir (112). Nefrotik sendrom, kontrol edilemeyen diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, psöriazis gibi hastalıklarda Lp(a) düzeyleri yükselmektedir. Ciddi karaciğer hastalıklarında ve nikotinik asit tedavisinde serum Lp(a) düzeylerinde düşüşler tespit edilmiştir (113).

Tablo 9. Lipoprotein(a) için referans aralıkları

Normal	0-30 mg/dL
Arzu edilen	< 20 mg/dL
Sınırdan yüksek	20-30 mg/dL
Yüksek değer	31-50 mg/dL
Çok yüksek	> 50 mg/dL

Berg tarafından 1963'te ilk olarak koroner kalp hastalığında serum Lp(a) düzeylerinin rolü tanımlandı (114). Yapılan çalışmalarda Lp(a) yüksekliğinin koroner kalp hastalığının gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (104, 115). Koroner kalp hastalığı için >30 mg/dL bağımsız bir risk faktörü olabilir (116). Yüksek düzeylerde Lp(a) aterosklerotik plakların yüzeyinde oluşan mikrotrombüslerin çözünümünü inhibe etmek suretiyle de ateroskleroz gelişimine katkısı bulunmaktadır (117).

Lipoprotein (a) fibrinolitik sistemin bir proenzimi olan plazminojene yapısal bir benzerlik göstermektedir. Bu yapısal benzerliği yüzünden fibrinojen ve fibrin reseptörlerine bağlanmak için plazminojen ile yarıştığı, bu nedenle de trombotik etkilere yol açtığı belirtilmektedir (110).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2002 -Aralık 2003 tarihleri arasında Fırat Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde izlenen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların klinik kanıtları olmayan 34'ü erkek ve 31'i kızlardan oluşan 65 tip 1 diabetes mellituslu çocuk ve adölesan hasta grubu ile 10'u erkek ve 10'da kızlardan oluşan 20 sağlıklı uygun yaş ve cinsiyette çocuk ve adölesandan oluşmaktaydı. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilen çocukların kendilerinden ve ailelerinden izin alındı. Toplanan örnekler Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Biyokimya anabilim dalı laboratuvarında çalışıldı.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları için bilgi formları oluşturuldu. Bu forma hastaların adı-soyadı, ağırlığı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi (VKİ) ve DM'li hastaların diabet süreleri kaydedildi. Ağırlıkları (ağır dış giysiler çıkartılarak) kilogram olarak, boy ölçümü ise (ayakkabısız) metre olarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m) bölünmesi ile elde edildi.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda karaciğer, renal ve tiroid hastalığı olanlar, vitamin, sigara ve alkol kullanma alışkanlığı olanlar ile ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı ve ailesel hiperlipidemi öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma grubuna alınan DM'li hastalar WHO tanı kriterlerine göre tip 1 diabetes mellitus tanısı almıştı (3). Çalışmaya alınmış olan bu hastalar en az bir aylık diabetliydi. Örnekler alındığında ketozis, hipoglisemi veya enfeksiyon yoktu. Yeni diabet tanısı alan hastalar ise uygun tedavileri başlanıp metabolik açıdan stabil olduktan sonra çalışmaya dahil edildi. Diabetli grupta hastaların tedavilerinde kısa etkili (Kristalize, Lispro), orta etkili (NPH) veya uzun etkili insülin (Mixtard) subkütan olarak uygulandı.

Çalışmamızdaki mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların klinik bulguları olmayan tip 1 diabetli hastalardan gerekli parametreler için kan örnekleri alındıktan sonra uygun şekilde tedavileri ayarlanıp izleme alındı ve bunlar "diabetli hasta I. grup"olarak tanımlandı. Bir yıl sonunda bu hastalar tekrar değerlendirilip aynı şekilde veriler için kan örnekleri alındı ve bunlar da "diabetli hasta II. grup"olarak tanımlandı.

Çalışma için gerekli materyaller rutin tetkikler sırasında alınan kanlardan çalışıldı. Tüm bu örnekler bir gecelik açlıktan sonra venöz kandan alındı. Diabetli

hastalarda insülin uygulanmasından önce alındı. Homosistein ve vWF için sitratlı tüpte plazma, HbA_{1c} için EDTA'lı tüpte ve diğer biyokimyasal tetkikler de serum örneklerinde çalışıldı. Bu örneklerde HbA_{1c}, homosistein, vWF, lipoprotein(a), vit B₁₂, vitB₆, folik Asit, Apo(A), Apo(B) ve 24 saatlik idrarda mikroalbümin çalışıldı.

Glikolize hemoglobin sonuçlar % olarak verildi, çalışmada Cobas Integra (Roche) ticari kitler kullanıldı. Homosistein düzeyleri plazmada yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC) floresan dedektör yöntemiyle ölçülüp sonuçlar µmol/L olarak verildi (118), çalışmada ClinRep (Recipe, Germany) marka ticari kitleri kullanıldı. vonWillebrand Faktör plazmada BC vonWillebrand Reagent (Dade Behring) ticari kitleri kullanılarak ölçüldü, sonuçlar % olarak verildi . Lipoprotein(a) serumda Space protein analizöründe çalışıldı ve sonuçlar mg/dL olarak verildi. Diğer tetkikler ise rutin biyokimyasal yöntemler kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 10.01 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma sonucunda elde edilen veriler ortalama “±” standart sapma olarak verildi. Parametreler açısından gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post ANOVA testler, Tukey B ile Scheffe testleri kullanıldı. Gruplarda elde edilen verilerin birbirleri ile ilişkileri ise Pearson-Spearman korelasyon testleri kullanılarak değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışma grubunda tip 1 Diabetes Mellituslu 65 hastanın 34 (%52)'ü erkek ve 31(%48)'i de kızdı, kontrol grubundaki 20 çocuğun ise 10 (%50)'u erkek ve 10 (%50)'u da kızdı. Diabetli hastaların yaş ortalaması 10.4 ± 4.3 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 9 ± 3.8 yıldır. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Diabetli olguların hastalık süreleri 25.4 ± 31.8 aydı (1 ay- 96 ay). Diabetes Mellitus ve kontrol grubuna ait özellikler Tablo 10'da özetlenmiştir.

Diabetli hasta grubunun vücut kitle indeksi 16.5 ± 3.4 kg/m²'di, kontrol grubunun da ortalaması 17.1 ± 2.1 kg/m²'di. Diabet hastalarının ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Diabetli hasta I. ve II. gruplarının glukoz düzeyleri (sırasıyla 165.1 ± 48.2 , 154.4 ± 32.5 mg/dL) kontrol grubundan (91.7 ± 12.1 mg/dL) belirgin olarak daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p < 0.001$). Diabetin I. grubundaki erkeklerinin glukoz düzeyleri (181.4 ± 31.5 mg/dL) kızların glukoz düzeylerinden (157.5 ± 42.4 mg/dL) yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Diabetli II. gruptaki kızların glukoz düzeyleri (161.6 ± 50.8 mg/dL) aynı grubun erkeklerinin glukoz düzeylerinden (143 ± 35.9 mg/dL) yüksekti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$). Çalışma ve kontrol gruplarına biyokimyasal veriler Tablo 11 ve Tablo 12'de verilmiştir.

Diabetli hasta I. ve II. gruplarının HbA_{1c} düzeyleri (sırasıyla $\% 11.1 \pm 3.1$ ve $\% 8.9 \pm 1.9$) kontrol grubundaki HbA_{1c} düzeylerinden ($\% 4.9 \pm 0.5$) belirgin olarak yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p < 0.001$). Diabetli hasta I. grubu HbA_{1c} düzeyleri ($\% 11.1 \pm 3.1$) ile diabetli hasta II. grubundaki HbA_{1c} düzeylerinden ($\% 8.9 \pm 1.9$) yüksek olarak bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). Diabetli hasta I. ve II. grupları ve kontrol grubunda, her bir grubun kendi içinde kızlar ve erkekleri arasında HbA_{1c} düzeyleri bakımından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Diabetli hasta I. grubu erkeklerin HbA_{1c} düzeyleri ($\% 10.5 \pm 2.8$) ile kontrol grubunun erkeklerinin HbA_{1c} düzeylerinden ($\% 4.8 \pm 0.5$) daha yüksekti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$).). Diabetli hasta I. grubu kızların HbA_{1c} düzeyleri ($\% 11.5 \pm 3.1$)

Tablo 10. Diabetes Mellitus ve kontrol grubuna ait özellikler (NS: anlamlı değil, K: kız, E: erkek)

	Gruplar		P
	Kontrol	Diabetes Mellitus	
n	Kontrol 20	DM. 1. Grup 65	DM. 4. Grup 65
Yaş (yıl)	9 ± 3.8	10.4 ± 4.3	10.4 ± 4.3
Cins (E/K)	10/10	34/31	34/31
Hastalık süresi (ay)	-	25.4 ± 31.8 (1-96 ay)	25.4 ± 31.7 (1-96 ay)
VKI (kg/m ²)	17.1 ± 2.1	16.5 ± 3.4	16.5 ± 3.4
			NS
			NS
			NS

Tablo 11. Diabetli hasta ve kontrol gruplarının glukoz, HbA_{1c}, Lp(a), apolipoprotein A, apolipoprotein B, miktroalbumin, vWF, homosistein, folik asit, B₁₂ vitamini ve B₆ vitamini ortalama düzeyleri (grup K: kontrol grubu, NS: anlamlı değil)

	Gruplar			
	Kontrol	Diabetes Mellitus		P
	Kontrol	DM I.Grup	DM II.Grup	
n		65	65	
Glukoz (mg/dL)	91.7 ± 12.1***	165.1 ± 48.2	154.4 ± 32.5	*** P<0.001 Grup K-DM I, II. grup
HbA _{1c} (%)	4.9 ± 0.5***	11.1 ± 3.1**	8.9 ± 1.9	** P<0.01 Grup DM I.-II. *** P<0.001 Grup K-DM I, II. grup
Lipoprotein (a) (mg/dL)	5.3 ± 2.8	10.4 ± 5.4**	9 ± 4.3	** P<0.01 Grup K-DM I. grup
Apolipoprotein A (mg/dL)	105.6 ± 20.4	132.5 ± 23.7***		*** P<0.001 Grup K-DM I. grup
Apolipoprotein B (mg/dL)	103.6 ± 22.3	111.5 ± 26.8		NS
Mikroalbumin (mg/L)	7.1 ± 1.4	7.1 ± 1.6	7.9 ± 2	NS
VWF (%)	118.3 ± 21.2	110.7 ± 30.3	110.8 ± 26.3	NS
Homosistein (mikromol/L)	8.9 ± 2*	11.1 ± 3.3	10.2 ± 1.7	* P<0.05 Grup K - DM I. grup
Folik asit (ng/mL)	9.9 ± 2.4	10.1 ± 3.9		NS
B ₁₂ vitamini (pg/mL)	545.2 ± 91.4	459.4 ± 107.7**		** P<0.01
B ₆ vitamini (Mikrogr/L)	16.1 ± 3.9	18.9 ± 5.8*		*P<0.05

Tablo 12. Cinsiyete göre diabetli hasta ve kontrol gruplarının glukoz, HbA_{1c}, Lp(a), apolipoprotein A, apolipoprotein B, mikrolalbumin, vWF, homosistein, folik asit, B₁₂ vitamini ve B₆ ortalama düzeyleri (grup K: kontrol grubu, NS: anlamlı değil, K: kız, E: erkek)

GRUPLAR									
	Kontrol		DM I.Grup		DM II.Grup		P		
	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek			
n	10	10	31	34	31	34			
Glukoz (mg/dL)	93.9 ± 9.9a	89.4 ± 13.9b	157.5 ± 42.4	181.4 ± 31.5	161.6 ± 50.8	141.3 ± 35.9			a P<0.001 Grup KK-1,2 DMK b P<0.001 Grup KE-1,2 DME
P	NS		P<0.05		P<0.05				
HbA _{1c} (%)	5.1 ± 0.5	4.8 ± 0.5a	11.5 ± 3.1c	10.5 ± 2.8	9.3 ± 2.1b	8.2 ± 1.4			a P<0.001Grup KE-1 DME b P<0.05 Grup KK-2 DMK c P<0.01 Grup KK-1 DMK
P	NS		NS		NS				
Lipoprotein (a) (mg/dL)	6 ± 3.2	4.6 ± 2.4	11.1 ± 6.2	9.8 ± 4.6	8.1 ± 5.1	10.2 ± 3.3			NS
P	NS		NS		NS				
Apolipoprotein A (mg/dL)	101 ± 14.9a	110.1 ± 24.5	132.2 ± 24.6	132.8 ± 23.1					a P<0.01 Grup KK-DMK
P	NS		NS						NS
Apolipoprotein B (mg/dL)	101.6 ± 23.8	105.6 ± 21.6	109.7 ± 28.4	113.2 ± 25.3					NS
P	NS		NS						NS
Mikroalbumin (mg/L)	7.3 ± 1.7	6.7 ± 1.1	7.3 ± 1.9	6.8 ± 1.2b	7.9 ± 2.8	7.8 ± 0.8			NS
P	NS		NS		NS				NS
VWF (%)	115.8 ± 17.6	120.8 ± 25	105.3 ± 30.8	114 ± 29.2	107.2 ± 20.9	112 ± 31.1			NS
P	NS		NS		NS				NS
Homosistein (Mikromol/L)	8.9 ± 2.4	8.8 ± 1.8	10.3 ± 3	12.1 ± 3.4	10.1 ± 1.4	10.4 ± 1.9			NS
P	NS		NS		NS				NS
Folik asit (ng/mL)	9.5 ± 2.6	10.3 ± 2.2	10.1 ± 3.9	10.1 ± 4					NS
P	NS		NS						NS
B ₁₂ vitamini (pg/mL)	521.3 ± 100.1	569.1 ± 79.6a	465.9 ± 120.7	454.1 ± 10.1					a P<0.05 KE-DM I E
P	NS		NS						NS
B ₆ vitamini (mikrogram/L)	15.9 ± 3.8	16.1 ± 4.3	17 ± 4.5	20.8 ± 6.3					NS
P	NS		NS						NS

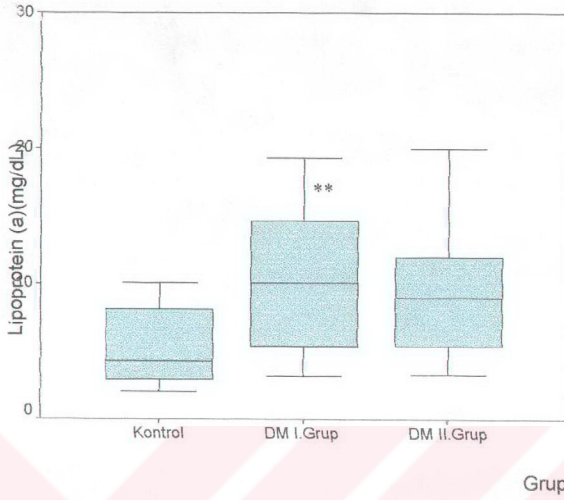
kontrol grubundaki kızların HbA_{1c} düzeylerinden (% 5.1 ± 0.5) daha yüksekti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.01). Diabetli hasta II. grubundaki kızların HbA_{1c} düzeyleri (% 9.3 ± 2.1) ile kontrol grubundaki kızların HbA_{1c} düzeylerinden (% 5.1 ± 0.5) yüksekti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). Diabetli hasta II. grubundaki erkeklerin HbA_{1c} düzeyleri (% 8.2 ± 1.4) ile kontrol grubundaki erkeklerin HbA_{1c} düzeyleri arasında (% 4.8 ± 0.5) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Diabetli hasta I. grubu lipoprotein(a) düzeyleri (10.4 ± 5.4 mg/dL) kontrol grubunun lipoprotein(a) düzeylerinden (5.3 ± 2.8 mg/dL) daha yüksekti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.01). Diabetli hasta II. grubu lipoprotein(a) düzeyleri (9 ± 4.3 mg/dL) ile kontrol grubunun lipoprotein(a) düzeyleri (5.3 ± 2.8 mg/dL) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Kız ve erkeklerin lipoprotein(a) düzeyleri bakımından grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Şekil 3-4).

Diabetli hasta grubu apolipoprotein A düzeyleri (132.6 ± 23.7 mg/dL) kontrol grubunun apolipoprotein A düzeylerinden (105.6 ± 20.4 mg/dL) yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Apolipoprotein A düzeyleri bakımından kontrol grubu ile diabetli hasta gruplarının kendi içinde ve kızlar ile erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

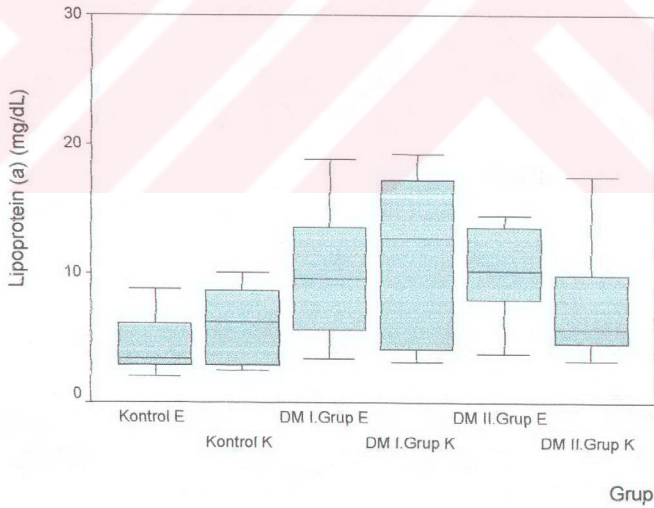
Diabetli hasta grubu apolipoprotein B düzeyleri (111.5 ± 26.8 mg/dL) kontrol grubu apolipoprotein B düzeylerinden (103.6 ± 22.3 mg/dL) daha yüksek olmasına karşılık, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Apolipoprotein B düzeylerine göre kontrol grubu ile diabetli hasta gruplarının kendi içinde ve kızlar ile erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Diabetli hasta I. grubu mikroalbümin düzeyleri (7.1 ± 1.6 mg/L) ile kontrol grubunun mikroalbümin düzeyleri (7.1 ± 1.4 mg/L) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Diabetli hasta II. grubu mikroalbümin düzeyleri daha yüksek olmasına karşılık (7.9 ± 2 mg/L) kontrol grubu mikroalbümin düzeyleri (7.1 ± 1.4 mg/L) arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Grupların kendi içinde ve gruplar arasında kız ve erkeklerin mikroalbümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05)(Şekil 5-6).

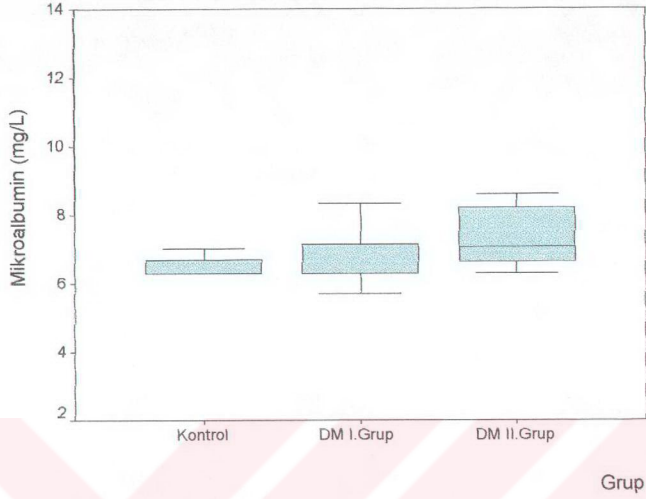


Şekil 3. Diabetli hasta ve kontrol gruplarının ortalama Lp(a) düzeyleri

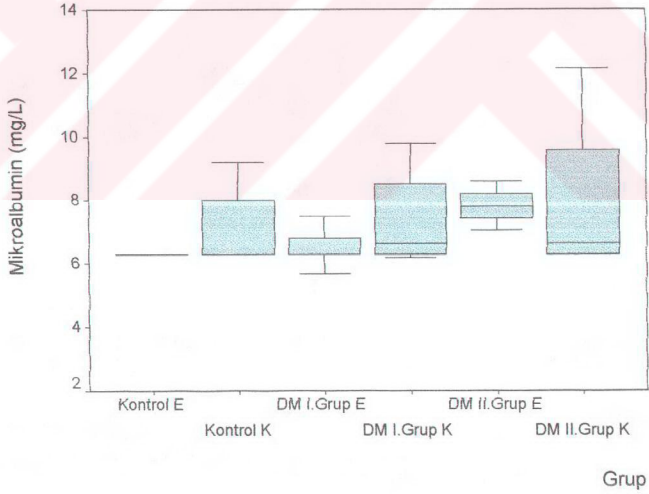
** DM I. grup ile kontrol grubu arasında, $p < 0.01$



Şekil 4. Cinsiyete göre diabetli hasta ve kontrol gruplarının ortalama Lipoprotein (a) düzeyleri (K: Kız, E: Erkek)



Şekil 5. Diabetli hasta ve kontrol grubunun ortalama mikroalbümin düzeyleri



Şekil 6. Cinsiyete göre diabetli hasta ve kontrol grubunun ortalama mikroalbümin düzeyleri (K: Kız, E: Erkek)

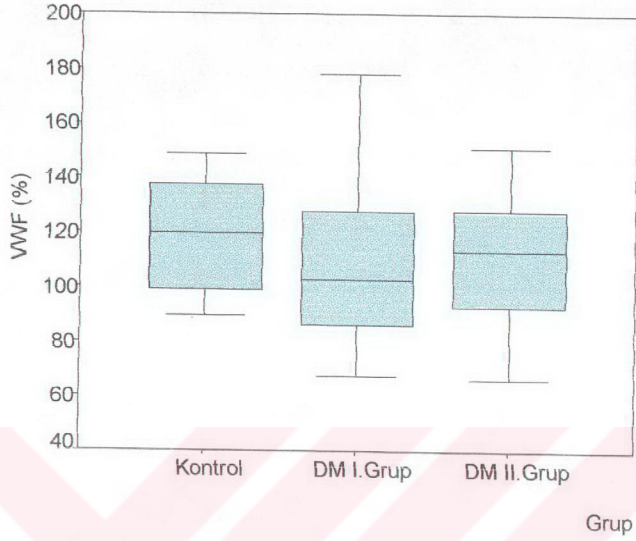
Diabetli I. hasta grubu vonWillebrand faktör düzeyleri (110.7 ± 30.3) ile kontrol grubu vonWillebrand faktör düzeyleri (118.3 ± 21.2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Yine diabetli II. hasta grubu vonWillebrand faktör düzeyleri (110.8 ± 26.3) ile kontrol grubu düzeyleri (118.3 ± 21.2) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Kız ve erkeklerin vonWillebrand faktör düzeyleri bakımından diabetli hasta I., II. gruplarının ve kontrol grubunun kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 7-8).

Diabetli I. hasta grubu homosistein düzeyleri ($11.1 \pm 3.3 \mu\text{mol/L}$) ile kontrol grubu homosistein düzeylerinden ($8.9 \pm 2 \mu\text{mol/L}$) daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Diabetli II. hasta grubu homosistein düzeyleri ($10.2 \pm 1.7 \mu\text{mol/L}$) ile kontrol grubu homosistein düzeyleri ($8.9 \pm 2 \mu\text{mol/L}$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Diabetli hasta grupları ile kontrol grubu kız ve erkeklerin homosistein düzeyleri bakımından grupların kendi içinde ve de bu grupların birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkları yoktu ($p>0.05$) (Şekil 9-10).

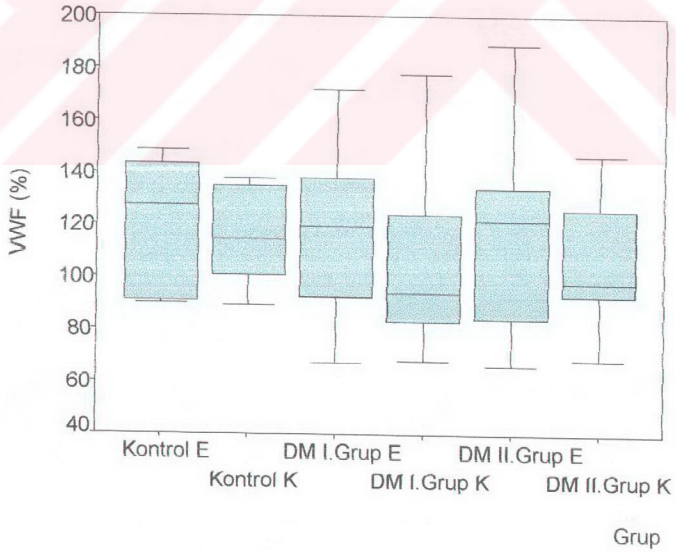
Diabetli hasta grubundaki folik asit düzeyleri ($10.1 \pm 3.9 \text{ ng/mL}$) ile kontrol grubu folik asit düzeyleri ($9.9 \pm 2.4 \text{ ng/mL}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ayrıca kız ve erkeklerin folik asit düzeyleri bakımından grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Diabetli hasta grubunun B_{12} vitamin düzeyleri ($459.4 \pm 107.7 \text{ pg/mL}$) kontrol grubu B_{12} vitamin düzeylerinden ($545.2 \pm 91.4 \text{ pg/mL}$) daha düşüktü ve bu düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.01$). Diabetli gruptaki erkeklerin B_{12} vitamin düzeyleri ($454.1 \pm 10.1 \text{ pg/mL}$) kontrol grubundaki erkeklerin B_{12} vitamin düzeylerinden ($569.1 \pm 79.6 \text{ pg/mL}$) daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grupların kendi içinde kız ve erkeklerin B_{12} vitamin düzeyleri bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

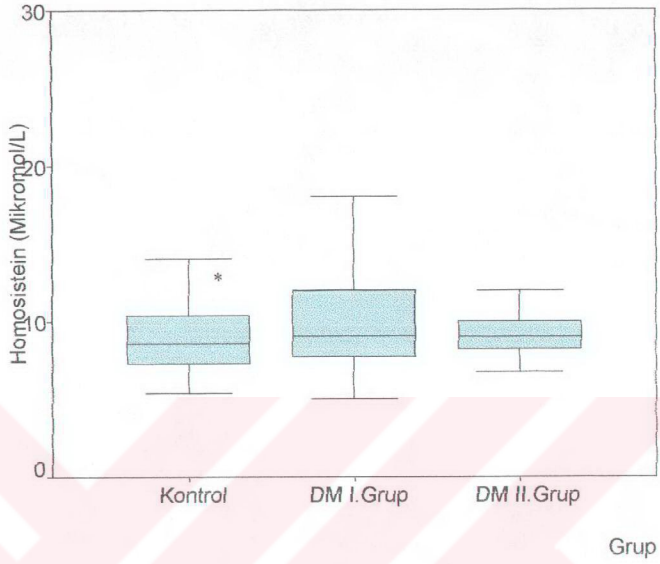
Diabetli gruptaki vitamin B_6 düzeyleri ($18.9 \pm 5.8 \mu\text{g/L}$) kontrol grubu vitamin B_6 düzeylerinden ($16.1 \pm 3.9 \mu\text{g/L}$) daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Kız ve erkeklerin vitamin B_6 düzeyleri bakımından, ise grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).



Şekil 7. Diabetli hasta ve kontrol grubunun ortalama vWf düzeyleri

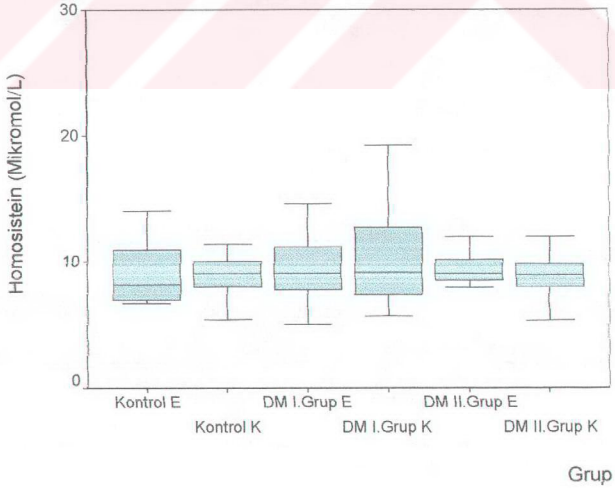


Şekil 8. Cinsiyete göre diabetli hasta ve kontrol grubunun ortalama vWF düzeyleri



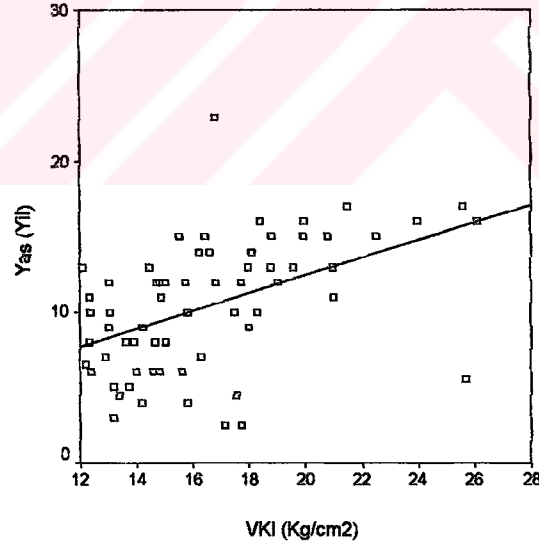
Şekil 9. Diabetli hasta ve kontrol grubunun ortalama homosistein düzeyleri

* DM I. grup ve kontrol grubu arasında, $P<0.05$

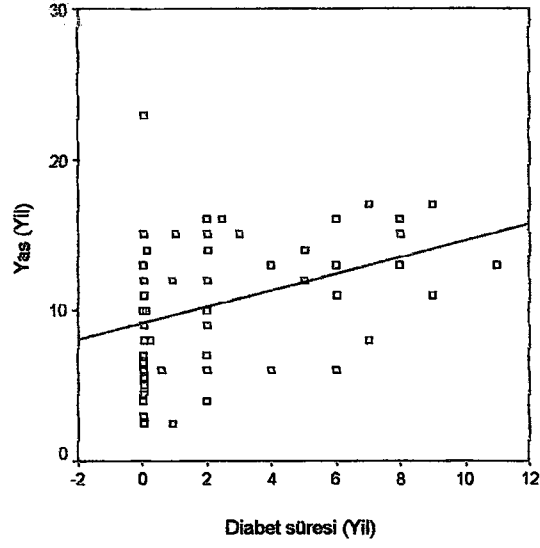


Şekil 10. Cinsiyete göre DM hasta ve kontrol grubu ortalama homosistein düzeyleri

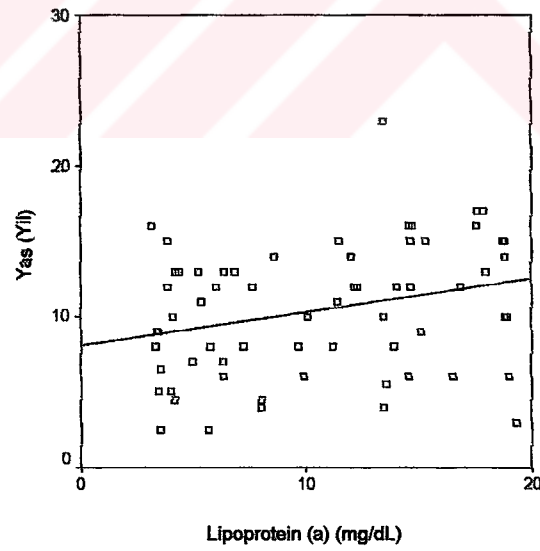
Diabetli hasta I. grubunda yaş ile VKİ ($r:0.475$ ve $p:0.0001$), diabetin süresi ($r: 0.374$ ve $p:0.002$) ve Lp(a) düzeyleri ($r: 0.318$ ve $p:0.024$) arasında pozitif bağıntı saptandı (Şekil 11, 12, 13). Birinci diabetli hasta grubunda VKİ ile diabetin süresi ($r:0.413$ ve $p:0.01$), HbA_{1c} düzeyleri ($r: 0.328$ ve $p:0.021$) ve mikroalbümin düzeyleri ($r: 0.372$ ve $p:0.09$) arasında pozitif bağıntı vardı (Şekil 14, 15, 16). Birinci diabetli hasta grubu HbA_{1c} ile mikroalbümin parametreleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bağıntı olduğu saptandı ($r: 0.387$ ve $p:0.01$) (Şekil 17). Diabetli hasta I. grubu homosistein ile HbA_{1c} düzeyleri ($r:0.389$ ve $p:0.02$), mikrolabümin düzeyleri ($r: 0.286$ ve $p:0.034$) arasında pozitif bağıntı saptandı (Şekil 18, 19).



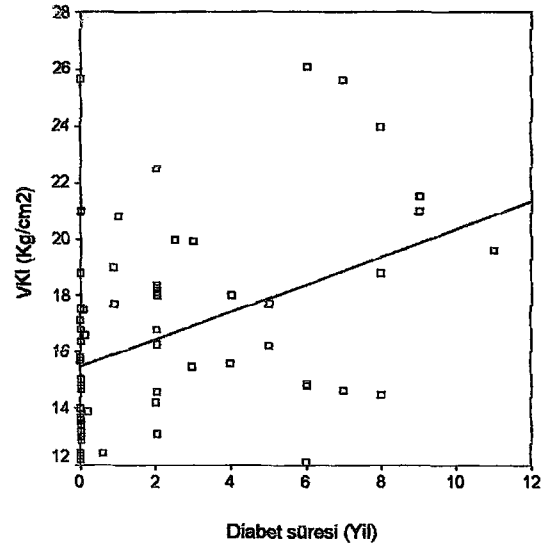
Şekil 11. Diabetli hasta I. grubunda yaş ile VKİ arasındaki korelasyon ($r:0.475$, $p:0.0001$)



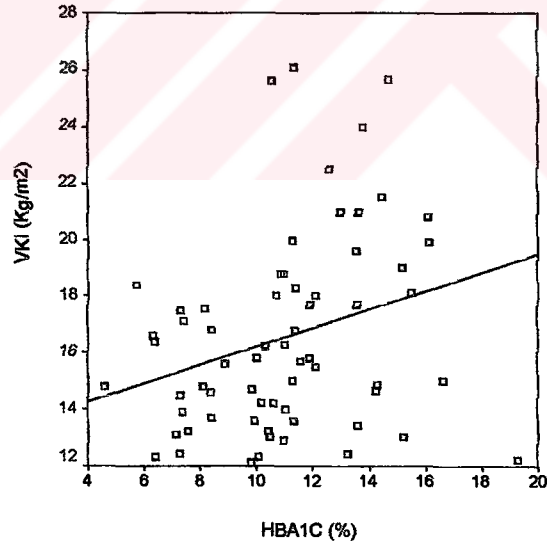
Şekil 12. Diabetli hasta I. grubunda yaş ile diabetin süresi arasındaki korelasyon
($r:0.374$, $p:0.002$)



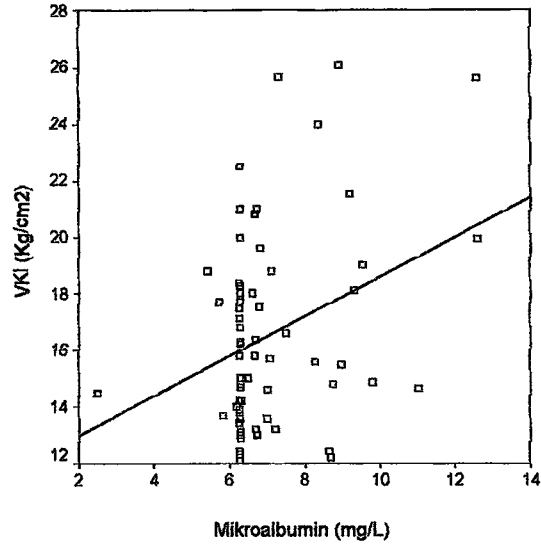
Şekil 13. Diabetli hasta I. grubunda yaş ile Lp(a) arasındaki korelasyon
($r:0.318$, $p:0.024$)



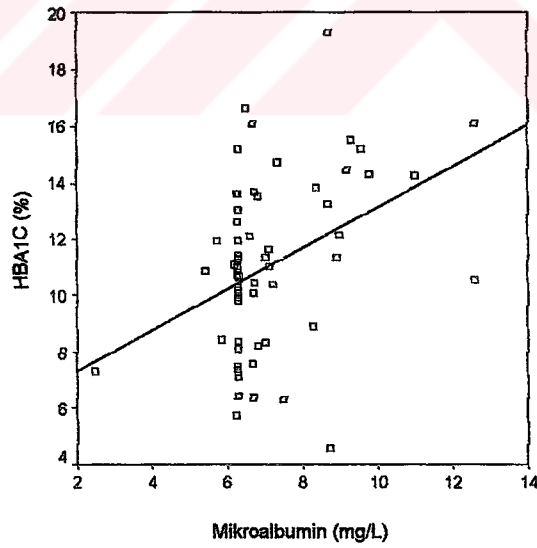
Şekil 14. Diabetli hasta I. grubunda VKİ ile diabetin süresi arasındaki korelasyon
($r:0.413$, $p:0.01$)



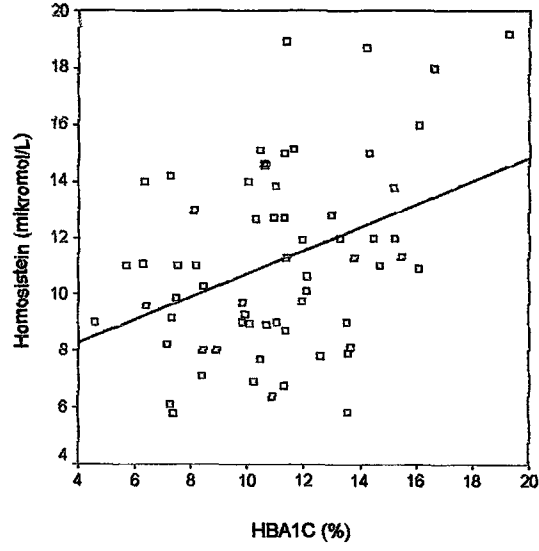
Şekil 15. Diabetli hasta I. grubunda VKİ ile HbA_{1c} arasındaki korelasyon
($r:0.328$, $p:0.021$)



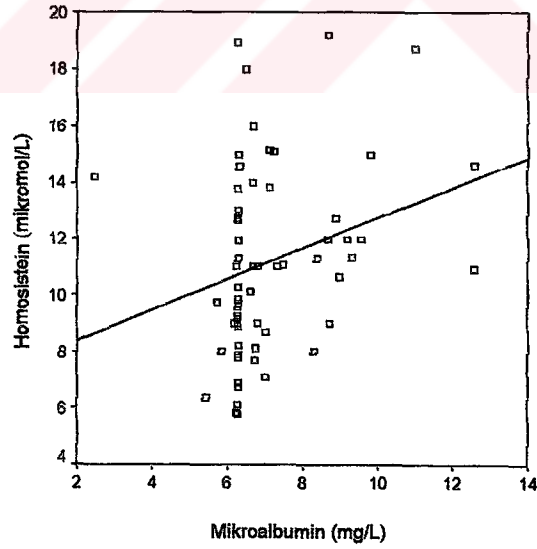
Şekil 16. Diabetli hasta I. grubunda VKİ ile mikroalbümin arasındaki korelasyon
($r:0.372$, $p:0.009$)



Şekil 17. Diabetli hasta I. grubunda HbA_{1c} ile mikroalbümin arasındaki korelasyon
($r:0.387$, $p:0.01$)



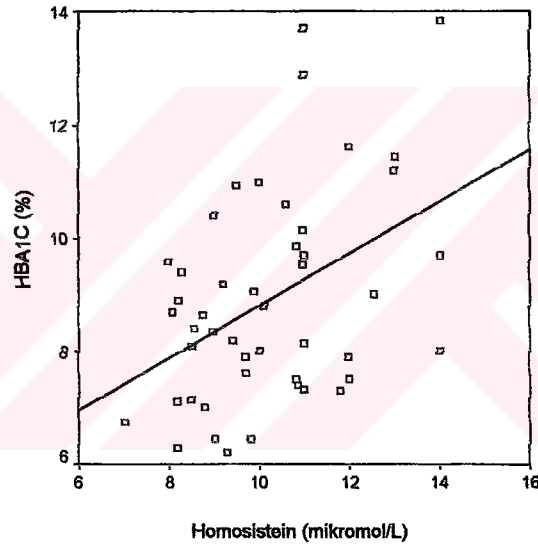
Şekil 18. Diabetli hasta I. grubunda homosistein ile HbA_{1c} arasındaki korelasyon ($r:0.389$, $p:0.02$)



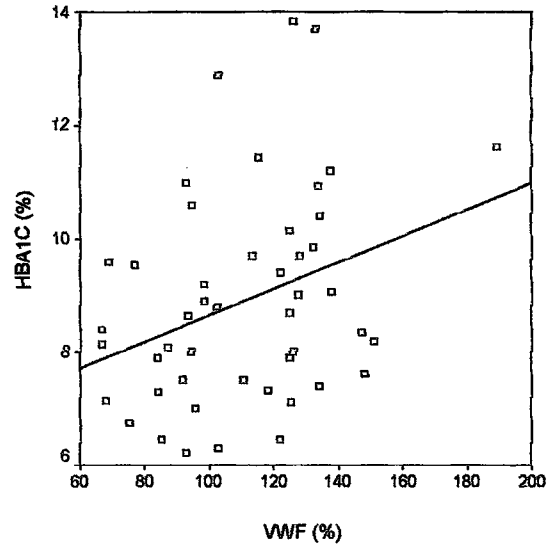
Şekil 19. Diabetli hasta I. grubunda homosistein ile mikroalbumin arasındaki korelasyon ($r:0.286$, $p:0.034$)

Diabetli hasta II. grupta HbA_{1c} ile homosistein ($r: 0.428$ ve $p:0.001$), vWF ($r: 0.328$ ve $p:0.024$) ve mikroalbümin düzeyleri ($r: 0.742$ ve $p:0.001$) arasında pozitif bağıntı vardı (Şekil 20, 21, 22). Diabetli hasta II. grubu vWF ile mikroalbümin düzeyleri arasında pozitif bağıntı vardı ($r:0.560$ ve $p:0.001$) (Şekil 23).

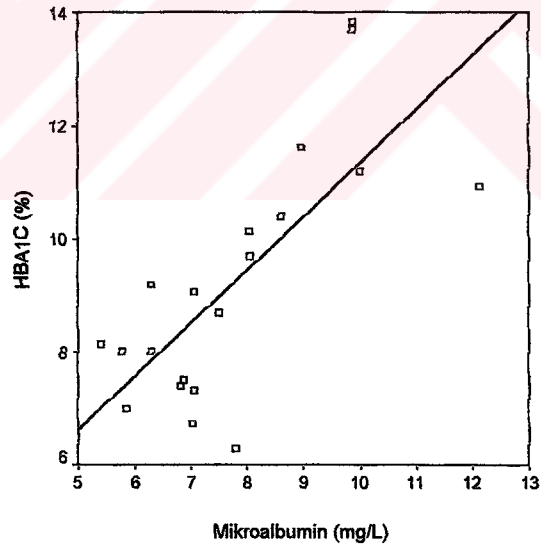
Kontrol grubunda yaş ile Lp(a) parametreleri karşılaştırıldığında aralarında pozitif bağıntı saptandı ($r: 0.511$ ve $p:0.021$). Kontrol grubunda VKİ ile HbA_{1c} arasında pozitif bağıntı vardı ($r: 0.475$ ve $p:0.034$). Yine kontrol grubunda homosistein ile HbA_{1c} ($r:0.597$ ve $p:0.005$) ve Lp(a) düzeyleri ($r:0.773$ ve $p:0.001$) arasında pozitif bir bağıntı vardı.



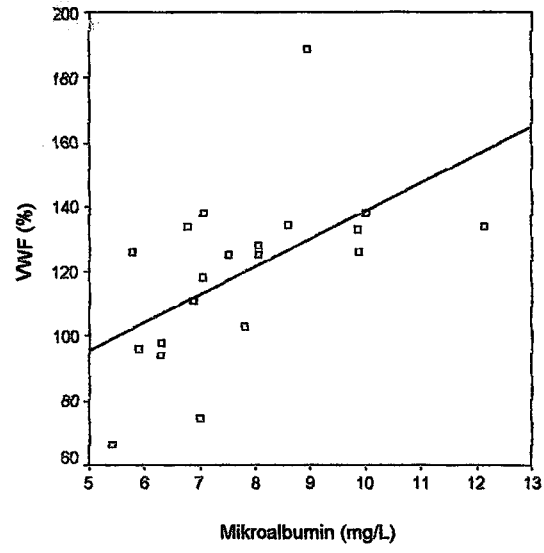
Şekil 20. Diabetli hasta II. grubunda HbA_{1c} ile homosistein arasındaki korelasyon ($r:0.428$ $P:0.001$)



Şekil 21. Diabetli hasta II. grubunda HbA_{1c} ile vWF arasındaki korelasyon
($r:0.328$ $P:0.024$)



Şekil 22. Diabetli hasta II. grubunda HbA_{1c} ile mikroalbümin arasındaki korelasyon
($r:0.742$ $P:0.001$)



Şekil 23. Diabetli hasta II. grubunda vWF ile mikroalbümin arasındaki korelasyon
($r:0.560$ $P:0.001$)

6. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Tip 1 diabet gelişen olguların %75-80'inde hastalık 30 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (119). Birçok toplumda insidansın 10-14 yaş grubu arasında pik yaptığı bildirilmiştir (120). Benzer etiyopatogeneze sahip olmalarına karşın çocukluk döneminde insülin yetersizliğine yol açan beta hücre harabiyeti erişkinlerden hızlı ilerlemektedir (121).

Diabet; hiperglisemi ve buna bağlı komplikasyonlar ile karakterizedir. Kronik komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler sistemi ilgilendirmektedir. Makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklardır. Her ne kadar çoğu hastalarda aslında aterosklerozun etkileri orta ve ileri yaşlarda görülse de patolojik süreç erken yaşlarda başlamaktadır (121). Kötü glisemik kontrollü diabetlilerde kardiyovasküler olayların insidansının arttığına dair bir eğilim olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (122).

Diabet erken başlangıçlı ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Diabette metabolizmanın disregülasyonu hücre duvarındaki her hücre elementini olumsuz etkilemektedir. Diabetteki metabolik anormallikler sürekli devam eden damar hasarına yol açmakta, bu da hem kardiyovasküler ve hem de periferik damar bozukluklarına neden olmaktadır (123). Diabetli hastalarda diabetik olmayan kişilere göre 6 kat daha fazla ateroskleroz görüldüğü bildirilmiştir. Ateroskleroz diabetli hastalarda sakatlık ve ölümün en sık nedenidir (69, 124). Kardiyovasküler hastalık riski ateroskleroz için iki önemli risk faktörü diabet ve homosisteinemi birlikteliğinde ise belirgin şekilde artmaktadır (125). Genel olarak hiperhomosisteinemi yüksek vWF, protrombotik durum ve endotele bağımlı dilatasyon aterosklerozun gelişimiyle ilgilidir (126).

Tip 1 diabetli hastalarda iskemik kalp hastalığı sıklığı 35 yaşından önce diabetik olmayanlardan daha fazla değildir. Bundan sonraki yaşlarda ise diabetli hastalarda iskemik kalp hastalığı prevalansı dört kat artmaktadır. İskemik kalp hastalığı riski tip 2 diabetli hastalarda ise tamamen farklıdır. Tip 2 diabetli hastalarda iskemik kalp hastalığının insidansı diabetin süresine bağlı olarak 2 ila 5 kat artmaktadır (122).

Yükselmiş plazma total homosistein düzeyleri aterosklerotik vasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörüdür (127). Homosisteininin prematür kardiyovasküler hastalıklar için de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (128). Arnesen ve arkadaşları (129) yaptıkları çalışmada plazma homosisteininin

vasküler hastalık riskini arttırdığını göstermişlerdir. Fakat aterotromboza neden olan patofizyolojik mekanizma ise hala açık değildir. Deneysel çalışmalarda akut hiperhomosisteineminin hücre adezyon moleküllerini uyardığı ve artan lökosit adherensi ile düşük derecede bir inflamatuvar duruma yol açarak endotelial disfonksiyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (130).

Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı gelişiminde artmış plazma homosisteininin bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (78, 128, 131). Aksoy ve arkadaşları (78) koroner arter hastalığı tanısı almış 168 erişkin hastada (33'ü diabetli) plazma homosistein düzeylerini sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlar ve hiperhomosisteineminin Türk toplumunda da koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda diabetli I. grupta homosistein düzeyleri 11.14 ± 3.27 $\mu\text{mol/L}$ 'di ve bu düzey sağlıklı kontrol grubunun düzeyinden (8.85 ± 2.03 $\mu\text{mol/L}$) yüksekti. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi. Fakat uygun tedavilerle kan şekeri regülasyonu sağlanmış olan bir yıl sonunda diabetin II. grubundaki homosistein düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek değildi. Gruplarda kız ve erkekler arasında da homosistein düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Diabetin I. ve II. gruplarında homosistein ile HbA_{1c} karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı vardı, yani diabetin metabolik kontrolünün bir göstergesi olan HbA_{1c} 'deki artış ile homosisteininin arttığını göstermektedir. Çalışmamızda uygun tedavilerle kan şekeri regülasyonu sağlanmış olan tip 1 diabetli hastaların bir yılın sonunda (diabetin II. grubunda) HbA_{1c} düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görülmüştür (sırasıyla 10.98 ± 2.96 ve 8.91 ± 1.87). Buna paralel olarak ta homosistein düzeyinin (sırasıyla 11.14 ± 3.27 $\mu\text{mol/L}$ ve 10.23 ± 1.70 $\mu\text{mol/L}$) de azaldığı görüldü, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diabetin hasta I. grubunda homosistein ile mikroadbümün düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı vardı, fakat bu bağıntı II. grupta yoktu. Wiltshire ve arkadaşları (90) homosistein, HbA_{1c} ile diabetin süresi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Cotellessa ve arkadaşları (132) yapmış olduğu çalışmada mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan 14 yaşın üstündeki tip 1 diabetli hastalarda hiperhomosisteinemi tespit etmediler ve bu çalışmada plazma homosistein konsantrasyonlarında cinsiyet ile ilişkili farklılık bulunamadı. Pavia ve arkadaşları (80) tip 1 diabetli adolesanlarda

hiperhomosisteinemi tespit etmemişlerdir. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında homosistein düzeylerinde farklılık saptamamışlardır. Hastaların hiçbirinde mikroalbüminüri gelişmemişti, nütrisyonel durumların bir indeksi olarak tümünde folat düzeyleri normaldi. Cronin ve arkadaşlarının (72) yaptığı çalışmada ise 119 tip 1 diabetli genç-erişkin (32 ± 10 yıl) ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olduğunu gösterdiler. Targher ve arkadaşları (131) yaptığı çalışmada ise glikometabolik durumu iyi olan, normolipidemik, normotansif, sigara içmeyen ve makrovasküler komplikasyonun klinik kanıtları olmayan tip 1 diabetli genç-erişkinlerde homosistein ile endotelial disfonksiyonu ve inflamasyonu gösteren plazma markerları arasında anlamlı bir ilişkiyi göstermişlerdir. Chiarelli ve arkadaşları (133) diabetik mikrovasküler komplikasyonu olan (persistan mikroalbümin ve/veya retinopati) tip 1 diabetli genç-erişkin ve adolesanlarda homosistein düzeylerinin arttığını göstermişler ve plazma homosistein ile HbA_{1c} arasında pozitif bir bağlantı olduğunu göstermişlerdir.

Agullo-Ortuno ve arkadaşlarının (134) yaptığı çalışmada erişkin tip 1 diabetli hastalarda yüksek homosistein düzeyleri ile makroanjiyopati, retinopati ve nefropati prevalansı arasında bir ilişkiyi saptadılar. Ancak bu ilişkiyi tip 2 diabetlilerde bulamamışlardır. Böbrek yetmezliği olmayan sadece nefropati ve makroanjiyopatisi olan diabetik hastalarda (sadece proteinüri ve mikrolabüminüri olanlarda) yapılan başka bir çalışmada hiperhomosisteinemi gösterilmiştir (135). Nefropatisi olan diabetli hastalarda homosistein düzeyleri nefropatisiz hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmayla da tip 1 diabette plazma homosisteininin komplikasyon risk uyarıcısı sayılıp hastalığın değerlendirmesinde biyokimyasal parametrelerle birlikte kullanılmasını önermişlerdir (134). Bazı çalışmalarda hiperhomosisteinemi sadece diabetik nefropatisi olan hastalarda yüksek bulunurken Agardh ve arkadaşlarının (136) yapmış olduğu çalışmada proliferatif retinopati ve mikroanjiyopati klinik bulguları ile de ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Homosistein metabolizmasında koenzim olarak (vit B₆ ve vit B₁₂) ve substrat (folat) olarak üç vitamin özellikle de folat plazma düzeylerinin önemli belirleyicisidir (80). Enzimlerin genetik mutasyonlarla bozulması veya vit B₆, vit B₁₂ ve folik asit eksikliği hiperhomosisteinemiye yol açabilir (70). Plazma folat ve B₁₂ vitamin düzeyleri homosistein ile olan bu negatif ilişkisi nedeniyle önem kazanmaktadır (78). Homosistein hem transsülfürasyon (vit B₆) ve hem de remetilasyon (folat ve vitB₁₂'ye bağımlı) ile metabolize edilir. Hiperhomosisteinemi folat, B₆ ve/veya B₁₂

vitamininin diyetle yetersiz alımı sonucu oluşabilir. Bu vitaminlerin emilim ve transportundaki yetersizlikler de hiperhomosisteinemiye neden olabilir (3). Yetersiz B₆, B₁₂ ve folat vitaminlerinin alımı homosistein metabolizmasını bozabilir ve kardiyovasküler hastalık riskinin artışı ile ilişkili olan plazma düzeylerinde yükselmelere yol açabilir (79). Bir çalışmada homosistein ile plazma folat düzeyleri arasındaki negatif ilişki gösterilmiş fakat daha önemlisi yüksek doz folat alımı ile normal plazma folatı olan kişilerde homosistein düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (137). Artmış folat alımı ile plazma homosistein düzeyinin azaltılabildiği ve bunun sonucunda da kardiyovasküler hastalık potansiyelinin engellenebileceği gösterilmiştir (79). Pavia ve arkadaşları (80) homosistein ile serum folat ve vit B₁₂ arasında negatif bir ilişkinin olmasına rağmen plazma homosistein ve vit B₆ düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Wiltshire ve arkadaşları (90) homosistein düzeyi ile serum vit B₁₂, serum folat ve eritrosit folat düzeylerinin negatif bir ilişkisi olduğunu gösterdiler. Thambyrajah ve arkadaşlarının (94) yaptıkları prospektif bir çalışmada yüksek doz folik asit tedavisi ile plazma homosisteininde anlamlı bir azalma olduğunu saptamışlardır. Sağlıklı gönüllülerde geçici akut hiperhomosisteinemi esnasında bozulmuş endotele-bağımlı dilatasyon folik asit uygulanmasıyla engellenmiştir (138). Chiarelli ve arkadaşları (133) genç-erişkin ve adolesan IDDM'li hastalarda folat, vit B₆ ve vit B₁₂ konsantrasyonlarının plazma homosisteinini etkilemediğini ve aralarında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda tip 1 diabetli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunda folik asit düzeyleri arasında fark yoktu ve bu istatistiksel olarak ta anlamlı değildi. Diabetli hasta grubundaki vitamin B₆ düzeyi, sağlıklı kontrol grubundaki düzeyden yüksekti ve bu düzey istatistiksel olarak anlamlıydı. Vitamin B₁₂ sağlıklı kontrol grubundaki düzeyi, diabetik hasta grubundaki düzeyden yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda bu vitamin düzeyleri ile homosistein arasında istatistiksel olarak anlamlı bağıntı saptamadık.

Nondiabetik ve NIDDM grupları ile yapılan bir çalışmada homosistein düzeylerindeki artış ile mikroalbümin gelişiminin ilerlediği gösterilmiştir (139). Aterotrombotik hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olan homosisteinin hafif artışı mikroalbüminüri ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte homosisteindeki artışın mikroalbüminüri oluşumunu ilerletip ilerletemeyeceği ise kesin olarak bilinemez (140). Mikroalbüminürinin diabetlilerde artmış kardiyovasküler risk ve

erken mortalite belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (113). Mikroalbüminüri ile idrar albümininin atılımındaki hafif artış NIDDM ve nondiyabetik gruplar arasında kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir. Ayrıca diabetlilerde mikroalbüminürinin olması persistan proteinüri gelişiminde yüksek bir riski de gösterir. Bu nedenle mikroalbüminüri gelişecek kardiyovasküler hastalığın ve renal disfonksiyonunun güçlü bir uyarıcısıdır (139). Özellikle mikrolabüminüri ve makroalbüminürisi olan NIDDM'li hastalarda kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitesi artmıştır. İnsüline bağımlı diabetes mellituslu hastalardaki ateroskleroz sistemik endotelial disfonksiyon ve albüminüri ile ilişkili bir patojenik faktör olabilir (101).

Bu çalışmada mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların klinik bulguları olmayan diabetli I. ve II. hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunda mikroalbümin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Diabetin I. ve II. grubunda HbA_{1c} düzeyleri ile mikroalbümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir bağıntı olduğu görüldü. Jager ve arkadaşları (140) mikrolabüminürinin artışı ile artmış homosistein arasında bağımsız bir ilişkiyi göstermişlerdir. Bunun dışında mikroalbüminüri gelişim riski sadece yüksek homosistein düzeyleri ile ilişkili olmayıp yaş, kan basıncı, VKİ, kardiyovasküler hastalık ve retinopati olmasıyla da ilişkili bulunmuştur. Bu bulgularla homosisteininin yüksek düzeylerinin düşürülmesi için folik asit, vitB6 ve vitB12 tedavisinin etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Homosistein düzeyi ile mikrolabüminüri riski arasındaki patofizyolojik ilişki bilinmez. Ancak bazı kanıtlar hiperhomosisteineminin endotelial ve mezengial hücre disfonksiyonuna yol açarak oksidatif stresi artırdığını göstermiştir. Sağlam böbrekte endotelial ve mezengial hücre fonksiyonu; düzenli intraglomerüler basınç, glomerül dolumu ve partiküllerin büyüklüklerine olan selektivitesi için önemlidir. Bu hücrelerin disfonksiyonu da intraglomerüler basıncı artırabilir ve glomerülün doluşunu ve büyüklükler olan selektivitesini azaltabilir ve bu da mikroalbüminüriye neden olabilir (140).

Tip 1 diabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ve koroner arter hastalığı gelişimi artan mortalitede önemli bir rol oynamaktadır (126). Diabetli hastalarda ateroskleroza bir eğilim olduğu bilinmektedir. Trombosit fonksiyonlarının bozulması ve bunun yaratacağı olumsuzluklar da bunu artırmaktadır. Diabetli hastalarda trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib, glikoprotein IIb/IIIa ekspresyonu artar. Bu

anormallikler endotelde antiagreganların, nitrik oksidin ve prostasiklinin üretimini azaltabilir, trombosit aktivatörleri olan trombin ve vWF gibi ürünleri ise artırabilir. Ayrıca artan intrinsik trombosit aktivasyonu trombosit aktivitesinin endojen inhibitörlerini azaltır. Bu mekanizmalar diabetteki artmış trombotik potansiyelin karakteristiğini açıklamaktadır (126). Yapılan çalışmalarda serum vWF konsantrasyonunun yaygın endotel damar hasarının bir belirleyicisi olduğu ve trombozda ilk adım olan vasküler endotelyumdaki trombosit agregasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (101).

Janger ve arkadaşları (103) genel popülasyonda kardiyovasküler mortalite ile vWF arasındaki bağımsız bir ilişkinin kanıtlarını göstermişler ve vWF'un aterotrombotik hastalıkların bir özelliği olan yaygın endotel disfonksiyonun bir belirleyicisi olduğu sonucuna varmışlardır. Yüksek plazma vWF düzeylerinin tekrarlayan miyokard enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (126). Folsom ve arkadaşları (102) 45 ve 65 yaşları arasında 15792 kişide yaptıkları çalışmada koroner kalp hastalığı ile vWf, faktör VIII ve fibrinojen arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda vWF düzeyleri diabetin I. ve diabetin II. grubu ile sağlıklı kontrol grubundaki düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Diabetli hasta II. grubunda vWF ile HbA_{1c} ve mikroalbümin düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı vardı. Chen ve arkadaşları (101) NIDDM'li hastalarda artmış idrar albümin atılımı ile vWF düzeylerinde progresif bir yükseklik olduğunu göstermişler ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise bütün diabetiklerde vWF düzeyleri yüksek bulunmuştur. Nonalbüminürik NIDDM'li hastalarda kardiyovasküler hastalık ile vWF'ün yüksek düzeyleri arasında ilişki bulunmuş, ancak retinopati ve vWF arasında ise bir ilişki bulunamamıştır. Becker ve arkadaşları (141) ise hem nondiabetiklerde ve hem de tip 2 diabetli hastalarda homosistein ile vWF arasındaki ilişkiyi anlamlı bulmuşlardır.

Diabetin prognozu geç komplikasyonların görülmesi (diabetik retinopati, nefropati, nöropati ve makrovasküler komplikasyonlar) ile belirlenir. Bununla birlikte hiperlipidemi de diabetlilerde sık olarak tanımlanan bir komplikasyondur. Plazma Lp(a) diğer lipoproteinlerde olduğundan farklı olarak plazma lipid düzeylerinden etkilenmez farklı bir mekanizma ile metabolize olur (109). Lipoprotein(a)'nın yapısal özellikleri ona aterojenik ve trombojenik aktiviteler için bir potansiyel oluşturur. Son yıllarda yapılan çalışmalar Lp(a) yüksek

konsantrasyonlarının diabetli hastalarda da görülebildiğini göstermiştir (142). Yüksek Lp(a)'nın aterojenik olduğu bilinir. Yükselmiş Lp(a) düzeylerinin koroner arter hastalığı, serebral infarkt ve periferik vasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Lipoprotein(a)'nın aterojenik etki mekanizmalarından biri arteriyel duvara penetre olarak ateroskleroza hızlandırabilmesidir. Diğer bir aterojenik etkisi de vasküler endotelyumda plazminojen reseptörüne Lp(a)'nın yarışmalı bağlanması sonucunda plazminojen aktivitesinin düşmesi ile pıhtı erimesinin azalmasıdır (113).

Çalışmamızda Lp(a) düzeyleri açısından diabetli hasta I. ve II. grubu arasında anlamlı bir fark görülmediği gibi sağlıklı kontrol grubu ile de karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Çalışmamızdan farklı olarak Nakata ve arkadaşları (109) komplikasyonu olmayan NIDDM'li hastalarda plazma Lp(a) düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek plazma glukoz düzeyleri muhtemelen yüksek plazma Lp(a) düzeylerinin nedenlerinden biri olduğu sonucuna varmışlardır. Lipoprotein(a) ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü sayılmaktadır. Lipoprotein(a) düzeyleri azalarak ateroskleroz gelişiminin engellenebildiği varsayılmaktadır. Lakhotia ve arkadaşları (113) yaptığı çalışmada retinopati ve nöropatisi olsun veya olmasın tip 2 diabetli hastalarda Lp(a) düzeylerinde anlamlı bir yükseklik bulamazken, nefropatisi olan hastalarda nefropatisi olmayan hastalardan Lp(a) düzeylerini anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Serum Lp(a) düzeylerinin idrar albümin artışı ile de anlamlı bir şekilde arttığını ve serum Lp(a)'daki yüksekliğin böbrek disfonksiyonuyla ilişkili olabileceğini bildirilmişlerdir. Retinopati ve nöropatili hastalarda ise Lp(a) düzeylerinde yükselmenin olmaması Lp(a)'nın mikrovasküler komplikasyonunun bir nedeni olmadığını göstermişlerdir. Sağlıklı örneklerle karşılaştırıldığında ise NIDDM'li hastalarda plazma Lp(a) düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır. Diabetik vasküler komplikasyonu olan NIDDM'li hastalarda plazma Lp(a) düzeylerinin diabetik vasküler komplikasyonu olmayan NIDDM'li hastalardan ve sağlıklı örneklerden anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Yüksek lipoprotein(a) düzeylerinin insüline bağımlı olmayan diabetli hastalarda anjiyopati için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmış ve yüksek plazma Lp(a) konsantrasyonu olan hastaların sıkı glisemik kontrol altında tutulması gerektiği önerilmiştir (142). Hirata ve arkadaşları (143) ve James ve arkadaşları (144) NIDDM'li hastalarda yüksek serum Lp(a) düzeylerini bildirmişlerdir.

Yükselmiş serum Lp(a) düzeyleri aterosklerozisin ilerlemesinde rol oynar ve yükselmiş Lp(a) düzeyleri prematür koroner kalp hastalığı ile de ilişkilidir. Erem ve arkadaşları (111) vasküler komplikasyonlu NIDDM'li hastalarda plazma Lp(a) düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını gösterdiler. Chiarelli ve arkadaşları (133) serum kolesterol, LDL ve Lp(a) düzeyleri ile homosistein konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. Wollesen ve arkadaşları (145) IDDM ve NIDDM hastalarda serum Lp(a) ile total sistolik kan basıncı indeksi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiş ve hem IDDM ve hem de NIDDM'li hastalarda Lp(a)'nın aterosklerozis ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Böylece serum Lp(a) düzeylerinin diabetik hastalarda periferik aterosklerozun bir risk faktörü belirleyicisi olarak ölçülmesi gerektiğini önermişlerdir. Benzer bir şekilde insüline bağımlı olmayan diabetli hastalarda Watts ve arkadaşları (146) koroner arter okluzyonunun derecesi ile serum Lp(a) arasında bağımsız güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yamamoto ve arkadaşları (142) da karotid duvar kalınlığı ile serum Lp(a) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Klinik çalışmalarla elde edilen bulgular sonucunda homosisteininin vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Diabetik nefropatili hastalarda homosisteininin renal yetersizlik evresine gelmeden de ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu bilinir. Bu nedenle de diabet kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından yüksek riskli gruptadır ve etkili tedavi seçenekleri aranmalıdır (37). İnsüline bağımlı diabetes mellituslu hastalarda homosistein düzeylerini azaltmaya çalışmak henüz başlamakta olan böbrek hastalığını, retinopatinin doğal sürecini değiştirebilir. Böylece körlüğün, son dönem böbrek yetmezliğinin ve kardiyovasküler hastalık riskinin engellenmesine yardımcı olunabilir (133).

Her iki tip diabette de kan şekerinin iyi kontrol edilmesi, kalp, böbrekler ve kan damarlarındaki ciddi komplikasyonların sıklığını azaltabilir. Diyabetli hastaların çoğu aterosklerozla ilgili komplikasyonlar nedeniyle öldüğünden bu hastalara kardiyovasküler riski azalttığı kanıtlanmış koruyucu girişimler uygulanmalıdır (43). Tip 1 diyabetli çocuklar yaşamlarını daha sonra da tip 1 diabetli erişkinler olarak sürdürmektedirler. Bu nedenle de bizler bu diabetli çocukları uygun tedavilerle gelecekte hayatlarını sağlıklı erişkinler olarak sürdürmelerini sağlamamız gerekmektedir.

Sonuç olarak çocuk ve adolesan yaş grubunu içeren daha fazla ve uzun süreli yapılacak prospektif çalışmalarla homosisteininin, von Willebrand faktörün ve

lipoprotein(a)'nın diabetli hastalardaki metabolik değerlendirmesinde rollerinin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Bununla birlikte diabetik komplikasyonların morbidite ve mortalitesini azaltma amaçlı spesifik vitamin tedavileri veya diyetle yönelik eklemelerin yararı konusunda yapılacak yine pek çok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Sprerling MA. Diabetes Mellitus. Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB. (Editors): Nelson Textbook of Pediatrics. Philedelphia. 2000: 1767-89
2. Öcal G, Berberoğlu M. Diabetes mellitus. Cin Ş (editor). Çocuk Hastalıkları. Ankara: Antıp, 1997: 628-639.
3. Fallest-Strobl PC, Koch DD, Stein JH, McBride PE. Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis. Am Fam Physician 1997; 56 (6): 1568-1571.
4. Wollesen F, Berglund L, Dahlen G, Berne C. Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein(a) in diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 93-98.
5. Fiorina P, Erocca EL, Venturini M, Minucucci F, Fermo I, Paroni R. Effects of kidney-pancreas transplantation on atherosclerotic risk factors and endothelial function in patients with uremia and type 1 diabetes. Diabetes 2001; 50: 496-501.
6. Moff I, Peterson R. Endocrinology: diabetes. Gunn VL, Nechyba C (editors). The Harriet Lane Handbook. Philedelphia, Mosby 2002: 213-215.
7. (WHO) World Health Organization: Report of WHO Consultation. Diagnosis and calcification of diabetes mellitus; 1999: 1-6.
8. Dahlquist G. The etiology of type 1 diabetes: an epidemiological perspective. Acta Paediatr Suppl 1998; 425: 5-10.
9. Meadov R, Newell S. Diabetes miellitus. Adal E, Akçay T, Akçay A, Keleş ES, Kılıç H (çevirenler). Pediatri. 7. baskı, İstanbul. Nobel 2003: 211-212.

10. Schwartz MW. Pediatriye pratik yaklaşımlar. Süoğlu ÖD, Kara B (çevirenler). İstanbul. Nobel 2000: 232-233.
11. Aydın A. İnsüline bağımlı diyabet (tip 1, juvenil). Onat T (editor). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İstanbul : Eksen Yayıncılık, 1996 : 340-346.
12. Tun RYM, Peakman M, Alving L, Hoskins PJ, Johnson C, Heaton D, et al. The importance of persistent cellular and humoral immune changes in the pre-diabetic period: a prospective identical twin study. BMJ 1994; 308: 1063-8.
13. Kandemir N. İnsüline bağımlı diabetes mellitusun etiyopatogenezi. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18(1): 4-16.
14. Saka HN. Diabetes mellitus. Gürbüz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editors). Pediatrik Endokrinoloji. 1.Baskı, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği, Ankara 2003: 415-455.
15. Saka N. Diabetes mellitus. Neyzi O, Ertugrul T (editors). Pediatri (cilt 2). Nobel, 2002 : 1306-1321.
16. Eisenbart GS, Polonsky KS, Buse JB. Type 1 diabetes mellitus. Willams RH, Larsen PR, Kornenberg HM, Melmed S, Polansky KS (editors). Willams Textbook of Endocrinology. WB Saunders 2002: 1485-1524.
17. Eisenbarth GS, Moriyoma, H Robles DT, Liy E, Yu L, Babu S. Insulin autoimmunity: predidiction/ precipitation/prevention type 1 diabetes. Autoimmunity Reviews 2002; 1 (3): 139-145.

18. Baker JR. Disorders of the endocrine pancreas; type 1 diabetes mellitus. Sites DP, Terr AI (editors). Basic and Clinical Immunology. California: a Large Medical Book, 1991: 471-472.
19. The EURODIAB substudy 2 study group. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. Diabetologia 2000; 43:47-53.
20. Hanas R. Çocuklarda, adolesanlarda ve genç erişkinlerde tip 1 diyabet. Hatun Ş, Dünder Y (çevirenler). İstanbul 2001: 182-183.
21. Steyne DM, Glaser NS. İnsüline bağımlı diabetes mellitus. Tuzcu M, Tuzcu S (çevirenler). Nelson Essentials of Pediatrics Türkçe (3. Baskı). İstanbul, Nobel : 680-687.
22. Knip M. Can we predict type 1 diabetes in the general population. Diabetes Care 2002; 25(3): 623-625.
23. Levin L, Tomer Y. The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility. Autoimmunity Reviews 2003;2 (6): 377-386.
24. Kulmala P, Savola K, Petersen JS. Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in sblings of children with diabetes-a population based study. J Clin Invest 1998; 101: 327-336.
25. Bundak R. Diabetes mellitus. Cantaş T (editor). İstanbul :Nobel, 2003 : 104-111.

26. Kramer L, Fasching P, Madi C. Previous episodes of hypoglycemic coma are not associated with permanent cognitive brain dysfunction in IDDM patients on intensive insulin treatment. *Diabetes* 1998; 47: 1909-1913.
27. Goyens P, Lamotte PJ. Diabetes mellitus (insulin-dependent). *Tropical Paediatrics Handbook*. Switzerland: Nestec, 1996 :46-51.
28. Plotnick LP. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Feign RD, Warshaw JB (editors). *Oski's Pediatrics*. Philadelphia: Lippincott Williams&Willcins, 1999: 1793-1802.
29. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1993; 329: 977-986.
30. Boland EA, Grey M, Oesterle A. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control and enhance coping with adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-1784.
31. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocukluk çağında diyabetin uzun dönemli izlemi ve insülin pompa tedavisi. *STED* 2003; 12 (11): 410-413.
32. Becker D. Individualized insulin therapy in children and adolescent with type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl* 1998;425:20-24.
33. Bonnici F. Parallel workshop. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425: 46-51.

34. White NH. Diabetes mellitus in children. Rudolph AM, Hoffman JE, Rudolph CD (editors). Rudolph's Pediatrics. Connecticut: Prentice Hall International, 1996: 1803-1827.
35. Rewers A, Chase HP, Mackenzia T, Walravens P, Raback M, Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. JAMA 2002; 287: 2511-2518.
36. Silink M. Practical management of diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence. Acta Paediatr Suppl 1998; 425:63-66.
37. Kaya A. Diyabetik ketoasidoz. Folia 2003; 3(3): 5-13.
38. Hale DE. Diabetic ketoacidosis. Fleischer GR, Ludwig S (editors). Synopsis of Pediatric Emergency Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams&Willcins, 2002: 439-443.
39. Kappy MS, Ganong CA. Hyperglycemia. Berman S (editor). Pediatric Decision Making. Colarado: Mosby, 1996:138-139.
40. Bilginturan N, Özön A. Tip 1 diabetin uzun süreli izlemi. Katkı Pediatri Dergisi, Diabetes Mellitus sayısı. 1997;18(1): 69-75.
41. Güler E, Korkmaz A, Gönç N, Dilber E. Diyabetin kronik komplikasyonlarının etiyopatogenezi: retinopati, nöropati. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18(1): 92-107.
42. Kiess W, Kappellen T, Sieber T, Deutscher J, Raile R. Practical aspects of managing diabetes in adolescents. Acta Paediatr Suppl 1998; 425:72-76.

43. Rewers A, Chane HP, Mackenzie T, Walraven P. Tip 1 diyabeti olan çocuklarda akut komplikasyonlara ilişkin tahmin etmenleri. JAMA Türkiye 2002; 15 (11): 626-630.
44. George P, Ludvik B. Lipids and diabetes. J Clin Basic Cardiol 2000; 3: 159-162.
45. Soltesz G. Round table on hypoglycemia in diabetic children. Acta Paediatr Suppl 1998;425:25-9.
46. Rovet JF, Ehrlich MR. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: A 7-year prospective study. J Pediatr 1999;134 (4): 503-506.
47. Santiago JV. Nocturnal hypoglycemia in children with diabetes: An important problem revisited. J Pediatr 1997;131 (1): 2-5.
48. Beregszaszi M, Rufi-Tubiana N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. J Pediatr 1997; 131 (1): 27-33.
49. Ludvigson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. Pediatrics 2003; 111:933-938.
50. Kiess W, Kapellen T, Sieber T, Deutscher J, Raile K, Dost A, et al. Practical aspect of managing preschool children with type 1 diabetes. Acta Paediatr Suppl 1998; 425:67-71.

51. Daneman D, Frank M. Defining quality of care for children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425:11-19.
52. Silverstein JH, Gordon G, Pollade BH, Rosenbloom AL. Longterm glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. *J Pediatr* 1998; 132: 944-947.
53. Infante JF, Rosenbloom AL, Silverstein JH, Garzenella L, Pollock BH. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-1978 and 1998. *J Pediatr* 2001; 138: 33-37.
54. Knip M. Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425: 54-62.
55. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
56. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the diabetes control and complications trial. *J Pediatr* 2001; 139: 804-812.
57. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287 (19): 2563-2569.

58. Jorgensen KD. Diabetic microangiopathy. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425: 31-34.
59. Spanheimer R. Reducing cardiovascular risk in diabetes. *Postgraduate Medicine* 2001; 109 (4): 20-30.
60. The Writing Team for The Diabetes Central and Complication Trial/The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy. *JAMA* 2003; 290 (16): 2159-2167.
61. Kernell A, Dedorsson I, Johansson B. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 307-310.
62. Danne T, Kordonori O, Enders I, Hövner G. Monitoring for retinopathy in children and adolescent with type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425: 35-41.
63. Erek E. Diabetik nefropati. *Nefroloji. İstanbul: İstanbul Üniversitesi,* 1995:145-149.
64. Drummond K, Maner M. The early natural history of nefropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 61:1580-1587.
65. Chiarelli F, Casani A, Verrotti A, Morgese G, Pinelli L. Diabetic nephropathy in children and adolescent: a critical review with particuler reference to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425: 42-45.

66. MIDAC research group. Prevalance of abnormal urinary albumin excretion adolescents and children with insulin dependent diabetes. Arch Dis Child 2000; 83: 239-243.
67. Bate KL, Jerumes G. Preventing complications of diabetes. MJA 2003; 179 (9):498-503.
68. Tunnessen WW, Roberts KB. Muscle weakness. Sign and symptoms in Pediatrics. Philadelphia: Lippincott Williams&Willcins, 1999: 669-683.
69. Hoffner SM. Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease. Am J Cardiol 1999; 83:17-21.
70. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. Clinical Chemistry 1998; 44(8): 1833-1843.
71. Stühlinger MC, Oka RK, Schmölder I, Upson BM, Kapoor O, Szuba A. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2003; 108: 033-938.
72. Cronin CC, McPartlin JM, Barry DG, Ferriss JB, Scott JM, Weir DG. Plasma homocysteine concentrations in patiens with type 1 diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 1843-1847.
73. Gallagher PM, Meleady R, Shields DC, Tan KS, McMaster D, Rozen R. Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. Circulation 1996; 94: 2154-2158.
74. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. NEJM 1998; 338: 1042-1050.

75. Uysal Z. Megaloblastik Anemi. Cin Ş. (Editor). Çocuk Hastalıkları. Ankara. 1997: 317-25.
76. Durand P, Prost M, Loreau N, Luisser-Cacon S, Blache D. İmpaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. Laboratory Investigation 2001; 81: 645-672.
77. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Honkey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease; a critical review of the epidemiologic evidence. Annals of Internal Medicine 1999; 131(5): 363-375.
78. Aksoy M, Öç M, Aksoy ŞN, Koldaş M, Mihmanlı MB, Yazıcıoğlu MF, et al. Bir Türk kohortunda plasma homosistein, folat ve B₁₂ vitamini düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. Türk Kardiol Dern Arş 2000; 28: 481-488.
79. Powers HJ. Folat and risk of cardiovascular disease. Nutrition & Food Science 1997; 6:218-220.
80. Pavia C, Ferrer I, Valls C, Stuch RA, Colome C, Vitaseca MA. Total homocysteine in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 84-87.
81. Smulders YM, Rakte M, Slaats EH, Heskes M, Suprands EI, Odekerken DA, et al. Fating and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease. Diabetes Care 1999; 22: 125-132.
82. Jacobsen DW. Hyperhomocysteinemia and oxidative stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1182-1184.

83. Tawakel A, Omland T, Gerhard M, Wu TJ, Creager MA. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-1121.
84. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung ASP, Chon LT, Sun YY, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96: 2542-2544.
85. Quitinen PA, Sood SK, Liaw PC, Savge KD, Maeda N, Hirsh J, et al. Characterisation of the stress-inducing effects of homocysteine. *Biochem J* 1998; 332: 213-221.
86. Hernanz A, Fernanadez-Vivancoz E, Montiel C, Vasquez JJ, Arnalich F. Changes in the intracellular homocysteine and glutathione content associated with aging. *Life Sciences* 2000; 67: 1317-1324.
87. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cutler JA, Feldman HA, et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children. *JAMA* 1999; 281(13): 1189-1196.
88. Brattström L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect ?. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 315-323.
89. Voutilainen S, Morrow JD, Roberts LJ, Alfthan HG, Alho H, Nyssönen K, et al. Enhanced in vivo lipid peroxidation at elevated plasma total homocysteine levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1263-1266.
90. Wiltshire E, Thomas DW, Bogburst P, Couper J. Reduced total plasma homocyst(e)ine in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2001; 138: 888-893.

91. Marrow LE. Homocysteine: more question than answer. *Nutrition* 2000; 16(9): 780-781.
92. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clinical Chemistry* 1997; 43: 690-692.
93. DeAngelo A, Selhub J. Homocysteine and trombotic disease. *Blood* 1997; 90(1): 1-11.
94. Thambyrajah J, Landroy J, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Does folic acid decrease plasma homocysteine and improve endothelial function in patients with predialysis renal failure ?. *Circulation* 2000; 102(8): 871-872.
95. Bostom AG, Bausseman L, Jacques PF, Liaugaudas G, Selhub J, Rosenberg IH. Cystation C as a determinant of fasting plasma total homocysteine levels in coronary serum creatinine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2241-2244.
96. Montgomery RR, Gill JC, Scott JP. Hemophilia and vonWillebrand disease . Nathan DG, Orkin SH (editors). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia, 1998(2); 1632-1659.
97. DeMeyer GRY, Hovlaerts MC, Kockx MM, Yamamoto H, Herman AG, Bult H. Intimal deposition of functional vonWillebrand factor in atherosclerosis. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2524-2534.
98. DeValck-deRoo GW, Stehouwer CDA, Lambert J, Schalkwijk CG, Vonder-Mores MJ, Kluft C, Netelenbos C. Plasma homocysteine is weakly correlated

with plasma endothelium-dependent vasodilatation in healthy postmenopausal women. *Clinical Chemistry* 1999; 45: 1200-1205.

99. Chen JW, Gall MA, Deckert M, Jensen JS, Parving HH. Increased serum concentration of von willebrand factor in non-insulin dependent diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *BMJ* 1995; 1405-1406
100. Mannuci PM. von Willebrand factor. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1998; 18: 1359-1362.
101. Chen JW, Gall MA, Deckert M, Jensen JS, Parving HH. Increased serum concentration of vonWillebrand factor in non-insulin dependent diabetic nephropathy. *BMJ* 1995; 311: 1401-1406.
102. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. *Circulation* 1997; 96: 1102-1108.
103. Janger A, Von Hinsberg VWM, Kostense PJ, Emeis JJ, Yuken JS, Nijpels G. vonWillebrand factor, c-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3071-3078.
104. Khanabadi BAJ, Mozaffari H, Dashti MH. Assessment of serum lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciency* 2000; 13(3): 135-138.
105. Simo JM, Joven J, Vilella E, Ribos M, Figuera L, Virgos C. Polymorphisms in human apolipoprotein(a) kringle IV-10 and coronary artery disease; relationship to allele size, plasma lipoprotein(a) concentration, and lysine binding site activity. *Journal of Molecular Medicine* 2001; 79(5): 294-299.

106. Randall OS, Feseha HB, Illoh R, Xu S, Ketete M, Kwagyan J, et al. Response of lipoprotein(a) levels to therapeutic life-style change in obese African-Americans. *Atherosclerosis* 2004; (72): 155-160.
107. Gligan S, Ownes D, Stinson J, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. The effect of reduction of lipoprotein(a) on cellular cholesterol synteesis in non-diabetic and type 2 diabetic subjects. *BBA* 1994; 54557:1-6.
108. Gürsu MF, Özdin M. Lipoprotein(a) düzeyleri ile paraoksanaz aktivitelerinin komplikasyonlu ve komplikasyonsuz tip 2 diyabetik hastalarda araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2002; 7(2): 720-725.
109. Nakata H, Harita K, Eto M. Alteration of lipoprotein(a) concentration with glycemic control in non-insulin dependent diabetic subjects without diabetic complications. *Metabolism* 1993; 42(10): 1323-1326.
110. Pati U, Pati N. Lipoprotein(a), atherosclerosis, and apolipoprotein(a) gene polymorphism. *Molecular Genetics and Metabolism* 2000; 71: 87-92.
111. Erem C, Değer O, Bostan M, Örem A, Sönmez M, Ulusoy Ş. Plasma lipoprotein(a) levels in Turkish NIDDM patients with and without vascular diabetic complications. *Acta Cardiol* 1999; 54(4): 203-207.
112. Wollesen F, Dahlen G, Berglund L, Berne C. Peripheral arteriosclerosis and serum lipoprotein(a) in diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 93-98.
113. Lakhotia M, Gehlot RS, Jain P, Sharma S, Singh M. Lipoprotein(a) in type 2 diabetic subjects in relation to diabetic microvascular complications. *JIACM* 2003; 4(4):304-307.

114. Wiering G. Lipoprotein(a): what's in a measure?. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:571-580.
115. Sniderma AD. Lipoprotein(a) and atherogenesis: a puzzle inside a riddle within an enigma. *Clin Invest Med* 2002; 25(3) 89-91.
116. Tsironis LD, Katsouras CS, Goudevenos JA, Michalis LM, Elisaf MS, Siders DA, et al. Lipoprotein(a)-associated PAF-acetylhydrolase activity in patients with coronary artery disease. *Hellenic J Cardiol* 2003; 44: 32-37.
117. Nguyen TT, Ellefson RD, Hedge DO, Bailey KR, Kottke TE, Abu-Lebdeh HS. Predictive values of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997; 96: 1390-1397.
118. Bartesaghi S, Accini R, De Leo G, Cursano CF, Campola J, Galluzzo C, et al. A new HPLC micromethod to measure total plasma homocysteine in newborn. *J Pharm Biome Anal* 2001; 24: 1137-1141.
119. Kaufman FR. Diabetes Mellitus. *Pediatrics in Review* 1997; 18 (11): 383-393.
120. Şimşek E, Karabey M, Kocabey K. Batı Karadeniz bölgesinde yaşayan çocuklarda insüline bağımlı diabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *Türk Pediatri arşivi* 2003; 28: 216-222.
121. Pirgon Ö, Atabek ME. Tip 1 diyabet ve ateroskleroz. *MN Klinik Bilimler&Doktor* 2004; 10(2): 194-198.

122. Bell DSH, Ovalle F. Diabetes as a risk factor for ischemic heart disease. Clin Rev Spring 2000; 88-92.
123. Hultberg B, Agardh E, Anderson A. Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy; but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus. Scand J Clin Invest 1991; 51: 227-282.
124. Kavey REW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American heart association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. The Journal of Pediatrics 2003; 142(4): 368-372.
125. Perry J, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle aged British men. Lancet 1995; 346: 1395-1398.
126. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. JAMA 2002; 287: 2570-2581.
127. Hankey GJ, Eikelbloom JW. Homocysteine and vascular disease. Lancet 1999; 354: 407-403.
128. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum-methods and clinical applications. Clinical Chemistry 1993; 39 (9): 1764-1769.
129. Arnesen E, Refsum H, Bonua KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. International Journal of epidemiology 1995; 24: 704-709.(3-

130. Hofman MA, Lalla E, Lu Y, Glesen MR, Wolf MR, Tanji N, et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest* 2001; 107: 675-683.
131. Targher G, Zenari L, Bertolini L, Falezza G, Muggeo M, Zoppini G. Plasma total homocysteine levels are associated with von Willebrand factor, soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble tumor necrosis factor- α receptors in young type 1 diabetic patients without clinical evidence of macrovascular complications. *Diabetes Care* 2001; 24: 1496-1497.
132. Cotellessa M, Minniti G, Cerone R, Prigione F, Calevo MG, Lorini R. Low total plasma homocysteine concentrations in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 969-970.
133. Chiarelli F, Pomilio M, Mohn A, Tumini S, Vanelli M, Morges G, et al. Homocysteine levels during fasting and after methionine loading in adolescents with diabetic retinopathy and nephropathy. *J Pediatr* 2000; 137: 386-392.
134. Agullo-Ortuno MT, Albaldejo MD, Para S, Rodriguez-Manotas M, Fenollar M, Ruiz-Espejo et al. Plasmatic homocysteine concentration and its relationship with complications associated to diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta* 2002; 326: 105-112.
135. Chico A, Perez A, Cordoba A, Arcelus R, Careras G, de Leiva A, et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia* 1998; 41: 684-693.

136. Agardh CD, Agardh E, Anderson A, Hultberg B. Back of association between plasma homocysteine levels and microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Invest* 1994; 54: 637-641.
137. Rasmussen K, Moller J, Yngbak M, Pederson A, Dybjaer L. Age and gender- spesific reference intervals for total homocysteine and methyl malonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clinical chemistry* 1996; 42: 630-636.
138. Usui M, Matsuoka H. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocyst(e)inemia: restoration by folic acid. *Clin Sci* 1999; 96: 2542-2544.
139. Dinneen Sf, Gerstein HC. The association of microalbumniuria and mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus; a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.
140. Jager A, Kosense PJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, et al. Serum homocysteine levels are associated with the development of (micro)albuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 74-81.
141. Becker A, Van Hinsberg VW, Kostense PJ, Jager A, Dekker JM, Nijpels G et al. Serum homocysteine is weakly associated with von Willebrand factor and soluble vascular cell adhesion molecule, but not with C-reactive protein in type 2 diabetic subject; the horn study. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 763-770.
142. Yamomoto M, Egusa G, Yamakido M. Carotid atherosclerosis and serum lipoprotein(a) concentrations in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 829-831.

143. Hirata K, Kikuchi S, Saku K, Jimi S, Zhang B, Nauto S et al. Apolipoprotein(a) phenotypes and serum lipoprotein(a) levels in maintenance hemodialysis patients with/without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1993; 44: 1062-1070.
144. James RW, Boemi M, Sirolli C, amadio L, Fumelli p, Pornetta D. Lipoprotein(a) and vascular disease in diabetic patinets. *Diabetologia* 1995; 38: 711-714.
145. Wollesen F, Dahlen G, Berglund L, Berne C. Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein(a) in diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 93-98.
146. Watts GF, Gwilym RM, Mazurkiewicz J, Coltart J. Independent correlation between plasma lipoprotein(a) and angiographic coronary artery disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 234-236.

8. ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında Batman ilinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Batman ilinde tamamladım. 1987 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde Tıp eğitimime başladım ve 1993 yılında mezun oldum. Aynı yıl Hakkari ili Yüksekova ilçesinde pratisyen doktor olarak göreve başladım. Hakkari Devlet Hastanesi, Bir ve İki Nolu Sağlık Ocağında toplam 6 yıl çalıştıktan sonra 1998 Eylül TUS sınavı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Biyokimya uzmanlığına başladım. Burada 8 ay kadar çalıştıktan sonra da Eylül 1999 yılında TUS sınavı sonucunda Biyokimya bölümünden ayrılarak Kasım 1999 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.

9. GÖNÜLLÜ OLARAK ÇALIŞMAYA KATILMA FORMU

Yapılacak çalışma konusunda (Tip 1 Diabetes Mellituslu çocukların metabolik durumlarının değerlendirilmesinde plasma homosistein, lipoprotein(a) ve von Willebrand faktör düzeylerinin yeri) tarafıma bilgi verildi. Çalışmaya herhangi bir etki altında kalmadan gönüllü olarak katılmayı ve kan örneği alınmasını kabul ediyorum.

Hastanın Adı:

Soyadı:

Tlf:

Protokol No:

İmzası: