

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
OTOİMMÜNİTENİN HbA1c İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Dilvin ÇELİK ATEŞ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşehan AKINCI**

MALATYA – 2007

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM	SAYFA
TABLolar DİZİNİ.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
I.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım sınıflama.....	3
2.2 Tip 1 Diabetes Mellitus.....	6
2.2.1 Epidemiyoloji.....	6
2.2.2 Etyoloji ve patogenez.....	7
2.3 Otoimmünite.....	12
2.4 İnsülin hormonu biyosentezi.....	26
2.5 Patofizyoloji.....	26
2.6 Klinik belirti ve bulgular.....	28
2.7 Diabetes Mellitusun komplikasyonları.....	30
2.8 Diyabetik hasta takibi.....	34
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1 Çalışma Protokolü.....	36
3.2 İstatistiksel Analiz.....	37
IV.BULGULAR.....	38
V.TARTIŞMA.....	48
VI.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
VII.ÖZET.....	59
VIII.SUMMARY.....	60
IX.KAYNAKLAR.....	61
X.EKLER.....	69

TABLolar DİZİNİ

TABLO NO		SAYFA
Tablo 1.	Diabetes Mellitus'un etyolojik sınıflaması.	4
Tablo 2.	Tip 1 DM etyopatogenezinde suçlanan başlıca virüsler.	11
Tablo 3.	İnterlökinlerin etkileri	13
Tablo 4.	Otoimmün poliglandüler sendromlar	25
Tablo 5.	Çocukluk ve adölesan diyabetinin komplikasyonları	31
Tablo 6.	Tip 1 DM'li hastaların antikor pozitiflik yüzdelerinin ve HbA1c değeri 7'den yüksek olan hastaların yüzdelerinin 6 aylık aralar ile takibi	38
Tablo 7.	Tip 1 DM'li 5 yaş ve altı hastaların antikor pozitiflik yüzdelerinin, HbA1c değeri 7'den yüksek olan hastaların yüzdelerinin ve ortalama HbA1c düzeylerinin 6 aylık aralar ile takibi.	41
Tablo 8.	Tip 1 DM'li 5 yaş üzerindeki hastaların antikor pozitiflik yüzdelerinin, HbA1c değeri 7'den yüksek olan hastaların yüzdelerinin ve ortalama HbA1c düzeylerinin 6 aylık aralar ile takibi.	42
Tablo 9.	Tip 1 DM'li 5 yaş ve altındaki hasta grubu ile 5 yaş üzerindeki hasta grupları arasındaki ICA antikor pozitiflik yüzdelerinin 6 aylık aralar ile takibi	43
Tablo 10.	Tip 1 DM'li 5 yaş ve altındaki hasta grubu ile 5 yaş üzerindeki hasta grupları arasındaki GADA antikor pozitiflik yüzdelerinin 6 aylık aralar ile izlemi	44
Tablo 11.	Tip 1 DM'li 5 yaş ve altındaki hasta grubu ile 5 yaş üzerindeki hasta grupları arasındaki IAA antikor pozitiflik yüzdelerinin 6 aylık aralar ile izlemi	45
Tablo 12.	Tip 1 DM'li 5 yaş ve altındaki hasta grubu ile 5 yaş üzerindeki hasta grupları arasındaki HbA1c değeri 7'den yüksek olan hastaların yüzdelerinin 6 aylık aralar ile izlemi	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO		SAYFA
Şekil 1.	Tip 1 DM'nin etyopatogenezi	8
Şekil 2.	HLA	9
Şekil 3.	HLA DQ molekülü	10
Şekil 4.	T hücreli sitotoksosite	16
Şekil 5.	Tip IV aşırı duyarlılık yanıtı	17
Şekil 6.	Otoimmünite oluşum mekanizmaları	19
Şekil 7.	Antijen sunan hücre üzerindeki MHC sınıf II + antijen kompleksinin CD4+T lenfositte antijen sunumu.(CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijen 4, TCR: T hücre reseptörü) (44)	21
Şekil 8.	Tip 1 DM patofizyolojisi	29
Şekil 9.	Tip 1 DM gelişim süreci	30
Şekil 10.	Diyabetik ketoasidozda fizyopatoloji	32
Şekil 11.	Hb A1c'nin oluşumu	35
Şekil 12.	Tip 1 DM'li hastaların antikorlarının 6 aylık aralar ile değişimi.	40
Şekil 13.	Beş yaş ve altı ile beş yaş üstü grubun 6 ay ara ile çalışılan ICA düzeylerinin karşılaştırılması.	43
Şekil 14.	Beş yaş ve altı ile beş yaş üstü grubun 6 ay ara ile çalışılan GADA düzeylerinin karşılaştırılması.	44
Şekil 15.	Beş yaş ve altı ile beş yaş üstü grubun 6 ay ara ile çalışılan IAA düzeylerinin karşılaştırılması.	45
Şekil 16.	Beş yaş ve altı ile beş yaş üstü grubun 6 ay ara ile çalışılan HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması.	46
Şekil 17.	Tip 1 DM'li antikor pozitif hasta sayısı ile HbA1c değeri 7'nin üzerinde olan hasta sayısının 6 aylık aralar ile değişimi.	47

KISALTMALAR DİZİNİ

APC	Antijen Sunan Hücre
Arg	Arginin
Asp	Aspartik asit
BSA	Sığır Serum Albümini
CD	Cluster of differentiation
CTLA	Sitotoksik T Hücre Antijeni
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksirübonükleik asit
GABA	Gama-aminobutirik Asit
GADA	Glutamik Asit Dekarboksilaz Enzim Antikoru
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR	Glomerül Filtrasyon Hızı
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
IAA	İnsülin Otoantikoru
IA-2A	Antitirozin Fosfataz antikoru
ICA	Adacık Hücre Antikoru
ICAM	Hücre İçi Adezyon Molekülü
IDDM	İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
INF	İnterferon
LFA	Lenfosit Fonksiyonu İle İlişkili Antijen
LYP	Lenfosit Tirozin Fosfataz
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
NK	Doğal öldürücü hücre
NO	Nitrik oksit
PDGF	Trombosit Büyüme Faktörü
Tc	Sitotoksik T Lenfosit
TCR	T Hücre Reseptörü
TGF	Dönüştürücü Büyüme Faktörü
T_H	Yardımcı T Hücre
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetin genetik yatkınlık zemininde çevresel tetik çekici faktörlerle başlayan kronik otoimmün bir hastalık olduğu bilinmesine karşın patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (1). Tip 1 diyabet klinik olarak ortaya çıkmadan önce önlenmesi için pek çok çalışma başlatılmıştır. Tip 1 diyabet açısından günümüzdeki sorunlar, hastalığın sıklığındaki artışın nedenleri, prediyabet sürecinin özellikleri, yakınlarında hastalığın tahmin edilmesi ve önlenmesi, kalıcı tedavi perspektifleri olarak özetlenebilir. Tip 1 diyabet için artmış riskin göstergeleri immün belirteçler olan bazı antikorlardır. Bunların en önemlileri adacık hücre antikoruna (ICA), insülin otoantikoruna (IAA), glutamik asit dekarboksilaz enzim antikorudur (GADA). Bu antikorların tayini beta hücre fonksiyonunun izlenmesinde kullanılabilir. Üç yaşından büyük tip 1 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada klinik tanı ve beta hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde IAA, ICA, GADA, protein tirozin fosfataza karşı gelişen antikor kullanılmıştır (2). Adacık hücre antikorları farklı adacık antijenine karşı gelişen poliklonal antikorlardır ve genellikle IgG yapısındadır. ICA tip 1 diyabet riskini belirlemede en çok kullanılan belirteçtir (3). Tanı anında hastaların %70'den çoğunda pozitifdir; zamanla antikor pozitifliği azalır ve tanıdan 10 yıl sonra bu oran %5-10'a düşer. Genel olarak yüksek titre ilerleyici beta hücre yıkımının göstergesi olarak kabul edilir. İnsülin otoantikoruna ise beta hücresine özgüdür. Anti insülin antikor klinik diyabetin ortaya çıkışından önce bulunmaktadır (2). Glutamik asit dekarboksilaz ise beta hücrelerinde ve merkezi

sinir sisteminde bulunan bir enzimdir ve tip 1 diyabet oluşumunu başlatan antijen olabileceği düşünülmektedir. Tanı konmadan öncede kanda pozitif bulunabilir (4). Otoantikör ölçümleri çocukluk çağında tip 1 diyabet alt gruplarının belirlenmesi (a ve b), MODY gibi insüline bağımlı ama beta hücre yıkımı olmayan vakalara yaklaşım ve tip 1, tip 2 ayırımında kullanılır. Yapılan bir çalışmada çocuklarda tip1 ve tip 2 diyabet ayırıcı tanısında obezite, idrar keton tayini, ketoasidoz, akantosis nigrikans ile birlikte otoantikör düzeyleri karşılaştırılmıştır (5). Tip 1 diyabet hastalarında başlangıçtaki antikör pozitifliklerinin saptanması ve takipte düzeylerinin kontrol edilmesi hastaların klinik izlemlerinde kullanılan yöntemlerdir. Literatür bilgilerimize göre 5 yaş altı tip 1 diyabet olan çocuklarda antikör pozitifliği oldukça kuvvetlidir ve bu hastaların kan glukoz regülasyonu, antikör zayıf çocuklara göre daha güçtür. Tip 1 diyabetli hastalarda antikör ölçümleri, aynı zamanda tedavi protokollerinin belirlenmesinde de yardımcı laboratuvar testlerindedir.

Biz bu düşüncelerle kliniğimizde tip 1 diyabet tanısı ile takip ettiğimiz hastaların tanı anındaki ve takipteki antikör düzeylerini karşılaştırmayı ve antikör pozitifliği ile klinik izlem arasındaki bağlantıyı göstermeyi planladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus Tanım ve Sınıflama

Diabetes mellitus insülin hormonunun mutlak yetersizliği veya periferik etkinliğinin azalmasına bağlı, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluk yapan kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arterioskleroz ile seyreden kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (6–8). En önemli semptomları arasında noktüri, polidipsi, poliüri, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, enfeksiyonlara eğilim, kilo kaybı özetlenebilir. Mortalite ve morbidite akut metabolik bozukluklar ile kronik hiperglisemiye bağlı olarak makrovasküler (beyin, iskemik kalp hastalığı, arteryal tıkanıklığa bağlı gangren) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) bozukluklara bağlıdır. DM'nin çeşitli alt tiplerinin, geniş bir perspektif içinde etiyoloji, patofizyoloji ve genetik açıdan ayırt edilmesi mümkün olmuştur. DM pankreatik beta hücrelerin tahribatı nedeniyle insülin sekresyon eksikliği ile karakterize olan tip 1 DM ve iskelet kası, karaciğer, adipoz dokuda insülin direnci, beta hücrelerinde değişik düzeylerde fonksiyon kaybı ile karakterize olan tip 2 DM olmak üzere iki ana forma ayrılır. DM tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur (9).

Etiyolojiye göre Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Birliğinin son olarak 2003'de önerdiği diyabet sınıflaması tablo 1'de görülmektedir (10).

Tablo 1.Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (genellikle tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı).

Tip1a- İmmün aracılı mekanizma

Tip1b-İdyopatik

II. Tip 2 diyabet (Relatif insülin etki eksikliği ile beraber insülin direnci, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve β hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı sekresyon defektinin olduğu durum).

III. Diğer özellikli tipler

A- Beta hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar

1. Kromozom 12, HNF-1 α (MODY-3)
2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY-2)
3. Kromozom 20, HNF-4 α (MODY-1)
4. Kromozom 13, insülin promotör faktör-1 (IPF-1; MODY-4)
5. Kromozom 17, HNF-1 β (MODY-5)
6. Kromozom 2, NeuroD1 (MODY-6)
7. Mitokondrial DNA'daki mutasyonlar
8. Diğerleri

B- İnsülin fonksiyonundaki genetik bozukluklar

- a. Tip A insülin direnci
- b. Leprechaunizm
- c. Rabson-Mendenhall sendromu
- d. Lipoatrofik diyabet
- e. Diğerleri

C- Ekzokrin pankreas hastalıkları

1. Pankreatit
2. Travma/ pankreatektomi
3. Neoplazi
4. Kistik Fibrozis

5. Hemokromatozis
6. Fibrokalkanöz pankreatopati
7. Diğerleri

D- Endokrinopatiler

1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromositoma
5. Hipertiroidizm
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Diğerleri

E- İlaç- veya kimyasal madde –aracılı

1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nikotik asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonları
6. Diazoksid
7. β -adrenerjik agonistler
8. Tiazidler
9. α -İnterferon
10. Dilantin
11. Atipik antipsikotikler

F- Enfeksiyonlar

- a. Konjenital rubella
- b. Sitomegalovirus
- c. Diğerleri

G- Diyabetin nadiren eşlik ettiği diğer genetik sendromlar

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu

3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu (DIDMOAD)
5. Friedreich ataksisi
6. Huntington koresi
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Myotonik distrofi
9. Prader-Willi sendromu
10. Diğerleri

H- İmmun-aracılı diyabetin nadir formları

1. "Stiff-man" sendromu
2. Anti-insülin reseptör antikoları
3. Diğerleri

IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM).

V. Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu.

2.2 Tip 1 Diabetes Mellitus

2.2.1 Epidemiyoloji

Tip 1 DM çocukluk ve adolesan çağının endokrin-metabolik bozukluklarından en sık görülenidir. Epidemiyolojik olarak toplumlara göre değişiklik göstermektedir. Ülkeler arasında 20–60 kata kadar ulaşan prevalans farklılığı bulunmaktadır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 6–18 yaş grubu çocuklarda tip 1 DM prevalansı yüz binde 27 olarak bildirilmiştir. Kandemir ve arkadaşlarının 477 çocukta yaptıkları çalışmada, erkekler ve kızlar arasında bir fark saptanmamıştır (11). Erkek ve kızlar tip 1 DM'den hemen hemen eşit oranda etkilenmektedirler. Finlandiya’da tip 1 DM prevalansı yüz binde 59,4 iken, Japonya’da bu oran yüz binde 3,3 düzeyinde kalmaktadır. Avrupa

lkelerinde 3063 ocuk arasında yapılan bir çalışmada, ülkeler arasında 10 kata kadar varan farklılıklar bildirilmiştir (12).

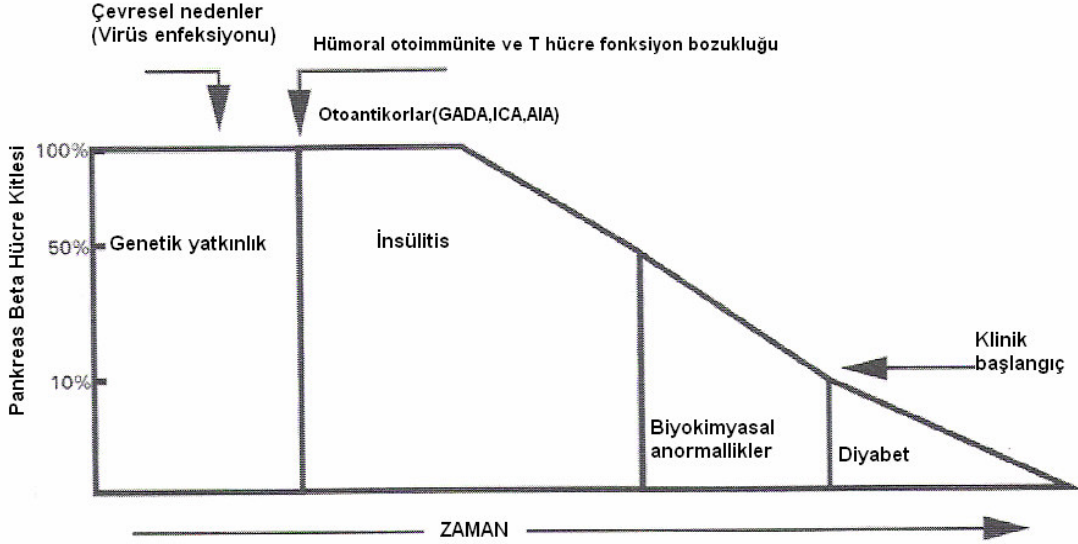
Tip 1 DM, bütün yaş gruplarında görülmekle beraber esas olarak çocukluk döneminin (0–18 yaş) hastalığıdır. Hastalığın 5–7 yaş ve 11–14 yaş arası olmak üzere iki pik dönemi bulunmaktadır. Birinci pikin okul döneminde yeni enfeksiyöz ajanlara maruz kalmaya, ikinci pikin insülin etkisini antagonize eden büyüme hormonunun arttığı ve gonadal steroidlerle indüklenen puberte dönemine bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

Tip 1 DM insidansı mevsim, ırk ve coğrafi bölge ile değişiklik gösterir. Mevsimsel değişiklikler en belirgin olarak adölesan yaşlarda ortaya çıkmakta olup, geç sonbahar ve erken kiş döneminde tip 1 DM sıklığı artmaktadır. Tip 1 DM beyaz ırkta, özellikle Kuzey Avrupa lkelerinde daha sık olarak görülmektedir (6,13).

Tip 1 diyabet sıklığı normal popülasyonda ortalama %0,5 olarak gözlenirken; Tip 1 diyabetiklerin non-diyabetik birinci derece akrabalarında bu oran %2–6 arasında değişmektedir (14).

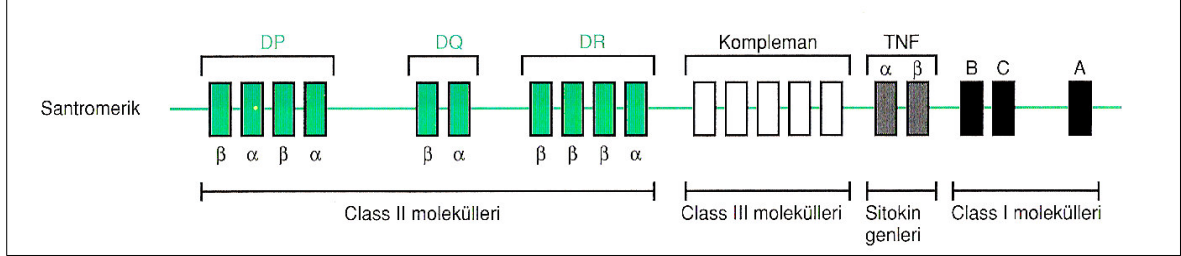
2.2.2 Etiyoloji ve patogenezi

Tip 1 DM etiyolojisinde rol oynayan etkenler genetik yatkınlık, çevresel ve otoimmün faktörler olmak üzere üç başlık altında toplanabilir. Genetik yatkınlık zemininde oluşan otoimmünite yaygın beta hücre harabiyetine ve insülin salgısının azalmasına neden olur (9,15–18). (şekil 1).



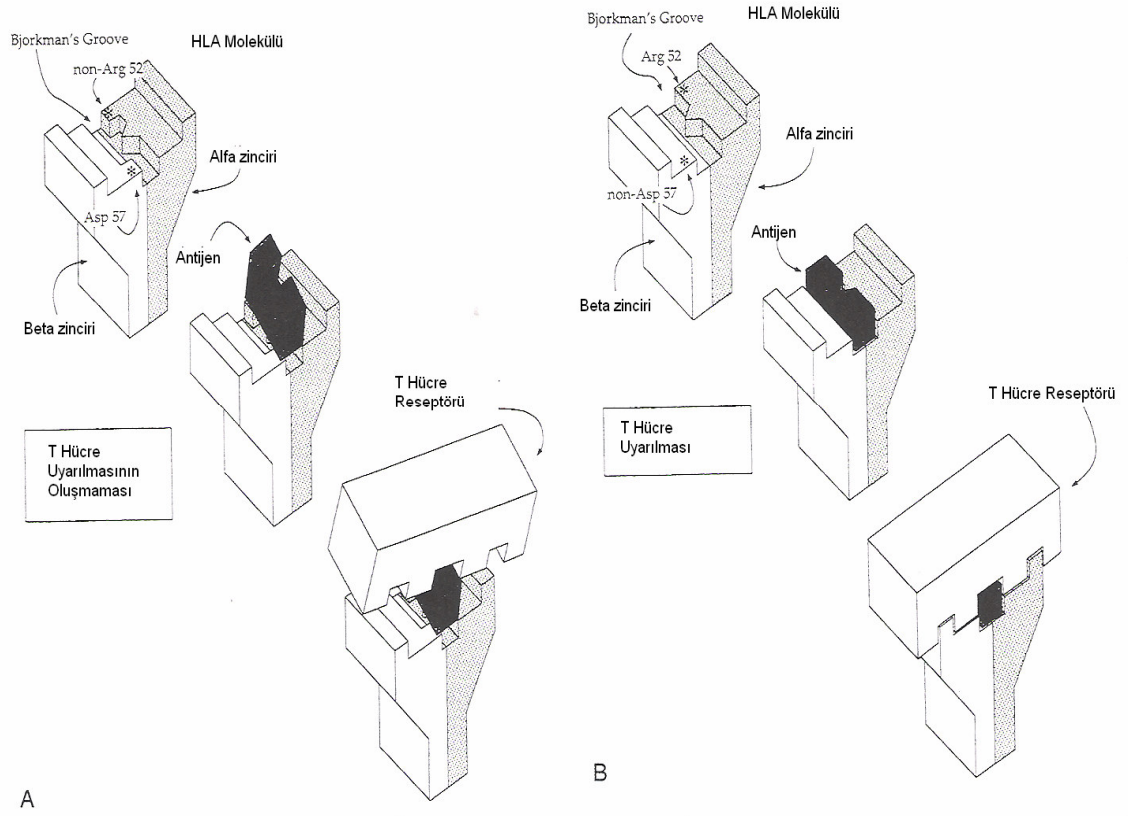
Şekil 1. Tip 1 DM'nin Etiyopatogenezi

2.2.3 Genetik yatkınlık: Tip 1 diyabetin en az bir yatkınlık geni, 6. kromozomda majör histokompatibilite kompleksinin (MHC) sınıf II antijenlerinin kodlandığı bölgede (HLA-D) bulunmaktadır. İnsan lökosit antijen moleküllerinin başlıca fonksiyonu, yabancı proteinlerin peptit parçalarına bağlanarak uygun antijene özgü T hücrelere sunmaktır. Kimyasal yapıları, doku dağılımları ve fonksiyonları açısından 3 sınıfa ayrılırlar. Sınıf I antijenler, HLA-A, HLA-B, HLA-C denilen üç yakın bağlı lokusla kodlanır. Tüm çekirdekli hücrelerde ve trombositlerde bulunur. Sınıf II antijenler, HLA-D olarak bilinen bölgede kodlanırlar. HLA-D bölgesi son derece polimorfik olan üç gen sınıfı içerir: DP, DQ ve DR. Antijen sunan hücreler (monositler, makrofajlar, dendritik hücreler), B hücreler ve bazı aktive T hücrelerde bulunur. Sınıf III proteinler, MHC'de kodlanan kompleman sistemidir (19) (Şekil 2).



Şekil 2. HLA

Tip 1 DM'de, hastalığın ortaya çıkışında rol oynayan HLA'ların ve immün yatkınlık gibi predispozan faktörlerin kalıtımı söz konusudur. Sınıf II HLA genleri pankreatik beta hücre otoantijenine karşı immün cevabı etkileyebilir yada bir beta hücre otoantijenini, anormal immünolojik bir reaksiyona neden olacak şekilde sunulabilir (19). Sınıf II HLA antijenlerinden DR3 ya da DR4'ten herhangi birinin bulunması tip 1 DM olma riskini 5–6 kez artırırken, her ikisinin birlikte bulunması riski 14 kat arttırmaktadır. Bununla birlikte HLA DR2 (HLADQA1 *0102 /DQB1 *0602) ve DR7 taşıyıcılığının DM'nin gelişmesinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (9,20,21). Bir popülasyonda tip 1 DM insidansı, o topluluktaki non-Asp alellerinin gen frekansı ile doğru orantılıdır (22). Şekil 3A'da görüldüğü gibi HLA DQ β zincirinde aspartik asit bulunuşu ve α zincirinde arginin aminoasidinin yokluğu sonucunda antijen ile uyarılan T hücresi, reseptör ile etkileşime girmez ve T hücre aktivasyonu gerçekleşmez. Şekil 3B'de ise HLA DQ β zincirinde aspartik asitin olmaması ve α zincirinde arginin aminoasidinin bulunması sonucunda antijen ile aktive olan T hücresi, reseptörü uyararak otoimmün olayların başlamasına neden olur. HLA DQ β zincirindeki homozigot aspartik asit yokluğunda DM olma riski % 96 iken heterozigot bireylerde risk %4'e düşmektedir (8).



Şekil 3. HLA DQ Molekülü (8).

2.2.4 Çevresel faktörler: Kimyasal maddeler, virüsler, gıdalar gibi çeşitli çevresel faktörler ve genetik yatkınlığın bulunuşu diyabet gelişimini etkilemektedir. Tip 1 DM'nin ortaya çıkışındaki mevsimsel farklılıklar etyopatogeneizde viral enfeksiyonların etkisini desteklemektedir. İnsanlarda kabakulak, rubella ve koksaki virüs enfeksiyonlarının tip 1 DM insidansında artışa yol açtığı gösterilmiştir (23–25) (Tablo 2).

Bu ilişki, virüslerin diyabet etiyolojisinde doğrudan veya dolaylı olarak tetikleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Virüslerin etki mekanizmaları

çeşitli olup doğrudan beta hücrelerini yok etmek, bu hücrelerde yerleşerek yavaş viral enfeksiyona neden olmak veya birkaç endokrin dokuda geniş bir immün cevabı tetiklemek şeklindedir. Virüsler başlangıçta beta hücre hasarını indüklemekte, böylece maskelenmiş veya değişmiş antijenik doku bölgelerini açığa çıkarmaktadır. Virüse karşı oluşan antikolar, açığa çıkmış olan bu doku antijenlerini de yabancı olarak tanımakta ve moleküler benzerlik sonucu beta hücrelerini yıkıma uğratmaktadır (24,25).

Tablo 2. Tip 1 DM etyopatogenezinde suçlanan başlıca virüsler (25).

- Kabakulak virüsü
- Rubella (konjenital rubella) virüsü
- Koksaki (B3,B4) virüsü
- Kızamık virüsü
- Retrovirüs
- Reovirüs
- İnfluenza virüsü
- Sitomegalovirüs
- Poliovirüs
- Epstein-Barr virüsü
- Herpes simpleks virüsü

Etiyopatogenezde rol oynayan bir diğer etken inek sütüdür. İnek sütünün içerdiği sığır serum albümininin (BSA), tip 1 DM'nin ortaya çıkmasını tetikleyici rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yeni tanı almış tip 1 DM'li çocukların serumlarında BSA'ya karşı antikoların yüksek titrede olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte anne sütü ile beslenenlerde DM insidansı daha düşük saptanmıştır. Alloksan, streptozosin, pentamidin, L-asparaginaz, diyetle yüksek oranda nitrosamin bulunmasının Tip 1 DM gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (18–21,26,27).

2.3 Otoimmünite: Tip 1 DM'li hastaların ikizlerinin ve birinci derece akrabalarının uzun dönem izlemi ile klinik bulguların ortaya çıkmasından yıllar önce humoral veya hücreyel otoimmün aktivitenin olduğu, dolayısıyla beta hücre harabiyetinin yıllar önce başladığı gösterilmiştir (28–30).

Klinik olarak kendini göstermiş olan hastalığın erken dönemlerinde, pankreasın Langerhans adacıklarında lenfositlerden zengin ve yoğun bir iltihabi infiltrasyona (insülitis) raslanır. İnsülitis, β hücrelerindeki sınıf II HLA moleküllerinin ekspresyonu ile ilişkilidir. Normal β hücreleri yüzeylelerinde sınıf II molekülleri içermezler. HLA moleküllerinin bu anormal ekspresyonunun, aktive T hücrelerinden salınan sitokinler tarafından ortaya çıkarıldığı düşünülmektedir (19,31).

T lenfositler, hücreyel immünite mediatörüdür ve karşılaşılan antijenlere humoral immünite gelişmesi için temeldir (19,32). Antijen sunumu sırasında, T hücrelerindeki CD4 molekülleri antijen sunan hücrenin sınıf II MHC moleküllerinin nonpolimorfik kısımlarına bağlanır. CD8 molekülleri, antijen sunumu sırasında sınıf I MHC moleküllerine bağlanır. T lenfositleri makrofajlardan salınan sitokinlere göre farklı bir sitokin profili sergilemektedir. IL–12 ile uyarılan T lenfositleri T_H1 ; IL–10 ile uyarılan T lenfositleri ise T_H2 olarak adlandırılmaktadır. T_H1 , IL2 salınımı ile sitotoksik T hücrelerini, interferon gama salınımı ile doğal öldürücü hücreler (naturel killer) ve makrofajları uyarmaktadır. IL-1B, tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), nitrik oksit ve TNF- β salınımı ile insülitis başlamaktadır (33–35). IL-1'in β hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi bilinmektedir (35). T_H2 lenfositleri IL–4, IL–5, IL–6 ve IL–13 salınımı ile humoral immüniteyi tetikleyerek antikor gelişimini sağlamaktadır (36).

B lenfositler, antijenik uyarı ile hümorel immünite mediatörleri olan immünglobulinleri salgılayan plazma hücrelerine dönüşürler. IgE serumda eser miktarda bulunmasına karşın, IgG, IgM, IgA serum immünglobulinlerinin %

95'ini oluştururlar. IgD ise B-hücre membranında hücreye bağlı olarak gelişir (37).

Sitokinler, IL-1, TNF- α , IL-6 ve tip 1 interferonlar doğal immüniteyi sağlarlar. IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-15 ve TGF- β ise lenfosit gelişimi, aktivasyonu ve değişimini düzenler. İnterferon- γ (INF- γ), TNF- α , lenfotoksin (TNF- β) iltihap hücrelerini uyarırlar (32, 38)(Tablo 3).

Tablo 3. İnterlökinlerin Etkileri

İnterlökin	Salgılandığı Hücre	Ana etki
IL-1 α ve β	Makrofaj, APC, diğer somatik hücreler	APC ve T hücre uyarılması, B hücre proliferasyonu ve Ig salgılanması, inflamasyon ve ateş, fagosit aktivasyonu, osteoklastik
IL-2	Aktive T _H 1 hücresi, TC hücresi, NK	T hücre ve NK proliferasyonu ve aktivasyonu, B hücre proliferasyonu ve Ig salgılanması
IL-3	T lenfositler	
IL-4	T _H 2 ve mast hücresi	B hücre proliferasyonu, MHC II oluşumu, IgE oluşumu, T _H 2 ve TC hücre proliferasyonu ve fonksiyonu, eozinofil ve mast hücre fonksiyonu, damar adezyonunu artırır
IL-5	T _H 2 ve mast hücresi	Eozinofil büyüme ve fonksiyonu, IgA salınmasını artırır
IL-6	Aktive T _H 2, APC, diğer somatik hücreler	B hücre proliferasyonu ve Ig salgılanması
IL-7	Timus ve kemik iliği stromal hücresi	TC fonksiyonu
IL-8	Makrofaj ve diğer somatik hücreler	Nötrofil aktivasyonu
IL-9	T hücreler	Hemotopoetik etkiler
IL-10	Aktive T _H 2, CD8 T, B lenfositler, makrofaj	Hücrel immünitenin baskılanması, mast hücre gelişimi, APC, NK, T _H 1'in sitokin salınımının inhibisyonu
IL-11	Stromal hücreler	Hematopoez, trombopoez

IL-12	B hücreler, makrofajlar	TC ve NK aktivasyonu, IFN γ üretimi, T_H1 indüksiyonu, T_H2 baskılanması,
IL-13	T_H2 hücreler	B hücre proliferasyonu, MHC II oluşumu, IgE oluşumu, T_H2 ve TC hücre proliferasyonu ve fonksiyonu, eozinofil ve mast hücre fonksiyonu
IL-14	T hücreler	Aktive B hücre proliferasyonu

Diğer sitokinler	Salgılandığı hücre	Ana etki
TNF- α	Aktive makrofaj, diğer somatik hücreler	IL-1 benzeri etki, vasküler tromboz, tümör nekrozu
TNF- β	Aktive T_H1	IL-1 benzeri etki, vasküler tromboz, tümör nekrozu
IFN α ve β	Nötrofil, makrofaj, diğer somatik hücreler	Antiviral etki, sınıf I MHC oluşumunu artırır, makrofaj ve NK aktivasyonu
IFN γ	Aktive T_H1 , NK	Antiviral etki, sınıf I ve II MHC oluşumunu artırır, nötrofil, makrofaj ve NK aktivasyonu
TGF- β	Aktive T lenfositler, trombosit, makrofaj, diğer somatik hücreler	Antiinflamatuvar, makrofaj ve lenfosit çoğalmasını önler

Makrofajlar, mononükleer fagosit sistemin bir parçasıdır. T hücreler (B hücrelerden farklı olarak) serbest antijen ile uyarılmadığı için makrofaj veya antijen sunan hücreler ile takdim şarttır.

Dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri dendritik sitoplazmik çıkıntıları ve yüzeylerinde büyük miktarda sınıf II molekülleri bulunan hücre topluluğunu oluştururlar (19).

Doğal öldürücü hücreler, dolaşımdaki lenfositlerin %10–15 kadarını kapsar ayrıca önceden bir duyarlanma olmaksızın, çeşitli tümör hücrelerini, virusla enfekte hücreleri ve bazı normal hücreleri yıkıma uğratır. Tüm normal hücreler sınıf I MHC molekülünü içermesi nedeniyle yıkıma uğramaz. Tümoral değişim

veya virüs ile sınıf I MHC molekülü değişir ise inhibitör sinyal kesilir ve hücre parçalanır.

Doku hasarının immün mekanizmaları, 4 gruba ayrılır.

Tip I hipersensitivitede immün cevap, mast hücreleri veya bazofillerin yaptığı vazoaktif aminler ve diğer mediatörler ile çeşitli organlarda damarsal geçirgenlik artışı, vazodilatasyon ve düz kas kasılması ile karakterlidir.

Tip II hipersensitivitede humoral antikorlar, hücre hasarlanmasına direkt olarak katılır. Kompleman bağımlı sitotoksosite, antikor bağımlı hücrel sitotoksosite ve antikor bağımlı hücrel disfonksiyon şeklinde üç farklı mekanizma ile etkili olur.

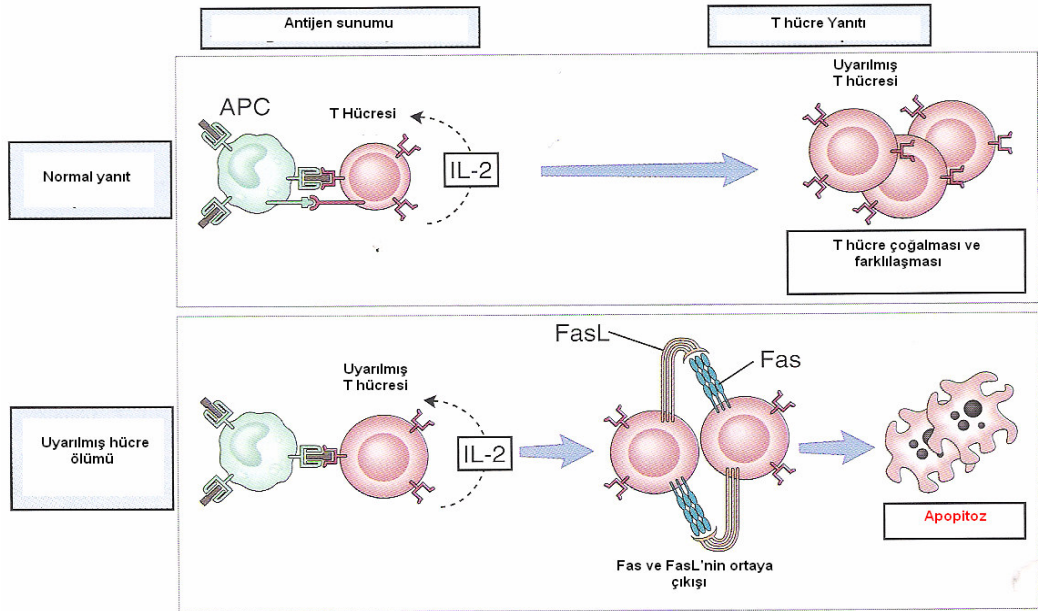
Tip III hipersensitivite, dokularda akut iltihabi reaksiyonu başlatan antijen-antikor kompleksleri ile oluşur (19, 37).

Tip IV hipersensitivite, T hücre alt tipleri ile meydana getirilir. CD4+ T hücrelerinin başlattığı geç tip hipersensitivite ve CD8+ T hücrelerinin yaptığı hücrel sitotoksosite olmak üzere iki mekanizması vardır (39) (Şekil 4).

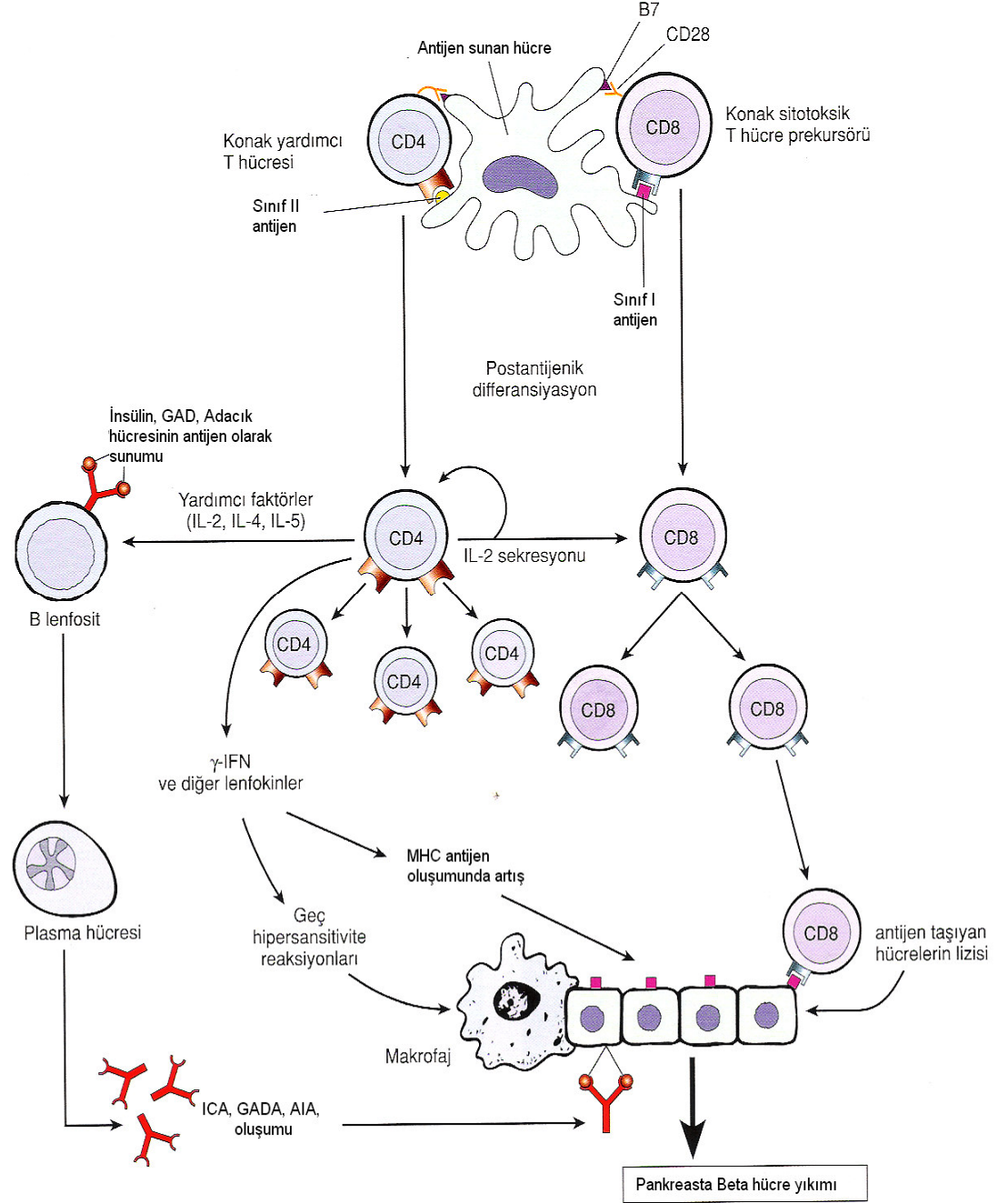
1-Geç tip hipersensitivite: CD4+ T lenfositler antijen sunan hücre yüzeyindeki sınıf II MHC ile peptit antijeni tanır. Makrofajlardan IL-2 salgılanır. Bu T_{H1} tip CD4+ T hücrelerin oluşmasına neden olur. IL-12 ise T hücreler ve NK hücreler tarafından IFN- γ salınımına neden olur. IFN- γ , geç tip hipersensitivitenin en önemli mediatörü ve güçlü bir makrofaj aktivatörüdür. Makrofaj yüzeylerinden daha fazla sınıf II molekülünün açığa çıkmasını ve antijen sunumunu artırırlar. Makrofajdan trombosit büyüme faktörü (PDGF) ve TGF- β salınımı artar. TNF- α ve lenfotoksinler, endotelial hücrelere önemli etki yapan iki sitokindir.1) Artmış nitrik oksit ve prostaglandin sekresyonu ile lokal vazodilatasyona; 2) geçiş yapan lenfosit ve monositlerin tutunmasını kolaylaştıran bir adezyon molekülü olan E-selektinin ortaya çıkışının artmasına; 3) IL-8 gibi düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörün sekresyonuna neden

olurlar. Bu etkiler ile lenfosit ve monositlerin damar dışına çıkışını kolaylaştırırlar.

2- T-hücreli sitotoksisite: Sınıf I MHC molekülleri antijen peptitlere bağlanır ve bunları CD8+ T hücrelere sunarlar. CD8+ T hücreler antijen taşıyan hedef hücreleri iki yol ile parçalar. Birincisinde perforin salgılayarak hedef hücrede osmotik lizis yaparlar. Diğerinde ise, sitotoksik T lenfosit membranından salınan Fas ligandları hedef hücredeki Fas moleküllerine bağlanır ve bu etkileşim sonucunda hedef hücrede apoptoz geliştirir (Şekil 5).



Şekil 4. T hücreli sitotoksisite



Şekil 5. Tip IV aşırı duyarlılık yanıtı (19).

Otoimmünite, organizmanın kendi dokusunu tanıma yeteneğinin olmaması ve kendi dokusuna karşı hümmoral (dolaşan otoantikolar) veya hücresele immün cevap oluşturma olarak tanımlanabilir. Birçok hastalığın patogenezinin açıklayan bir kavramdır. Organizmanın kendine karşı doğal cevapsızlık durumunun sonlanması olarak tanımlanabilir (37).

İmmun tolerans, kişinin spesifik bir antijene immün cevap geliştirememesi durumu olarak tanımlanabilir. Üç mekanizma ile immün cevapsızlık ortaya çıkabilir: klonal delesyon, klonal anerji, T hücreleri ile periferik baskılanma. Bu mekanizmalar otoimmün hastalıklardan korunmayı sağlar (19).

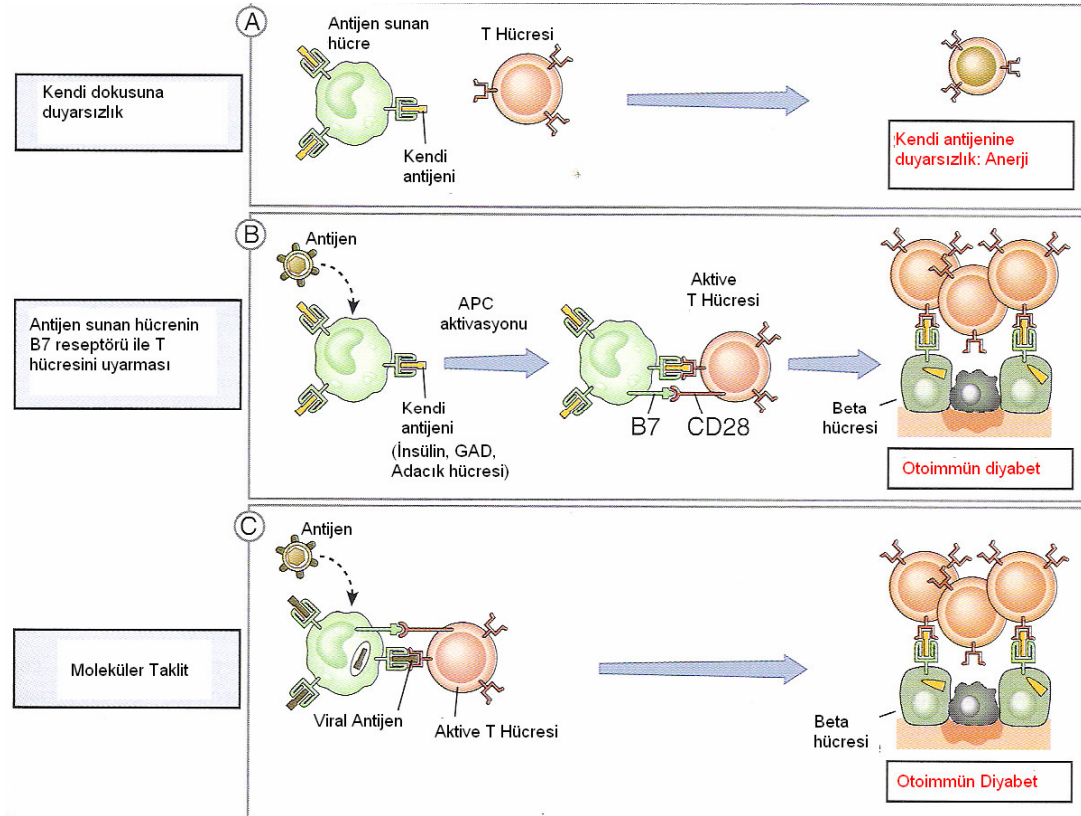
Klonal delesyon, T lenfositler, B lenfositler veya her ikisinin klonlarının, maturasyonları sırasında kaybı, delesyonudur. Erken postnatal yaşamda antikor yapan hücrelerin antijenlerle karşılaşması ve bunlara karşılık gelen klonların yok olmasıdır.

Klonal anerji, çoğu kendinden reaktif T hücreler timusta apoptoza gider. Bu major kontrol noktasından kaçanlar, timus dışında klonal anerji ile inaktifleştirilmiştir. Antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeylerindeki MHC ile birlikte peptit antijenin tanınması ve ikincil uyarı yolu ile antijen-spesifik T hücrelerin aktivasyonu gelişir. Eğer ikinci yol ile uyarı olmaz ise negatif bir sinyal alınır ve hücre aktive olmaz. Klonal anerji, kendi antijenlerine B hücre cevapsızlığının muhtemel mekanizmasıdır (40).

T hücreler ile periferik baskılanma. Bu hücreler sitotoksik T hücreler gibidir, fakat farklı bir alt grubu olduğuna inanılır. Bu etkilerin IL-10 gibi inhibitör sitokinlerin sekresyonu ile olduğu düşünülür (19).

Kendi dokularına cevapsızlık mekanizmalarında bir veya daha fazla yıkım, dokular üzerine immünolojik bir atak yaratır bu da otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açar. Yardımcı T hücre toleransının atlanması, moleküler taklit,

poliklonal lenfosit aktivasyonu, baskılayıcı-yardımcı T-hücre fonksiyon dengesizliği, sekestre antijenlerin çıkışı nedeniyle tolerans kaybı gelişebilir (19, 37) (Şekil 6).



Şekil 6. Otoimmünite oluşum mekanizmaları (41).

Yardımcı T hücre toleransının atlanmasına neden olan mekanizmalar:

1. Konakçı otoantijenlerini değiştiren virüs ve bakteri enfeksiyonu ve sonucunda oluşan iltihap
2. İlaç gibi yabancı haptentlerin konakçı dokuya bağlanması

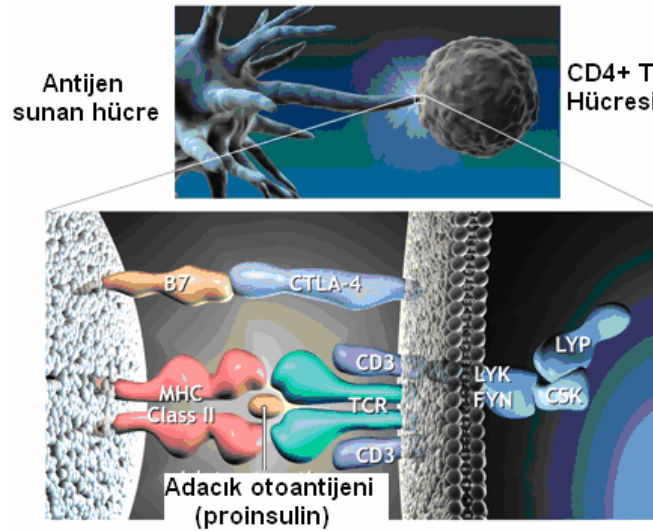
3. Değişmiş yada çapraz reaksiyon veren antijenlerle karşılaşma
4. B hücrelerinin bakteriyel lipopolisakkaritler ile uyarılması
5. Makrofajlar tetkikleyici molekülleri salgılayıp; doku antijenlerini T hücrelere sunarak, otoreaktif T hücrelerin aktivasyonuna neden olabilmektedirler (19, 37).

Konak antijenlerinin çoğu B hücreler ve T hücreler tarafından tanınan belirleyicilere sahiptir. Kendi antijeninin T hücre epitopu modifiye olursa, delesyona uğramamış T hücre klonlarınca yabancı olarak tanınabilir. Bunlar sonra otoantikorların yapımına yol açan B hücreler ile etkileşime girer. Bir otoantijenin T-determinantlarının modifikasyonu ilaçlar veya mikroorganizmalarla kompleksleşmeden gelişebilir (37).

Moleküler taklit; bazı enfeksiyöz ajanlar konak antijenlerle epitop paylaşırlar. İmmun cevap sırasında çapraz reaksiyon ile doku hasarı meydana gelir. Pankreas adacıkları β hücrelerinin immünolojik tahribi ile karakterli Tip 1 DM, bazen koksaki virüs enfeksiyonu ile beraberdir. Viral antijene yönelik T hücreleri, adacıktaki β hücrelerinde salınan protein olan glutamik dekarboksilaz ile çapraz reaksiyon verir.

Virüsler ve diğer çevresel nedenlerle B hücrelerinden salgılanan sitokinler (interferon γ) ile endotel hücre yüzeyinde MHC sınıf I moleküllerinin ortaya çıkışının artması ile CD8+ sitotoksik T lenfositleri (CTL) aktive olmakta ve β -hücrelerine karşı özgül olmayan immün reaksiyon başlamaktadır (42). Pankreastaki adacık hücrelerinin mononükleer hücre infiltrasyonu tip 1 DM'li hastalarda morfolojik bir bulgudur. İnfiltrasyonda CD4+T, CD8+T, B lenfositler ve makrofajlar bulunmaktadır. En fazla CD8+T hücrelerini içermektedir. Antijenik uyarı ile B hücreleri ve makrofaj yüzeyindeki MHC sınıf II moleküllerinin ortaya çıkışı artar. CD4+ T lenfositleri aktivasyonu sonrasında T hücre yüzeyindeki T hücre reseptörü (TCR); antijen sunan hücre üzerinde bulunan antijen + MHC sınıf II molekülü ile birleşerek otoimmün reaksiyonu

tetiklemektir. Bu birleşmede hücre içi adezyon molekülü (ICAM)-1/B7 ve T hücre yüzeyindeki lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-3 gibi adezyon moleküleride rol oynamaktadır. Hücre içi adezyon molekülü inflamatuvar sitokine karşı yanıtta önemli rol oynar. T hücre yüzeyindeki LFA-1 aracılığı ile monositlere ve lenfositlere bağlanabilir. LFA-3 T lenfositleri üzerindeki CD2'ye bağlanabilir. ICAM-1/LFA-1 ve LFA-3/CD2 β-hücre yıkımına katılır (43) (Şekil 7).



Şekil 7. Antijen sunan hücre üzerindeki MHC sınıf II + antijen kompleksinin CD4+T lenfositte antijen sunumu.(CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijen 4, TCR: T hücre reseptörü) (44).

Son 10 yıl boyunca yapılan çalışmalar tip 1 DM ile ilişkili en az 15 gen lokusunun olduğunu göstermiştir. Ayrıca T hücre aktivasyonu ile ilişkili 2 gen tanımlanmıştır. Birincisi 2q33 kromozomu üçüncü lokus üzerinde bulunan CTLA-4'tür. Bu T hücre aktivasyonu için inhibitördür. CTLA-4'teki mutasyon otoimmüniteye yatkınlığa neden olur. Diğeri 1p13 kromozomundaki PTPN22 geni üzerinde kodlanan lenfosit tirozin fosfatazın (LYP), T hücre aktivasyonunu baskılayan dördüncü duyarlı faktör olduğu bilinmektedir (44,45).

Yapılan bir çalışmada tip 1 diyabetin gelişimi için CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin birlikteliğine gereksinim olduğu tespit edilmiştir. Bu da olayın tüm immun sistemi ilgilendirdiğinin kanıtıdır (46).

β hücre ölümünde nitrik oksit (NO) ve prostaglandinlerinde rolü bulunur. Adacıklarda gelişen insülitis ve açığa çıkan sitokinler (özellikle IL-1) nitrik oksit sentetazın NO yapımını hızlandırır. NO etkisi ile β hücrelerinde DNA kırılmaları ile hücre ölümü ve apoptozis gözlenir. Fas, 45 kDa ağırlığında bir membran proteinidir. Aktive edilmiş makrofajlardan salınan IL-1, TNF α gibi sitokinler ve sonra gelişen NO üretimi, Fas indüksiyonu ile β hücrelerinde hasara yol açmaktadır (47,48).

Doğal immün toleransın kırılması, antijenin immün sisteme sunulması, antijen duyarlı immün sistem hücrelerinin oluşması ve çoğalması, duyarlı immün sistem hücrelerinin adacık β hücrelerine saldırması ve yıkıma uğratması, yenilenmenin önlenmesi ve uyarılmış β hücrelerinden salgılanan antikörlerin oluşumu humoral ve hücrel immünite sonucunda otoimmün diyabet ortaya çıkar (49).

Prediabet döneminde ve hastalık bulgularının ortaya çıktığı dönemde çeşitli antikörlerin varlığı saptanmıştır. Bu antikörlerin başlıcaları; pankreas adacık hücresi antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GADA) ve anti-tirozin fosfataz antikörleri (IA-2A) olup, antikörler β hücredeki otoimmun yıkımın göstergesidirler. Klinik bulguların ortaya çıkmadığı dönemde bu antikörlerin varlığı, β hücre harabiyetinin ve hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkacağına erken habercisi olarak kabul edilmektedirler. β hücre kütlelerinin %80–90 azalması sonucunda klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Adacık hücre yıkımı çocuklarda erişkinlere oranla daha hızlıdır (50). IAA, ICA, GADA, IA-2A antikörleri tanı ve daha sonrasında endojen β -hücre fonksiyonlarının izlenmesinde kullanılır. Diyabetli kişinin özellikle 1. derece yakınlarında genetik ve immün belirleyicilerin saptanması potansiyel risk

konusunda bilgi verebilir. Otoantikörlerin (ICA, IAA, GADA) varlığı otoimmün olayın başladığının göstergesidir (51).

İnsülin otoantikörü (IAA): İnsülin verilmeden önce tip 1 diyabetli olgularda insüline karşı gelişen antikörler ilk kez Palmer ve ark. tarafından 1983 yılında saptanmıştır (52). IAA tip 1 DM'li hastalarda tanı anında ve insülin tedavisine başlamadan öncede hastalarda %50 oranında bulunabilir (53). Prediyabetik hastalarda gelecekte gelişecek β -hücre yıkımının göstergesidir. Tip 1 DM'li hasta yakınlarında ilk saptanan antikördür ve pozitifliği yaşla azalır (54). Bir araştırmada 5 yaş altı diyabetli çocuklarda %90, 5–10 yaş arasında %71, 10–15 yaş arasında %50 pozitiflik bildirilmiştir (55). Sağlıklı bireylerde patolojik düzeylerde IAA varlığında bu kişilerde 3–4 yıl içinde diyabetin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Otoimmün tip 1 diyabet hastalığının ortaya çıkma oranı sadece ICA pozitifliği saptanan riskli grupta %42 ve sadece IAA pozitifliği saptanan grupta %27 iken; her iki otoantikörün pozitif saptandığı bireylerde bu oran %70'lere çıkmaktadır (56). Yapılan bir çalışmada 5–10 yaş arası çocuklarda tek antikör pozitifliğinde DM riski düşük iken genetik yatkınlık ile 3 veya daha fazla antikör pozitifliğinde ise risk %62–100 arasında değişmektedir (57). Eksojen insülin tedavisinden günler veya haftalar sonrasında IAA gelişebilir. Bu antikörler endojen insüline karşı gelişen IAA'dan ayırt edilemez. Bu nedenle insülin ile tedavi edilen hastalarda antikör pozitifliği artabilir (58). HLA DR4-DQ8 varlığında IAA pozitiflik oranı yüksek bulunmuş (59,60).

Pankreas adacık hücresi antikörü (ICA): Pankreas adacıklarının tüm endokrin hücrelerinin sitoplâzmalarında bulunan bir siyaloglukokonjugat antijenle ICA tepkimeye girer. Bunun hücre bozulmasına öncülük ettiğine inanılmaktadır. Kappa ve lambda hafif zincir içeren poliklonal antikörlerdir ve genellikle Ig G yapısındadır. İlk kez Bottazzo ve ark. tarafından 1974'de tanımlanmıştır (61). Bu antikörler normal insanların %0,5 oranında, yeni tanı almış hastaların ise %70–80 oranında, diyabetik hastaların sağlıklı

akrabalarında %3–4 oranında tespit edilmektedir. Genel olarak yüksek titre ilerleyici β -hücre yıkımının göstergesi olarak kabul edilir. ICA titresi yüksek olan iyi düzeyde beta hücre fonksiyonu olan hastalarda bile kısa remisyona tespit edilmiştir (62). Adacık hücre harabiyetinin ilerlemesi ile titrasyonu azalır. Yüksek genetik riskli çocuklarda ICA daha fazla oranda pozitif bulunmuştur (63). ICA tanıdan yıllar sonrada tespit edilebilir (2). Diyabetli çocukların kardeşlerinde otoantikörleri araştıran çeşitli çalışmalarda ICA prevalansı % 4,7–12, IAA %1,4–6,9, GADA % 6,4–13 oranında bulunmuştur (51). ICA titresi yüksek yeni tanı tip 1 DM'li hastalarda endojen C-peptit sekresyonu hızlı azalır (64). ICA veya GADA tekli tarama testi olarak gösterilmesine rağmen kombine IA-2A ve GADA veya ICA ve GADA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğu bildirilmektedir (58,65–68).

Glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GADA): Glutamik asit dekarboksilaz, glutamattan gama-aminobütirik asit (GABA) sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzimdir. GADA gama-aminobütirik asit ve nörotransmitter inhibisyonunda rol oynayan bir enzimdir. GADA 64 kD protein olarak bilinen yapıyı oluşturur (63). İlk kez 1982 yılında Baekkeskov ve ark. tarafından gösterilmiştir (69). Moleküler kitlelerine göre GAD 65 ve GAD 67 olmak üzere iki izoformdan oluşur. GAD 65 izoformu diyabetli hastalarda pankreas adacık hücrelerinde, GAD 67 merkez sinir sisteminde bulunur. Bu nedenle GADA antikorları nörolojik bir hastalık olan stiff-man sendromunda da saptanabilmektedir. Tip 1 diyabet ve stiff-man sendromunda saptanan antikorlar glutamik asit dekarboksilazın aktivitesini inhibe etme yeteneği açısından farklılık göstermektedir (70). Diyabetik hastalarda bulunan GADA, GAD 65 molekülünün iki farklı aminoasit bölgesini hedeflemektedir ve bu bölgeler 240–435 ve 451–570 aminoasitleri arasında bulunmaktadır (71). Yeni tanı tip 1 diyabetlilerde %60'ın üzerinde, birinci derece akrabalarında %3–5 oranında pozitif saptanmaktadır (53). Yapılan çalışmalarda hastalığın başlangıcındaki antikor duyarlılıkları IAA için %30–50, GADA için %70–80, ICA için %70–90

bulunmuştur (72,73). GADA tanıdan yıllar sonrada pozitif bulunabilir (74,75). HLA DR3-DQ2 varlığında GADA pozitiflik oranı artmaktadır (59,60). Japon diyabetli hasta grubunda yapılan çalışmada yüksek titrede GADA pozitif grupta IL-10-592C alleli sık olarak bulunmuştur. HLA-DRB1*1502-DQB1*0601 veya DRB1*1501-DQB1*0602/DRB1*0405-DQB1*0401 heterozigot genotip bulunan hastalarda yüksek titrede GADA gelişebileceği gösterilmiştir (1).

Otoimmün etiolojinin bir diğer göstergesi de tip 1 DM'nin otoimmün tiroidit, graves hastalığı, otoimmün poliglandüler sendrom I ve II, pernisiyöz anemi, addison ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilmesidir (13,76–78).

Otoimmün poliglandüler sendromlar: İki ve daha fazla organ-spesifik otoimmün hastalığın bir arada bulunması ile karakterizedir. Üç gruba ayrılır (79).

Tablo 4. Otoimmün poliglandüler sendromlar.

Tip1	Tip 2	Tip 3	Sıklık %
Adrenokortikal yetmezlik Hipoparatiroidizm Mukokutanöz kandidiyasiz Hipogonodizm Mine hipoplazisi Ungal distrofi	Adrenokortikal yetmezlik Tiroidit Tip1a DM	Tiroidit Tip1a DM Pernisiyöz anemi Vitiligo	>40
Malabsorbsiyon Alopesi Pernisiyöz anemi Kronik aktif hepatit			10-40
Vitiligo Sjögren Sendromu Hipofizit Tip1a DM Tiroidit	Hipogonodizm Alopesi Pernisiyöz anemi Vitiligo Sjögren Sendromu Myastenia gravis Romatoid artirit Çölyak hastalığı	Hipogonodizm Alopesi Sjögren Sendromu Myastenia gravis Romatoid artirit Çölyak hastalığı	<10

2.4 İnsülin Hormonu Biyosentezi

Pankreastaki langerhans adacıklarından hormonal aktiviteye sahip dört peptit salgılanır. İlk ikisi insülin ve glukagondur. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. Üçüncü hormon somatostatindir. Adacık hücre salgılarının düzenlenmesinde rol oynar. Dördüncü hormon olan pankreatik polipeptit ise gastrointestinal fonksiyonlarla ilgilidir.

İnsanda 1–2 milyon adacık bulunur. Adacık hücreleri boyanma şekilleri ve morfolojilerine göre 4 tipe ayrılır. A hücresi glukagon, B hücresi insülin, D hücresi somatostatin ve F hücresi pankreatik polipeptit salgılar. A, B ve D hücreleri α , β , Δ olarak adlandırılır (32).

İnsan insülini 11. kromozomun kısa kolu üzerindeki insülin geninin ürünüdür ve pankreasın β hücrelerinde endoplazmik retikulumdan prekürsör molekül olan preproinsülin olarak sentezlendikten sonra mikrozomlarda proinsüline dönüşür. Proinsülin molekülü karboksipeptidaz ve endopeptidaz enzim aktiviteleri ile insülin ve C-peptid segmentlerine ayrılır. Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3–5 dakikadır ve karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan insülinaz enzim aktivitesi ile katabolize olur (80).

2.5 Patofizyoloji

Tip 1 DM, insülin salınımındaki yetersizliğe bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında düzensizliğe neden olan katabolik bir hastalıktır. Karaciğer, belli bir konsantrasyondaki insüline kas ve yağ dokusundan daha duyarlıdır. Örneğin karaciğerden glikojenoliz veya glukoneogenez aracılığıyla endojen glukoz üretimini baskılayan insülin düzeyi, periferal dokularda glukoz kullanımını sağlayan insülin düzeyinden daha düşüktür. Dolayısıyla, insülin salınımındaki yetersizliğin başlangıç bulgusu beslenme sonrası gelişen tokluk hiperglisemisi. Açlık hiperglisemisi ise artmış endojen glukoz üretiminin

baskılanamadığını göstermektedir ve ciddi insülin eksikliğinin geç bulgusudur (6,8).

İnsülin eksikliği ve insülin karşıtı hormonların (stres hormonları) artması sonucu karaciğerde glukoneogenez hızlanır, dokuların glukozu kullanamaması sonucu hiperglisemi gelişir (6,8). Hiperglisemi de böbrek glukoz eşiğinin aşılması ile (yaklaşık 180 mg/dl) glukozüri, ozmotik diürez sonucu poliüri, elektrolit kaybı ve hiperosmolariteye yol açmaktadır. Dehidratasyon sonucunda kompansatuar polidipsi gelişmektedir (Şekil 8).

İnsülin eksikliğinde, yağ dokusunda bulunan hormon-duyarlı lipaz aktive olur, serbest yağ asidi ve gliserolün plazmaya geçişi artar. Glukoneogenetik bir substrat olan gliserol, karaciğerde glukoz yapımında kullanılırken, serbest yağ asitleri mitokondride beta oksidasyona uğrayarak ketonlara dönüşür. Tedavi olmamış tip 1 DM'li kişilerde ise keton cisimlerinin yapımı, kullanma hızını aşar, ketonların birikimi ketozise yol açar. Orta zincirli yağ asitlerinin disosyasyonu sonucu açığa çıkan H⁺ yükü ve laktik asidoz sonucunda metabolik asidoz tablosu ortaya çıkar. Ketoasidoz, tedavi edilmezse koma ve hatta ölüme ile sonuçlanabilir (1).

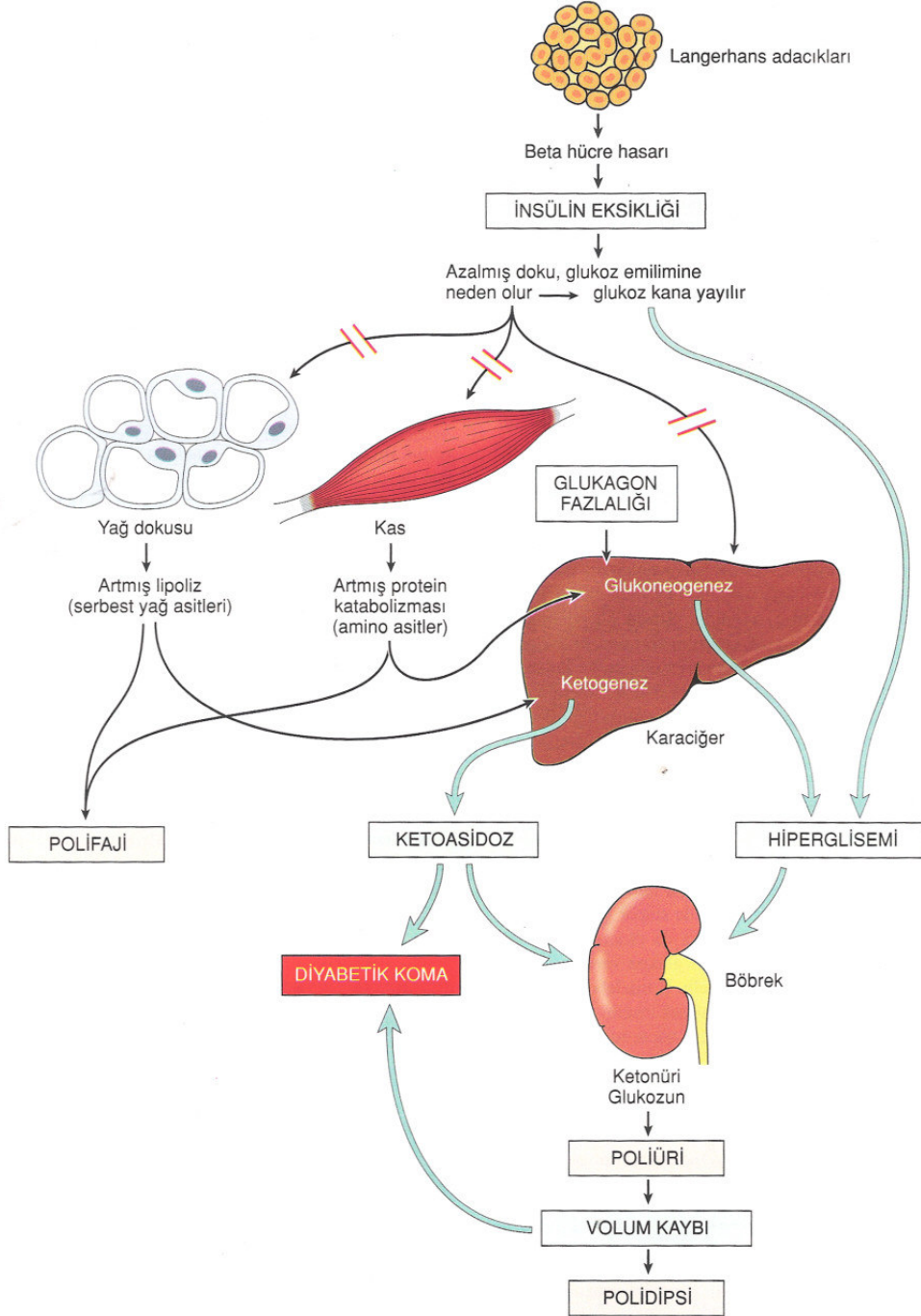
İnsülin eksikliğinde, proteoliz artar, açığa çıkan aminoasitler karaciğerde glukoneogenezde kullanılırlar. Bu durum hipergliseminin artmasına neden olur. Lipoliz, proteoliz, glukoneogenez metabolik yıkımını ağırlaştırır. Metabolik yıkımın ilerlemesi ancak hiperglisemiye rağmen insülin yokluğunda dokuların glukoz kullanamaması sonucunda ortaya çıkan aşırı enerji kaybı ve açlık hissi polifaji ile giderilmeye çalışılsa da hastada kilo kaybı ortaya çıkar (81,82).

2.6 Klinik belirti ve bulgular

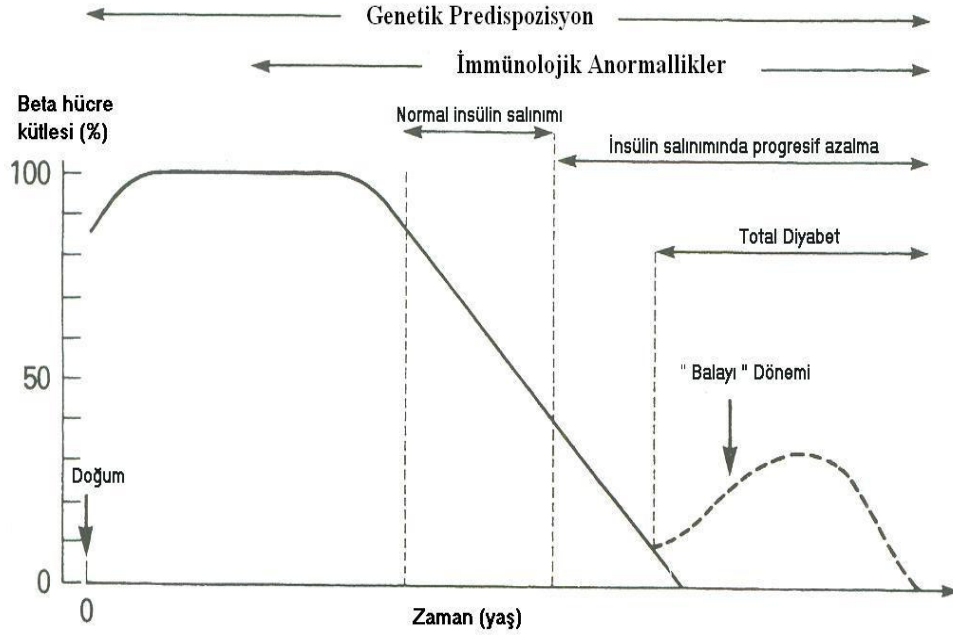
İnsülin salınımındaki yetersizlik ve β hücre harabiyeti sonucu gelişen hiperglisemi ve buna bağlı poliüri, polidipsi, halsizlik ve polifajiye rağmen kilo kaybı başlıca klinik semptomlardır (8). Semptomlar günler, haftalar içinde gelişebilir. Puberte dönemindeki kız çocuklarında piyojenik deri enfeksiyonlarına ve monilyazise bağlı vajinite bazen tanı sırasında rastlanabilir. Daha önce tuvalet eğitimi almış olan bir çocukta enürezis başlaması poliürinin bulgusu olabilir (7,10,79).

Hastalar kompenzatuvar olarak fazla gıda ve sıvı almalarına rağmen yağ ve proteinlerin katabolizması sonucu kilo kaybı gelişir. İnsülin tedavisi başlanmazsa metabolik bozukluk ilerleyerek kusma, asidotik solunum, karın ağrısı, şuur bulanıklığı ve sonuçta koma tablosu gelişebilir (6,79).

Yeni tanı konmuş diyabetli çocukların birçoğunda başlangıçtan kısa süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. Balayı dönemi olarak adlandırılan bu süreç insülin salgılanmasında kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzelmesidir. Bazı vakalarda 1–2 yıl sürebilir. Endojen insülin yapımının giderek kaybı ile klinik ve biyokimyasal bulgular şiddetlenir. Birkaç yıl sonra β hücre kütlelerinin tama yakın kaybı sonucu hasta total diyabet dönemine girer. Bu dönemde hastalar tamamen insüline bağımlıdır (79).



Şekil 8. Tip 1 DM patofizyolojisi (19)



Şekil 9. Tip 1 DM gelişim süreci (8).

2.7 Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Tedavide insülin kullanılmaya başlanması tip 1 DM'li hastaların yaşam süresini uzatırken, bir çok komplikasyonun gelişmesinde neden olmaktadır (Tablo 3). Tip 1 DM'nin en sık görülen akut komplikasyonları arasında diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi sayılabilir (6,9,10).

Kronik komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler patolojiler olarak ikiye ayrılır. Bu komplikasyonlar genellikle diyabetin başlangıcından 5–20 yıl sonra ortaya çıkar (79).

Tablo 5.Çocukluk ve adölesan diyabetinin komplikasyonları (83).

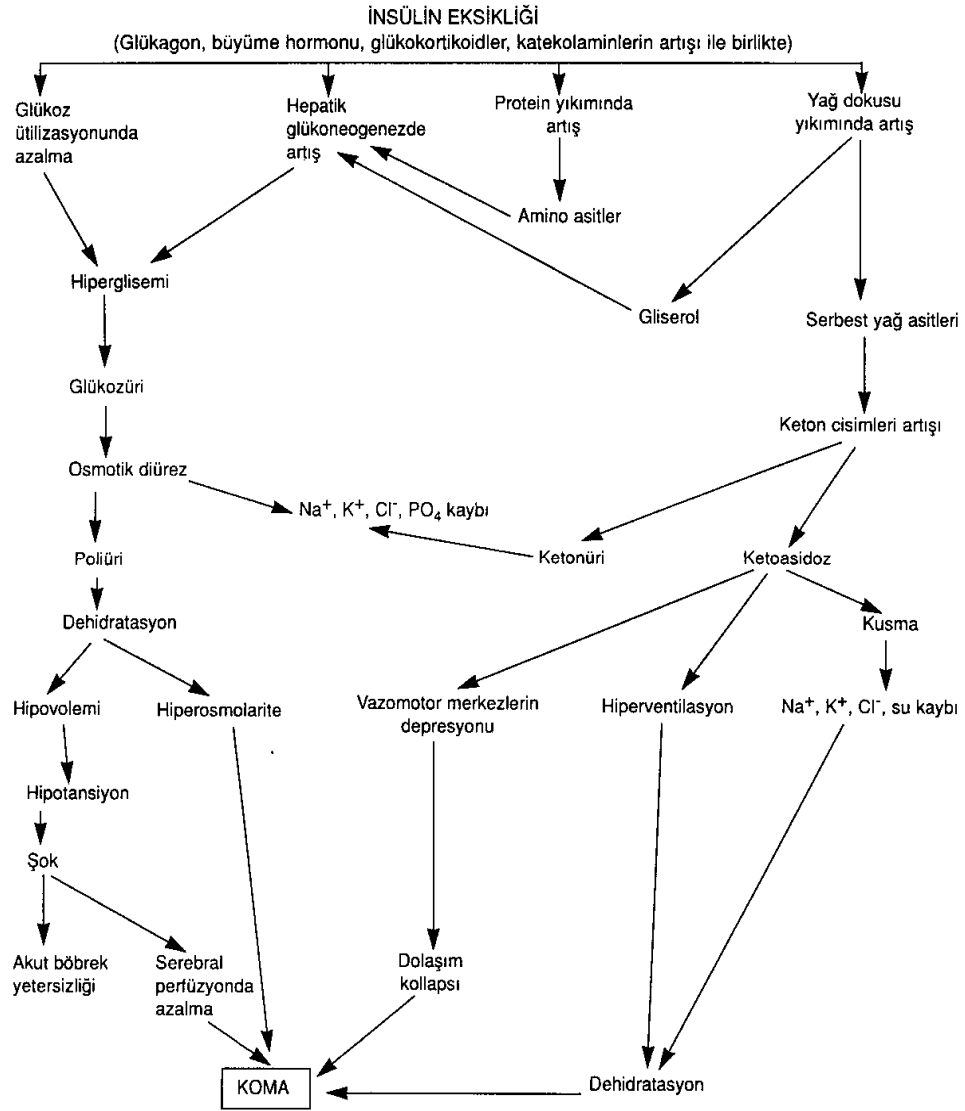
Akut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar	Diğer
<ul style="list-style-type: none">• Ketoasidoz• Hipoglisemi• Kilo kaybı ve kilo alımı• İnsülin alerjisi• Dehidratasyon• Beyin ödemi• Serebral arteriyel tromboz• Serebral venöz tromboz• Enfeksiyona eğilim	<p>Mikrovasküler</p> <ul style="list-style-type: none">• Retinopati• Nefropati• Nöropati <p>Makrovasküler</p> <ul style="list-style-type: none">• Aterosklerozis• Hipertansiyon• Miyokardiyal hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Lipoatrofi• Lipohipertrofi• Kısıtlı eklem hareketi (limitasyon)• Osteopeni• Büyüme geriliği• Pübertal gecikme• Katarakt• Hiperlipidemi• Emosyonel bozukluk

2.7.1 Diyabetin Akut Komplikasyonları

Hipoglisemi: Diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. 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 (84).

Diyabetik Ketoasidoz: Tip 1 DM'nin akut ve yaşamı tehdit eden ciddi bir metabolik komplikasyonudur. DKA dolaşımdaki efektif insülin miktarının azalması ile birlikte insülin karşıtı etki gösteren hormonlar olan glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonundaki yükselmeye bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki dengenin bozulması ile oluşan bir klinik tablodur (85). Artan lipoliz sonucu açığa çıkan serbest yağ asitlerinin

beta oksidasyonu keton yapımına sonuçta ketonemi ve metabolik asidoz gelişimine neden olmaktadır. Bu durum diürez, dehidratasyon ve elektrolit kaybı ile sonuçlanır (86,87) (Şekil 10).



Şekil 10. Diyabetik ketoasidozda fizyopatoloji (79).

Erken klinik bulgular kusma, poliüri, polidipsi ve dehidratasyondur. Laboratuvar bulguları olarak hiperglisemi, ketonemi, glukozüri, ketonüri ve metabolik asidoz görülmektedir (88–91)

2.7.2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Kronik hiperglisemi uzun sürede çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları, hasar ve yetmezlik oluşturabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nefropati, nöropati olarak üç grupta toplanabilir (92,93).

Retinopati: Tip 1 diyabette en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. Gelişiminde en önemli faktörlerden biri hiperglisemi ve bunun süresidir. HbA_{1c} düzeyinin artmış olması ve genetik yapının uygunluğu diyabetik retinopatiyi hızlandıran diğer nedenlerdir. Erken histolojik değişiklikler retinal perisitlerin kaybıdır. Hiperinsülineminin uyardığı insülin benzeri büyüme hormonu, proinsülin seviyelerindeki değişme, insülin karşıtı hormonların (adrenalin, glukagon, kortizon, büyüme hormonu) uyarıları epitel büyüme faktörlerinin etkisini arttırıcı olaylar perisit endotel hücrelerinin sayı ve fonksiyonunu etkiler. Bu değişiklikler sonucunda kapiller oklüzyon ve hipoksemi gelişir. Hipoksiye dokunun cevabı retinopati ile sonuçlanır (94). Başlangıç döneminde semptom vermediği için, görme kusuruna neden olan değişiklikler ortaya çıkmadan önce düzenli göz muayenesi yapılmalıdır.

Nefropati: Diabetik nefropati ve son dönem böbrek yetmezliği genç erişkinlerde önde gelen ölüm nedenidir. Tip 1 DM'li hastaların yaklaşık %30-40'ında nefropati ortaya çıkmaktadır. Proteinüri, hipertansiyon, GFR'de azalma ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilir. Proteinlerin enzimatik olmayan glikolizasyonunda artış, anormal sorbitol yolu metabolizması, glikotoksisite, protein kinaz C aktivitesinde artış ve oksidatif stres nefropati gelişimine neden olmaktadır. Renal hiperfiltrasyon sonucu mikroalbumin atılımının artması ile tanı alır (26,79,83,94).

Nöropati: Patogenezinde biyokimyasal ve hemodinamik değişiklik sonucu oluşan mikroanjiopati ve buna bağlı endonöronal hipoksi önemli rol oynamaktadır. Hiperglisemi ile birlikte genetik, immünolojik ve diğer bilinmeyen faktörler sinir hücrelerini besleyen endonöronal kan damarlarındaki endotel hücrelerinde proliferasyona, lamina propriada kalınlaşmaya ve lümende tıkanmaya neden olurlar. Bu patoloji hipoksiye yol ağarak segmental demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyona neden olur. Kronik olarak nöron ileti hızında yavaşlamaya, aksonal transportun bozulmasına ve sonuçta diyabetik nöronda yapısal bozukluğa neden olur (92–95).

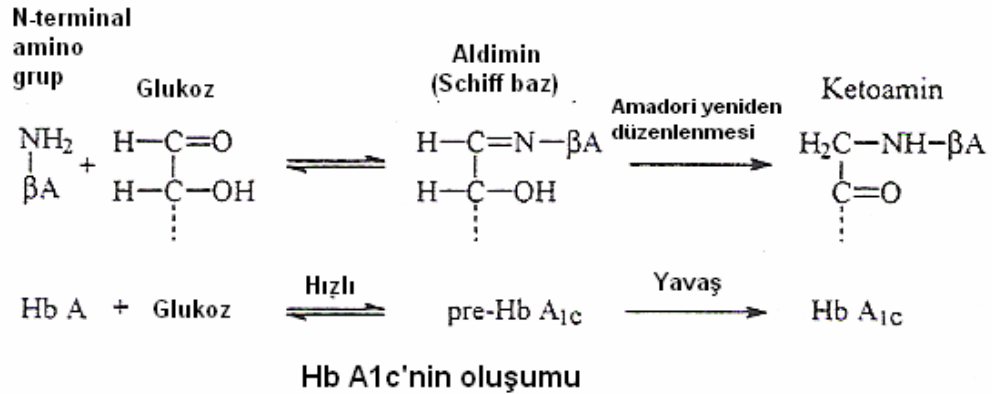
Makrovasküler komplikasyonlar; koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklar olup, daha çok lipid metabolizması ve pıhtılaşma metabolizmasındaki bozukluklar sonucunda meydana gelmektedir (83).

2.8 Diyabetik Hasta Takibi

Tip 1 diyabetli çocuğun tedavisinde amaçlar 1) uygun bir metabolik kontrol ile normal büyüme ve gelişmenin sağlanması 2) glisemi, HbA_{1c}, lipid düzeyi gibi kriterlerin normal veya normale yakın düzeyde tutulması 3) akut metabolik komplikasyonların ve ilerde gelişebilecek kronik komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesidir (79,91). Bu amaçlara ulaşabilmek için hastaya insülin tedavisi yanı sıra, düzenli beslenme, egzersiz ve biyoşimik kontrolleri içeren tedavi planı uygulanması gerekir (91).

Uzun süreli izlemde en değerli kriter glikolize hemoglobindir (HbA_{1c}). Normal erişkin hemoglobini %97 hemoglobin A_o, ~%2,5 hemoglobin A₂ ve ~%0,5 hemoglobin F'den oluşur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikolizasyona uğrar. Ana glikasyon yeri, β zincirinin N-terminal valin kalıntılarıdır ve glukoz bağlanması yaklaşık %60'ından sorumludur (96). HbA_{1c} kandaki ana glikolize hemoglobindir ve HbA₁'in %80'nini oluşturur (79).

Glikolize hemoglobin, glukozun eritrositlerdeki hemoglobinin β zincirinin amino grubunun NH_2 terminali ile enzimatik olmayan birleşimi ile oluşur (97). Hemoglobin glikasyonu 2 aşamada gerçekleşir. Önce glikoz molekülü üzerindeki aldehit grubu, hemoglobin molekülü üzerindeki amin grubu ile Schiff baz (aldimin) oluşturur. İkinci basamakta, Schiff baz Amadori yeniden yapılanması ile ketoamin oluşturur. Bu reaksiyon geri dönüşümsüzdür (98). HbA_{1c} eritrositlerin 120 günlük yaşamları boyunca ortalama kan glukozunu yansıtır. Böylece HbA_{1c} tayini ile önceki 2–3 ayın kan glukozu değerlendirilebilir. Düzeyi kan glukoz konsantrasyonu bağlıdır. HbA_{1c} 'nin yorumlanması normal yaşam süresine sahip eritrositlere bağlıdır. Eritrosit yaşamını kısaltan durumlarda (hereditör sferositoz, hemoliz, orak hücre anemisi, talasemi) ve kan kaybı olan hastalarda yalnızca düşük değerler görülebilir (99). HbA_{1c} düzeyleri ölçüm yöntemlerine göre değişmekle birlikte genellikle normal kişilerde %6'nın altındadır. Yaklaşık %6,5–7 arası değerler kan şekerinin iyi kontrolünü, %7,5–9 arası değerler orta derecede kötü kontrolünü, %9'un üzerindeki değerler kötü kontrolünü gösterir (79,97) (Şekil 11).



Şekil 11. HbA_{1c}'nin oluşumu

III. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Malatya'da, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Haziran 2005- Haziran 2007 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çalışma grubunu, diyabet polikliniğe başvuran, yaşları 1 ile 17 yıl arasında değişen, tip 1 diabetes mellitus tanısı ile takip edilen, adacık hücre antikorlu, insülin antikorlu, glutamik asit dekarboksilaz antikorlu çalışılmış ve düzenli poliklinik kontrolüne gelmiş toplam 54 vaka oluşturdu. Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2006/12 nolu izin alındı.

3.1 Çalışma Protokolü

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Diyabet Polikliniğinden tip 1 DM tanısı ile takip edilen 209 hastanın dosyaları çıkarıldı. Tanı anında antikor titreleri bakılmış düzenli kontrole gelen 84 hastanın dosya bilgileri incelendi. Antikor titreleri negatif tespit edilen 30 hasta çalışmaya alınmadı. Çalışma grubundaki tüm

çocukların yaş, cinsiyet, tanı aldıkları tarih, tanı anındaki ve 6 ay, 12 ay ve 18 ay sonraki ICA, GADA, IAA, HbA1c sonuçlarına ait verileri kaydedildi. Tip 1 diyabetin mikrovasküler komplikasyonları açısından hastaların rutin takipleri incelendi. Retinopati açısından 6 ay aralıklar ile bakılan göz dibi muayeneleri normaldi. Diyabetik nefropati açısından yapılan 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeyleri normaldi. Hastaların diyabetik nöropati açısından rutin nörolojik muayeneleri yapılmış ve normal olarak değerlendirilmişti.

Serum ICA, IAA ve GADA düzeyleri Seac Brio 410499 model alette Isletest kiti ile ELISA yöntemiyle antijen-antikor tespitiyle ölçüldü. HbA1c hastanemizde bulunan Agilent 1100 model alette HPLC yöntemi ile çalışıldı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizinde 'SPSS for Windows 13.01 paket programı kullanıldı (Borland USA). Ölçülebilir veriler ortalama \pm standart sapma, sayılabilir veriler ise yüzde ile ifade edildi. Ölçülebilir verilerin normallik testi Shapiro Wilk testi ile normal dağılıma uygun olduğu saptandı ($p>0.05$). Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde hem parametrik hem de parametrik olmayan testler kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede; iki ortalama arasındaki farkın (unpaired t), iki eş arasındaki farkın (paired t) önemlilik testi, M_c Neman testi, Pearson Ki-Kare ve Fisher'in kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Tüm değerlendirmelerde $p<0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan 1–17 yaş arası toplam 54 tip 1 DM’li hastanın 12’si erkek (%22), 42’si kız (%78) idi. Hasta grubundaki çocukların ortalama yaşları $7,81 \pm 0,5$ yıl olarak tespit edildi. HbA1c değeri 7’nin üzerindeki hastalar kan şekeri açısından kötü kontrollü, 7’nin altındaki hastalar ise kan şekeri açısından iyi kontrollü olarak kabul edildi. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları hastalarımızın hiç birinde tespit edilmedi.

Tablo 6. Tip 1 DM’li hastaların antikor pozitiflik yüzdelerinin ve HbA1c değeri 7’den yüksek olan hastaların yüzdelerinin 6 aylık aralar ile takibi.

	ICA (n=54) Sayı (%)	GADA (n=54) Sayı (%)	IAA (n=54) Sayı (%)	HbA1c Sayı (%)
Tanıda	12 (22,2)	29 (53,7)	25 (46,3)	47 (87)
6.ayda	7 (13)	25 (46,3)	41 (75,9)	40 (74,1)
12.ayda	4 (7,4)	22 (40,7)	45 (83,3)	40 (74,1)
18.ayda	5 (9,3)	20 (37)	47 (87)	30 (55,6)
Tanı-6.ay	p=0,227	p=0,503	p=0,0001	p=0,143
Tanı- 12.ay	p=0,057	p=0,210	p=0,0001	p=0,143
Tanı- 18.ay	p=0,118	p=0,093	p=0,0001	p=0,002

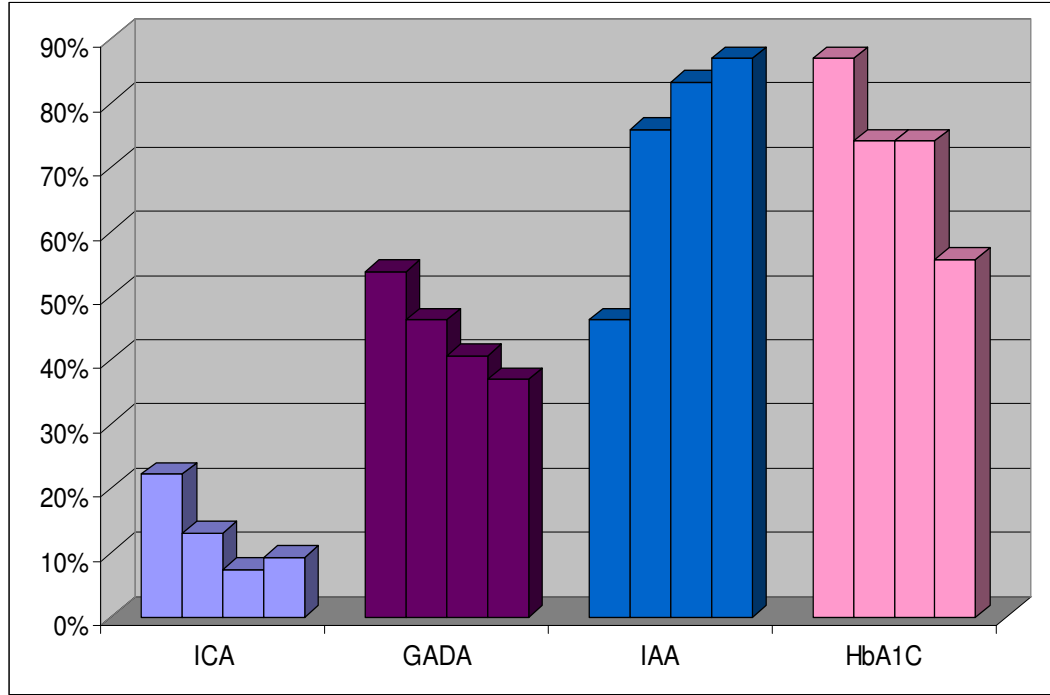
Tip 1 DM'li hastaların tanı anında bakılan ICA pozitiflik oranı (12/54) %22,2, 6 aylık iken bakılan ICA pozitiflik oranı ise (7/54) %13 idi. Altı aylık sürede antikor pozitifliğinde azalma tespit edildi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Tanıdan 12 ay sonra bakılan ICA pozitiflik oranı (4/54) %7,4 idi. Bir yıllık ICA pozitiflik oranında azalma olmasına rağmen istatistik olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). On sekiz aylık iken bakılan ICA pozitiflik oranı (5/54) %9,3 idi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 6) (şekil 12).

Tip 1 DM'li hastaların tanı anında bakılan GADA pozitiflik oranı (29/54) %53,7, 6 aylık iken bakılan GADA pozitiflik oranı ise (25/54) %46,3 idi. Altı aylık antikor pozitifliğinde azalma tespit edildi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Tanıdan 12 ay sonra bakılan GADA pozitiflik oranı (22/54) %40,7 idi. Bir yıllık GADA oranında azalma olmasına rağmen istatistik olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). On sekiz aylık iken bakılan GADA pozitiflik oranı (20/54) %37 idi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 6) (şekil 12).

Tip 1 DM'li hastaların tanı anında bakılan IAA pozitiflik oranı (25/54) %46,3, 6 aylık iken bakılan IAA pozitiflik oranı ise (41/54) %75,9 idi. Altı aylık antikor pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p=0,000$). Tanıdan 12 ay sonra bakılan IAA pozitiflik oranı (45/54) %83,3 idi. Bir yıllık IAA oranındaki artış istatistik olarak anlamlı idi ($p=0,000$). On sekiz aylık iken bakılan IAA pozitiflik oranı (47/54) %87 idi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$) (Tablo 6) (Şekil 12).

Tip 1 DM'li hastaların tanı anında bakılan HbA1c pozitiflik oranı ise (47/54) %87 6 aylık iken bakılan HbA1c pozitiflik oranı ise (40/54) %74,1 idi. Altı aylık pozitiflik oranında azalma tespit edildi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Tanıdan 12 ay sonra bakılan HbA1c pozitiflik oranı (40/54) %74,1 idi. Bir yıllık HbA1c oranında azalma olmasına rağmen istatistik

olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). On sekiz aylık iken bakılan HbA1c pozitiflik oranı (30/54) %55,6 idi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,002$) (Tablo 6) (Şekil 12).



Şekil 12. Tip 1 DM'li hastaların antikorlarının 6 aylık aralar ile değişimi.

Çalışmaya alınan hasta grubundan 5 yaş ve altındaki 24 hastanın 9'u erkek (%37,5), 15'i kız (%62,5) idi. Hasta grubundaki çocukların ortalama yaşları $4,25 \pm 1,18$ yıl olarak tespit edildi.

Tablo 7. Tip 1 DM'li 5 yaş ve altı hastaların antikor pozitiflik yüzdelerinin, HbA1c değeri 7'den yüksek olan hastaların yüzdelerinin ve ortalama HbA1c düzeylerinin 6 aylık aralar ile takibi.

	ICA (n=24) Sayı (%)	GADA(n=24) Sayı (%)	IAA (n=24) Sayı (%)	HbA 1c(n=24) Sayı (%)	HbA1c (n=24)
Tanıda	4 (16,7)	13 (54,2)	15 (62,5)	21 (87,5)	9,99
6.ayda	2 (8,3)	9 (37,5)	21 (87,5)	17 (70,8)	8,86
12.ayda	1 (4,2)	9 (37,5)	21 (87,5)	16 (66,7)	8,10
18.ayda	1 (4,2)	7 (29,2)	21 (87,5)	11 (45,8)	7,8
Tanı-6.ay	p=0,625	p=0,388	p=0,70	p=0,289	p=0,118
Tanı- 12.ay	p=0,375	p=0,388	p=0,70	p=0,227	p=0,005
Tanı- 18.ay	p=0,375	p=0,146	p=0,70	p=0,021	p=0,002

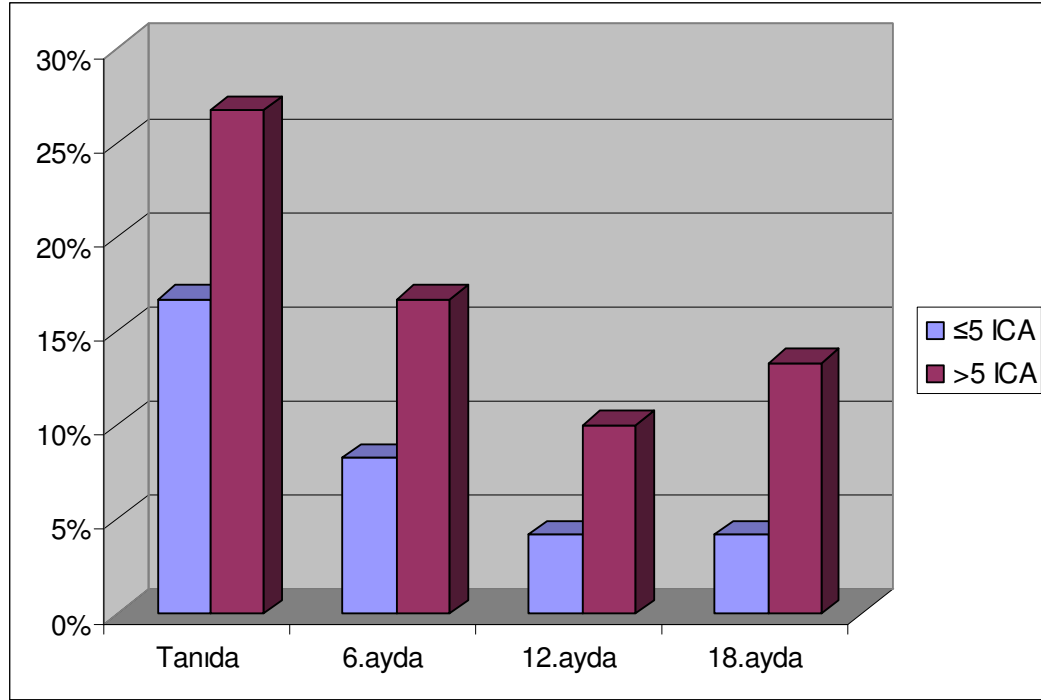
Beş yaş üstündeki 30 hastanın 3'ü erkek (%10), 27'si kız (%90) idi. Hasta grubundaki çocukların ortalama yaşları $10,66 \pm 2,18$ yıl olarak tespit edildi. İki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,0001$). Ortalama HbA1c değeride istatistik olarak anlamlı azalma gözlemlendi.

Tablo 8. Tip 1 DM'li 5 yaş üzerindeki hastaların antikor pozitiflik yüzdelerinin, HbA1c değeri 7'den yüksek olan hastaların yüzdelerinin ve ortalama HbA1c düzeylerinin 6 aylık aralar ile takibi.

	ICA (n=30) Sayı (%)	GADA(n=30) Sayı (%)	IAA (n=30) Sayı (%)	HbA1c(n=30) Sayı (%)	HbA1c (n=30)
Tanıda	8 (26,7)	16 (53,3)	10 (33,3)	26 (86,7)	13,4
6.ayda	5 (16,7)	16 (53,3)	20 (66,7)	23 (76,7)	9,8
12.ayda	3 (10)	13 (43,3)	24 (80)	24 (80)	10
18.ayda	4 (13,3)	13 (43,3)	26 (86,7)	19 (63,3)	9,29
Tanı-6.ay	$p=0,453$	$p=1,000$	$p=0,02$	$p=0,508$	$p=0,0001$
Tanı- 12.ay	$p=0,180$	$p=0,549$	$p=0,01$	$p=0,688$	$p=0,001$
Tanı- 18.ay	$p=0,344$	$p=0,549$	$p=0,00$	$p=0,065$	$p=0,0001$

Tablo 9. Tip 1 DM'li 5 yaş ve altındaki hasta grubu ile 5 yaş üzerindeki hasta grupları arasındaki ICA antikor pozitiflik yüzdelerinin 6 aylık aralar ile takibi.

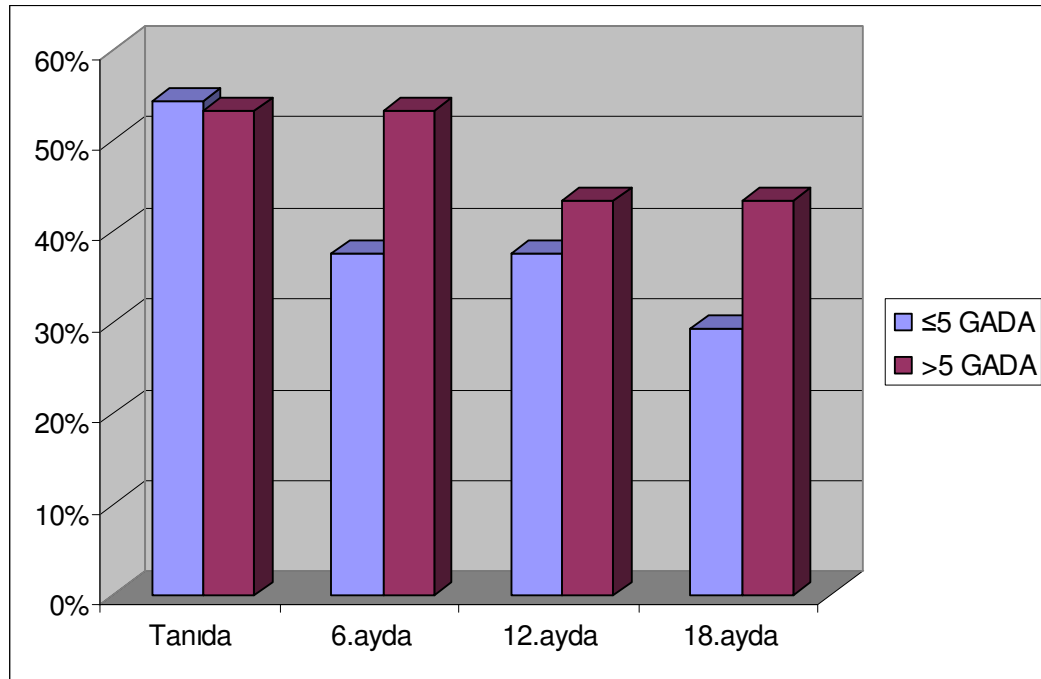
	Tanıda Sayı (%)	6.ayda Sayı (%)	12.ayda Sayı (%)	18.ayda Sayı (%)
≤5 ICA (n=24)	4 (16,7)	2 (8,3)	1 (4,2)	1 (4,2)
>5 ICA (n=30)	4 (26,7)	5 (16,7)	3 (10)	4 (13,3)
	p=0,380	p=0,443	p=0,620	p=0,367



Şekil 13. Beş yaş ve altı ile beş yaş üstü grubun 6 ay ara ile çalışılan ICA düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 10. Tip 1 DM'li 5 yaş ve altındaki hasta grubu ile 5 yaş üzerindeki hasta grupları arasındaki GADA antikor pozitiflik yüzdelerinin 6 aylık aralar ile izlemi.

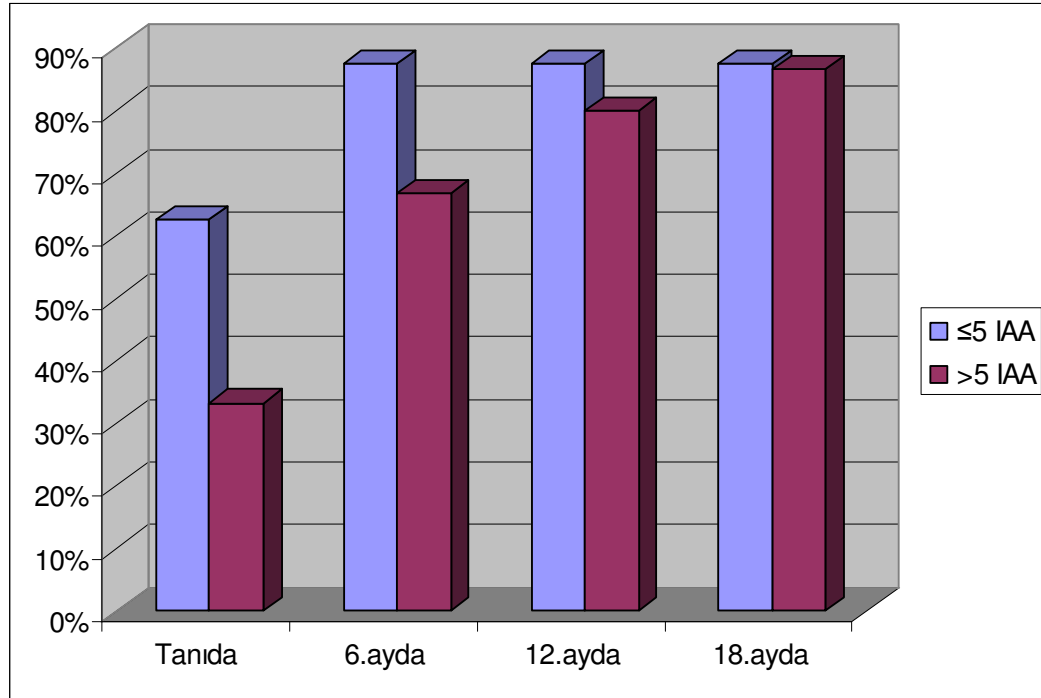
	Tanıda Sayı (%)	6.ayda Sayı (%)	12.ayda Sayı (%)	18.ayda Sayı (%)
≤5 GADA (n=24)	13 (54,2)	9 (37,5)	9 (37,5)	7 (29,2)
>5 GADA (n=30)	16 (53,3)	16 (53,3)	13 (43,3)	13 (43,3)
	p=0,951	p=0,246	p=0,665	p=0,284



Şekil 14. Beş yaş ve altı ile beş yaş üstü grubun 6 ay ara ile çalışılan GADA düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 11. Tip 1 DM'li 5 yaş ve altındaki hasta grubu ile 5 yaş üzerindeki hasta grupları arasındaki IAA antikor pozitiflik yüzdelerinin 6 aylık aralar ile izlemi

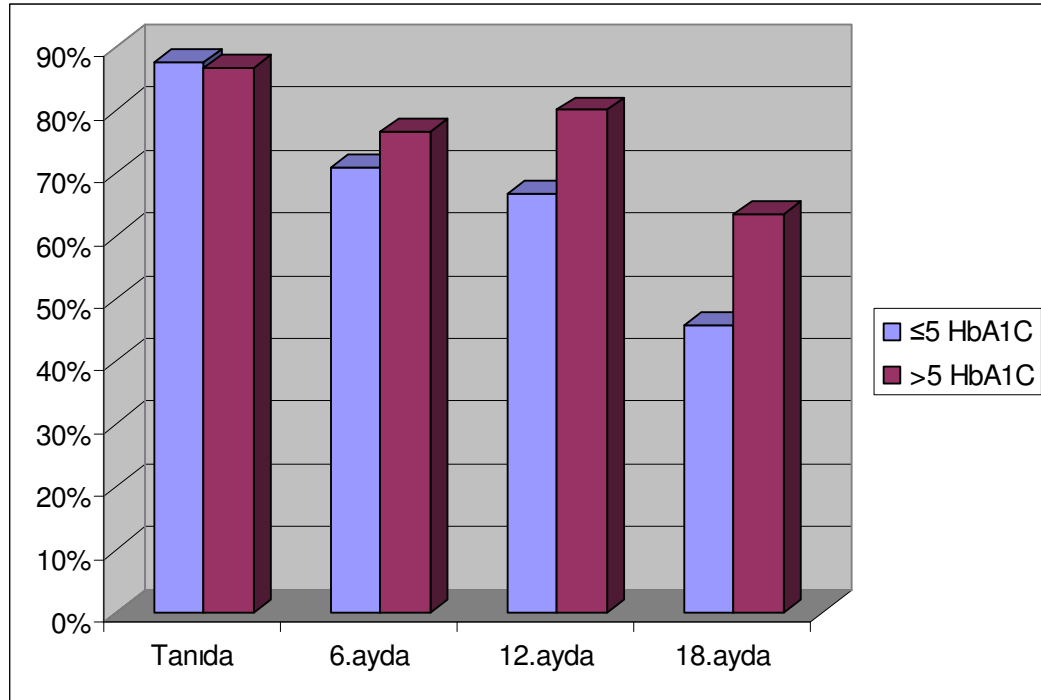
	Tanıda Sayı (%)	6.ayda Sayı (%)	12.ayda Sayı (%)	18.ayda Sayı (%)
≤5 IAA (n=24)	15 (62,5)	21 (87,5)	21 (87,5)	21 (87,5)
>5 IAA (n=30)	10 (33,3)	20 (66,7)	24 (80)	26 (86,7)
	p=0,03	p=0,075	p=0,715	p=1,000



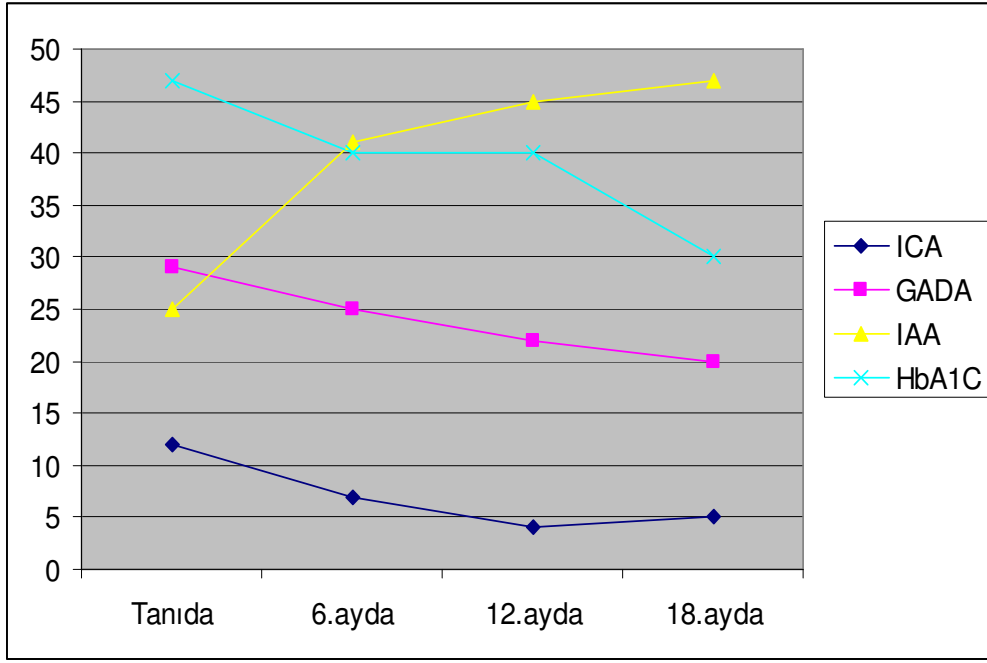
Şekil 15. Beş yaş ve altı ile beş yaş üstü grubun 6 ay ara ile çalışılan IAA düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 12. Tip 1 DM'li 5 yaş ve altındaki hasta grubu ile 5 yaş üzerindeki hasta grupları arasındaki HbA1c değeri 7'den yüksek olan hastaların yüzdelerinin 6 aylık aralar ile izlemi

	Tanıda Sayı (%)	6.ayda Sayı (%)	12.ayda Sayı (%)	18.ayda Sayı (%)
≤5 HbA1c (n=24)	21 (87,5)	17 (70,8)	16 (66,7)	11 (45,8)
>5 HbA1c (n=30)	26 (86,7)	23 (76,7)	24 (80)	19 (63,3)
	p=1,000	p=0,627	p=0,267	p=0,198



Şekil 16. Beş yaş ve altı ile beş yaş üstü grubun 6 ay ara ile çalışılan HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 17. Tip 1 DM'li antikor pozitif hasta sayısı ile HbA1c değeri 7'nin üzerinde olan hasta sayısının 6 aylık aralar ile değişimi.

V. TARTIŞMA

Tip 1 diyabetin beta hücre harabiyetinin genetik yatkınlık zemininde oluşan otoimmün bir inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (9,15–18). Tip 1 DM'li hastaların ikizlerinin ve birinci derece akrabalarının uzun dönem izlemi ile klinik bulguların ortaya çıkmasından önce humoral veya hücrel otoimmün aktivitenin olduğu, dolayısıyla beta hücre harabiyetinin yıllar önce başladığı gösterilmiştir (28–30). Hastalığın ortaya çıkışı öncesi prediyabetik dönemin uzun olması hastalığın taranması açısından önem taşımaktadır. Tip 1 diyabet için artmış riskin göstergeleri immün belirteçler olan bazı antikordur. Bunların en önemlileri adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz enzim antikordur (GADA). Diyabetli hastalarda hayatın erken döneminde (9–18 ay) ortaya çıkan otoimmün süreci göstermesi açısından otoantikorlar hastalığın başlangıç zamanını belirlemede, hastalığın patogeneğinde, beta hücre fonksiyonunun izlenmesinde kullanılan öngörücülerdir (100).

HbA_{1c} düzeyi diyabetli hasta takibinde kullanılan, önceki 2–3 aylık kan glukoz düzeyini gösteren bir parametredir (99). Normal sınırlarda tutulan HbA_{1c}

düzeyle diyabetin mikrovasküler komplikasyonları azalmıştır. HbA_{1c} diyabet kontrolünde altın standart olarak kabul edilmektedir (101).

Bu çalışmamızda, kliniğimizde tip 1 diyabet tanısı ile izlediğimiz hastaların tanı anındaki ve 6 ay ara ile 18 ay boyunca takip edilen ICA, IAA, GADA antikor düzeylerini karşılaştırmayı ve antikor pozitifliği ile klinik izlem arasındaki bağlantıyı değerlendirdik. Bu antikor pozitifliklerini HbA_{1c}'deki değişim ile karşılaştırdık.

Yapılan çalışmalarda HbA_{1c} değerinin %7 düzeyine düşürülmesi ile renal, retinal ve nörolojik komplikasyonlarda azalma olduğu gösterilmiştir (102). On yıllık dönemde yapılan bir çalışmada HbA_{1c}'si %7 olan grubun %7,9 olan gruba göre mikrovasküler komplikasyon oranının %25 daha az olduğu bulunmuştur. HbA_{1c} değerindeki %1'lik azalma ile diyabetin herhangi bir komplikasyon oranında %12 azalma tespit edilmiştir (103). HbA_{1c}'nin %7'nin altında tutulmasının, kardiyovasküler komplikasyonların riskini azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı görülmüştür (104).

Çalışmamızda tip 1 DM ile takip ettiğimiz hastaların tanı ve 6 ay aralar ile HbA_{1c} ölçümleri kaydedildi. HbA_{1c} değeri %7'nin altında olanlar iyi kan şekeri kontrollü kabul edildi. HbA_{1c} değerleri %7'nin üzerinde olan hastalar için HbA_{1c} pozitif, %7'nin altındaki değerler için normal olarak sınıflandırıldı. Yapılan birçok çalışmada HbA_{1c} değerinin %7'nin altında olması ile iyi bir glisemik kontrol ve klinik yanıt elde edildiği için sınır değeri olarak %7 kabul edildi. Bakılan HbA_{1c} değeri 7'nin üzerinde olan hastaların oranı tanı anında %87 iken 6 aylık aralar ile %74,1, %74,1 %55,6 oranları elde edildi. Bu sonuçlar takipteki hastaların tanıdan itibaren kan şekeri kontrolündeki iyileşmeyi göstermektedir. Hastaların diyabet tanısı aldığı tarihten itibaren 18. ay sonundaki HbA_{1c} değerindeki azalma istatistik olarak da anlamlı idi (p=0,002).

Beş yaş ve altındaki grupta HbA_{1c} değerindeki yükseklik oranları 6 aylık aralar ile %87,5, %70,8, %66,7, %45,8 idi. Tanı ile 18 ay arasındaki değerlerde tespit edilen azalma oranı istatistik olarak anlamlı idi. Beş yaş ve altı hasta grubunda ortalama HbA_{1c} değeri 6 ay ara ile %9,99, 8,86, 8,1, 7,8 idi. Altı ay aralar ile tespit edilen değişimler ilk 6 aylık değişim dışında istatistik olarak anlamlı idi (p=0,0001). Beş yaş üzerindeki grupta HbA_{1c} değerindeki yükseklik oranları 6 aylık aralar ile %86,7, %76,7,%80, %63,3 idi. Oranlarda azalma olmasına rağmen bu değişim istatistik olarak anlamlı değildi. Ortalama HbA_{1c} değeri 6 ay ara ile %13,4, 9,8, 10, 9,29 tespit edildi ve bu değişimler istatistik olarak anlamlı idi (p=0,0001). Bu sonuçlar yaşa göre yapılan gruplarda da hastaların tanıdan itibaren kan şekeri kontrolündeki iyileşmeyi göstermektedir. Her iki grup arasında ki azalma oranlarında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı. Kan şekeri kontrolünün yaş ile ilişkili olmadığı düşünöldü.

Tanae (105) yaptığı çalışmada, 19 yaş altı 23 tip 1 DM'li hasta ile 20 yaş üstü 45 tip 1 DM'li hasta grubunu 20 yıl takip etmiş ve tüm hastalarda ICA ve/veya GADA ve HLA-DQ pozitifliği tespit etmiştir. Bu çalışmadaki hastaların %11'inde yavaş ilerleyen tip diyabet tespit edilmiştir. Yirmi yıl takip sonunda geç dönem komplikasyonlar 19 yaş altı grupta tespit edilmemiş. Yirmi yaş üstü grubun %8,9'unda proliferatif olmayan retinopati, %2,2'sinde nefropati, %2,2'sinde yüksek tansiyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada ICA ve/veya GADA, sınıflandırılmayan DM'li hastalarda tip 1 DM ayırıcı tanısı için kullanılmıştır. Bu hastalarda komplikasyon oranları ile yaş ve antikor titreleri arasında bağlantı kurulmuştur. Antikor titreleri pozitif olmasına rağmen 19 yaş altı tip 1 DM'li hasta grubunda komplikasyon gözlenmemesi, komplikasyon gelişiminde başlangıç yaşınında önemli olduğunu göstermektedir.

Nicoloff ve ark. (106) tip 1 DM'li hastalar ile sağlıklı bireylerde immünglobulin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Diyabetik hastalarda immünglobulin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Mikroalbuminüri tespit edilen 26

hastanın (17/26) %65'inde IgG tipi, (8/26) %31'inde IgM tipi ve (2/26) %8'inde IgA tipi dolaşan antikorlar tespit edilmiş. Bu bulgular IgG antikor pozitif olan diyabetli hastalarda nefropatinin erken dönemde gelişebileceğini göstermiştir. Bu çalışmada hastalarda gelişen immünitinin komplikasyon gelişiminde önemli olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda bakılan ICA pozitiflik oranı tanı anında %22,2 iken 6 aylık aralar ile %13, %7,4 %9,3 oranları elde edildi. ICA oranındaki bu değişim istatistik olarak anlamlı değildi. ICA değerinde tanıdan itibaren gözlenen azalma HbA_{1c} değerindeki azalma ile uyumlu idi. Hastalarda ICA antikor pozitifliğindeki azalmanın, hasta kliniğine kan şekerinin iyi kontrolü şeklinde yansıdığı görüldü. Bu durumun ileride gelişebilecek komplikasyon oranlarında azalmaya neden olabileceği düşünülebilir. Çalışma süresi kronik komplikasyon gelişiminin gözlenmesi açısından oldukça kısadır. Çalışmaya aldığımız hastaların hiçbirinde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gözlenmemiştir. Komplikasyonlar ile antikor pozitifliklerini kıyaslayabilmemiz için uzun süreli takip gerekmektedir.

Litaratür bilgilerimiz ışığında ICA sonuçları yaş gruplarına göre tekrar değerlendirildi. Beş yaş ve altındaki grupta pozitiflik oranları 6 aylık aralar ile %16,7, %8,3, %4,2, %4,2 idi. Tanı anındaki sonuçlara göre azalma tespit edilmesine rağmen bu oran istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Beş yaş üzerindeki grupta ICA yüzdeleri sırası ile %26,7, %16,7,%10, %13,3 idi. Oranlarda azalma olmasına rağmen bu değişim de istatistik olarak anlamlı değildi. Pozitiflik yüzdelerinin 18. aydaki artışının, beş yaş üzerindeki hastaların birinde tanıda negatif olan ICA değerinin daha sonra pozitif tespit edilmesine bağlı olduğu düşünüldü. Tanı anındaki pozitiflik yüzdesi ile kıyaslandığında 18. aydaki yüzdenin daha düşük olması azalma olarak değerlendirildi. Beş yaş üzerindeki grupta pozitiflik oranı 5 yaş ve altındaki hastalara göre daha yüksek bulundu. Fakat iki grup arasındaki fark istatistik

olarak anlamlı değildi. Yaş gruplarındaki HbA1c değerindeki azalma ile ICA düzeyindeki azalma korele idi. Bu durum yaşa göre gruplara ayırdığımız hastalarımızın antikor titresindeki azalma ile kan şekerinin iyi kontrolü arasındaki bağlantıyı göstermektedir.

Hoeldtke ve ark. (107) 35 tip 1 DM'li hastada yaptıkları çalışmada, tanıdan sonraki 2 yıl içinde ve ilk ölçümden 1 yıl sonra ki GADA, ICA, HbA1c'nin ortalama değerleri kaydedilmiştir. Çalışmamızdakinin aksine ICA ile HbA1c arasında zayıf ilişki olduğu bulunmuştur. Feeney ve ark (55) yaptığı çalışmada 9 ay-14,9 yaş arasındaki 232 hasta değerlendirilmiştir. Tanıdan sonraki 14 günde antikor titreleri bakılmış ve bizim çalışmamızla uyumlu olarak beş yaş üstündeki hastalarda ICA daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Yaş grupları arasında tespit edilen fark sayesinde, ayırıcı tanı yapılacak sınıflandırılmamış diyabetli hastalarda yada birinci derece akrabalarda diyabet riskinin takibi amaçlı yapılan kontroller sırasında hastanın yaşına göre yapılacak antikor seçiminin maliyeti azaltmak açısından önemli olduğu bulunmuştur. Zamaklar ve ark. (62) 46 hastada yaptığı bir çalışmada ICA titreleri ile C peptit düzeyleri karşılaştırılmıştır. C peptit seviyesi ile beta hücre fonksiyonu değerlendirilmiştir. İyi beta hücre fonksiyonuna sahip hastalarda bile yüksek ICA titresinde kısa remisyon gözlenmiştir. Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada da ICA düzeyi yüksek hastalarda 2 yıllık takip sırasında C-peptit seviyesinin hızlı düştüğü gösterilmiştir (108). Bu durum hastalık seyrinde otoimmünitinin göstergesi olan ICA pozitifliğinin, iyi beta hücre kitlesinden daha önemli olduğunu göstermiştir.

Hastalarımızda bakılan GADA pozitiflik oranı tanı anında %53,7 iken 6 aylık aralar ile %46,3, %40,7 %37 oranları elde edildi. GADA pozitiflik oranlarında azalma olmasına rağmen, bu değişim istatistik olarak anlamlı değildi. Hastalarda GADA antikor pozitifliğindeki azalmanın, hasta kliniğine kan şekerinin iyi kontrolü şeklinde yansıdığı görüldü. Bu durumun ileride

gelişebilecek komplikasyon oranlarında azalmaya neden olabileceği düşünülebilir. Beş yaş ve altındaki grupta GADA pozitiflik oranları 6 aylık aralar ile %54,2, %37,5, %37,5, %29,2 idi. Tanı anındaki sonuçlara göre azalma tespit edildi. Fakat bu oran istatistik olarak anlamlı değildi. Beş yaş üzerindeki grupta GADA yüzdeleri sırası ile %53,3, %53,3,%43,3, %43,3 idi. Oranlarda azalma olmasına rağmen bu değişim istatistik olarak anlamlı değildi. Yaş grupları arasındaki pozitiflik oranlarında anlamlı fark saptanmadı. Beş yaş ve altındaki hasta grubundaki antikör titrelerindeki azalma oranı diğer gruba göre daha fazla idi. Fakat iki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı değildi. Bu durum yaşa göre ayrılan gruplarda GADA titresindeki azalma ile iyi kan şekeri kontrolü arasındaki doğru orantıyı göstermektedir.

Hoeldtke ve ark. (107) yaptıkları çalışmada, tanıdan 1 yıl sonraki GADA titresindeki artış ile HbA1c'deki artışı uyumlu bulmuştur. Bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde GADA titresini düşük olan hastalarda düşük doz insülin tedavisine rağmen iyi kan şekeri kontrolü sağlandığı gözlenmiştir. Zimmet ve ark. (109) etnik gruplarda yaptığı GADA prevalans çalışmasında Avrupalı bireylerde Asyalı bireylere göre GADA daha yüksek sıklıkla tespit edilmiştir. Chang ve ark. (4) yaptığı bir çalışmada Tayvanlı tip 1 DM'li hastalarda GADA görülme sıklığı, başlangıç yaşı ile korele bulunmuştur. Yaş arttıkça GADA pozitiflik oranında da artış tespit edilmiştir. Rodacki ve ark. (74) yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada Brezilya'lı tip 1 DM'li hastalarda GADA %45 pozitif bulunmuştur. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde yaş grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. GADA'nın uzun yıllar kanda pozitif tespit edilmesinin tanıdan sonrada hastalığın takibinde kullanılmasına olanak sağladığı belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada GADA titresini çok yüksek tespit edilen stiff-man sendromu ile tip 1 DM'li hastalarda antikör bağlanma gücü karşılaştırılmış ve bağlanma gücü indeks seviyeleri aynı bulunmuştur. Üç yıllık takip sonrasında bağlanma gücünde belirgin fark görülmemiştir. Bu durum yüksek GADA düzeyine rağmen antijen uyarılmasının bağlanma gücü olgunluğuna yol

açmadığını göstermiştir. Antikor pozitifliğinin titre miktarından bağımsız olarak otoimmün hastalığa yol açtığı tespit edilmiştir (110). Törn ve ark. (111) yaptıkları çalışmada sınıflandırılmayan diyabeti olan, oral hipoglisemik ajanlara yanıt vermeyen ve insülin tedavisine ihtiyaç duyan genç yetişkin hastalarda diyabetin tiplendirilmesi için otoantikor düzeylerini değerlendirmiştir. Bu grup hastalarda tanı anında tespit edilen antikor pozitifliğinin yavaş seyirli otoimmün tip1 diyabet tanısında değerli olduğu ve en kıymetlisinin GADA titresindeki yüksekliği olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada ayırıcı tanıda diyabetin sınıflandırılması için otoantikor pozitifliği kullanılmıştır. Yirmi yaşından sonra tanı alan İtalyan tip1 diyabetli hasta grubunda yapılan çalışmada yüksek sıklıkla GADA (%66,7) pozitif bulunmuştur. Bakılan kombinasyonlarda ise GADA+ICA %71,9 pozitif tespit edilmiştir. Maliyet ve yarar ilişkisi sonucunda GADA ve ICA'nın birlikte bakılmasının testlerin duyarlılığını arttırdığı gözlenmiştir ve ayırıcı tanıda bu antikor kombinasyonu önerilmiştir (112).

Bizim çalışmamızda değerlendirilen IAA pozitiflik oranı tanı anında %46,3 iken 6 aylık aralar ile %75,9, %83,3, %87 oranları elde edildi. IAA oranındaki bu artış istatistik olarak anlamlı idi ($p=0,000$). IAA değerindeki artış ile klinik olarak iyi kan şekeri kontrolünü gösteren HbA_{1c} değerindeki azalma ile bağlantı kurulamadı. Diğer antikor titreleri azalır iken IAA'da artış olmasının eksojen insülin kullanımı ile ilgili olduğu düşünüldü. Beş yaş ve altındaki grupta IAA pozitiflik oranları sırası ile %62,5, %87,5, %87,5, %87,5 idi. Tanı anındaki sonuçlara göre pozitiflik oranında artış tespit edildi. Fakat bu oran istatistik olarak anlamlı değildi. Beş yaş üzerindeki grupta IAA yüzdeleri sırası ile %33,3, %66,7,%80, %86,7 idi. Oranlardaki artış istatistik olarak anlamlı idi ($p=0,000$). Beş yaş ve altındaki hasta grubunda tanı anındaki antikor pozitifliği daha yüksek bulundu. Tanı yaşı arttıkça IAA pozitiflik oranı azalmıştır. Yaşa göre ayrılan iki grup arasındaki pozitiflik oranlarında istatistik olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,03$). Beş yaş üzerindeki hasta grubunda, antikor titrelerindeki artış oranı diğer gruba göre daha fazla idi. Yaş grupları arasında tespit edilen fark

sayesinde, ayırıcı tanı yapılacak sınıflandırılmamış diyabetli hastalarda yada birinci derece akrabalarda diyabet riskinin takibi amaçlı yapılan kontroller sırasında hastanın yaşına göre yapılacak antikör seçiminin maliyeti azaltmak açısından önemli olduğu bulunmuştur. Bu doğrultuda beş yaş altında IAA'nın daha fazla tercih edilmesi testin duyarlılığının artmasını sağlayacaktır.

Borg ve ark. (2) yaptığı çalışmada 1–15 yaşındaki 75 çocukta tanı anında ve 1–10 yıl sonraki antikör titreleri bakılmıştır. Üç yaş altındaki hastalarda IAA daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Çalışmamızdaki sonuçlar ile uyumlu olarak yaş arttıkça pozitiflik oranının azaldığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada da beş yaş altındaki hastalarda IAA %90 pozitif tespit edilmiş. IAA ile GADA kombinasyonunun daha duyarlı olduğu, ayırıcı tanı ve riskli grupta bulunan birinci dereceden akrabaların takibinde antikör kombinasyonu yapılırken yaşın göz önünde bulundurulmasının önemi belirtilmiştir (55). Uzun süreli takipte eksojen insülininden etkilenen IAA ve beta hücre fonksiyonu ile ilişkili olan ICA'nın daha az kullanılması önerilmektedir. Uzun dönemde pozitifliği devam eden GADA düzeyinin takipte daha kullanışlı olduğu belirtilmiştir (74).

Bu çalışmada 54 diyabetli hastada tanı sırasında IAA %46,3, GADA %53,7, ICA %22,2 pozitif tespit edildi. IAA ve GADA kombinasyonunun da pozitiflik oranı % 98,2'e yükselmektedir.

Sonuç olarak, takip sürecinde ICA ve GADA pozitiflik oranlarında azalmanın olması HbA_{1c} değerindeki düşüş ile korele idi. Dolayısı ile ICA ve GADA titresindeki azalma klinik olarak iyi glisemik kontrol ile bağlantılı bulundu. ICA ve GADA'daki pozitiflik oranının azalması ile komplikasyon oranlarında da azalma olabileceği düşünülebilir. Bunun aksine IAA titresinde zaman ile artış olmasına karşın HbA_{1c} değerinde azalma gözlenmesi IAA pozitifliğinin diyabet kontrolü ile ters orantılı olabileceği sonucunu düşündürür. IAA titresindeki artışın eksojen insüline bağlı olabileceğide unutulmamalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şöyle sıralanabilir:

1. Tip 1 DM'li hastalarda ICA antikor titresi tanı anındakine göre zamanla azalma göstermektedir.
2. Beş yaş üzerindeki hasta grubunda ICA daha yüksek oranda pozitif bulundu. Ayırıcı tanı ve diyabet açısından riskli bulunan birinci derece akrabaların takibi sırasında yaş grubunun antikor seçiminde önemli olduğu görüldü. Beş yaş üzerindeki hastalarda daha çok tercih edilmesinin maddi açıdan anlamlı olacağı düşünüldü.
3. Tip 1 DM'li hastalarda GADA antikor titresi tanı anındakine göre zamanla azalma göstermektedir.
4. ICA ve GADA titre düzeylerindeki azalma HbA_{1c} değerindeki azalma ile uyumlu bulundu. Antikor pozitifliklerindeki azalmanın kinik olarak iyi glisemik kontrolü gösterdiği tespit edildi. Bunun komplikasyon oranlarında azalma ile bağlantılı olabileceği düşünüldü.
5. Tip 1 DM'li hastalarda IAA antikor titresi tanı anındakine göre zamanla artış göstermektedir.

6. IAA ve HbA1c değerleri arasında ters orantı saptandı. İyi kan şekeri kontrolüne rağmen IAA pozitifliğinin artmasının eksojen insülin kullanımına bağlı olabileceği gözlemlendi.
7. Beş yaş ve altındaki hasta grubunda IAA daha yüksek oranda pozitif bulundu. Ayırıcı tanı ve diyabet açısından riskli bulunan birinci derece akrabaların takibi sırasında yaş grubunun antikor seçiminde önemli olduğu görüldü. Beş yaş altındaki hastalarda daha çok tercih edilmesinin maddi açıdan anlamlı olacağı düşünöldü.

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde tip 1 diyabet tanısı ile takip edilen ve düzenli kontrole gelen hastaların antikor pozitifliği ile klinik izlem arasındaki bağlantı araştırıldı. Tanı anındaki ve 6 ay ara ile 18 ay süresindeki antikor düzeylerinin; glikolize hemoglobin değerleri ve yaş ile ilişkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem: Diyabet polikliniğinden tip 1 diabetes mellitus tanısı ile takip edilen 209 hastanın dosyaları çıkarıldı. Tanı anında antikor titreleri bakılmış düzenli kontrole gelen 84 hastanın dosya bilgileri incelendi. Antikor titreleri negatif tespit edilen 30 hasta çalışmaya alınmadı. Çalışma grubundaki tüm çocukların yaş, cinsiyet, tanı aldıkları tarih, tanı anındaki, 6 ay, 12 ay ve 18 ay sonraki ICA, IAA, GADA, HbA1c sonuçlarına ait verileri kaydedildi. Antikor ölçümleri ELİSA yöntemi ile HbA1c ise HPLC yöntemi ile çalışılmıştı. Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Sonuçlar: Çalışmada tip 1 DM'li hastalarda adacık hücre antikoru ve glutamik asit dekarbosilaz antikoru titresinde tanı anındakine göre zamanla azalma saptandı. ICA 5 yaş üzerindeki hasta grubunda daha yüksek oranda tespit edilirken GADA için yaş grupları arasında fark bulunmadı. İnsülin antikoru titresinde tanı anındakine göre artış görüldü. IAA 5 yaş ve altındaki hasta grubunda daha yüksek oranda saptandı. HbA1c değeri 7'nin üzerinde olan hasta sayısında zamanla azalma tespit edildi. Yaş grupları arasında anlamlı fark yoktu. ICA, GADA, HbA1c değerlerindeki azalma antikor titresindeki azalma ile iyi kan şekeri kontrolünün doğru orantılı olduğunu gösterdi. Antikorların pozitiflik oranlarının yaş gruplarına göre değişiklik göstermesi tarama sırasında daha seçici olunması açısından önemli bulundu.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, otoantikor, glikolize hemoglobin

SUMMARY

Aim: The correlation between the clinical observations and the positive antibody results of patients with type 1 diabetes who were being followed regularly in our clinic was studied. The relation between the levels of antibody and glycated hemoglobin at the time of the first diagnose, at the 6th, 12th and 18th months after the diagnose and age was checked.

Material and methods: The files of 209 patients being followed at the diabetes policlinic with type 1 diabetes mellitus were retrieved from the archive of the hospital. The information about 84 patients whose antibody levels at the time of being diagnosed were determined and who were being followed regularly was checked. Thirty patients with negative antibody levels were excluded from the study. For all patients, age, sex, date of the first diagnose and ICA, IAA, GADA and HbA1c levels at the time of the first diagnose and at the 6th, 12th and 18th months thereafter were recorded. Antibody levels were studied with ELISA and HbA1c levels were studied with HPLC technique. The Ethical Committee of Inonu University had approved the study.

Results: In this study, the levels of antibodies against pancreas islet cells and glutamate decarboxylase were determined to decrease when compared with the findings at the time of the first diagnose. While ICA levels were found to be higher for the group older than five, there was no difference between the groups for GADA levels. The level of antibodies against insulin was found to rise when compared with the levels at the beginning. IAA was higher for five-year old and younger group. The number of patients with HbA1c levels higher than 7 were found to decline during the follow-up period. There was no significant difference between the groups. The fall of the levels of GADA, ICA and HbA1c showed that the decrease in the antibodies was in direct proportion to the good blood glucose control.

Key words: Diabetes mellitus, autoantibody, glycated hemoglobin.

KAYNAKLAR

1. Ishii M, Hasegawa G, Fukui M, Obayashi H, Ohta M, Ogata M, Yoshioka K, Kitagawa Y, Nakano K, Yoshikawa T and Nakamura N. Clinical and genetic characteristic of diabetic patients with high-titer(>10000 U/ml) of antibodies to glutamic acid decarboxylase. *Immunol Lett* 2005;99:180–185.
2. Borg H, Marcus C, Sjöblad S, Fernlund P and Sundkvist G. Insulin autoantibodies are of less value compared with islet antibodies in the clinical diagnosis of autoimmune type 1 diabetes in children older than 3 yr of age. *Pediatr Diabetes* 2002;3:149–154.
3. Kupila A, Keskinen P, Simell T, Erkkilä S, Arvilommi P, Korhonen S, Kimpimäki T, Sjöroos M, Ronkainen M, Ilonen J, Knip M and Simell O. *Diabetes* 2002;51:646–651.
4. Chang YH, Shiao MY, Tsai ST and Lan MS. *Biochemical and biophysical Research communications* 2004;320:802–809.
5. Barbara M. Brooks-Worrell, Carla J. Grenbaum, Jerry P. Palmer, and Catherine Pihoker *The J Clin Endocrinol* 2004;89:2222–2227.
6. Sperling MA, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Diabetes Mellitus in children: Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th Ed WB Saunders Company 2004;1767–91.
7. Alikashiöğlu A, Yordam N. *Diabetes Mellitus*. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18: 17–29.
8. *Diabetes Mellitus*. In: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology*, 2nd ed. (ed Sperling MA), Saunders, Elsevier Science, Philadelphia 2002;323–66.
9. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ* 2004;328:750–54.
10. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 2003;26:5–20.
11. Kandemir N, Acikgoz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis. *Turk J Pediatr* 1994;36:191–195.
12. Patterson CC, Dahlquist G, Soltesz G, Gren A; EURODIAB ACE Study Group. Is childhood-onset type 1 diabetes a wealth-related disease? An ecological analysis of European incidence rates. *Diabetologia* 2001;3:9–16.
13. Drash AL. *Diabetes Mellitus in the child*. Classification, diagnosis, epidemiology and etiology 3 th Ed. New York 1996;55:565.

14. Bingley PJ, Bonifacio E, Shattock M, Gilimor HA et al. Can islet cell antibodies predict IDDM in general population? *D Care* 1993;16: 45–50.
15. Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology*. Fourth edition. 2003;28: 683-720.
16. Atkinson MA, McLaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;331:1428–1436
17. Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G. The Norwegian childhood Diabetes Study Group. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001; 322:889–892.
18. Bosi E, Saruger E. Advances and controversies in etiopathogenesis of type 1 (insulin- dependent) diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;2:293–305.
19. Diabetes Mellitus. Kumar Cotran Robbins. *Basic Pathology*. 6. ed. 2000; 17: 563–574.
20. Renando MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilchner GC, Elliott RB, Eisenbarth GS. Genetic determination of islet cell immunity in monozygotic twin, dizygotic twin and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *BMJ* 1999; 318: 698–702.
21. Chuang L, Tsai S, Juang J, Tsai W, Tsai T. Genetic epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Taiwan. *Diabetes Res Elin Pract* 2000; 50:41–47.
22. Faas S, Trucco M. The genes influencing the susceptibility to IDDM in humans. *J Endocrinol Invest* 1994; 17:477–95.
23. Fohlman J, Friman G. Is juvenile diabetes a viral disease? *Ann Med* 1993;25:569–74.
24. Yoon JW. Role of virusus in the pathogenesis of IDDM. *Ann Med* 1991;23:431.
25. EURODIAB ACE Study group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873–876.
26. Sochett E, Daneman D. Early diabetes-related complications in children and adolescent with type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:865–882.
27. Wahlberg J, Fredriksson J, Nikolic E, Vaarala O, Ludvigsson J, The ABIS-Study Group. Environmental factors related to the induction of beta cell autoantibodies in 1-yr-old healthy children. *Pediatr Diabetes* 2005;6:199–205
28. Dahlquist G. The etiology of type 1 diabetes. An epidemiological perspective. *Acta Paediatr* 1998;425:5–10.

29. Colman PG, Steele C, Couper JJ, Bresford SJ, Powell T, Kewming K et al. Islet autoimmunity in infants with a type 1 diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody. *Diabetologia* 2000;43:203–209.
30. Maugendre D, Sonnet E, Derrien C, Le Golf MC, Allannic H, Delamaire M. Combined analysis of long-term anti-beta-cell humoral reactivity in type 1 diabetes with and without thyroid disease. *Diabetes Metab* 1999;25:28–33.
31. Achenbach P, Ziegler AG. Diabetes-related antibodies in euglycemic subjects. *Clin Endocrinol.* 2005;19:101–117.
32. William F. Ganong. Review of Medical Physiology. Lange medical books. 20th ed. 2001;19:322–343.
33. Romagnani S. Human Th1 and Th2 subsets. Doubt no more. *Immunol Today* 1991 ;12: 256-7.
34. Liblau RS, Singer SM, McDewitt HO. Th1 and Th2 CD4+T cells in the pathogenesis of organ –specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 16:34–38.
35. Mondrop-Paulsen T. The role of interleukin 1 in the pathogenesis of diabetes. *Diabetologia* 1996; 39: 1005–1029.
36. Wogensen LD, Myung SL, Sarvetnick N. Production of interleukin 10 by islet cells accelerates immune-mediated destruction of β cells in nonobese diabetic mice. *J Exp Med* 1994; 179: 1379–84.
37. Sodeman's Pathologic Physiology. İmmünolojik ve ilgili hastalıkların patofizyoloji. 1991;5:173–226.
38. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Türkiye Klinikleri. Sitokinlerin genel özellikleri. *J Med Sci* 1997; 17: 65–74.
39. Vander A, Sherman J, Cuciano D. Human Physiology. Eighth edition. 2001; 20: 688–725.
40. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. Immunology. Fourth edition.. 2000;20:497–515.
41. Abbas AK, Lichtman AH. Basic Immunology. 2001;9: 167-182.
42. Katz J, Benoist C, Mathis D. MHC class I molecules are required for the development of insulitis in non-obese diabetic mice. *Eur J immunol* 1993, 23: 3358–60.
43. Itoh N, Hanafusa T, Miyazaki A, et al. Mono nuclear cell infiltration and its relation to the expression of major histocompatibility complex antigens and adhesion molecules in pancreas biopsy specimens from newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J. Clin. Invest* 1993, 92: 2313–2322.

44. Kathleen M. Gillespie. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175(2).
45. Zheng W, She JX. Genetic association between a lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22) and Type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:906-908.
46. Ilonen J, Surcel HM, Kaar ML. Abnormalities within CD4 and CD8 T lymphocytes subsets in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Clin Exp Immunol.* 1991;85:278–81.
47. De Maria R, Testi R. Fas-FasL interactions: A common pathogenetic mechanism in organ-specific autoimmunity. *Immunology Today* 1998; 19:121–5.
48. DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology Fourth Edition.* 2001; 39: 561–567.
49. Aral Y. *Endokrinoloji ve metabolizma hastalıklarında temel tedavi.* 1998; 7;255–336.
50. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *İnsan Biyokimyası. Karbonhidratlar.* Palme Yayıncılık. 2002; 6: 249–250.
51. Kimpimaki T and Knip M. Disease-associated autoantibodies as predictive markers of type 1 diabetes mellitus in sibling of affected children *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14:575–587.
52. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science.* 1983; 222(4603):1337–9.
53. Henry JB, M.D. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* Twentieth Edition. 2001; 45: 1011–1012.
54. Kimpimaki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T, Ilonen J, Simell O, Knip M. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4572–4279.
55. Feeney SJ, Myers MA, Mackay IR, Zimmet PZ, Howard N, Verge CF, Rowley MJ. Evaluation of ICA512As in combination with other islet cell autoantibodies at the onset of IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1403–1407.
56. Ziegler AG, Ziegler R Vardi P, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS. Life-table analysis of progression of diabetes of anti-insulin autoantibody-positive relatives of individuals with Type 1 diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 1320–25.
57. Seissler J, Hatziagelaki E, Scherbaum WA. Modern concepts for the prediction of type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:304-316.

58. Lifshitz F. Pediatric Endocrinology. Diabetes autoimmunity. Fifth edition 2007; Chapter 5: 86-99.
59. Graham J, Hagopian WA, Kockum I, Li LS, Sanjeevi CB, Lowe RM, Schaefer JB, Zarghami M, Day HL and Landin-Olsson M, et al. Genetic effects on age-dependent onset and islet cell autoantibody markers in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1346–1355.
60. Kulmala P, Savola K, Reijonen H, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J et al. Genetic markers, humoral autoimmunity and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood diabetes in Finland study group, *Diabetes* 2000;49:48–58.
61. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Daniach D. *Lancet*. 1974; 2: 1279
62. Zamaklar M, Jotic A, Lalic N, Lalic K, Rajkovic N, Milicic T. Relation between course of disease in type 1 diabetes and islet cell antibodies. *Sci*. 2002;958:251–253.
63. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Carbohydrates. 3th ed. 1999; 24: 767–768.
64. Decochez K, Keymeulen B, Somers G, et al. Use of an islet cell antibody assay to identify Type 1 diabetic patients with rapid decrease in C-peptide levels after clinical onset. Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2000; 23:1072-1078.
65. Antti K, Paivi K, Tuula S, Satu E, Paula A, et.al. Genetic risk determines the emergence of diabetes-associated autoantibodies in young children. *Diabetes* 2002;51:646–651.
66. Mrena S, Salova K, Kulmela P, et al. The childhood diabetes in Finland Study Group Staging of preclinical type 1 diabetes in sibling of affected children, *Pediatrics* 1999; 104: 925–930.

67. Gorus FK, Goubert P, Semakula C, et al. IA-2 autoantibodies, complement GAD65 autoantibodies in new onset IDMM patients and help predict impending diabetes in their siblings. *Diabetologia* 1997; 40: 95–99.
68. Pastore M, Bazzigaluppi E, Bonfanti R et al. Two-step islet autoantibody screening for risk assesment of type 1 diabetes in relatives. *Diabetes Care* 1998; 21: 1445–1450.
69. Baekkeskov S, Landin M, Kristensen JK, et al. Antibodies to a 64.000 M human islet cell antijen precede the clinical onset of insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987;79: 926–34.

70. Solimena S, Folli F, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patient with Stiff-man Syndrome, epilepsy and Type 1 diabetes. *N. Engl J Med* 1988; 318:1012–20.
71. Daw K, Powers AC. Two distinct glutamic acid decarboxylase auto-antibody specificities in IDDM target different epitopes. *Diabetes* 1995;44: 216–20.
72. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group, Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus, *N Engl J Med* 2002;346:1685–1691.
73. Gale EA, Bingley PJ, Emet CL and Collier T, European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group: a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes, *Lancet* 2004;363:925–931.
74. Rodacki M, Zajdenverg L, Albernaz MS, Bencke-Gonçalves MR, Milech A and Oliveira JEP. Relationship between the prevalence of anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies and duration of type 1 diabetes mellitus in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1645–1650.
75. Borg H, Gottsater A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 2002;51:1754–1762.
76. Kandemir N. İnsüline bağlı diyabetes mellitusun etyopatogenezi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18: 4–16.
77. Borg H, Marcus C, Sjöblad S, Fernlund P and Sundkvist G: Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. *Acta Paediatr* 2000;89:46–51.
78. Santas JL, Perez-Bravo F, Carrasco E, Calvillan M, Albala C. Association between HLA-DQB1 alleles and type 1 diabetes in a case-parents study conducted in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol* 2001;153:794–798.
79. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endocrinology Kitapı. Diabetes Mellitus. 1. basım, Pediatik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği yayınları Ankara* 2003; 415–455.
80. Masharani U, Karam JH, German MS. Pancreatic hormones & diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG(eds). *Basic&Clinical Endocrinology, 7th ed. McGraw-Hill, 2004;658–746.*
81. Bereket A, Yordam N. Tip 1 diyabetin akut komplikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18:30–48.
82. Siperstein MD. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21:415–32.

83. Güler E, Gönç N, Korkmaz A, Dilber E. Diabetin kronik komplikasyonlarının etiopatogenezi; retinopati, nöropati. *Katkı Pediatri Dergisi*: 1997; 18: 92-106.
84. Ravet JF, Ehrich MR. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function on children with diabetes. *J Pediatr* 1999;134:503-506.
85. Kaufman FR, Halvorson M. The treatment and prevention of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Ann*. 1999; 25:576–582.
86. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. European Society Concensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;113:133–40.
87. Özalp I, Tuncer M. Diabetes Mellitus. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18:1–48.
88. Turan S. Çocuklarda diabetik ketoasidoz ve tedavisi. *Klinik Gelişim Dergisi* 2002;15: 124–131.
89. Ergene Ü, Atilla R. Diabetik ketoasidoz. *Sendrom Dergisi* 1999; 6: 30–35
90. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*.2000; 29:657–82
91. Neyzi O, Ertuğrul T. Diabetes Mellitus. *Pediatri* 3. baskı, Cilt 2, Nobel tıp kitapçevleri 2002;1306–21.
92. Mario UD, Pugliese G. Pathogenetic mechanisms of diabetic microangiopathy. *International Congress Series* 2003; 1253: 171–182.
93. Skrha J. Pathogenesis of angiopathy in diabetes. *Acta Diabetol* 2003; 40: 324–329.
94. Yenigün M. Diabetik mikroanjiopati ve diabetik makroanjiopati. Her yönü ile diabetes mellitus kitabı. 2. baskı, 2001; 318–375.
95. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin neurol*. 2003; 23: 365–372.
96. Miedema K. Monitoring of diabetes mellitus. *eJIFC* 2002;13:5.
97. Devlin TM. *Textbook Of Biochemistry*. Fifth edition. 2002;3:132–133.
98. Kurt İ. *Gülhane tıp dergisi*. 2003;45:387–395.
99. Arnold JG, McGowan HJ. Delay in diagnosis of diabetes mellitus due to inaccurate use of hemoglobin A1c levels. *J American board* 2007;20:93–96.
100. Wasserfall CH and Atkinson MA. *Autoimmunity Reviews*. Volume 5, 2006;6:424–428.
101. The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.

102. The Writing team for the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group. *JAMA* 2002;287:2563–2569.
103. American Diabetes Association Position Statement: standards of medical care in diabetes. 2005
104. Josse RG. Hemoglobin A1C: How low should you go? *Patient Care*. 2005;16:50–59.
105. Tanae A. Childhood diabetes mellitus. *Nippon Rinsho* 1999;57:612-6.
106. Nicoloff G, Blazhev A, Petrova C, Christova P. Circulating immune complexes among diabetic children. *Clin Dev Immunol*. 2004;11:61–6.aaaa
107. Hoeldtke RD, Bryner KD, Horvath GG, Byerly MR, Hobbs GR, Marcovina SM and Lernmark A. Antibodies to GAD and glycemic control in recent-onset IDDM. *Diabetes Care* 1997;20 :1900-1903.
108. Decochez K, Keymeulen B, Somers G, Dorchy H, De Leeuw IH, Mathieu C, et al. Use of islet cell antibody assay to identify type 1 diabetic patients with rapid decrease in C-peptide levels after clinical onset. *Diabetes care*. 2000;23:1072,1078.
109. Zimmet PZ, Rowley MJ, Mackay IR, Knowles WJ, Chen QY, Chapman LH, Serjeantson SW. The ethnic distribution of antibodies to glutamic acid decarboxylase: presence and levels of insulin dependent diabetes mellitus in European and Asian subject. *J. Diabetes Complicat*. 1993;7:1–7.
110. Westerlund A, Ankelo M, Ilonen J, et al. Absence of avidity maturation of autoantibodies to the protein tyrosine phosphatase-like IA-2 molecule and glutamic acid decarboxylase (GAD65) during progression to type 1 diabetes. *J autoimmun*. 2005;24:153–167.
111. Törn C, Landin-Olsson M, Östman J, Scherstén B, Arnqvist H, Blohmé G, Björk E, Bolinder J, Eriksson J, Littorin B, Nyström L, Sundkvist G, Åke Lernmark. Glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) is the most important factor for prediction of insulin therapy within 3 years in young adult diabetic patients not classified as Type 1 diabetes on clinical grounds. *Diab/metab res and rev*. 2000;16:442–447.
112. Beterle C, Lazzarotto F, Fusari A, Zanchetta R, Benedini S, Pedini B, Moscon A and Presotto F. Pancreatic autoantibodies in Italian patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus over the age of 20 years. *Acta diabetologica* 2006;43:79–83.

Ek 1: Tip 1 DM'li hastaların Hb A1c değerleri

No	Adı	Yaş	Cinsiyet	1-HbA1c	2-HbA1c	3-HbA1c	4-HbA1c
1	H.K	4	K	10,5	9,7	8,7	7
2	Ş.T	10	K	16,5	15,9	17,6	14,4
3	H.K	9	K	13,7	17,1	18	16
4	K.Y	10	K	18,1	8,8	9,2	11,5
5	R.A	5	K	9,2	15,6	8,8	10
6	G.C	17	K	20	8,4	10,5	12,3
7	H.Ö	12	K	14,9	10,7	10,4	10,3
8	C.K	13	K	15,6	15,7	16,8	11,6
9	S.E	4	E	13,2	14,1	10	6,9
10	K.S	5	K	6,9	7	8,4	9,1
11	M.D	5	K	10,5	7	9	11,1
12	F.G	5	E	9,8	10	9,3	8,4
13	B.T	5	K	18,2	8,6	7	8,9
14	E.P	8	K	13,5	8,8	8,3	9,8
15	A.E	4	K	7,8	7,6	9,2	8,2
16	S.Ç	5	E	10,7	8,6	8	6,7
17	S.D	10	K	16,5	7	19,6	18,7
18	B.S	10	K	21,6	8,6	8,6	8,7
19	Ş.K	10	K	7	11	11,7	10,5
20	E.E	5	K	10,6	7	6,9	6,4
21	K.K	8	K	10	7,8	8,5	8,2
22	G.Ü	10	K	10,6	7,8	8,1	7
23	A.Y	8	K	18,2	9,1	13	10,8
24	R.K	3	K	9	9,5	9,7	8,6
25	G.M.B	9	K	5,9	7,6	9,6	7
26	G.Ö	10	K	16	15,7	7	6,9
27	A.K	3	K	12,1	8,1	7,8	7
28	T.K	12	K	12,3	11,1	10,4	9,4
29	A.B	8	K	10	15,6	8,5	7
30	M.E	5	E	11,9	7	6,9	6,9
31	N.U	13	K	10,8	6,1	9,6	9,5
32	M.B	10	E	12,7	8,8	8	7
33	B.K	5	E	13	6,3	7	9,5
34	C.N.K	5	K	8,9	7,8	7	6,4
35	F.Y	10	E	12,5	11,4	10,3	7,9
36	F.F.Ç	14	E	9,9	7	6,5	6,5
37	E.N.Ş	4	K	7,9	7	7	9,3
38	F.K	13	K	15,5	7	8,5	6,6
39	M.A	9	K	6,2	7,8	7	8,3
40	Ş.N	9	K	16	6,1	6,7	6,8
41	A.Ö	11	K	20	12	8,3	7
42	E.K	8	K	14,1	11,4	9,5	9
43	M.A	4	K	6,1	8,3	8,1	8,2
44	E.Ç	4	K	10,4	7	7	6,9
45	Ş.K	10	K	11,3	6,8	6,9	7
46	A.G	1	E	6,4	11,4	9,5	9
47	E.R.F	5	E	10	9,7	8,9	7
48	Ş.G.M	13	K	9,5	9,1	10,5	8,5
49	D.K	13	K	7	7	6,4	6,1
50	H.Z	13	K	16,1	8,4	8,8	8,5
51	S.K	5	E	10,1	10,7	7,9	7
52	T.T	5	E	8,7	8,5	7	6,8
53	E.D.İ	5	K	8,2	7,8	7,6	7
54	S.Y	1	K	9,7	8,5	7,7	7

Ek 2: Tip 1 Diabetes Mellitus'lu hastaların antikor sonuçları

No	ICA ₁	ICA ₂	ICA ₃	ICA ₄	GADA ₁	GADA ₂	GADA ₃	GADA ₄	IAA ₁	IAA ₂	IAA ₃	IAA ₄
1	N	N	N	N	P	P	P	N	P	P	P	P
2	P	P	N	N	P	P	P	P	N	N	P	P
3	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P	P	P
4	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P	P	P
5	N	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P	P
6	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
7	N	N	N	N	P	P	P	P	P	P	N	N
8	N	N	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P
9	N	N	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P
10	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P	P	P
11	N	N	N	N	N	P	P	N	N	P	P	P
12	N	P	P	P	N	P	P	P	N	N	N	N
13	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P	P	P
14	P	P	N	N	N	N	N	N	P	P	P	P
15	N	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P	P
16	P	N	N	N	P	N	N	N	P	P	P	P
17	P	N	N	N	P	P	N	N	N	N	N	N
18	N	N	N	N	P	N	N	N	N	P	P	P
19	N	N	N	N	P	P	N	N	N	N	N	P
20	N	N	N	N	P	N	N	N	N	P	P	P
21	N	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P	P
22	N	N	N	N	N	P	P	P	N	N	N	N
23	N	P	P	P	P	P	P	P	N	P	P	P
24	N	N	N	N	P	N	N	N	P	P	P	P
25	N	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P	P
26	N	N	N	N	N	N	P	P	N	P	P	P
27	N	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P	P
28	N	N	N	N	P	N	N	N	N	P	P	P
29	P	N	N	N	P	N	N	N	N	N	P	P
30	P	N	N	N	P	N	N	N	P	P	P	P
31	P	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P	P
32	N	N	N	P	P	P	P	P	N	N	N	P
33	N	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P	P
34	N	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P	P
35	N	N	N	N	P	P	N	N	N	N	P	P
36	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P
37	P	P	N	N	N	N	N	N	P	P	P	P
38	N	N	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P
39	N	N	N	N	N	P	N	N	N	P	P	P
40	N	N	N	N	P	N	N	N	N	N	P	P
41	N	P	P	P	N	N	N	N	N	P	P	P
42	N	N	N	N	P	P	P	P	N	N	N	N
43	N	N	N	N	N	N	P	P	P	P	P	P
44	N	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P	P
45	N	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P	P
46	N	N	N	N	P	N	N	N	P	N	N	N
47	N	N	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N
48	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P	P	P
49	P	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P	P
50	N	N	N	N	P	P	P	P	N	P	P	P
51	N	N	N	N	P	N	N	N	N	P	P	P
52	P	N	N	N	P	N	N	N	N	P	P	P
53	N	N	N	N	P	N	N	N	N	P	P	P
54	N	N	N	N	N	N	N	N	P	P	P	P

P:Pozitif N:Negatif