



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

**TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANILI ÇOCUK HASTA GRUBUNDA
GLİSEMİK DEĞİŞKENLİĞİN OKSİDATİF STRES VE DNA HASARINA
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. GÖKHAN GÖKMEN**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. SELDA AYÇA ALTINCIK**

DENİZLİ – 2021



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

**TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANILI ÇOCUK HASTA GRUBUNDA
GLİSEMİK DEĞİŞKENLİĞİN OKSİDATİF STRES VE DNA HASARINA
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. GÖKHAN GÖKMEN**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. SELDA AYÇA ALTINCIK**

DENİZLİ – 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez hazırlama sürecim boyunca beni yönlendiren tez danışmanın Doç. Dr. Selda Ayça Altıncık'a,

Tezimin Fizyoloji ile ilgili bölümünde yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Melek Bor Küçükataı ve Doç Dr. Emine Kılıç Toprak'a,

Asistanlık sürecim boyunca benimle çalışan ve nöbet tutan bölümümüzdeki asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Hayatları boyunca eğitimim için elinden geleni yapan anneme ve babama,

Teşükkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	3
TEŞEKKÜR.....	4
İÇİNDEKİLER.....	5
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	7
RESİMLER DİZİNİ.....	8
TABLolar DİZİNİ.....	9
ÖZET.....	11
SUMMARY.....	13
1.GİRİŞ.....	16
2.GENEL BİLGİLER.....	17
2.1. Diyabetes Mellitus tanımı.....	17
2.2 Diyabetes Mellitus Sınıflaması	18
2.3. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS.....	19
2.3.1 T1DM Epidemiyolojisi.....	19
2.3.2. T1DM Etiyopatogenezi.....	19
2.3.3 Tip 1DM'nin klinik belirtileri.....	20
2.3.4 T1DM tedavi	21
2.3.5T1DM' ye yönelik deneysel çalışmalar.....	21
2.3.6 T1DM'nin komplikasyonları.....	22
2.3.6.1 Akut komplikasyonlar.....	22
2.3.6.2 Kronik komplikasyonlar	24
2.3.7 Diğer Komplikasyonlar:	28
2.3.8 Tip 1DM'de metabolik kontrol	29
2.3.8.1. Metabolik kontrolün monitorizasyonu.....	29
2.4. KAN ŞEKERİ DEĞİŞKENLİĞİ	31
2.4.1 Kan şekeri değişkenliğin tanımlanması ve hesaplanması.....	31

2.4.2 Sürekli Glikoz monitorizasyon Sistemleri (CGMS)...	34
2.4.3 Kan şekeri değişkenliğinin önemi.....	35
2.5 TİP1DM VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ.....	38
2.5.1ReaktifOksijenTürleri.....	38
2.5.2 Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Etkileri ve Oksidatif Stres	39
2.5.3 Antioksidan Sistemler.....	39
2.5.4 Total Oksidatif Stres(TOS).....	39
2.5.5 Total Antioksidan Kapasite (TAS).....	40
2.6 DNA HASARI	41
2.6.1 Diyabet ve DNA Hasarı.....	41
2.6.2 DNA Hasarı Ölçümü	42
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
4.BULGULAR.....	46
5.TARTIŞMA.....	58
6.SONUÇ.....	64
7.KAYNAKLAR.....	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	:Amerikan Diyabet Cemiyeti
AGES	: İleri glikasyon son ürünleri
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
BUN	: Kan üre Nitrojeni
CV	: Varyasyon katsayısı
CGMS	: Sürekli glikoz monitarizasyon sistemleri
DCCT	: Diyabet kontrolü ve komplikasyonlar çalışması
EDD	: En düşük değer
EYD	: En yüksek değer
GMI	: Glikoz yönetim göstergesi (tahmini A1c)
ISPAD	: Uluslararası Pediatrik ve Adolesan Hasta Diyabeti Cemiyeti
MODY	: Gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet
NİCE	: Uluslararası klinik enstitüsü
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SD	: Standart spma
T1DM	: Tip 1 diyabetes mellitus
TAS	: Toplam antioksidan durum
TAR	: Hedef aralığın üzerinde geçirilen süre (>180 mg/dl)
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
TBR	: Hedef aralığın altında geçirilen süre(<70mg/dl)
TIR	: Hedef aralıkta geçirilen süre (70-180 mg/dl)
TOS	: Toplam oksidan durum

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. CGM parçaları ve çalışma yöntemi	34
Resim 2. <i>Intermittently scanned</i> CGMS.....	36
Resim 3. <i>Real Time</i> CGMS	36
Resim 4. <i>Blinded</i> CGMS.....	36
Resim 5. <i>Unblinded</i> CGMS.....	36
Resim 6. DNA hasarsız hücre	41
Resim 7. Orta derece DNA hasarı.....	41
Resim 8. İleri derece DNA hasarı.....	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetes mellitus tanı kriterleri.....	17
Tablo 2. Diyabet Sınıflandırması.....	18
Tablo 3. Etki sürelerine göre insülin çeşitleri.....	22
Tablo 4. Vasküler komplikasyonlar için tarama önerileri ve risk faktörleri.....	25
Tablo 5. Önerilen metabolik hedefler.....	30
Tablo 6. Klinik izlem için standart CGM ölçütleri.....	33
Tablo 7. CGM den elde edilen ortalama kan şekerinden hesaplanan GMI.....	33
Tablo 8. Sürekli glikoz monitorizasyon sistemleri (CGMS).....	35
Tablo 9. Sağlıklı İnsan Vücudunda Görevli Antioksidanların Sınıflandırması.....	39
Tablo 10. Comet Assay yöntemi ile DNA hasarı ölçümü basamakları.....	41
Tablo 11. Tip 1 DM tanılı olguların klinik özellikleri.....	46
Tablo 12. T1DM tanılı hastaların laboratuvar özellikleri.....	46
Tablo 13. T1DM ve kontrol grubunun klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 14. T1DM’li olguların klinik verilerinin korelasyonu.....	48
Tablo 15. Tip 1 DM tanılı hastaların 7 günlük CGMS (<i>ipro2</i>) verileri.....	48
Tablo 16. CGMS verilerinin korelasyonu.....	49
Tablo 17. Glisemik değişkenliğe göre CGMS verilerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 18. Metabolik kontrole göre CGMS verilerinin karşılatırılması.....	51
Tablo 19. TIR yüzdesine göre CGMS verilerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 20. T1DM ve kontrol grubu arası TAS, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırması	52
Tablo 21. Glisemik değişkenlik TAS, TOS, OSİ karşılaştırması	52
Tablo 22. Metabolik kontrol TAS, TOS, OSİ karşılaştırması.....	53
Tablo 23. CGMS iyi glisemik değişkenlikTIR yüzdesine göre TAS, TOS, OSİ karşılaştırması.....	53
Tablo 24. TAS, TOS ve OSİ değerlerinin CGMS verileri ile ilişkisi	53
Tablo 25. Tip 1 DM tanılı hasta grubu vakaların DNA hasar parametreleri.....	54
Tablo 26. Sağlıklı kontrol grubu vakaların DNA hasar parametreleri.....	54

Tablo 27. Tip 1 DM tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu vakaların DNA hasar parametreleri açısından karşılaştırılması.....	54
Tablo 28. Tip 1 DM tanılı hasta grubu DNA hasar parametreleri ile CGMS verileri arasındaki korelasyon	55
Tablo 29. T1DM hasta grubu vakaların CGMS glisemik değişkenlik göstergesi %CV değerine göre DNA hasar parametrelerinin karşılaştırması.....	56
Tablo 30. T1DM hasta grubu vakaların CGMS glisemik değişkenlik göstergesi TIR yüzdesine göre DNA parametrelerinin karşılaştırması.....	56
Tablo 31. T1DM hasta grubu vakaların metabolik kontrol düzeyine göre DNA hasar parametrelerinin karşılaştırması.....	56

ÖZET

Tip 1 Diyabetes Mellitus tanılı çocuk hasta grubunda glisemik değişkenliğin oksidatif stres ve DNA hasarına etkisi

Dr. Gökhan Gökmen

Tip 1 diyabet, insülin üreten pankreas beta hücrelerinin yıkımı sonucu insülin eksikliği ile seyreden, çocukluk çağı kronik metabolik hastalıklarından biridir. İnsidansı ve prevalansı coğrafi bölgeye, cinsiyete, yaşı, aile hikayesine ve etnik kökene göre değişkenlik gösterebilmektedir. Ülkemizde çocukluk çağındaki insidansı ortalama 10.9/100.000 bulunmuştur.

İyi metabolik kontrolün diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarını ciddi oranda azalttığı bilinmektedir. Günümüz pratiğinde diyabet tedavisinde ve komplikasyon riskinin azaltılmasında esas gösterge olarak HbA1c düzeyleri referans parametre olarak kabul görmüştür ancak artmış glisemik değişkenliğin HbA1c'den bağımsız olarak komplikasyonlar açısından önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır. HbA1c düzeyleri tek başına diyabetin kontrol ve tedavisini yönetmede ve risk faktörlerini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu veriler doğrultusunda çalışmada glisemik değişkenliğin, HbA1c'den bağımsız olarak, DNA hasarına üzerine etkisi, bu etkinin etyolojisinde artmış oksidatif stresin rolünün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği ve Servisinde T1DM tanısı ile takip edilen, 18 yaş altı, en az 1 yıldır diyabet tanısı olan 50 gönüllü hasta alındı. Aynı gün içerisinde hastalara bir hafta boyunca kan şekeri ölçümü yapacak olan tek kullanımlık glikoz sensörü olan “Enlite Glikoz Sensör®” yerleştirdi ve TAS, TOS, DNA hasarı, açlık lipidleri ve HbA1c gibi parametrelerin testleri için kan örnekleri alındı. T1DM tanılı çocuk hastalarda kan şekeri değişkenliğinin oksidatif stres ve DNA hasarı üzerine olan etkisi araştırıldı.

Hasta yaşı ve son bir yıl HbA1c ortalaması arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Pubertal olguların HbA1c ortalaması, prepubertal olanlardan yüksekti. HbA1c ile kolesterol, TG, LDL arasında pozitif yönde, HDL ile negatif yönde korelasyon saptandı. Diyabet süresi ile; TIR arasında negatif yönde, SD arasında (p=0.02, r=0.30) pozitif yönde korelasyon saptandı. Ölçülen HbA1c değeri, hesaplanan HbA1c'den (GMI) yüksekti. TIR yüzdesi daha

düşük olan grubun glisemik değişkenliği (SD ve %CV değerleri), TIR yüzdesi yüksek olan gruba kıyasla artmış olarak bulundu. Diyabetik hastaların TOS değerleri, sağlıklı kontrol grubundan yüksek, TAS değeri düşük saptandı. T1DM tanılı hastaların TOS değeri ile TIR arasında pozitif yönde, TOS ile TAR ve SD arasında negatif yönde korelasyon bulundu. DNA hasar parametrelerinden tail length, tail intensity ve tail migration ile %CV arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Glisemik değişkenlik arttıkça, DNA hasarının arttığı gösterildi. Kötü metabolik kontrollü hastaların DNA hasarı, iyi metabolik kontrollü hastalardan yüksekti.

Çalışmamızda, beklenmedik bir şekilde, TOS kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, çalışma grubu kanlarının çalışmanın daha erken aşamasında alınıp daha uzun süre beklemesi, TOS yapılırken gözden kaçan bir metodolojik hata ile ilişkili olabilir. Oksidatif stres ölçümündeki hangi yöntemin diyabete daha spesifik olduğunun bilinmemesi, yöntemlerin birbirine göre üstünlüğünü gösteren çalışmaların olmaması ve pediatrik yaş grubunda fizyolojik sınır değerlerinin TAS, TOS ve OSİ için bulunmaması sonucumuzu yorumlamada kısıtlayıcı nedenler arasında sayılabilir. TOS ile HbA1c, VKİ, lipidler ve diyabet süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum çalışma grubumuzdaki hasta sayısının diğer çalışmalardan daha az olmasına bağlı olabilir. T1DM hastalarda TAS kontrol grubuna azalmış olarak saptanmış ve bu sonuç literatürle uyumlu bulunmuştur ancak TAS ile diyabet süresi, VKİ, HbA1c, lipidler arasında bir ilişki bulunmamış olup, bu durum hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda T1DM hastalarında DNA hasarının kontrol grubuna benzer olması, hasta grubumuzun çocuk yaş grubunu içermesi ve bu nedenle DNA tamir mekanizmalarının yüksek olmasına bağlanmıştır. Literatürdeki çalışmaların çoğunda DNA hasarı BMI değeri yüksek olan T2DM'li hasta gruplarında bakılmış olup, çalışmamızda obez hastanın olmaması DNA hasarının kontrol gruba ile benzer çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmamızda, %CV ile DNA hasar parametrelerinden tail length, tail intensity ve tail migration arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Bu veri, kan şekeri değişkenliği arttıkça DNA hasarının arttığını desteklemektedir. Literatürde kan şekeri değişkenliği ile DNA hasarı arasında ilişkiye bakan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu yönü ile özgün olup, glisemik değişkenliğin hangi mekanizma ile DNA hasarını arttırdığı ile ilişkili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabet, çocuk hasta grubu, sürekli glikoz monitorizasyon sistemleri, glisemik değişkenlik, oksidatif stres, DNA hasarı

SUMMARY

The effect of glycemic variability on oxidative stress and DNA damage in pediatric patients with type 1 Diabetes Mellitus.

Dr. Gökhan Gökmen

Type 1 diabetes is one of the chronic metabolic diseases of childhood, characterized by insulin deficiency as a result of the destruction of insulin-producing pancreatic beta cells. Its incidence and prevalence may vary according to geographical region, gender, age, family history and ethnicity. The average incidence in childhood in our country has been found to be 10.9 / 100.000.

Good metabolic control significantly reduces the micro and macrovascular complications of diabetes. In today's practice, HbA1c levels have been accepted as the reference parameter as the main indicator in the treatment of diabetes and reducing the risk of complications, but it is emphasized that increased glycemic variability is an important risk factor in terms of complications independent of HbA1c. HbA1c, alone, has limitations in managing the control and treatment of diabetes and determining risk factors.

In line with these data, we aimed to investigate the effect of glycemic variability on DNA damage and whether increased oxidative stress plays a role on the etiology of DNA damage.

Fifty patients with T1DM, aged under 18 years old, who were followed up at least one year in Pediatric Endocrinology Department of Pamukkale University Faculty of Medicine were included in the study. "Enlite Glucose Sensor®", a disposable glucose sensor was inserted to the patients and blood samples were taken for tests of parameters such as TAS, TOS, DNA damage, fasting lipids and HbA1c. The effect of glycemic variability on oxidative stress and DNA damage was investigated in pediatric patients with T1DM.

A positive correlation was found between the patient's age and the mean HbA1c of the last one year. The mean HbA1c of pubertal cases was higher than that of prepubertal cases. There was a positive correlation between HbA1c and cholesterol, TG, LDL, and a negative correlation with HDL. With the duration of diabetes; there was a negative correlation between

TIR and a positive correlation between SD ($p = 0.02$, $r = 0.30$). The measured HbA1c value was higher than the calculated HbA1c (GMI). The glycemic variability (SD and % CV values) of the group with a lower percentage of TIR was found to be increased compared to the group with a higher percentage of TIR. TOS values of diabetic patients were higher than healthy control group and TAS values were lower. There was a positive correlation between TOS value and TIR, and a negative correlation between TOS and TAR and SD in patients diagnosed with T1DM. A positive correlation was found between the DNA damage parameters tail length, tail intensity and tail migration and % CV. It was shown that DNA damage increased as glycemic variability increases. DNA damage of patients with poor metabolic control was higher than patients with good metabolic control.

In our study, unexpectedly, TOS was found to be higher in the control group. This result may be related to the fact that the blood sample of the study group was taken at an earlier stage of the study and waited a longer time for examination or a methodological error that was overlooked while TOS was evaluating. Lack of knowledge of which method in oxidative stress measurement is more specific to diabetes, the lack of studies showing the superiority of the methods over each other, and the absence of physiological ranges for TAS, TOS and OSI in the pediatric age group can also be considered among the limitations in interpreting our result. There was no relationship between TOS and HbA1c, BMI, lipids and duration of diabetes. This may be due to the lower number of patients in our study group compared to other studies. In T1DM patients, TAS was found to be reduced compared to the control group and this result was consistent with the literature, but no relationship was found between TAS and duration of diabetes, BMI, HbA1c, and lipids, and this may be due to the small number of patients.

The similarity of DNA damage in T1DM patients to the control group in our study was attributed to the fact that, our study group included the pediatric age and therefore DNA repair mechanisms were high. In most of the studies in the literature, DNA damage was examined in patient groups with T2DM with a high BMI, and the absence of obese patients in our study may have contributed to the DNA damage being similar to the control group. In our study, a positive correlation was found between % CV and DNA damage parameters tail length, tail intensity and tail migration. This data supports that, DNA damage increases as glycemic variability increases. No study has been found in the literature that investigates the relationship between glycemic variability and DNA damage. Our study is unique in this aspect, and new studies are needed regarding the mechanism by which glycemic variability increases DNA damage.

Key words: Type 1 diabetes, pediatric patient group, continuous glucose monitoring systems, glycemic variability, oxidative stress, DNA damage

1.GİRİŞ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), insülin üreten pankreas beta hücrelerinin yıkımı sonucu insülin eksikliği ile seyreden, çocukluk çağı kronik metabolik hastalıklarından biridir (1). İyi metabolik kontrolün diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarını ciddi oranda azalttığı bilinmektedir (2).

Günümüz pratiğinde diyabet tedavisinde metabolik kontrolün göstergesi olarak hemoglobulin A1c (HbA1c) düzeyleri referans parametre olarak kabul görmüştür ancak artmış glisemik değişkenliğin HbA1c'den bağımsız olarak komplikasyonlar açısından önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Tek başına HbA1c düzeyleri, diyabetin kontrol ve tedavisini yönetmede ve hipoglisemi ve hiperglisemi risk faktörlerini belirlemede yetersiz kalmaktadır (3,4,5).

Glisemik değişkenlik (GV) terimi kan şekeriindeki değişiklikleri ifade eder. Oldukça kapsamlı bir anlamı olup, farklı günlerde aynı saatlerde kan şekeri düzeyindeki değişikliklerinin yanı sıra aynı gün içerisinde olan glikoz değişikliklerini de tanımlar. Glisemik değişkenliği gösteren birçok belirteç vardır. Parmak ucu kapiller ölçüm (SMBG) ile hesaplanan belirteçlerin glisemik değişkenliği çok iyi yansıtmadığı düşünülmektedir. Sürekli glikoz monitorizasyonu (CGMS), günlük dalgalanmaları göstermede SMBG'ye göre daha başarılıdır. CGMS ile ölçülebilen, pratikte sık kullanılan GV ölçütleri klinik takiplerde kullanılmak üzere standardize edilmiştir.

Oksidatif stres, antioksidan ile prooksidan ürünlerin dengesinin prooksidanlar lehine bozulmasından kaynaklanan bir durumdur. Yaşlanma, ilaç etkileri, toksisite, inflamasyon gibi nedenler oksidatif stresi tetikler (6). T1DM'de oksidatif stresin arttığı bilinmektedir. Artmış oksidatif stresin, hastalığa bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonlarına katkısı olduğu bilinmektedir (7).

DNA'nın moleküler bütünlüğünde endojen ve ekzojen faktörlerin etkisiyle oluşan tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak ifade edilir (8). Diyabetik hastalarda bozulmuş glisemik kontrolle birlikte yüksek kan şekeri seviyeleri ve artmış ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) düzeyleri görülür. İnsan endotel hücre kültürü çalışmalarında, yüksek kan glikoz konsantrasyonlarının DNA hasarına yol açtığı gösterilmiş ve bu gözlem insan ve fare böbrek hücreleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalarla doğrulanmıştır (9,10).

Çalışmamızda glisemik değişkenliğin, HbA1c'den bağımsız olarak DNA hasarı üzerine etkisi, oksidatif stresin bu hasarda rolünün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada bu amaçla Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği ve Servisinde T1DM tanısı ile takip edilen, 18 yaş altı, en az 1 yıldır diyabet tanısı olan 50 hastanın 6 günlük süre boyunca CGMS verileri “Medtronic iProTM2 ®” kaydedici ve “Enlite Glikoz Sensör®” ile elde edildi. Aynı anda serum kan örneklerinden serum lipidleri, HbA1c, Total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS) gibi oksidatif stres parametreleri ve DNA hasarı düzeylerine bakıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanım

Diyabetes Mellitus (DM) insülin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. Tanı kriterleri tablo 1’de özetlenmiştir (1).

Tablo 1. Diyabetes mellitus tanı kriterleri (1)

Klinik durum	Plazma glikoz değeri (mg/dL)	Plazma glikoz değeri (mmol/L)
Hiperglisemi ya da hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada rastgele zamanda ölçülen kan şekeri	≥ 200	≥11.1
Açlık kan şekeri *, **	≥ 126	≥ 7.0
1.75 g/kg (en fazla 75 gram oral glikoz yüklemesinin ardından) ikinci saat kan şekeri	≥ 200	≥11.1
HbA1c***	≥%6,5	≥48 mmol/mol

* Açlık kan şekeri en az sekiz saat boyunca kalori alımının olmadığı durumu ifade eder

**Hiperglisemi semptomları kesin olarak saptanmamışsa en az iki kan şekeri ölçümü gerekmektedir.

***HbA1c: Glikolize hemoglobin standartizasyon programı sertifikalı ve DCTT standartlarına uygun laboratuvar şartlarında ölçüm olmalıdır. HbA1c <%6,5 altında olması çocuklarda diyabet tanısını dışlamaz, tek başına tanı koymak için yeterli değildir.

2.2 Diyabetes Mellitus Sınıflaması

Diyabetes mellitus, etiyolojik ve klinik olarak sınıflandırılmaktadır. Uluslararası pediatrik ve adolesan diyabeti cemiyeti (ISPAD), en son 2018 yılında diyabetes mellitusta tanı ve sınıflama kriterini düzenlemiştir (1). Diyabetes Mellitusun sınıflaması dört klinik sınıfa içermektedir. Bunlar; T1DM, Tip 2 DM, diğer spesifik diyabet tipleri ve gestasyonel diyabetes mellitusdur. Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Diyabet Sınıflandırması (1)

I. Tip 1 Diyabet (tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı)		
II. Tip 2 Diyabet (insülin direnci ve insülin yetersizliği)		
III. Diğer Spesifik Tipler	A. Monogenik diyabet tipleri	MODY tipi: <i>HNF-4 α</i> , glukokinaz, <i>HNF-1α</i> , <i>HNF-1β</i> , insülin promotör faktör (<i>IPF</i>), <i>NeuroD</i> vs. Neonatal diyabet: <i>KCNJ11</i> , <i>INS</i> , <i>ABCC8</i> , <i>6q24 (PLAGL1, HYMA1)</i> , <i>GATA6</i> , <i>EIF2AK3</i> , <i>FOXP3</i> vs
	B. İnsulin etkisinde genetik defektler	<i>INSR</i> , Konjenital jeneralize lipodistrofi, Familial parsiyel distrofi, <i>PIK3RI</i> (Short Syndrome)
	C. Ekzokrin Pankreas yetmezliği	Kistik fibrozis ilişkili diyabet, travma, pankreatektomi, pankreatitis, radyasyon, hemokromatozis
	D. Endokrinopatiler	Feokrositoma, akromegali, cushing, tiroksinosis, glukogonoma, somatostatioma
	E. İlaç ve kimyasallara ikincil diyabet	Siklosporin, nikotinik asit, glukokortikoidler, L-asparajinaz, β-adrenerjik blokerler, diazoksit, fenitoin, proteaz inhibitörleri, statinler
	F. Enfeksiyonlar	Konjenital rubella, sitomegalovirus, enterovirus
	G. Genetik sendromlar	Prader-Willi sendromu, Turner Sendromu, down Sendromu, Klinefelter sendromu vs
IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus		

2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM), pankreastaki β hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle hasarlanması sonucu insülin eksikliği veya mutlak yokluğu ve buna bağlı hiperglisemi ile karakterize endokrin ve metabolik hastalıktır.

2.3.1 T1DM Epidemiyolojisi

T1DM görülme sıklığı coğrafi bölgeye, cinsiyete, yaşa, aile hikayesine ve etnik kökene göre değişkenlik gösterebilmektedir. T1DM çocukluk çağında her yaşta görülebilmekle birlikte, çocukluk çağında 4-6 ile 10-14 yaşları (puberte dönemi) arasında görülme sıklığı olarak en yüksek düzeylere ulaşır (11). Çocukluk çağı diyabet vakalarının %45 kadarına 10 yaşından önce tanı konulur. Otoimmün hastalıklar kadınlarda daha sık gözlenmesine rağmen çocukluk çağı diyabeti bazı seçilmiş özel populasyonlar hariç cinsiyet farkı gözetmez (2).

T1DM prevalansında dünya genelinde coğrafi bölgelere özel farklılıklar görülmektedir. Finlandiya ve Sardunya adası gibi T1DM' nin sık görüldüğü bölgelerde çocuklarda senelik insidansı 37/100.000 ile 67/100.000 arasında iken (3), Venezuela ve Çin'in bazı bölgelerinde 0.1/100.000 ile 1.9/100.000 gibi düşük oranlar bildirilmiştir (4). Ülkemizde çocukluk çağındaki insidansı ortalama 10.8/100.000 (kızlarda 11.3 /10.000, erkeklerde 10.4/10.000) bulunmuş olup, yıllık ortalama 2645 yeni vakaya diyabet tanısı konulmaktadır (5).

2.3.2. T1DM Etiyopatogenezi

Tip 1 diyabet insülin salgılayan pankreas beta hücrelerinin T lenfosit aracılı otoimmün yıkımı ile oluşur (12). Hastalığın etiyopatogenezinde rol oynayan faktörler; genetik, otoimmünite ve çevresel nedenler olmak üzere üç grupta toplanır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde bir ya da daha fazla çevresel etkenle otoimmün pankreatik beta hücre yıkımı tetiklenir (13). Hastaların büyük kısmı (%90) β hücrelerinin otoimmün yıkımı ile oluşurken (Tip 1A), az bir kısmında (%10) β hücrelerinin idiyopatik yıkımı (Tip 1B) veya yetmezliği söz konusudur (1).

Tip 1A diyabetin patogenezinde pankreatik beta hücre içerisinde bulunan insulin, glutamik asit dekarboksilaz, insülinoma ilişkili antijenler 2 (alpha ve beta) ve ZnT8 (çinko taşıyıcı) gibi otoantijenlere karşı oluşan ve hücre yıkımını başlatan otoantikörler rol oynar (14,15,16). Adacık hücrelerinde bu dört asıl otoantijenin dışında otoantikörlerin hedefi olan yeni otoantijenler de tanımlanmıştır. Bunlar adacık hücre otoantijeni 69 kDa (ICA69); adacık

hücre spesifik glikoz 6 fosfotaz katalitik subünite ilişkili protein (IGRP), kromogranin A (ChgA), insülin reseptörü, ısı şok proteinleri, jun-B, CD38, periferin ve glial fibriler asidik protein (GFAP)'dır. Bu otoantijenler genetik olarak yatkın bireylerde CD4 T lenfositler tarafından tanınır ve ardından otoimmün yıkım süreci başlatılmış olur. Asıl doku uygunluk genleri (MHC) tip1 diyabetlilerde 6.kromozomda bulunan HLA bölgesindedir (17). Bu genler makrofajlar gibi antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan ve antijen tanınması ve otoimmüniteyi düzenleyen MHC sınıf iki (MHC class II) moleküllerini kodlar. Genetik yatkınlığı olan bireylerde antijen sunan hücrelerdeki hatalı kodlanmış MHC II molekülleri pankrastaki otoimmün süreci başlatır. Diyabet tanılı bireylerin %90'dan fazla kısmında HLA DR3-DQ2 ya da DR4-DQ8 taşıyıcılığı gösterilmiştir. Her iki haplotip, DR3/4 heterozigot taşıyıcılarında diyabet gelişme riski en yüksektir (18). MHC genleri diyabet gelişimi için önemli olmasına rağmen çoğu vakada tek başlarına diyabetin tetiklenmesi için yeterli değildir ve bu vakalarda poligenik kalıttan şüphelenilir. MHC dışı bazı genlerin polimorfizmi ve varyantları da (PTPN22, FOXP3) diyabet riskindeki artış ile ilişkilendirilmiştir (18-22).

Otoimmünitenin tetiklenmesinde çevresel faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir. T1DM'nin az görüldüğü ülkelerden daha yüksek insidansın görüldüğü bölgeye göç eden topluluklarda T1DM gelişme riskinin artması, T1DM'nin sonbahar ve kış mevsimlerinde daha sık saptanması, viral enfeksiyonlar, nitrit ve nitratların aşırı tüketimi, anne sütü ile beslenmenin azalması ve vitamin D eksikliği T1DM gelişiminde rol oynayan faktörler arasında bildirilmiştir (23-27)

2.3.3 Tip 1DM'nin klinik belirtileri

Klinikte genelde diyabetik çocuk hastalar yeni başlangıçlı polidipsi, poliüri, hiperglisemi ve ketonüri ya da ketonemi ile birlikte olan kilo kaybı ve diyabetik ketoasidoz bulgularıyla başvururlar (28). Renal glikoz absorpsiyon eşiğinin (180mg/dl) aşılmasına bağlı oluşan osmotik diürez sonucu gelişen dehidratasyona bağlı konstipasyon, kusma, karın ağrısı ve baş ağrısı gibi özgün olmayan belirtiler ortaya çıkabilir. Diyabetik ketoasidoz nadir bir klinik başvuru şekli olsa da özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda başlangıç semptomlarının silik olması ve gözden kaçırılabilmesi nedeniyle sıklığı daha fazladır (29-30).

2.3.4 T1DM tedavi

T1DM'de tedavi hedefleri hastaları akut ve kronik komplikasyonlardan korunmak, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak ve hastaların yaşam kalitelerini arttırmaktır. Öncelikli tedavi yaklaşımı metabolik bozuklukların düzeltilmesi, hastanın klinik durumu ve ihtiyaçlarına göre bireysel tedavi planı hazırlanmasıdır.

Bu amaçla, insülinin fizyolojik salınımını taklit edecek şekilde insülin hormonu dışardan verilip kan şekerinin düzenlenmesi amaçlanır. İnsülin tedavisi T1DM için mutlak gerekli ve hayat kurtarıcıdır. Deri altına uygulanır. Günümüzde rekombinan DNA teknolojisi ile elde edilen insan kaynaklı insülin kullanılmaktadır. Tanı anında çocuk hasta grubunda genellikle 0,5-1 ünite/kg/gün insülin ihtiyacı olur ve bu dozlar tedavi rejimine göre gün içerisinde bölünerek uygulanır. Küçük yaştaki çocuklarda adolesanlara göre daha düşük dozda insülin gereksinimi olur. Günümüzde kullanılan insülin tipleri tablo 3 'de özetlenmiştir (31). Güncel kaynakların çoğunluğu pratikte bazal insülin ile yemek öncesi kısa ya da hızlı etkili insülin tedavisinin birlikte çoklu dozlarda kullanıldığı MDI (çoklu ilaç enjeksiyonu) tedavisini tavsiye etmektedir (32). Genellikle pratikte bu tedavi her üç öğün öncesi kısa veya hızlı etkili insülin ve günde tek veya iki doz şeklinde uygulanan uzun etkili insülin analogu ile tamamlanması şeklinde uygulanır. İnsülinin, sürekli olarak subkutan verilmesi esasına dayanan insülin infüzyon pompası kullanımı da bir başka insülin tedavisi seçeneğidir. Özellikle tekrarlayan ciddi hipoglisemileri olan, kan şekeri değişkenliği yüksek olan, takiplerinde glisemik kontrolü zayıf olan ve mikro ya da makrovasküler komplikasyonlar açısından risk taşıyan hastalarda tavsiye etmektedir. Ayrıca atletlerde, yeme bozukluğu olan bireylerde infant ve küçük yaş çocuk hastalarda kullanımı tavsiye edilmektedir (33).

Diyabetili bireylerin diyetleri yaşına ve kalori ihtiyacına göre düzenlenmeli, eğitimlerinin tamamlanmasının ardından takiplerinde karbonhidrat sayımına göre insülin doz ayarlaması yapılması gerektiği önerilmektedir. İdeal bir diyetle günlük enerji ihtiyacının %40-60 kadarı karbonhidrat, %15-20'si protein, %20'si yağdan oluşmalıdır. Uzun dönem tedavi hedefleri içerisinde diyabetik komplikasyonların önlenmesi, normal büyüme gelişme ve pubertenin sağlanması, psikolojik destek ve erişkin endokrin servislerine uygun bir şekilde hastanın devrinin sağlanması yer alır.

2.3.5 T1DM' ye yönelik deneysel çalışmalar:

Bağıışıklık sistemini baskılayıcı ve düzenleyici bazı ilaç türleri tek başına ya da kombine olacak şekilde immün sistem aracılı pankreatik beta hücre yıkımını azalmak ve

engellemek amaçlı T1DM tanılı hastalarda kullanılmıştır (34). Bu tedaviler arasında GAD'a karşı aşı çalışmaları, rituximab, teplizumab, azotiopürin, siklosporin, MMF (miklofenolat mofetil), IL-1 inhibisyonu (anakinra, canakimubab) gibi bağışıklık sistemini düzenleyici ilaçlar ve etanercept, interferon alfa gibi antinflamatuar ilaçlar sayılabilir (35-38). Diğer deneysel tedaviler arasında amilin analogları (pramlintide), glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptör agonistlerini (exenatide) içeren karma tedaviler ve pankreas ya da adacık hücre trasplantasyonu gibi cerrahi tedaviler sayılabilir (39,40).

Tablo 3. Etki sürelerine göre insülin çeşitleri (31)

İnsülin tipi	Etkinin başlama süresi (saat)	Zirve etki süresi (saat)	Toplam etki süresi (saat)
Hızlı etkili insülin analogları			
İnsülin aspart			
İnsülin lispro	0,25-0,5	1-3	3-5
İnsülin glulisine			
Kısa etkili insülin (regüler)	0,5-1	2-4	5-8
İzofan insülin	2-3	4-12	8-24
Uzun etkili insülin analogları			
İnsülin detemir	1-2	6-12	20-24
İnsülin glarjin	2-4	Göreceli zirve etkisi yok	20-14
Karma etkili insülinler			
Hızlı/uzun karışık	etkili 0,5	4-12	8-24
Kısa/uzun karışık	etkili 0,5	4-12	8-24

2.3.6 T1DM'nin komplikasyonları

Diyabetik komplikasyonlar akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır.

2.3.6.1 Akut komplikasyonlar

Hipoglisemi

T1DM'nin akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi ve hiperglisemidir. Hipoglisemi diyabetin çocukluk yaş grubundaki en sık görülen akut komplikasyonudur. İnsülin tedavisinin insülin gereksinimi aştığı her çocukta görülebilir. Ciddi ve tekrarlayıcı hipoglisemi akut ve kalıcı nörolojik komplikasyonlara sebebiyet verebilir. Tip 1 diyabet tanılı çocuk hasta

grubunda hipoglisemi tanı ve tedavisi için tanımlamalar ve eşik değerlerler ISPAD uzlaşısı raporunda belirtilmiştir (41). Buna göre semptom olmaksızın kan şekeri düzeyinin 70 mg/dl (3.9 mmol/L) den düşük olduğu değerler klinik hipoglisemi olarak tanımlanır ve hipoglisemi tedavisi başlanması için eşik değer olarak kabul edilir. Kan şekeri düzeyinin 54mg/dl (3.0 mmol/L) den düşük olduğu değerler klinik olarak önemli ya da ciddi hipoglisemi olarak tanımlanır. Hipoglisemiye fizyolojik cevap ters düzenleyici hormonlar olan glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonunun artmış salınımıdır. Diyabetik hastalarda zaman geçtikçe hipoglisemiye ikincil ters düzenleyici hormon salınım artış cevabı azalmakta bunun sonucunda da kalıcı hipoglisemi riski artmaktadır (42). Hipoglisemiye yanıt olarak vücudumuzda birtakım hipoglisemik semptomlar oluşmaktadır. Bunlar sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve epinefrin salınımına ikincil olarak tremor, solukluk, kalp atım hızında artma, çarpıntı ve terleme gibi adrenerjik semptomlar, hipogliseminin direkt santral sinir sistemine etkisine bağlı yorgunluk, uyuşukluk, baş ağrısı, davranış değişiklikleri, uykulu olma durumu, baygınlık, nöbet ve koma gibi nöroglikopenik semptomlar olabilir (43). Nöroglikopenik ve adrenerjik cevapların bir sonucu olarak irritabilite, ajitasyon, sessizlik ya da öfke nöbetleri gibi davranışsal semptomlar gözlenebilir (44-47).

Ketaoasidoz

İnsülin seviyelerinin glukoneogenezi, glikojenolizi engellemekte yetersiz kaldığı durumlarda hiperglisemi görülür. DKA çoğunlukla infeksiyon, travma, kusma gibi akut bir stres sonrasında, insülin yetmezliğinin yanında karşıt düzenleyici hormonların aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağır dekompanse katabolik bir süreçtir. İnsülin eksikliği sonucu kas ve yağ hücrelerine glikoz girişi bozulur, glikozun periferik kullanımı azalır. Hücrelere yakıt temini için, stres hormonlarının etkisiyle glikojenoliz ve glikoneogenez uyarılır. Karaciğerden kana glikoz mobilize edilir ancak insulinoopeni nedeniyle glikoz hücrelere giremeyeceğinden hipergliseminin derecesi artar. Lipolizin uyarılması sonucu yağ asidi ve gliserol üretimi artar. Keton cisimcikleriyle birlikte oluşan asidoza laktik asidozun da katkısıyla hastada dekompanse derin metabolik asidoz oluşabilir. Osmotik diürez ve poliüri dehidratasyona ve elektrolit kaybına yol açabilir. Bilinç bozuklukları ve komaya kadar giden ağır klinik tablolar oluşturabilir.

Diyabetik ketoasidoz her yaş grubunda diyabetin yaygın ve ölümcül bir komplikasyonudur (48). ISPAD 2018 uzlaşısı raporuna göre diyabetik ketoasidoz diyabeti olan hastada kan glikoz düzeyinin >200mg/dL(11mmol/L), venöz kan pH değerinin <7.3 ve/veya

serum bikarbonat düzeyinin <15 mEq/L düzeyinde olmasına ek olarak ketonemi (B hidroksibutirat ≥ 3 mmol/L) veya orta/ ağır derecede ketonüri bulunması olarak tanımlanır (48). Metabolik bir acil durum olup, ivedikle tedavi edilmesi gerekir.

2.3.6.2 Kronik komplikasyonlar

Kronik komplikasyonlar, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır, tablo 4'te özetlenmiştir (49). Makrovasküler komplikasyonların patogenezinde hipergliseminin ateroskleroza tetikleyen bir mekanizma ile arterlerin lümenlerini daraltması bunun sonucunda da hedef organlarına giden kan akımının azalması ya da kesintiye uğraması suçlanmaktadır. Bunun sonucunda kardiyak akımın kesintiye uğramasına bağlı kalpte koroner arter hastalığı, santral sinir sistemine giden kan akımının azalması ile beyinde inme ve periferik arterlerde özellikle extremitelere giden kan akımının azalması ile ağrı ve yara iyileşmesinin gecikmesi görülür. Mikrovasküler komplikasyonların patogenezinde de hipergliseminin daha küçük çapta kan damarlarına yaptığı hasar vardır. Gözün arka tabakasındaki, retinadaki kan damarlarının hasarına bağlı ilerleyici görme kaybı ve körlükle sonuçlanabilen retinopati, böbreklerdeki küçük kan damarlarının hasarına bağlı böbrek fonksiyonlarının bozulduğu nefropati, hipergliseminin direk sinir hasarı ya da sinir hücrelerini besleyen küçük damar hasarına bağlı nöropati gelişir.

Diyabetin morbitidesi hem mikro hem de makrovasküler (ateroskleroz) hastalığın bir sonucudur. Bu vasküler komplikasyonlar tipik olarak erişkin dönemde klinik bulgu vermeye başlamasına rağmen vasküler hastalığın patogenezi çocukluk çağında başlar (50,51). Glisemik kontrolün bozulmasına bağlı vasküler hastalığa sebep olan mekanizma tam anlamıyla açıklanamamıştır. Hiperglisemi sonucu artmış aldoz redüktaz aktivitesi sorbitol birikimine, artmış diaçilgliserol ve beta-2 fosfokinaz aktivitesi vasküler düz kaslarda artmış kontraktileteye, artmış hormonal cevap ve artmış endotel hücre geçirgenliğine yine hiperglisemiye ikincil artmış enzimatik olmayan glikolizasyon, endotel ve makrofajlardaki ileri glikolizasyon son ürün reseptörlerinin aktivasyonuna, lipoprotein, matrix ve bazal membran proteinlerinin artışına sebep olur. Tüm bu mekanizmalar sonucunda diyabetin uzun dönem vasküler komplikasyonları ortaya çıkar.

Nefropati

Diyabetik nefropati tip 1 diyabet tanılı genç erişkin hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir. Diyabetli hastalarda renal değişiklikler 5 farklı evrede sınıflandırılır (49).

Erken evre değişiklikler glomerüler hipertrofi, artmış filtrasyon ve artmış renal perfüzyon ile karakterizedir. Bu evreyi takiben subklinik morfolojik değişikler ve fizyolojik aralığın üzerinde albümin ekskresyonu ile karakterize ikinci evre gelişir. Albumin ekskresyonunun 30 ila 300 mg/gün arasında olması albuminüri (önceki terminolojisi mikroalbuminüri) geliştiğini gösterir ve evre 3 olarak tanımlanır. Albumin ekskresyonu 300mg/gün üzerine çıkması aşikar proteiniüri (eski terminolojisi makroalbuminüri idi) ve evre 4 nefropati olarak kabul edilir. Bu durum tedavisiz olgularda son dönem böbrek yetmezliğine gider (evre 5).

Tablo 4. Vasküler komplikasyonlar için tarama önerileri ve risk faktörleri (49)

Komplikasyon	Tarama zamanı	Tarama testi	Risk faktörleri
Nefropati	Diyabet süresi 2-5 yıl olup, 11 yaş dolunca	İdrar albümin/kreatinin oranı	Hiperglisemi Hipertansiyon Hiperlipidemi Sigara kullanımı
Retinopati	Diyabet süresi 2-5 yıl olup, 11 yaş dolunca	Midriyatik oftalmoskopi Fundus fotografisi	Hiperglisemi Hipertansiyon Hiperlipidemi Artmış VKİ
Nöropati	Diyabet süresi 2-5 yıl olup, 11 yaş dolunca	Öykü Fizik muayene Klinik testler	Hiperglisemi Hipertansiyon Hiperlipidemi Genetik yatkınlık
Makrovasküler hastalık	Diyabet süresi 2-5 yıl olup, 11 yaş dolunca	Lipid profili (iki yılda bir) Senede bir tansiyon ölçünü	Hiperglisemi Hipertansiyon Hiperlipidemi Sigara kullanımı

Diyabetik nefropatinin ilk belirteçlerinden birisi albuminüridir. Albumin/kreatinin oranının erkeklerde spot idrarda 30-300mg/gün, kadınlarda 42-300mg/gün (kadınlarda düşük kreatinin ekskresyonuna bağlı) arasında olması albuminüri olarak tanımlanır. Poliklinik şartlarında spot idrardan albümin/kreatinin oranına bakmak en kolay ölçüm metotlarından biridir ve genellikle doğru bilgi verir. Albumin ekskresyonunun diurnal varyasyonu ve postural değişikliklerden etkilenebilmesi nedeniyle sabah ilk idrardan bakılması en uygundur. Aşırı egzersiz, enfeksiyonlar, böbrek hastalığı (IgA nefropatisi ya da bazı nefrit tipleri), hiperglisemi, ateş ve adet kanaması gibi durumlar albümin/kreatinin oranında artışa sebebiyet verdiği için albuminüri taraması yapılırken bu faktörlere dikkat edilmelidir. Albuminüri 3 ila 6 aylık zaman dilimi içerisinde 2 ya da 3 idrar örneğinin pozitif saptanması ile doğrulanır.

Etkili antihipertansif tedavi nefropatili hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine gidiş süresini geciktirir. Çocuklarda kan basıncının yaş, boy ve cinsiyete göre 95 percentile eşit ya da fazla olması, 13 yaş ve daha büyük adolesanlarda ise sistolik kan basıncının ≥ 130 mm Hg, diyastolik kan basıncının ≥ 80 mm Hg olması olarak hipertansiyon olarak tanımlanır. Yaş, boy ve cinsiyete göre kan basıncının 90-95 percentil arasında, 13 yaş ve sonrasında ise 120-129/80 mm Hg arasında olması ise yüksek kan basıncı (önceden prehipertansiyon olarak tanımlanmış) olarak tanımlanır. Yüksek kan basıncı saptanmış hastalarda diyet, yaşam tarzı değişiklikleri ve haftada 3 ila 5 gün arasında değişen fiziksel aktivite (30 ila 60 dakika arası) ilk tedavi seçenekleridir. Bu tedaviler ile ilk 6 ayda kan basıncında düşüş gerçekleşmez ise farmakolojik tedaviler düşünülmelidir (52). Diyabet tanılı çocuk hastalarda hipertansiyon saptanırsa başlangıç tedavileri yanında mutlaka farmakoterapi de düşünülmelidir (53).

Retinopati:

Yetişkin hastalarda diyabetik retinopati gelişme riskinin diyabetin süresi ve kötü glisemik kontrolle ilişkili olduğu gösterilmiştir (49). Diyabetin süresi, yaş, cinsiyet, glisemik kontrol diyabetik retinopati gelişme riskini öngörebilir (54). Diyabetik retinopati 4 farklı klinik olarak karşımıza çıkar.

1- Hafif non-proliferatif diyabetik retinopati: Bu erken evrede, retina damarlarında mikroanevrizmalar oluşur.

2- Şiddetli non-proliferatif diyabetik retinopati: Damar tıkanıklıkları ve kanamalar artmış, retinada oksijen eksikliği belirgin hale gelmiştir.

3- Proliferatif diyabetik retinopati: Retinadaki hücrelerde oksijen eksikliği ve beslenememe artmış retinada yeni ve sağlıklı damar oluşumu başlamıştır. Oluşan bu yeni damarlar çok narindir, her an kanamaya ve ani görme kaybına yol açabilir.

4- Diyabetik maküler ödem/makulopati: Merkezi retinada eksüdasyon ve ödeme sebebiyet veren azalmış vasküler fonksiyon ve mikroanevrizma oluşumu ile karakterize durumdur.

Retinopati taramasında en duyarlı yöntemler bir göz hastalıkları uzmanı tarafından pupiller dilate edilerek yapılan klinik biyomikroskopik fundus incelemesi ve üç boyutlu retinal fotografidir. OCT (Okuler Bilgisayarlı Tomografi) yardımı ile maküler ve peripapiler retinal sinir kalınlığı ölçümü klinik olarak diyabetik retinopati gelişim riskini tahmin edebilir ve

gelecekte diyabetik retinopatinin erken tanı belirteci olarak kullanabilme potansiyeli bulunmaktadır (55).

Retinopati taramaları devamında senelik tekrar edilmelidir. Proliferatif olmayan diyabetik retinopati iyi bir glisemik kontrol ile gerileyebilir ya da tam tersi olacak şekilde kötü bir glisemik kontrol ile proliferatif evreye ilerleyebilir. Görmeyi bozabilecek düzeyde retinopati tespit edildiğinde lazer fotokoagulasyon ve/veya anti-VEGF tedavileri başlanması gerekir (56). Lazer tedavisi olarak bilinen panretinal lazer fotokoagulasyon (PRP) esasen merkezi makulanın korunduğu orta ve uzak periferik retinal alanlarda lazer ile çoklu ve ayrıık yanıklar oluşturma esasına dayanan tedavi yöntemidir. Diyabetik retinopatili hastalarda görme kaybının ilerlemesini %50 den fazla oranda azalttığı kanıtlanmıştır. Fakat bu yöntem orta ya da proliferatif olmayan diyabetik retinopati tanılı hastalarda uygulanmamaktadır (57).

Nöropati:

Çocuklarda hem periferik hem de otonom sinir sistemi etkilenebilmektedir. Periferik polinöropatide azalmış periferik sinir fonksiyonları sinir iletimi ve duyu hissini etkiler. Periferik nöropatinin en erken klinik bulgusu eldiven- çorap tarzında dağılım gösteren, en iyi 10 gramlık monofilaman testi (10 gram kuvvet uygulandığında eğilecek şekilde üretilmiş filaman ile özel noktalara basınç uygulanan test) ile tanı konulan distal duyu kaybıdır (58,59). Bu durum distal simetrik sensorimotor polinöropati olarak da adlandırılır.

Anormal kalp tepe atım hızı ve pozisyon değişikliklerine kan basıncı adaptasyonun bozulması, karanlık ortama pupiller adaptasyon mekanizmasının bozulması ve titreşimleri hissetme eşiğinin azalması bozulmuş otonomik fonksiyonlardandır (59). Diyabette otonomik disfonksiyon en sık pubertede görülmektedir. Glisemik kontrolün düzenlenmesi nöronal fonksiyonları da olumlu yönde etkilemektedir (60).

Makrovasküler komplikasyonlar:

T1DM'li hastalarda, sağlıklı popülasyona göre kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Hipertansiyon, sigara kullanımı, lipid anomalileri kardiyovasküler hastalık riskini arttıran etkenlerdir. Ateroskleroz çocukluk çağında başlayan bir süreç olup, çocukluk çağında T1DM tanısı almış genç erişkinlerde sessiz koroner aterosklerozu olduğu gösterilmiştir (61). Kötü glisemik kontrolle ilişkili olarak dislipidemi, aterosklerotik değişiklikleri hızlandırır (62).

T1DM tanılı 11 yaşından büyük çocuklarda, dislipidemi taraması, tanı anında, metabolik stabilizasyon sağlandıktan sonra yapılmalıdır. Lipid değerleri normal ise beş yılda bir tekrar edilmelidir. Ailesel hiperkolestrolemi öyküsü, 1. derece akrabalarından erkeklerde 55, bayanlarda 65 yaş altı kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ya da aile öyküsü bilinmeyen hastalarda tarama 2 yaşından itibaren yapılabilir. Tarama için açlık şartı her zaman aranmaz. Trigliserid değeri yüksek veya düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değeri yüksek ise açlıkta kontrol önerilir. Diyabet tanısı almış çocuk hastalarda serum lipid hedefleri: HDL kolesterol <35 mg/dl, LDL<100 mg/dl ve trigliserid <150 mg/dl olarak önerilmektedir (39). On yaş üzerindeki çocuklarda diyet, düzenli egzersiz ve iyi metabolik kontrole rağmen LDL <130 mg/dL sağlanamazsa statin grubu ilaçlar başlanmalıdır.

2.3.7 DİĞER KOMPLİKASYONLAR:

Psikolojik

Diyabetin psikolojik komplikasyonları çocuklarda ve adolosanlarda iyi tanımlanmıştır. En sık olarak depresyon görülmekle birlikte anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve kişilik bozuklukları çocukluk yaş grubunda görülebilen diyabetin diğer psikolojik komplikasyonlarıdır (63,64).

Deri problemleri

Eklem hareket kısıtlılığı sendromu (diyabetik cheiroartropati) deri ve tendonlardaki kollajen dokusunun glikolizasyonu sonucu el bileği ve parmak eklemlerinde fleksiyon kontraktürüne sebebiyet veren bir sendromdur. Deri elastikiyetisinin ve tendon kontraksiyonlarının bozulmasına bağlı oluşur.

Büyüme ve gelişme:

Ortalama glisemik kontrolü olan diyabetik çocuk hastalarda büyüme ve gelişme sorunları nadir görülmektedir. İnsülin hormonu büyüme ve gelişme üzerine etkisini kendi anabolizan etkilerine ek olarak büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme hormonu 1 (IGF-1) aksı üzerinden göstermektedir. Diyabetik hastalarda insülin eksikliğine bağlı IGF-1 sentezindeki azalma, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 sentezinin azalmasına bağlı IGF-1 serum yarı ömrünün azalması büyüme bozukluğuna yol açan faktörlerdendir. Kötü glisemik kontrolle birlikte çocukluk ya da pubertede ortaya çıkan büyüme gelişme geriliği, hepatomegali ve batın distansiyonu ile karakterize duruma `Mauriac' sendromu denir. Tip 1

diyabetle birlikte görülebilen otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı da gelişme geriliğine sebep olmaktadır.

Cilt komplikasyonları:

Nekrobiosis lipoidica diabetorum (NLD) diyabetik hastaların %0,3 ünü etkileyen nadir görülen kronik granülomatöz deri lezyonudur. Etiyolojisi tam aydınlatılamamakla beraber mikroanjiopatinin rol oynadığı düşünülmektedir (65). Bacak ve özellikle tibia üzeri en sık tutulan deri bölgeleri olmakla birlikte karın, üst ekstremiteler ve kafa derisinin tutulumu da görülen vakalar bulunmaktadır. Lipoatrofi ve lipohipertirofi diyabetik hastalarda insülin yapılan cilt bölgelerinde görülebilen komplikasyonlardır. Tedavilerinde tutulan cilt bölgelerine enjeksiyon yapılmaması ile haftalar veya yıllar içerisinde iyileşmeler görülmektedir.

2.3.8 Tip 1DM'de metabolik kontrol

T1DM'de metabolik kontrolün amacı akut ve kronik komplikasyonları önlemek, hipoglisemi ve hiperglisemi ataklarının etkilerini azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmak olmalıdır. Bu nedenle, metabolik kontrol hastanın şartlarına göre bireyselleştirilmelidir. İyi metabolik kontrol ile mikroalbuminürinin %54, makroalbuminürinin %39, retinopatinin%76, nöropatinin %60 oranında azaltıldığı gösterilmiştir (66). Metabolik kontrol, evde ölçülen kan şekerlerinin değerlendirilmesi ve HbA1c ölçümü ile denetlenir. Uluslararası diyabet topluluklarının metabolik kontrol hedefleri arasında ılımlı farklılıklar olup, bu hedefler tablo 5' de verilmiştir (67).

2.3.8.1. Metabolik kontrolün monitorizasyonu

Parmak Ucu kan şeker ölçümü

Kan şekeri ölçüm sıklığının artması ile daha iyi bir glisemik kontrol sağlandığına ve azalmış hipoglisemi riski olduğuna yönelik ciddi kanıtlar bulunmaktadır. Diyabet izleminde parmak ucundan günde en az dört ile altı defaya kadar kan şekeri ölçümü yapılması önerilmektedir. Öğünlerden önce insülin dozunu ayarlamak amaçlı, yatma zamanı öncesi mutlaka kan şekeri ölçülmelidir. İnsülin doz ayarlaması yapıldığında, yüksek fiziksel aktiviteli günlerden sonra gece yarısı, egzersiz öncesi/sırası/sonrası, araba kullanmak ve mekanik alet kullanımı öncesi kan şekeri ölçümü önerilmektedir.

Tablo 5. Önerilen metabolik hedefler (67)

	Uzlaşma grubu		
	NICE	ISPAD	ADA
	≤%6,5	<%7	<%7,5
HbA1c	(≤48 mmol/mmol)	(<53 mmol/mmol)	(<58 mmol/mmol)
Glikoz			
Öğün öncesi	70-126 mg/dL	70-130 mg/dL	90-130 mg/dL
	4.0-7.0 mmol/L	4.0-7.0 mmol/L	5.0-7.2 mmol/L
Öğün sonrası	90-162 mg/dL	90-180 mg/dL	
	5.0-9.0 mmol/L	5.0-10.0 mmol/L	
Uyku öncesi	70-126 mg/dL	80-140 mg/dL	90-150 mg/dL
	4.0-7.0 mmol/L	4.4-7.8 mmol/L	5.0-8.3 mmol/L

NICE: National Institute of Health and Clinical Excellence, ISPAD: international society of pediatric and adolescent diabetes, ADA: American Diabetes Association

Günümüzde çok çeşitli glukometreler bulunmakta olup, çoğu glikoz oksidaz yolunu kullanarak elektrokimyasal bir yöntemle ölçüm yapmaktadır. Hastalara önerilen glukometrelerin ISO standartlarına uygun olması önemlidir (ölçümlerin %95'nin referans aralığının %15'i içinde olması) (68). Glikoz hedefleri, hedeflenen HbA1c ile örtüşmelidir.

Tekrarlayan ölçümlerde his kayıplarının oluşmaması ve kallus oluşumunun engellenmesi için en uygun bölge parmak uçlarının parmak izi bölgelerine gelmeyen dış kenarlarıdır. Kullanılan lansetlerin yapılabiliriyorsa her ölçümde, mümkün değilse günlük değiştirilmesi önerilir. Aksi takdirde doku travması ve enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir.

Sürekli glikoz monitorizasyon sistemleri (CGMS)

Sürekli glikoz monitorizasyon sistemleri bir ila beş dakikada bir cilt altı yol ile interstisyel glikoz ölçümü yapan minimal invaziv cihazlardır. Teknoloji gelişmeyle birlikte sensör algılama hataları, ölçüm güvenilirliği, cihaz dayanıklılığı ve hasta tarafından kabul edilebilirliği gibi kısıtlamaları bulunmaktadır. CGMS ile kan şekeri takiplerinde halen parmak ucu doğrulama testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. CGMS ile daha iyi bir glisemik kontrol ve hipoglisemi riskinde azalma gösterilmiştir.

Kan şekeri ortalamasının değerlendirilmesi ve hemoglobin A1c

Ortalama kan şekerinin ölçümünde ve takibinde tüm dünyada en yaygın kullanılan test glikolize hemoglobin miktarının ölçümü olup A1C, glikohemoglobin, hemoglobin A1C ya da HbA1c olarak da adlandırılır. Eritrosit içerisindeki hemoglobin kan dolaşımına çok düşük bir miktarda glikoza bağlı olarak katılır. Eritrosit hücreleri glikoza serbest geçirendir. Bunun sonucunda da serum glikoz konsantrasyonuna bağlı olan düzeylerde glikoz molekülü eritrositlerdeki hemoglobine geri dönüşümsüz olarak bağlanır (62,63). Eritrositin 120 günlük yaşam süresi boyunca HbA1c miktarı dinamik olarak değişir ve HbA1c ölçümü en doğru 8-12 hafta önceki ortalama kan şekeri düzeyi hakkında bilgi verir. HbA1c, ortalama kan şekeri ve CGM kan şekeri arasında güçlü bir korelasyon vardır (70). Uluslararası Klinik Biyokimya federasyonu (IFCC) HbA1c yi ölçen referans bir metod tanımlamış ve geliştirmiştir (71). Bu referans yöntem bN1-deoxyfructosyl-hemoglobin olarak tanımlanmıştır ve ölçüm biriminin mmol/mol olması önerilmektedir (72). IFCC, Amerikan Diyabet Cemiyeti, Avrupa Diyabet Çalışma Cemiyeti ve Uluslararası Diyabet Fedarasyonu birlikte bu standartizasyon yöntemini kabul eden bir uzlaşma raporu bildirmiştir (72). HbA1c hedefleri tablo 5' de verilmiştir.

2.4. Kan Şekeri Değişkenliği

2.4.1 Kan şekeri değişkenliğinin tanımlanması ve hesaplanması

Glisemik değişkenlik (GV) terimi kan şekerindeki değişkenliği ifade eder. Tanım olarak, aynı gün içerisinde olan değişkenlik veya farklı günlerde aynı saatlerde kan şekeri değişkenliği kapsar. GV terimi patolojik bir olayı ifade eder gibi görünse de durum her zaman böyle değildir. İnsan yaşamında fizyolojik sınırlar içerisinde olan GV vücudumuzun primer kontrol sistemlerinde hayati rol oynar. Sirkadiyen ritim üzerinde etkili olan hormonlar, günlük karbonhidrat alımı gibi etkenler nedenli fizyolojik sınırlar içerisinde kalmak kaydıyla glisemik değişkenlik yaşanabilir (73, 74).

Glisemik değişkenliği gösteren birçok belirteç vardır. Bunların birbirlerine göre üstün ve/veya zayıf yönleri bulunmaktadır. Klinik pratikte GV'yi en iyi gösteren belirteç konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. SMBG (parmak ucu kapiller ölçüm) ile yapılan hesaplar iyi bir gösterge olarak kabul edilmemektedir. CGMS, günlük dalgalanmaları göstermede SMBG'e göre daha başarılıdır. CGMS ile ölçülebilen, pratikte sık kullanılan GV ölçütleri klinik takiplerde kullanılmak üzere standardize edilmiştir. CGMS ile değerlendirilen glisemik değişkenlik ölçütleri ve standartları Tablo 6'da özetlenmiştir (75).

Ortalama kan şekeri, CGMS'nin kaydettiği tüm ölçümlerin bir ortalamasıdır. Glikoz yönetimi göstergesi (GMI), CGM'in hesapladığı ortalama glikozdan hesaplanan tahmini HbA1c değeridir. Daha önceden tahmini A1c olarak adlandırılmıştır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), GMI ölçümünün CGM verilerinin kullanımında önemli bir gelişme olduğunu ve glisemik kontrol hakkında ek bilgiler verebileceğini belirtmiştir. Aşağıdaki formül ile gösterilmiştir:

$$GMI (\%) = 3.31 + 0.02392 \times [\text{ortalama glikoz (mg/dL)}]$$

Bu formül kullanılarak CGM ile elde edilen kan şekeri ortalaması ve bu ortalamaya karşılık gelen GMI değerleri tablo 7'de özetlenmiştir (76).

Değişkenlik katsayısı (% CV), bir istatistiksel yayılma ölçütü olup, standart sapmanın ortalamaya bölünmesi ile hesaplanır. Formül aşağıda gösterilmiştir.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}; CV = \frac{SD}{Mean}$$

Tablo 6. Klinik izlem için standart CGMS ölçütleri (75)

CGMS cihazının hastada takılı kaldığı gün sayısı	14 gün önerilmektedir
CGMS cihazının sağlıklı ölçüm yaptığı süre yüzdesi	En az %70
Ortalama kan şekeri	
Glikoz yönetim göstergesi (GMI)	
Glisemik değişkenlik (% CV olarak)	≤36**
Hedef aralığın üzerinde geçirilen süre (TAR) (%)	Kan şekerinin >250mg/dl olduğu süre yüzdesi (seviye 2)
Hedef aralığın üzerinde geçirilen süre (TAR) (%)	Kan şekerinin 181-250mg/dl olduğu sürenin yüzdesi (seviye 1)
Hedef aralıkta geçirilen süre (TIR) (%)	Kan şekerinin 70-180mg/dl arasında olduğu süre yüzdesi
Hedef aralığın altında geçirilen süre (TBR) (%)	Kan şekerinin 54-69mg/dl arasında olduğu süre yüzdesi (seviye 1)
Hedef aralığın altında geçirilen süre (TBR) (%)	Kan şekerinin <54mg/dl olduğu süre yüzdesi (seviye 2)

* CV: değişkenlik katsayısı **Bazı çalışmalarda sülfanilüre ya da insülin tedavisi alan hasta grubunda %33 altında olan CV değerlerinin hipoglisemiye karşı ek koruma sağladığı gösterilmiştir.

Tablo 7. CGMS den elde edilen ortalama kan şekerinden hesaplanan GMI (76)

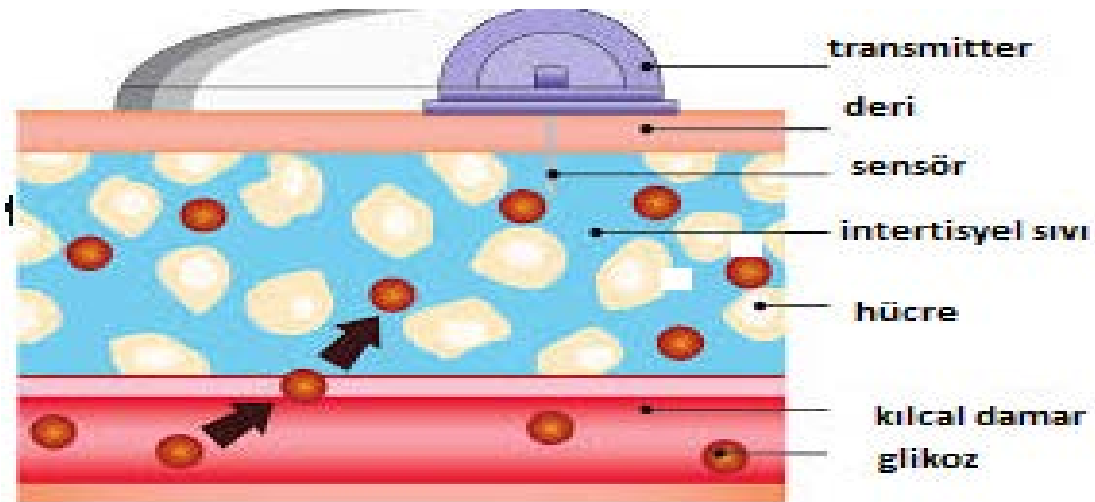
CGMS ortalama kan şekeri (mg/dl)	GMI (%)
100	5.7
125	6.3
150	6.9
175	7.5
200	8.1
225	8.7
250	9.3
275	9.9
300	10.5
350	11.7

CV, standart sapmaya (SD) kıyasla kişinin ortalama kan şekerini de kapsadığından hipoglisemi saptanmasında ve daha doğru glisemik değişkenlik verileri elde edilmesinde daha avantajlıdır. Klinik olarak hedeflenen $CV \leq 36\%$ 'dır (75). Tip 1 diyabet hastaları için bu sürenin ideal ne kadar olacağı ile ilgili en son uzlaşma raporunda TAR seviye iki için $< 5\%$, TAR seviye bir için $< 25\%$, TIR için $> 70\%$, TBR seviye bir için $< 4\%$, TBR seviye 2 için $< 1\%$ düzeyleri önerilmektedir (75).

2.4.2 Sürekli Glikoz monitorizasyon Sistemleri (CGMS)

CGMS'ler basitçe üç parçadan oluşur. Bunlar cilt altına yerleştirilen bir sensör, cilt üzerindeki veri depolamayı sağlayan ve elektrik kaynağı olan bir transmitter ve verilerin değerlendirildiği bir okuyucudan oluşur. Okuyucu kısmı CGMS sisteminin türüne göre akıllı telefon gibi bir cihaz da olabilmektedir. Cilt altına yerleştirilen sensör interstisyel doku sıvısındaki glikoz düzeyini glikoz oksidaz enziminin etkilediği bir biyokimyasal tepkime ile bir ila beş dakikada bir ölçmektedir. Resim 1'de gösterilmiştir. Bazı CGMS çeşitlerinde kapiller kan şekeri ile kalibrasyon yapılması gerekmektedir. Kalibrasyonun, kan şekerinin stabil olduğu zamanlarda yapılması önerilmektedir. Bu kalibrasyon ölçümleri sayesinde kayıt periyotlarında ölçümler güncellenmekte ve ölçüm doğruluğu artmaktadır. CGMS'lerin kayıt verilerini gösterme tiplerine göre farklı modelleri bulunmaktadır. Bunlar tablo 8'de özetlenmiştir (77).

Resim 1 CGMS parçaları ve çalışma yöntemi



Tablo 8. Sürekli glikoz monitorizasyon sistemleri (CGMS) (77)

CGMS tipi	Ölçüm özellikleri
Real Time CGMS	Devamlı kan şekeri ölçümü yapan, sınır glikoz değerlerinde uyarı veren sistemlerdir
Intermittently scanned CGMS	Devamlı kan şekeri ölçümü yapan ancak bir telefona ya da okuyucuya kan şekeri değerini gösteren sistemlerdir
Blinded CGMS	Devamlı kan şekeri ölçümü yapan ancak kullanıcının ölçümleri göremediği, klinikte kullanılan, profesyonel sistemlerdir
Unblinded CGMS	Kan şekeri ölçüm verilerinin hastaya ekrandan gösterildiği sürekli monitorizasyon sistemleridir.

2.4.3 Kan şekeri değişkenliğinin önemi

T1DM’de metabolik kontrolün göstergesi olarak HbA1c kullanılmaktadır. HbA1c ile mikro/makrovasküler arası komplikasyonlar iyi bilinmektedir (66,78). Kan şekeri ortalamasından bağımsız olarak, artmış glisemik değişkenliğin mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde ve ilerlemesinde rolü olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (74,75,76). DCCT verilerine göre aynı HbA1c’ye sahip bireylerden konvansiyonel tedavi alan grupta retinopati sıklığının yoğun tedavi alanlara göre yüksek bulunması diyabete bağlı komplikasyon gelişiminin takibinde HbA1c’nin yetersiz kaldığını göstermiştir. (78). GMS tiplerine göre çeşitleri resim 2,3,4 ve 5’te gösterilmiştir.

GV belirteçlerinin, mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda, komplikasyon gelişmemiş olan hastalara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79,80). HbA1c düzeyleri aynı olan iki farklı diyabet hastasının 15 gün süresince izlendiği bir çalışmada, ortalama kan şekeri aynı olsa bile, glisemik değişkenliklerinin oldukça farklı olduğu, ani glikoz dalgalanmalarına sahip olan hastada hipo ve hiperglisemiye maruziyet süresinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (81).



Resim 2 *Intermittently scanned CGMS*



Resim 3 *Real Time CGMS*



Resim 4 *Blinded CGMS*



Resim 5 *Unblinded CGMS*

İnsan umbilikal ven kök hücreleri üzerinde bir çalışmada glikoz düzeyindeki ani dalgalanmaların birtakım oksidatif stres belirteçlerinin oluşumunu tetikleyerek stabil hiperglisemiye oranla kök hücrelerde apoptozisi daha fazla tetiklediği ve durumun diyabetteki vasküler hasar patogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (82). Yine kronik hipergliseminin oksidatif stresi artırarak diyabetik komplikasyonlara sebebiyet verebildiğinin yanında bu duruma açlıkta ve toklukta hiper ve hipoglisemik olarak ani glikoz düzeyindeki değişimlerin oksidatif stresi artırarak ateroskleroza tetiklediği ve diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (83). Diyabetli hastalarda HbA1c düzeylerini düşürmenin aynı oranda kardiyovasküler hastalık riskinde azalmaya sebep olmadığı, bu durumun ani glikoz düzeyindeki dalgalanmalarının kronik hiperglisemiye oranla

daha fazla oksidatif stres belirteci üretimine sebep vermesi ile ilişkili olduğu ve glisemik değişkenliğin sıkı takibiyle bu hastalarda kardiyovasküler hastalık risklerinin azaltılabileceği klinik ve laboratuvar çalışmaları ile gösterilmiştir (84,85).

2.5 Tip1DM ve Oksidatif Stres ilişkisi

Oksijen aerobik yaşamın temel gereksinimi olsa bile, bazı durumlarda reaktif ürünlerin oluşturarak, hücre nekrozu ve hücre ölümüne neden olabilir. Oksidatif stres, antioksidan ile prooksidan ürünlerin dengesinin prooksidanlar lehine bozulmasından kaynaklanan bir durumdur. Yaşlanma, ilaç etkileri, toksisite, inflamasyon gibi nedenler oksidatif stresi tetikler (6).

Tip 1 diyabette oksidatif stresin arttığı bilinmektedir. Diyabetin bir takım kronik komplikasyonların oksidatif stres nedeni olduğu bilinmektedir (7). Deneysel olarak diyabet yapılmış farelerde ve diyabet tanılı hastalarda artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasitenin diyabetik komplikasyonlarla ilişkili olduğunu düşündüren hayvan ve insan çalışmaları bulunmaktadır (86). Diyabet tanılı hastalarda enerji metabolizması anormallikleri, anormal glikolizasyon ve sorbitol yolunun aktivasyonu serbest radikal oluşumunu arttırmaktadır (7).

2.5.1 Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif oksijen türleri (ROT), fizyolojik hücresel metabolizmanın bir sonucu olarak moleküler oksijenden üretilen son ürünlerdir. Serbest radikaller ve radikal olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Radikal gruba örnek olarak *süperoksit* (O_2^-), *hidroksil radikali* ($HO \cdot$) ve *hidrojen peroksit* verilebilir. Yine fizyolojik öneme sahip radikal olmayan gruba ise *hidrojen peroksit* (H_2O_2) örnek gösterilebilir.

ROT'lar vücudumuzda oluşan reaksiyonlarla hem endojen olarak hem de dışardan alınan maddelerle birlikte eksojen olarak oluşabilir. Mitokondri, sitokrom P450 metabolizması, peroksizomlar ve enflamatuar hücrelerin aktivasyonu potansiyel endojen ROT üretiminde rol oynayan organel ve yolaklardır. Sigara dumanı, ozon ve iyonize radyasyona maruziyet, hiperoksi, ve ağır metal iyonları eksojen ROT üretim kaynakları arasında sayılabilir.

2.5.2 Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Etkileri ve Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri oluştuğunda vücudumuzda bir takım antioksidan sistemlerle denge sağlanmaya çalışılır. Oksidatif stres bu dengenin ROT oluşum yönünde bozulduğu olumsuz durumu tanımlar. Oksidatif stres sonucu lipid ve protein modifikasyonu, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve sitokin üretimi artar. ROT'ların DNA, proteinler, lipitler ve sinyal iletimi üzerindeki etkilerine bağlı DNA modifikasyonu bunun sonucunda da karsinogenez, yaşlanma ve birtakım nörodejenaratif, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıkların tetiklenmesi gözlenir.

2.5.3 Antioksidan Sistemler

Antioksidan sistemler; ROT'ların vücutta oluşturduğu zararı engellemek için görevli savunma sistemleridir. Peroksidasyon zincir tepkimelerini önleyerek ve serbest oksijen radikallerini temizleyerek lipid peroksidasyonunu engellerler. Oksidatif stresin neden olduğu DNA'daki hasarını azaltarak kansere ve DNA hasarına bağlı gelişen hastalıklara karşı vücudumuzu korurlar. Enzimatik ve enzimatik olmayanlar olmak üzere yapısal olarak iki ana grupta toplanabilirler. Tablo 9'da sağlıklı insan vücudunda bulunan antioksidanlar gösterilmiştir (87,88).

2.5.4 Total Oksidatif Stres (TOS)

Reaktif oksijen türlerinin her birini tek tek ölçmeye çalışmak maliyeti yüksek olan ve oldukça karmaşık bir işlemdir. Günümüzde daha uygulanabilir ve maliyeti daha düşük olan total oksidan kapasite ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Ölçüm tipine göre bu yöntemleri kolorimetrik, floresans, kemilüminesans ve elektron spin rezonans (ESR) spektroskopisi olarak sınıflamak mümkündür. Bu yöntemlerden yaygın olarak kullanılanı kolorimetrik yöntemlerdir, diğer yöntemler karmaşıktır ve çoğu sağlık merkezinde bulunmamaktadır. Tüm bu yöntemler içerisinde kabul edilmiş bir referans yöntem bulunmamaktadır (89).

Tablo 9.Sağlıklı İnsan Vücudunda Görevli Antioksidanların Sınıflandırması (87,88)

Enzimatik olanlar	Enzimatik olmayanlar
Tioredoksin redüktaz	Ürat
Glutasyon-transferaz	Adenozin
Oksijenaz-L	Sistein
Nitrikoksid sentaz	Koenzim Q-10
Hidroperoksidaz	Ubiquinol
Eozinofil peroksidaz	Fitoöstrojenler
Sitokrom oksidaz	Lipoik asit
Glutasyon, peroksidaz	Flavonoidler
Tioredoksin redüktaz	Taurin
Glutasyon-transferaz	Hemoglobin
Hidroperoksidaz	Bilirubin
Oksijenaz-L	Metionin
Nitrikoksid sentaz	Lökopen
Süperoksit dismutaz (SOD)	Nitroksitler
Katalaz	İdebenonun
Eozinofil peroksidaz	Propofolun
Sitokrom oksidaz	Selenyum
Glutasyon, peroksidaz	Manganez
	S-adenozil L-metionin
	Metallotionin
	Resveretrol
	Poliamin
	Melatonin
	β-karoten
	NADPH

2.5.5 Total Antioksidan Kapasite (TAS)

Metabolik ve fizyolojik reaksiyonlar sonrasında oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu oluşan oksidatif stres ile mücadele eden antioksidan sistemi değerlendirmek için total antioksidan kapasitenin ölçümü kullanılır. Bu yöntem antioksidanları tek tek ölçmekten daha değerlidir. Bu nedenle total anti oksidan kapasite (total antioxidant capacity = TAC) veya total antioksidan durum (total antioxidant status = TAS) ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Çeşitli ölçüm yöntemleri olmasına rağmen henüz referans olarak kabul edilmiş bir ölçüm yöntemi yoktur (90,91).

2.6 DNA Hasarı

DNA'daki genomik yapı birtakım endojen ve eksojen nedenlerle ilişkili olarak daima risk altında bulunur. DNA'daki genomik DNA'nın replikasyon, rekombinasyon benzeri hücre faaliyetleri esnasında da genomik yapılarında farklılaşmalar gerçekleşebilir. DNA'nın moleküler bütünlüğünde endojen ve ekzojen faktörlerin etkisiyle oluşan tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak ifade edilir (8). Endojen kaynaklı DNA hasarına neden olan sebepler hücre DNA'sında gelişigüzel oluşan hatalar, metabolizma yan ürünleri olan reaktif oksijen türleri (ROS), lipid peroksidasyon ürünleri, azot ürünleri, alkilasyon ajanları, kolesterol ve östrojen metabolitleri söylenebilir. (92).

Birtakım zararlı kimyasallar, ultraviyole ışık, sigara dumanı, iyonize radyasyon ve hava kirliliği DNA da hasara sebebiyet veren diğer eksojen nedenler arasında sayılabilir. DNA, insan genomunun kalıcı tek kopyası olduğu için, DNA'nın yapısında meydana gelebilecek herhangi bir değişiklik, hücrenin diğer bileşenlerindeki değişikliklerden daha önemli sonuçlar yaratır. İnsan genomunda günlük ortalama 100.000'den fazla eksojen ve endojen kaynaklı DNA hasarı oluşmaktadır (93).

2.6.1 Diyabet ve DNA Hasarı

Diyabetik hastalarda bozulmuş glisemik kontrolle birlikte yüksek kan şekeri seviyeleri ve artmış ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) düzeyleri görülür. 1980'lerin başlarında kültürdeki insan endotel hücrelerinde yüksek kan glikoz konsantrasyonlarının DNA hasarına yol açtığı gösterilmiş ve bu gözlem insan ve fare böbrek hücreleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalarla doğrulanmıştır (9,10). Hayvan çalışmalarındaki deneysel modellerde AGEs'lerin de DNA hasarına yol açtığı gösterilmiştir (10). Diyabetik hastaların böbrek, karaciğer ve kolorektal hücreleri üzerindeki çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (10,94). İnsülin direnci ile seyreden tip 2 diyabetik hastalarda da patofizyolojik düzeylerdeki insülin düzeylerinin reaktif oksijen türlerinin üretimini tetikleyerek oluşturduğu DNA hasarı yapıcı etkisi insan kalın bağırsak hücreleri üzerinde gösterilmiştir (95). Ayrıca yine bu hastalarda artmış kan serbest yağ asit düzeylerinin de DNA hasarı yapabildiği gösterilmiştir (96). Yine yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda artmış kan glikozu, serbest yağ asidi düzeyi, artmış AGEs düzeylerinin ve tip 2 diyabetteki artmış insülin düzeylerinin hepsinin reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırdığı ve bu hastalarda düşük glutatyon redüktaz aktivitesine bağlı anti oksidan aktiviteninde azaldığı ve tüm bunlarının sonucunda DNA hasarının oluştuğu

gösterilmiştir (97,98). DNA hasarının çeşitli kanser türleri ile ilişkisinden ötürü antidiyabetik ilaçların diyabetik hastalarda kanser riskini azalttığına dair çalışmalarda bulunmaktadır (99).

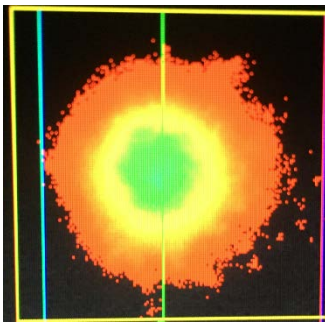
2.6.2 DNA Hasarı Ölçümü

Günümüzde DNA hasarı genotoksik, sitotoksik ve oksidatif stresin de etkilerini değerlendirerek ölçüm yapan Comet Assey (kuyruklu yıldıza benzer) yöntemi ile değerlendirilir. Tek Hücre Jel Elektrophrez Yöntemi (SCGE)'de denilmektedir. Hızlı, güvenilir, ucuz, duyarlı, etik, doğru neticeler veren kantitatif bir metottur. Kullanımı oldukça yaygındır. Comet Assey yöntemi ile DNA hasarının değerlendirme basamakları tablo 10 de özetlenmiştir.

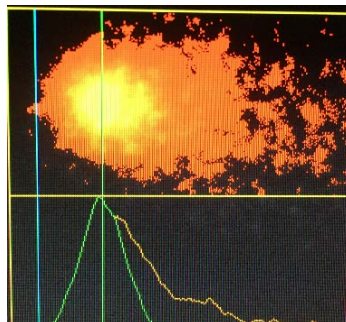
Tablo 10. Comet Assey yöntemi ile DNA hasarı ölçümü basamakları

- 1.Hücrelerin hazırlanması
- 2.Lamların hazırlanması ve hücrelerin agara gömülmesi
- 3.Lizis (hücre membranının eritilmesi) ve DNA sarmalının çözülmesi
- 4.Elektrophrez
- 5.Nötralizasyon
- 6.Boyama (Floresan boyalar ile boyama)
- 7.Değerlendirme (Görsel ve/veya bilgisayarlı)

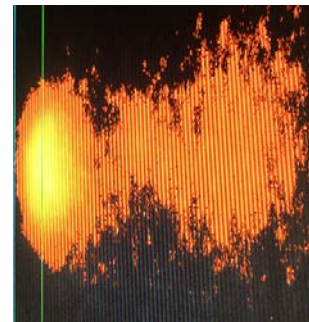
Comet assey yöntemi sonrası bilgisayar destekli mikroskopide DNA hasarsız hücre ve hasar derecesine göre orta ve ileri derecede DNA hasarı olan hücreler resim 6,7 ve 8 de gösterilmiştir.



Resim 6
DNA hasarsız hücre



Resim 7
Orta derece DNA hasarı



Resim 8
İleri derece DNA hasarı

3.YÖNTEM

3.1. Çalışma düzeni, hasta grubu

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği ve Servisinde T1DM tanısı ile takip edilen, 18 yaş altı, en az 1 yıldır diyabet tanısı olan 62 gönüllü hasta alındı. Diabetes Mellitus tanısı için ADA ve ISPAD tanı kriterleri kullanıldı (1). T1DM tanısı diyabetin klasik semptomlarına eşlik eden hiperglisemi ve uzun süreli insülin tedavisine gereksinim duyulması esas alındı. T1DM açısından otoantikörleri negatif saptanan ancak diyabetin klasik semptomları ve başvuru kliniği bulunan ve sürekli ekzojen insülin gereksinimi olan hastalar da çalışmaya dahil edildi. T1 DM dışı diyabet tanısı olan (Tip 2DM, MODY, sendromik diyabetler, neonatal diyabet), diyabete eşlik eden başka sistemik hastalığı bulunan, kan şekeri regülasyonunu bozan ilaç (steroid vs.) kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma protokolü, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve onaylandı. (02.07.2019 tarih 12 sayılı,29.09.2020 ve 18 sayılı) Etik kurul onayları alındıktan sonra çalışmaya başlandı (Ek-1).

Polikliniğe rutin kontrollerine gelen ve hasta kayıtlarından ulaşılarak çağrılan T1DM’li çocuk hastalara ve velilerine çalışma hakkında bilgi verilip, gönüllü onam formu alındı (Ek-2). Hastaların ilaç kullanım durumu, insülin dozları ve diyabet süresi gibi bilgileri kayıt altına alındı. Fizik muayeneleri yapıldı ve TAS, TOS, DNA hasarı, açlık lipidleri ve HbA1c gibi parametrelerin testleri için kan örnekleri alındı. Hba1c , HPLC yöntemi ile (Tsoh G8,Japan), lipidler elektro kemilüminesan yöntem (Cobas 702, Roche) ile çalışıldı. LDL \geq 100 mg/dl ve/veya trigliserid 150 \geq mg/dl olanlar dislipidemisi var olarak kabul edildi (39).

Hastaların poliklinik değerlendirmelerinde, 0,1 kg hassasiyete sahip ve maksimum 150 kg ölçeklenen Dikomsan marka ağırlık ölçer ile vücut ağırlıkları ölçüldü. Boy ölçümleri ise, 2 yaşından küçüklerde sırtüstü yatarak, 2 yaşından büyüklerde ayakta dik pozisyonda ve topuk, kalça, skapula tahtaya temas edecek şekilde 0,1 cm hassasiyete sahip Harpenden stadiyometresi yardımıyla yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden ağırlık değerinin, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Hastaların boy, ağırlık ve VKİ persantil ve SDS’leri Olcay Neyzi referansları kullanılarak uygun bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı (100).

Aynı gün içerisinde hastalara bir hafta boyunca kan şekeri ölçümü yapacak olan tek kullanımlık glikoz sensörü olan “Enlite Glikoz Sensör®” yerleştirildi. Sensörün üzerine, verileri kaydetmek amacıyla “Medtronic iPro™2 ®” kaydedici yerleştirilerek yapıştırma bandı

ile sabitlendi. Ayrıca sensör veri kalibrasyonunda kullanılmak amacıyla hastalardan günde en az üç kere, kan şekeri değerleri stabil iken kahvaltı, öğle ve akşam yemeği öncesi aç karnına) kapiller kan şekeri ölçümü yapmaları ve bu değerleri kaydetmeleri istendi.

Hastalar 7.günün sonunda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne tekrar çağrıldı ve Medtronic iPro® kaydedici ile Enlite Glikoz Sensör® çıkarıldı. Medtronic iPro® kaydedicideki bilgiler, bilgisayar ile bağlantı kurulmasını sağlayan uygun aparatla, Medtronic® tarafından özel olarak düzenlenen “CareLink iPro Software” isimli yazılım programına yüklendi.

Çalışma süresince glikoz sensörünü takıldığı bölgeden çıkarılan veya CGMS veri yüzdesi yetersiz (<%70 olan) olan 12 olgu çalışma dışı bırakıldı.

3.1.1 Kan şekeri indekslerinin hesaplanması

Yedi gün boyunca yapılan CGMS verilerinden toplam glikoz ölçüm sayısı, en yüksek, en düşük ve ortalama glikoz düzeyi, SD, GMI, TBR, TIR ve TAR ve %MAD (sensör glikozu ile kapiller glikoz ölçümü arası fark yüzdesi) verileri elde edildi (70). CV, SD'nin ortalama glikoz değerine bölünmesi ile hesaplandı. Sonuçlar çalışmayı yürütücü hekim tarafından değerlendirildi.

CGMS sensörlerinin ideal doğrulukta kan glikoz düzeylerini ölçebilmeleri için MAD değeri oldukça önemlidir. MAD (mean absolute difference) sensör ölçümleri ile kişinin glikometre ile yaptığı ölçümlerin arasındaki ortalama farktır ve yüzde olarak ifade edilir. Glukometre ölçümü ile sensör ölçümü arası %28'den az farklar doğru kabul edilir. Ancak 100mg/dl altındaki serum glikoz değerleri için %18'den düşük farklar doğru kabul edilmektedir (101).

Çalışmamızdaki hastalar, istatistiksel değerlendirme amaçlı, %CV, %TIR ve son bir yılın HbA1c ortalamasına göre alt gruplara ayrıldı. %CV değerlerine göre glisemik değişkenliği iyi (%CV<36) ve glisemik değişkenliği kötü (%CV≥36), %TIR değerine göre TIR yüzdesi %70 ve üzerinde olanlar optimal hedef aralıkta olan, TIR yüzdesi %70 altında olanlar ise suboptimal hedef aralık olan grup olarak kabul edildi. Son bir yılın HbA1c ortalaması ≤%7,5 olanlar iyi metabolik kontrollü,>%7,5 olanlar kötü metabolik kontrollü olarak kabul edildi

3.2 Kan Örnekleri

Çalışma olgularından sabah 08:00-11:00 arasında kan alındı. Pamukkale Üniversitesi Fizyoloji Laboratuvarında çalışıldı.

Total Oksidan Seviye (TOS) ölçümü

Ölçümünün prensibi, örneğin içindeki oksidanların ferröz iyon şelatör kompleksinin ferrik iyon dönüşümüne sağlanması ve bunun da asidik bir ortamda kromojen ile reaksiyona girerek absorbans artışına sebep olmasına dayanmaktadır. Spektrofotometrik olarak izlenen absorbans artışı örnekteki oksidan moleküllerle doğru orantılıdır. TOS deney sonunda elde edilen serum örneklerinde ticari bir kit aracılığıyla (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) çalışıldı. Örnekte bulunan oksidanların (lipidler, proteinler vb.) miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti 492 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./mg protein başına ifade edildi.

Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçümü

Ölçümün prensibi, örneğin içindeki tüm antioksidanların mavi-yeşil 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) radikalini renksiz redükte ABTS haline getirmesi esasına dayanır. Örneğin absorbansındaki değişiklik, onun antioksidan düzeyi ile orantılıdır. TAS ölçümü ticari bir kit aracılığıyla (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) yapıldı, 405 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Sonuçlar $\mu\text{mol Trolox Equiv/mg}$ protein başına ifade edildi.

Comet assay ile DNA incelemesi

Çalışmaya katılan hastalardan elde edilecek pıhtılaşması engellenmiş kandan 5 ml bir tüpe alınarak 1:1 oranında Fosfat Tamponu (PBS) ile seyreltildi. Bu 10 ml'lik seyreltilmiş kan içine 3 ml Ficol-1077 konmuş bir başka tüpe aktararak 400g'de 20 dakika santrifüj işlemine tabi tutuldu. Santrifüjden sonra elde edilen pellet 1 ml RPMI ile 2-3 kez yıkandıktan sonra, Hemositometre ile sayılacak ve 100 mikrolitrede 2×10^4 hücre olacak şekilde ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış lenfosit süspansiyonundan 80 mikrolitre alınarak 100 μl %0,5 'lik Ca^{2+} ve Mg^{+} içermeyen PBS (fosfat tampon tuzu) ile 37°C' de hazırlanan "Low melting" agaroz (LMA) ile resüspanse edildi. Bu LMA + hücre karışımı önceden %1'lik "normal melting" agaroz (NMA) ile kaplanmış olan lam üzerine ince bir tabaka halinde döküldü ve 30 dk buz üzerinde beklendikten sonra 3. tabaka olarak 70 μl %0,5 'lik LMA ile kaplandı ve tekrar 10 dakika buz üzerinde bekletildi. Daha sonra lam hücresel proteinleri uzaklaştırmak amacıyla, pH'ı 10 olan soğuk lizis bağlama tamponu ile 60 dakika boyunca 40C' de muamele edildi. Lizis işlemi sonrası lamlar yatay jel elektroforezine aktarıldı ve yeni hazırlanmış alkalın elektroforez tamponunda 30 dakika süre ile inkübe edildi. Bu sürenin sonunda lamlar yatay elektroforez

tankına konularak 4°C' de, 300 mA' de akım altında 30 dakika boyunca elektroforez işlemine tabi tutuldu. Elektroforez işlemi takiben, lamalar nötralizasyon tamponu (0.4M Tris--HCl, pH 7.5) ile alkalın ve deterjanları uzaklaştırmak amacıyla 3 kez 5 dakika 4°C' de yıkandı. Nötralizasyon işlemi sonrası lamalar 60 µl etidyum bromid (2µl/ml) ile boyanarak flüoresan mikroskopunda incelendi, olası DNA hasarı "Comet assay IV system (AutoComet)" program yazılımıyla değerlendirildi. Hasar değerlendirilmesinde yazılım aracılığı ile HL (Baş uzunluğu, µm) TL (Kuyruk uzunluğu, µm) Baş Yoğunluğu (Baş kısmındaki DNA yüzdesi, % H-DNA olarak ifade edilir) Kuyruk Yoğunluğu (Kuyruk kısmındaki DNA yüzdesi, % T-DNA olarak ifade edilir) Kuyruk Momenti (TM, µm olarak ifade edilir, % T-DNA ile TL'nin çarpımının 100'e bölünmesi ile edilen bir değerdir) Kuyruk Migrasyonu (Baş kısmının kenarından küçük saptanabilir fragmana DNA göçünün uzunluğudur) parametreleri kullanıldı.

DNA hasar parametrelerinden kuyruk uzunluğu, kuyruk moment, kuyruk migrasyonu ve kuyruk yoğunluğu DNA hasarı derecesi ile birlikte artan parametrelerdir. Bunun tam tersi olarak baş yoğunluğu ve baş uzunluğu DNA hasarı oluşmamış hücrelerde daha yüksek olarak bulunan parametrelerdir (102).

TAS, TOS ve DNA hasarı gibi parametrelerin sağlık çocuk popülasyonunda kabul görmüş herhangi bir normal referans aralığı bulunmadığından ötürü 21 adet sağlıklı gönüllü olgudan TAS, TOS ve DNA hasarı parametreleri için kan örnekleri alındı. Örnekler alınmadan önce olguların ailelerine gönüllü onay formu (sağlıklı-kontrol) imzalatıldı (EK-3).

3.4 İstatiksel değerlendirme

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama (standart sapma), ortanca, (25-75 p değeri), kesikli verilerde ise yüzde değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırmaları, normal dağılım gösteren verilerde T test, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi ile yapıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20.0 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya, Ocak 2020- Ekim 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (PAÜTFH) Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde takipli, en az 1 yıldır T1DM tanısı olan, başka ek hastalığı olmayan, insülin dışında ilaç kullanmayan 18 yaş altı 62

kişi alındı. Hastanemiz Çocuk Endokrinoloji polikliniğine gelen sağlıklı çocuklardan 21 adet olgu sağlıklı kontrol olarak kabul edildi. Hasta uyumsuzluğu ve lokal cilt hassasiyeti nedeniyle CGMS takibi erken sonlandırılan ve verileri %70'nin altında olan T1DM tanılı 12 olgu çalışma dışı bırakıldı.

4.1 Klinik veriler

Çalışmaya alınan T1DM tanılı hastaların yaş ortalaması $13,69 \pm 2,99$ yıl (aralık:6 ila 17 yıl) olup, 30'u (%60) kız, 20'si (%40) erkekti. Hastaların klinik verileri tablo 11'de verilmiştir. Puberte durumuna göre dağılımında 36'sı (%72) pubertal, 14'ü (%28) prepubertal idi.

Çalışmamızdaki sağlıklı kontrol grubundaki vakaların yaş ortalaması $13,16 \pm 3,78$ olup, 10'u (%47,6) kız, 11'i (%52,4) erkekti. Puberte durumuna göre dağılımında ise 6'sı (%28,6) prepubertal, 15'i (%71,4) pubertal idi. Ondört olguda (%29,8) dislipidemi mevcuttu. Dislipidemisi olanların %64,3'ünde (n=9) trigliserid yüksekliği, %21,4'ünde (n=3) LDL yüksekliği, %14,3'ünde (n=2) LDL ve trigliserid yüksekliği birlikte bulunmaktaydı.

Tablo 11. Tip 1 DM tanılı olguların klinik özellikleri

	Ortalama±standart sapma	Ortanca (Minimum-Maksimum)
Yaş (yıl)	13,69±2,99	13,98 (6,6-17,9)
Diyabet süresi (yıl)	4,39±2,39	4 (1-10)
Ağırlık (kilogram)	50,44±15,10	7,75 (23-92,5)
Boy(cm)	155,36±14,32	151,5(118-185)
VKİ(vücut kitle indeksi) (kg/m ²)	20,41±14,32	24,56(15,28-33,85)
Ağırlık SDS	0,02±1,20	0,38(-2,35-3,11)
Boy SDS	-0,0496±1,09	-0,94(-0,049-1,65)
VKİ SDS	1,19±5,66	15,97(-2,14-34,09)

T1DM tanılı grubunun laboratuvar özellikleri Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. T1DM tanılı hastaların laboratuvar özellikleri

	Ortalama±standart sapma	Ortanca (Minimum-Maksimum)
HbA1c (%)	9,23±2,16	0,95 (6,8-15,10)
Ortalama HbA1C değeri (%)*	9,38±2,16	11,06 (7,03-15,10)
LDL (mg/dl)	85,65±30,19	115 (43-187)
Trigliserid (mg/dl)	115,40±84,42	232,5(43-422)
Kolesterol (mg/dl)	163,17±37,35	204 (110-298)
HDL (mg/dl)	58,21±22,99	66 (52-80)

*son bir yılın ortalaması, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

Çalışmaya alınan T1DM ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve oksolojik veriler açısından fark yoktu (tablo13). Kız ve erkek cinsiyetler arasında HbA1c açısından fark yoktu. Pubertal olguların son bir yıl HbA1c ortalaması (%9,7±2,33), prepubertal olanlardan (%8,02±0,943) daha yüksekti.

Tablo 13. T1DM ve kontrol grubunun klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=21)	Tip 1 DM (n=50)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	13,16±3,78	13,69±2,99	0,57
Kız/Erkek	20/11	30/20	0,33
Prepubertal/Pubertal	6/15	14/36	0,96
Ağırlık SDS	-0,25±1,50	0,02±1,20	0,40
Boy SDS	-0,02±1,27	-0,04±1,09	0,92
VKİ SDS	-0,28±1,24	1,19±5,66	0,43

SDS: standart sapma skoru, VKİ: vücut kitle indeksi

T1DM tanılı hastaların boy, ağırlık ve VKİ SDS'leri ile HbA1c, son bir yılın HbA1c ortalaması, serum lipidleri arasında ilişki yoktu ($p>0,05$). HbA1c ile kolesterol ve LDL arasında zayıf-orta derecede pozitif yönde, trigliserid ile iyi derecede pozitif yönde, HDL arasında zayıf-orta derecede negatif yönde korelasyon mevcuttu ($p<0,05$). Hasta yaşı ile, serum trigliserid düzeyi ve son bir yılın HbA1c arasında zayıf-orta derecede pozitif yönde ilişki bulundu ($p<0,05$). Tüm bu veriler tablo 14' de gösterilmiştir.

Tablo 14. T1DM’li olguların klinik verilerinin korelasyonu

		yaş	diyabet süresi	HbA1c	HbA1c ortalaması	Kolesterol	Trigliserid	LDL
Diyabet süresi	r	0,18	-					
	P	0,20	-					
HbA1c	r	0,22	0,16	-				
	P	0,11	0,24	-				
HbA1c ortalaması	r	0,28	0,15	0,88	-			
	P	0,04	0,26	<0,01	-			
Kolesterol	r	0,22	0,14	0,47	0,36	-		
	P	0,13	0,32	<0,01	0,01	-		
Trigliserid	r	0,33	0,07	0,63	0,60	0,57	-	
	P	0,02	0,63	<0,01	<0,01	<0,01	-	
LDL	r	0,17	0,12	,44	0,34	0,94	0,46	-
	P	0,23	0,39	<0,01	0,01	<0,01	<0,01	-
HDL	r	-0,14	0,16	-0,30	-0,36	0,18	-0,43	0,02
	P	0,34	0,27	0,03	0,01	0,21	<0,01	0,89

4.2 CGMS verileri

Çalışmamızdaki Tip 1 DM grubu vakaların 7 günlük CGMS ile elde edilen CGM verileri ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 15’ de verilmiştir.

T1DM hastaların CGMS verileri ile yaş, diyabet süresi, boy/ağırlık/VKİ SDS’leri, HbA1c ve son bir yıllık ortalama HbA1c düzeyleri ve lipidleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Diyabet süresi ile; TIR arasında zayıf-orta derecede negatif yönde ($p=0,02$, $r=-0,31$), SD arasında zayıf-orta derecede ($p=0,02$, $r=0,30$) pozitif korelasyon saptandı.

HbA1c ile GMI ve sensör ortalama glikozu arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. CGMS verilerinin kendi aralarındaki korelasyonu incelendi. Veriler tablo 16’ da gösterilmiştir.

Tablo 15. Tip 1 DM tanılı hastaların 7 günlük CGMS (ipro2) verileri

		Ortalama									
		glikoz	TIR	TBR	TAR	GMI	EDD	EYD	SD	MAD	CV
TIR	r	-0,87									
	p	<0,01									
TBR	r	-0,40	-0,05								
	p	<0,01	0,72								
TAR	r	0,96	-0,95	-0,23							
	p	<0,01	<0,01	0,09							
GMI	r	1,00	-0,87	-0,40	0,96						
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01						
EDD	r	0,30	0,03	-0,65	0,15	0,30					
	p	0,02	0,80	<0,01	0,27	0,03					
EYD	r	0,60	-0,76	0,16	0,69	0,61	-0,14				
	p	<0,01	<0,01	0,25	<0,01	<0,01	0,31				
SD	r	0,66	-0,85	0,23	0,76	0,66	-0,24	0,88			
	p	<0,01	<0,01	0,10	<0,01	<0,01	0,09	<0,01			
MAD	r	-0,03	-0,02	0,09	-0,00	-0,02	0,01	0,12	0,09		
	p	0,80	0,88	0,52	0,98	0,86	0,91	0,37	0,51		
CV	r	-0,08	-0,26	0,66	0,06	-0,08	-0,52	0,52	0,61	0,16	
	p	0,54	0,06	<0,01	0,65	0,55	<0,01	<0,01	<0,01	0,25	
HbA1c	r	0,29	-0,22	-0,14	0,26	0,3	0,07	0,04	0,35	0,17	-0,09
	p	0,03	0,11	0,30	0,06	0,03	0,62	0,77	0,13	0,23	0,52

TIR: Hedef glikoz aralığında(70-180mg/dl) geçen süre yüzdesi, TAR: Hedef glikoz aralığının üzerinde (>180mg/dl) geçen süre yüzdesi, TBR: Hedef glikoz aralığının altında (<70mg/dl) geçen süre yüzdesi, GMI: CGMS tarafından hesaplanan ortalama A1C, SD: Standart sapma, CV: coefficient value, MAD:sensör ölçüm değeri ile kalibrasyon ölçüm değeri arası fark, n: ölçüm sayısı , GKS:geçerli kalibrasyon sayısı, EDD: en düşük değer EYD: en yüksek değer
*Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 16. CGMS verilerinin korelasyonu

	Ortalama±standart sapma	Ortanca (Minimum-Maksimum)
TIR (%)	58.88±15,04	55,5 (21-90)
TAR (%)	36,46±15,53	44,5 (10-79)
TBR (%)	4,64±4,51	4,5 (4-5)
Ortalama kan şekeri (mg/dl)	167,1±28,93	192 (129-255)
GMI (%)	7,45±1,01	8,3 (6,1-10,5)
SD	64,64±15,22	61 (29-93)
CV (%)	39,37±7,38	37,69 (21,16-54,22)

TIR: Hedef glikoz aralığında(70-180mg/dl) geçen süre yüzdesi, TAR: Hedef glikoz aralığının üzerinde (>180mg/dl) geçen süre yüzdesi, TBR: Hedef glikoz aralığının altında (<70mg/dl) geçen süre yüzdesi, CGMS: Sürekli glikoz monitorizasyon sistemi, GMI: CGMS tarafından hesaplanan ortalama A1C, SD: Standart sapma, CV: koefficient value, MAD: Sensör ölçümleri ile kalibrasyon ölçüm değerleri arasındaki fark

4.3 Alt grupların değerlendirilmesi

4.3.1 Glisemik değişkenliğe göre

On dört (%28) olgunun glisemik değişkenliği düşük, 36 olgunun (%72) yüksek bulundu. Bu iki grup arasında yaş, cinsiyet, puberte durumu, diyabet tanı süresi, oksolojik veriler, serum lipid parametreleri, son HbA1c, son bir yılın HbA1c ortalaması açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Yine bu iki grup mevcut CGMS verileri açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında, SD, en düşük değer, en yüksek değer ve %TBR açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,01$, $p<0,01$, $p=0,02$, $p<0,01$). Glisemik değişkenliği yüksek olan grubun, SD'si, %TBR'si, en yüksek kan şekeri değeri glisemik değişkenliği düşük olan gruptan daha yüksekti (Tablo 17).

4.3.2 Metabolik kontrole göre

On bir olgu (%22) iyi kontrollü, 39 olgu (%78) kötü metabolik kontrollü olarak saptandı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, puberte durumu, diyabet tanı süresi, oksolojik veriler, LDL, HDL, kolesterol açısından anlamlı bir fark yoktu. Serum trigliserid düzeyi metabolik kontrolü kötü olan grupta iyi olan gruba göre daha yüksekti (sırasıyla; 100 (73 -160) mg/dL, 61 (52-82) mg/dL, $p<0,01$). Metabolik kontrole görülen ayrılan alt gruplar arasında, sensör parametreleri açısından fark saptanmadı (tablo 18).

4.3.3 TIR yüzdesine göre

İki grup arasında yaş, cinsiyet, puberte durumu, diyabet tanı süresi, oksolojik veriler, LDL, HDL, kolesterol, TG açısından anlamlı bir fark yoktu. İki grup arasında %CV ve SD

değerleri açısından anlamlı fark saptandı (p=0,03, p<0,05). Tüm bu ilişkiler tablo 19’ da gösterilmiştir.

Tablo 17. Glisemik değişkenliğe göre CGMS verilerinin karşılaştırması

	Düşük glisemik değişkenlik (%CV <36) (n=14)	Yüksek glisemik değişkenlik (%CV ≥36) (n=36)	p*
TIR (%)	64 (52,2-81)	59 (48,7-65)	0,19
TAR (%)	34 (17,5-47,5)	32,5 (26,5-48,75)	0,76
TBR (%)	1 (0-1,25)	5 (3-9)	<0,001
GMI (%)	7,3 (6,7-8,1)	7,1 (6,72-8)	0,62
SD	54,5 (39,5-62,5)	70 (61-77,75)	<0,001
En yüksek değer (mg/dl)	321 (254-374)	368 (344-400)	0,02
En düşük değer (mg/dl)	65,5 (46,75-75,25)	44(40-55)	<0,001
HbA1c	9,5 ±2,54	9,11±	0,73
HbA1c (son 1 yıl ortalaması)	9,71±2,08	9,25±2,21	0,21

TIR: Hedef glikoz aralığında(70-180mg/dl) geçen süre yüzdesi, TAR: Hedef glikoz aralığının üzerinde (>180mg/dl) geçen süre yüzdesi, TBR: Hedef glikoz aralığının altında (<70mg/dl) geçen süre yüzdesi, GMI: CGMS tarafından hesaplanan ortalama A1C, SD: Standart sapma, CV: coefficient value, MAD:sensör ölçüm değeri ile kalibrasyon ölçüm değeri arası fark

*Mann-Whitney test

Tablo 18. Metabolik kontrole göre CGMS verilerinin karşılatırılması

	İyi metabolik kontrol (n=11) Ortanca (aralık)	Kötü metabolik kontrol (n=39) Ortanca (aralık)	p*
TIR (%)	64(57-70)	59(47-66)	0,17
TAR (%)	31(24-39)	34(26-48)	0,34
TBR (%)	4(1-6)	3(1-9)	0,90
GMI	7,1(6,8-7,5)	7,1(6,7-8,1)	0,58
SD	61(52-71)	69(56-78)	0,22
En yüksek değer (mg/dl)	350(294-379)	358(321-400)	0,50
En düşük değer (mg/dl)	46(44-55)	40(52-65)	0,62

TIR: Hedef glikoz aralığında(70-180mg/dl) geçen süre yüzdesi, TAR: Hedef glikoz aralığının üzerinde (>180mg/dl) geçen süre yüzdesi, TBR: Hedef glikoz aralığının altında (<70mg/dl) geçen süre yüzdesi, GMI: CGMS tarafından hesaplanan ortalama A1C, SD: Standart sapma, CV: varyasyon değeri katsayısı, MAD: sensör ölçüm değeri ile kalibrasyon ölçüm değeri arası fark

*Mann-Whitney test

Tablo 19. TIR yüzdesine göre CGMS verilerinin karşılaştırılması

	TIR ≥% 70(n=11)	TIR <% 70 (n=39)	p*
%CV	37,14±9,54	41,37±6,16	0,03
SD	44,81±9,50	70,474±11,41	<0,01
HbA1c	9,33±2,20	9,03±2,17	0,51
HbA1c (son bir yıl ortalaması)	9,39±2,20	9,49±2,16	0,81

TIR: Hedef glikoz aralığında(70-180mg/dl) geçen süre yüzdesi, SD: Standart sapma, CV: varyasyon değeri katsayısı

*student t test

4.4 TAS, TOS ve OSİ

T1DM grubunun TAS, TOS ve OSİ ortalaması, kontrol grubu ile karşılaştırılmış, T1DM tanılı grubun TAS ortalaması ve standart sapması $0,51\pm0,16$ mmol Trolox equivalent/l, TOS ortalaması ve standart sapması $14,15\pm3,97$ ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/l) bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunun TAS ortalaması ve standart sapması $0,79\pm0,20$ (mmol Trolox equivalent/l), TOS ortalaması ve standart sapması $21,66\pm4$ ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/l) saptanmıştır. TAS ve TOS ortalama değerleri için hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p<0,05, p<0,05$). Her iki grubun OSİ ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tüm bu ilişkiler Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. T1DM ve kontrol grubu arası TAS, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırması

	Kontrol (n=21)	T1DM (n=49)	<i>p</i> *
TAS (mmol Trolox equivalent/l)	$0,79\pm0,20$	$0,51\pm0,16$	<0,01
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/l)	$21,66\pm4$	$14,15\pm3,97$	<0,01
OSİ (arbitrary unit, A.U)	$2,88\pm0,98$	$3,06\pm1,66$	0,63

TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, OSİ: Oksidatif stres indeksi

*Mann Whitney testi

T1DM tanılı hastaların TAS, TOS ve OSİ değerleri ile CGMS verileri arasında korelasyon analizi yapılmış olup TOS ile TIR arasında zayıf-orta derecede pozitif yönde ($p=0,025$), TOS ile TAR ve SD arasında zayıf-orta derecede negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0,032, 0,021$). TAS ile CGMS verileri arasında, OSİ ile CGMS verileri arasında ilişki bulunmamıştır (Tablo 21).

Alt gruplar kendi aralarında TAS, TOS ve OSİ açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 22,23,24). Glisemik değişkenliği düşük olan grup ile yüksek olan gruplar arasında TAS, TOS, OSİ ortalamaları açısından fark yoktu ($p>0,05$). Metabolik kontrolü iyi olan ve metabolik kontrolü kötü olan iki grup arasında TAS, TOS ve OSİ açısından fark yoktu ($p>0,05$). TIR %70 ve üzerinde olan ile TIR %70’in altında olan iki grup arasında TAS, TOS, OSİ açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 21. TAS, TOS ve OSİ değerlerinin CGMS verileri ile ilişkisi

		Ortalama glikoz	TBR	TIR	TAR	GMI	EDD	EYD	SD	CV
TAS	r	-0,11	-0,0	0,22	-0,19	-,11	0,09	-0,18	-0,22	-0,18
	p	0,44	0,6	0,12	0,17	,44	0,50	0,22	0,13	0,21
TOS	r	-0,22	0,00	0,32	-0,31	-,22	0,02	-0,25	-0,33	-0,22
	p	0,12	0,97	0,02	0,03	,12	0,85	0,08	0,02	0,12
OSİ	r	-0,01	0,01	0,00	-0,00	-,01	-0,17	0,01	-0,03	-0,01
	p	0,92	0,94	0,99	0,98	,93	0,24	0,91	0,83	0,91

TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Tablo 22. Glisemik değişkenlik TAS, TOS, OSİ karşılaştırması

	%CV <36(n=14) Ortanca (aralık)	%CV ≥36 (n=36) Ortanca (aralık)	p*
TAS (mmol Trolox equivalent/l)	0,51(0,40-0,65)	0,51(0,39-0,59)	0,70
TOS (µmol H ₂ O ₂ equivalent/l)	13,60(11,74-16,27)	13,13(11,74-15,00)	0,63
OSİ (arbitrary unit, A.U)	2,46(2,18-3,09)	2,80(2,16-3,33)	0,55

TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, OSİ: Oksidatif stres indeksi

*Mann-Whitney U test

Tablo 23. Metabolik kontrol TAS, TOS, OSİ karşılaştırması

	İyi metabolik kontrol (HbA1c < %7,5) (n=11) Ortanca (aralık)	Kötü metabolik kontrol (HbA1c > %7,5) (n=39) Ortanca (aralık)	p*
TAS (mmol Trolox equivalent/l)	0,52(0,38-0,60)	0,50 (0,40-0,60)	0,65
TOS (µmol H ₂ O ₂ equivalent/l)	13,37(12,5-15,29)	13,13 (11,33-15,46)	0,53
OSİ (arbitrary unit, A.U)	2,67(2,13-3,33)	2,64(2,22-3,33)	0,98

TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, OSİ: Oksidatif stres indeksi

*Mann-Whitney U test

Tablo 24. TIR yüzdesine göre TAS, TOS, OSİ karşılaştırması

	TIR ≥ %70 (n=11) Ortalama ± standart sapma	TIR < %70 (n=39) Ortalama ± standart sapma	p*
TAS (mmol Trolox equivalent/l)	0,59 ± 0,21	0,49 ± 0,14	0,14
TOS (µmol H ₂ O ₂ equivalent/l)	16,34 ± 4,76	13,51 ± 3,53	0,09
OSİ (arbitrary unit, A.U)	2,91 ± 0,83	3,11 ± 1,84	0,62

TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, OSİ: Oksidatif stres indeksi, TIR: Hedef glikoz aralığında (70-180mg/dl) geçen süre yüzdesi

*Student t test

4.5 DNA Hasarı

Tablo 25 ve 26’da sırası ile hasta ve sağlıklı grubun DNA hasar parametreleri için ortalama ve standart sapma değerleri gösterilmiştir.

T1DM tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu DNA hasarı parametreleri açısından karşılaştırılmış ve ‘*head length, tail length, tail intensity, tail moment ve tail migration*’ olmak üzere toplamda 5 parametre içinde T1DM tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu karşılaştırma Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 25. Tip 1 DM tanılı hasta grubu vakaların DNA hasar parametreleri

	Ortalama \pm standart sapma (n=48)	Ortanca (Minimum- Maksimum)
Headlength (μm)	30,43 \pm 3,10	30,27(23-36,7)
Taillength (μm)	32,52 \pm 9,79	29,39(20,71-59,97)
Tailintensity (%)	20,78 \pm 11,56	17,44(6,85-57,25)
Tailmoment (μm)	3,92 \pm 3,55	2,61(0,87-17,14)
Tail migration(μm)	17,34 \pm 9,93	14,48(4,76-46)

n=örnek sayısı

Tablo 26. Sağlıklı kontrol grubu vakaların DNA hasar parametreleri

	Ortalama \pm standart sapma (n=20)	Ortanca (Minimum-Maksimum)
Headlength (μm)	30,18 \pm 2,22	30,12(25-34,6)
Taillength (μm)	36,07 \pm 7,03	37,22(24,48-49,84)
Tailintensity (%)	25,10 \pm 10,63	23,77(9,99-49,55)
Tailmoment (μm)	4,89 \pm 2,99	4,29(1,32-12,47)
Tail migration (μm)	21,02 \pm 7,67	22,31(9,76-36,36)

n=örnek sayısı

Tablo 27. Tip 1 DM tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu vakaların DNA hasar parametreleri açısından karşılaştırılması

Hasar parametreleri	Kontrol (n=20)	T1DM (n=48)	p*
Head lenght (µm)	30,18±2,22	30,43±3,10	0,74
Tail lenght (µm)	36,07±7,03	32,52±9,79	0,14
Tail intensity (%)	25,10±10,63	20,78±11,56	0,15
Tail moment (µm)	4,89±2,99	3,92±3,55	0,28
Tail migration (µm)	21,02±7,67	17,34±9,93	0,24

n=örnek sayısı , *Student t testi

T1DM tanılı hasta grubunda DNA hasar parametreleri ile CGMS verileri arasındaki korelasyon ilişkisine bakılmış olup CGMS parametresi %CV ile DNA hasar parametrelerinden *tail length*, *tail intensity* ve *tail migration* arasında zayıf-orta derecede pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır (p=0,043, 0,034, 0,027). Tüm bu korelasyon analizleri tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28. Tip 1 DM tanılı hasta grubu DNA hasar parametreleri ile CGMS verileri arasındaki korelasyon

	Ortalama glikoz	TIR	TAR	TBR	GMI	EDD	EYD	SD	CV
Headlength r*	0,00	0,07	-0,03	-0,12	0,00	0,01	0,00	-0,04	-0,10
p	0,98	0,62	0,83	0,39	0,97	0,94	0,99	0,77	0,48
Taillength r*	-0,12	0,04	-0,09	0,18	-0,12	-0,02	0,08	0,03	0,29
p	0,39	0,77	0,53	0,20	0,39	0,85	0,57	0,79	0,04
Tailintensity r	-0,12	0,02	-0,07	0,19	-0,12	-0,07	0,06	0,06	0,30
p	0,40	0,88	0,61	0,17	0,40	0,63	0,65	0,68	0,03
Tailmoment r	-0,14	0,08	-0,11	0,13	-0,14	-0,04	0,00	-0,00	0,25
p	0,33	0,57	0,42	0,35	0,33	0,75	0,95	0,99	0,08
Tail migration r	-0,11	0,01	-0,07	0,21	-0,12	-0,04	0,09	0,05	0,32
p	0,42	0,89	0,60	0,15	0,41	0,75	0,51	0,70	0,02

TIR: Hedef glikoz aralığında(70-180mg/dl) geçen süre yüzdesi, TAR: Hedef glikoz aralığının üzerinde (>180mg/dl) geçen süre yüzdesi, TBR: Hedef glikoz aralığının altında (<70mg/dl) geçen süre yüzdesi, GMI: CGMS tarafından hesaplanan ortalama A1C, SD: Standart sapma, CV:değişkenlik katsayısı, MAD:sensör ölçüm değeri ile kalibrasyon ölçüm değeri arası fark

*Student t test

Alt gruplar kendi aralarında DNA hasar parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Tüm bu alt grup karşılaştırmaları Tablo 29,30 ve 31’de gösterilmiştir.

Glisemik değişkenliği düşük olan grup ile ($CV < \%36$), DNA hasar parametreleri açısından glisemik değişkenliği yüksek olan ($\%CV \geq 36$) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

CGMS verilerine göre TIR yüzdesi $\%70$ ve üzerinde olan grupla, TIR yüzdesi $\%70$ 'in altında olan grup arasında DNA hasar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Metabolik kontrol verilerine göre iyi metabolik kontrollü ($HbA1c < \%7,5$) hasta grubu ile kötü metabolik kontrollü ($HbA1c > \%7,5$) arasında DNA hasar parametrelerinden head length arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,023$). Diğer parametreler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 29. T1DM hasta grubu vakaların CGMS glisemik değişkenlik göstergesi $\%CV$ değerine göre DNA hasar parametrelerinin karşılaştırması

	%CV <36 (n=14)	%CV \geq 36 (n=36)	p*
	Ortalama \pm standart sapma	Ortalama \pm standart sapma	
Headlength (μ m)	30,65 \pm 3,11	30,35 \pm 3,14	0,77
Taillength (μ m)	30,10 \pm 9,52	33,42 \pm 9,86	0,30
Tailintensity (%)	17,48 \pm 12,70	22,01 \pm 11,05	0,23
Tailmoment (μ m)	3,23 \pm 4,23	4,17 \pm 3,29	0,42
Tail migration (μ m)	14,66 \pm 9,74	18,34 \pm 9,95	0,25

CV: değişkenlik katsayısı , n=örnek sayısı

*Student t testi

Tablo 30. T1DM hasta grubu vakaların CGMS glisemik değişkenlik göstergesi TIR yüzdesine göre DNA hasar parametrelerinin karşılaştırması

	TIR > $\%70$ (n=11)	TIR < $\%70$ (n=39)	p*
	Ortalama \pm standart sapma	Ortalama \pm standart sapma	
Headlength (μ m)	30,88 \pm 3,16	30,30 \pm 3,11	0,59
Taillength (μ m)	33,21 \pm 13,95	32,32 \pm 8,41	0,79
Tailintensity (%)	20,88 \pm 17,08	20,76 \pm 9,67	0,97
Tailmoment (μ m)	4,58 \pm 5,69	3,72 \pm 2,7	0,48
Tail migration (μ m)	17,58 \pm 14,66	17,27 \pm 8,31	0,93

TIR: Hedef glikoz aralığında (70-180mg/dl) geçen süre yüzdesi, n=örnek sayısı

*Student t testi

Tablo 31. T1DM hasta grubu vakaların metabolik kontrol düzeyine göre DNA hasar parametrelerinin karşılaştırması

	İyi metabolik kontrol (HbA1c<%7,5) (n=11) Ortalama±standart sapma	Kötü metabolik kontrol (HbA1c>%7,5) (n=39) Ortalama±standart sapma	<i>p</i> *
Headlength (µm)	32,28±2,43	29,88±3,09	0,02
Taillength (µm)	31,12±7,24	32,94±10,47	0,59
Tailintensity (%)	16,86±9,18	21,95±12,05	0,20
Tailmoment (µm)	3,19±2,48	4,13±3,81	0,44
Tail migration (µm)	15,18±7,78	17,99±10,49	0,41

n=örnek sayısı ,*Student t testi

5) TARTIŞMA

Çalışma grubumuzun yaş ortalaması $13,69 \pm 2,9$ yıl olup (%60 kız, %72 pubertal), HbA1c ortalaması $9,3 \pm 2,16$ olarak saptandı. İyi metabolik kontrollü hasta oranımız %22 idi. Pubertal olguların HbA1c ortalaması, prepubertal gruptan daha yüksekti. Tip 1 DM'de metabolik kontrolü etkileyen faktörler çok sayıda olup, hastanın tanı yaşı, tanı süresi, pubertal durum, cinsiyeti ailenin eğitim durumu, ailenin tedavi kararlarına katılımı gibi demografik ve sosyokültürel özellikler önemli rol oynamaktadır (103, 104). Hastanın diyabet tedavisi için gerekli bazal gereksinimlerin karşılanması, kan şekeri ölçüm sıklığı, diyabet teknolojilerine ulaşım ve etkin kullanımı iyi metabolik kontrole katkıda bulunan diğer faktörlerdir (103-106).

Tip 1DM'de metabolik kontrolün değerlendirildiği, 11.640 çocuğun alındığı bir çalışmada, metabolik kontrolün parmak ucu kan glikoz ölçüm sayısı ile güçlü ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmada en az parmak ucu kan glikoz ölçümü yapan hasta grubunun 13-18 yaş arası olduğunu, tüm kohortun HbA1c ortalamasını $8,3 \pm 1,5$ ve iyi metabolik kontrollü hasta oranını %30 olarak bulmuşlardır (105).

Ülkemizde yapılan, yalnızca çocuk yaş grubunun alındığı çok merkezli bir başka çalışmada, ortalama yaşı $12,5 \pm 4,1$ yıl olan, 1032 T1DM tanılı diyabet hastası değerlendirilmiş, HbA1c ortalaması $8,5 \pm 1,6$ ve olguların %31'i iyi metabolik kontrollü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada HbA1c, hasta yaşı ve diyabet süresi ile ilişkili bulunmuş, pubertal olguların HbA1c ortalaması, prepubertal olgulardan yüksek saptanmıştır. Bu durumu, tedaviye uyumsuzluk ve puberte dönemindeki fizyolojik insülin direncine bağlamışlardır. Çalışmamızda da pubertal grubun HbA1c oranı prepubertal gruptan daha yüksektir.

Dove ve ark., 886 T1DM tanılı çocuk hastayı prospektif olarak izlediği çalışmasında, 12 yıl içinde, hastaların HbA1c ortalamasının %9,26'dan, %7,75'e gerildiğini ve bunun teknolojinin yaygın kullanımı ve çoklu doz insülin tedavisi sayesinde olduğunu göstermişlerdir (106). Çalışmada HbA1c, yaş, diyabet tedavi tipi ve diyabet süresi ile de ilişkili bulunmuştur.

Yaş ortalaması $11,1 \pm 3,7$ yıl olan, 263 T1DM tanılı çocuğun alındığı bir başka çalışmada, HbA1c ortalaması $8,7 \pm 1,5$ ve grubun %20,9'u iyi metabolik kontrole sahip olarak tespit edilmiştir (103). Yaş ile HbA1c arasında güçlü bir ilişki bulunmuş, yaşın 1 yıl artması, HbA1c'yi %0.053 arttırmıştır. Pubertal yaş grubunun HbA1c ortalaması, prepubertal gruptan yüksek çıkmıştır. Kötü metabolik kontrolün sebepleri olarak okul süresi boyunca insülin tedavilerin ihmal edilmesi, diyete uyumsuzluk ve anne ilgisinin yetersizliği gösterilmiştir.

Çalışma grubumuzun HbA1c ortalaması literatürdeki diğer çalışmalardan yüksek, iyi metabolik kontrollü hasta oranımız Alassaf ve ark. (103) ile benzer ancak diğer çalışmalardan daha düşük saptanmıştır. Bu farklılık hastalarımızın çoğunun pubertal yaş grubunda olmasından kaynaklanabilir. Çalışmaya hasta kabulü esnasında, kan şekerlerine sık müdahale edip çalışma sonuçlarını etkilememesi için, CGMS ile sürekli kan şekerini takip eden hastaların alınmaması, HbA1c ortalamasının yüksek ve iyi metabolik kontrollü hasta sayısının az olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda HbA1c değerleri ile serum lipid parametreleri arasında ilişki incelenmiş, ve HbA1c ile kolesterol arasında orta, TG arasında iyi, LDL arasında orta derecede pozitif yönde korelasyon, HDL ile iyi derecede negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Metabolik kontrolün lipidler ile ilişkisi iyi bilinmektedir (107-111). Kim ve ark. yaşları 10 ila 25 arasında değişen 29 T1DM tanılı hasta ile yaptığı çalışmada metabolik kontrol ile dislipidemi ilişkisini incelenmiştir (107). Çalışmada HbA1c düzeyi ile total kolesterol ve TG arasındaki ilişki gösterilmiş, HbA1c'nin dislipidemi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Parthasarathy ve ark., yaşları 7 ila 14 arasında değişen 80 T1DM tanılı hastayı, HbA1c ortalamasına göre metabolik kontrol gruplarına ayırmış, kötü metabolik kontrollü grupta LDL ve total kolesterolü iyi kontrollü gruptan daha yüksek bulmuşlardır (109). Metabolik kontrolün bozulması ile birlikte serum LDL değerlerindeki artış vurgulanmış, T1DM tanılı çocuk hastalarda metabolik kontrolün iyileştirilmesi ile birlikte kardiyometabolik riskin azalacağı vurgulanmıştır. Zabeen ve ark. (110) yaşları 10 ila 18 arasında değişen 576 T1DM tanılı hasta ile yapmış olduğu çalışmada, hastaların %64'ünde başta TG yüksekliği olmak üzere, dislipidemi saptamışlardır. Metabolik kontrol ile dislipidemi ilişkisi incelenmiş, HbA1c ile TG arasında pozitif yönde, HDL ile negatif yönde ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızın verileri literatür ile benzerdir.

Çalışmamızda HbA1c ortalaması (%9,23±2,16), GMI ortalamasından (%7,45±1,0) yüksek saptanmıştır ancak ikisi arasında orta derecede korelasyon mevcuttur. Hemoglobulin glikozillenmesindeki bireysel ve etnik farklılıklar nedenli aynı ortalama glikozu olan iki birey arasında HbA1c farklı olabilir. Kırmızı kan hücrelerinin yaşam ömrünü etkileyen hastalıklar (hemoglobunopati, anemi) varlığında HbA1c ortalama glikoz değerini doğru yansıtmayabilir. HbA1c ile ilgili bu kısıtlılıklar ve CGMS verilerinden hesaplanan ortalama glikoz ile laboratuvarında ölçülen HbA1c değerlerinin örtüşmediği saptanınca, CGMS verilerinden hesaplanan HbA1c'nin (GMI) hasta izleminde kullanımına dair çalışmalar giderek artmıştır. (112). GMI değerlerinin gerçek HbA1c'i yansıtabilmesi için en az 14 günlük CGMS takibi ve iyi bir kalibrasyon olması gerekliliği bilinmektedir (112-114). Diyabetli olguların %79'unda,

GMI ile ölçülen HbA1c arası %0,5'e varan, %16'sında daha fazla fark bulunur (112, 115, 116). GMI ile HbA1c arası bu fark hemoglobulin glikozilasyon indeksi olarak adlandırılır ve kan glikoz ortalamasından bağımsız olarak HbA1c'deki biyolojik varyasyonları yansıtır, bireye özgüdür ve yıllar içinde çok değişmez. GMI'nin, ölçülen HbA1c'den düşük olduğu durumlarda, CGMS verilerinin incelendiği günlerde diyet, hareket, yeni ilaç kullanımı gibi kan şeker regulasyonu iyi yönde etkileyen faktörlerin varlığı akla gelmelidir. Çalışmamızda GMI değerininin ölçülen HbA1c'den düşük olması hastaların CGMS takıldığı hafta diyabet ile ilgili daha özenli tutum göstermelerinden kaynaklanmış olabilir. Ek olarak, çalışmamızda CGMS takip süresi 7 gün olup, bu süre glisemik belirteçler arasında ilişki hakkında fikir vermek için yetersiz olabilir.

Hasta grubumuzda, HbA1c ile sensör glikoz ortalaması arasında da orta derecede ilişkili saptanmış ancak diğer CGMS belirteçleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. T1DM'nin izlemi ve metabolik kontrolün değerlendirmesinde HbA1c ölçümü altın standart olarak kabul görmüştür. HbA1c ölçümü, ortalama glikozun iyi bir göstergesidir, ve sensör ortalama glikozu ile güçlü korelasyon gösterir (117-119). HbA1c, hipoglisemiye kıyasla, hiperglisemi belirteçleri ile daha ilişkilidir. Birçok çalışmada, hiperglisemi belirteçi olan TAR ile HbA1c arasında orta-güçlü derecede korelasyon bildirilmiştir (117-119). HbA1c'nin, hipoglisemi riski, hipoglisemide geçirilen süre (TBR) ile zayıf derecede korelasyonu olup, hipoglisemi riski ve süresi hakkında yeterli fikir vermez (118-120). Bu nedenle diyabetin metabolik kontrol hedeflerinde diğer belirteçlerin eklenmesine ihtiyaç duyulmuştur. Hedef kan şeker aralığında geçirilen süre (TIR), HbA1c ve GMI ile güçlü ilişkili olup, TIR'da her %10'luk artış, HbA1c'de % 0,7-0,8 azalmaya neden olmaktadır (117,121). HbA1c'nin %7 ve altında olabilmesi için, TIR'ın %70'in üzerinde olması gerektiği hesaplanmıştır (114,117,121,122). Çalışmamızda TIR ile HbA1c arası ilişki bulunmamış olup bu durum CGMS takip gününün kısa olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda ortalama SD değeri $64,64 \pm 15,22$ mg/dL, CV değeri $\%39,37 \pm 7,38$ bulunmuştur. Kan şeker değişkenliğini gösteren belirteç sayısı oldukça fazladır ancak SD ve CV en sık kullanılan belirteçlerdir. El-Laboudi ve ark., %32'sini çocuk yaş grubunun oluşturduğu, 231 T1DM tanılı olguda, CGMS ile grubun ortanca SD değerini 67 mg/dL, CV değerini %40,4 olarak bulmuştur (120). CV ile HbA1c arası ilişki saptanmamış ancak CV ile hipoglisemide geçirilen süre arası korelasyon saptanmıştır. Çoğunluğunu iyi metabolik kontrollü çocukların oluşturduğu, ortalama HbA1c değerinin %7,1 olduğu bir başka çalışmada, grubun ortalama CV değeri %42,2 olarak verilmiş ve CV değeri %36'nın altında olanların oranı %16 olarak bildirilmiştir (118). Çalışmamıza alınan grubun HbA1c ortalaması, Petersson ve

ark. çalışmasından daha yüksek (sırasıyla %9,23 ve %7,1) olmasına rağmen, CV değeri stabil olan (<%36) olan hasta oranımız daha fazladır (sırasıyla %28 ve %16). Çalışmamızda, CV değerine göre alt gruba ayırdığımız hastaların HbA1c ortalamaları arasında fark bulunmamıştır. Benzer bir çalışmada, Toschi ve ark. Tip 1DM tanılı erişkin hastaları CV değerlerine göre iki gruba ayırmış (CV<36 & CV>36), iki grup arasında HbA1c açısından fark bulmamış, CV değeri yüksek olan grubun hipoglisemide ve hiperglisemide geçirilen süreleri CV değeri düşük olan gruptan daha fazla olarak bildirilmiştir (115). CV değeri yüksek olan grubun, TIR değeri daha düşük olarak bulunmuştur. Çalışmamızda CV değeri düşük ve yüksek olan iki grup arasında TIR, TAR ve TBR açısından fark saptanmamıştır. CV ile TBR arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuş, CV ile HbA1c arası bir ilişki saptanmamış olup, bu sonuç literatür ile uyumludur (120,123). Hasta grubumuzda, SD ile GMI arasında pozitif, TIR ile negatif yönde ilişki bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde, Lu Jingyi ve ark'nın (123) 2559 tip 2DM'li hastada yaptığı çalışmada, SD ile GMI arası pozitif yönde ($r=0.52$), TIR ile negatif yönde ($r=-0,65$) korelasyon bildirilmiştir. Tip1DM'li erişkinlerin alındığı, HbA1c ortalaması %8,6 olan bir başka çalışmada SD, TAR ile güçlü ve TBR ile orta derecede ilişkili bulunmuş ve SD'nin hiperglisemiyi tespit etmede daha duyarlı bir gösterge olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda T1DM hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu hastalar TAS, TOS ve OSİ açısından karşılaştırılmış ve TAS ve TOS değerleri T1DM hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. OSİ açısından her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır. Çeşitli metabolik ve fizyolojik olaylar sonucu vücudumuza zararlı etkileri olan serbest oksijen radikalleri (ROS) üretilmektedir. Sağlıklı insanlarda serbest radikallerin üretimi hızı ile temizlenme hızı denge halinde olup buna oksidatif denge adı verilmektedir. Birçok sistemik hastalıkta oksidatif stres artar (124-126). Diyabette, hiperglisemi nedenli nonenzimatik glikasyon, glikoz oto-oksidasyonu ve polyol yolu aktivasyonu mekanizmaları ile oksidatif stres artmıştır (127-131). Tip 1 DM'li çocuklarda TOS değerlendiren bir başka çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ve T1DM'li çocuklara arasında TOS açısından fark bulunmamıştır (131). Çalışmamızda, beklenmedik bir şekilde, TOS kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, çalışma grubu kanlarının çalışmanın daha erken aşamasında alınıp daha uzun süre beklemesi, TOS çalışırken gözden kaçan bir metodolojik hata ile ilişkili olabilir. Günümüzde TOS ölçümünde çok farklı sayıda yöntem ve markada kit kullanılmakta ve bunların cut-off değerleri değişkenlik göstermektedir (84,85,86). Oksidatif stres ölçümündeki hangi yöntemin diyabete daha spesifik olduğunun bilinmemesi, yöntemlerin birbirine göre üstünlüğünü gösteren çalışmaların olmaması ve pediatrik yaş grubunda fizyolojik cut-off değerlerinin TAS,

TOS ve OSİ için bulunmaması sonucumuzu yorumlamada kısıtlayıcı nedenler arasında sayılabilir.

Diyabette artmış oksidatif stresin tek nedeni hiperglisemi değildir. Metabolik kontrol, diyabet süresi, serum lipid değerleri, VKİ gibi kardiyometabolik diğer faktörlerin de oksidatif strese katkısı olduğu bilinmektedir (132-134). Korpicka, 155 tip 1 DM'li çocukta, HbA1c ile oksidatif stres göstergesi olan advanced oxidatif protein product (AOPP) ve thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) arasında pozitif yönde korelasyon bulmuş, metabolik kontrolü kötü olan grubun AOPP ve TBARS düzeylerini iyi kontrollü gruptan yüksek saptamıştır (134). Aynı çalışmada, diyabet süresi oksidatif stres göstergeleri ile ilişkili olarak verilmiştir. TBARS ile kolesterol ile arasında güçlü, trigliserid ve HDL arasında orta derecede korelasyon saptanmıştır. VKİ artması ile TBARS artmış olarak bulunmuştur. Benzer bir başka çalışmada, T1DM'li 170 çocuk değerlendirilmiş, AOPP ile lipidler, metabolik kontrol arası güçlü ilişki bildirilmiştir (132). Çalışmamızda HbA1c, VKİ, lipidler ve diyabet süresi ile TOS arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum çalışma grubumuzdaki hasta sayısının diğer çalışmalardan daha az olmasına bağlı olabilir.

Tip 1DM'de antioksidan mekanizmaların azalması da oksidatif dengeyi bozan bir diğer faktör olup, birçok çalışmada diyabette antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilmiştir (127,129, 131-136). Castro ve ark. yaşları 2 ile 10 arasında değişen 23 T1DM tanılı çocuk hasta üzerinde yaptığı çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile serum total antioksidan kapasite düzeyleri karşılaştırılmıştır (127). Serum antioksidan düzeyinin bir göstergesi olan ferrik indirgeyici antioksidan güç (FRAP) düzeyleri T1DM hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Neyestani ve arkadaşlarının yaşları 5-25 arasında değişen, 60 T1DM tanılı diyabet hastası ile yaptığı çalışmada hasta grubu ile onların kardeşi ve sağlıklı kontrol grubu arasında oksidatif stres parametreleri karşılaştırılmıştır (129). Total antioksidan kapasite T1DM tanılı hasta grubunda her iki kontrol grubuna göre anlamlı azalmış olarak bulunmuştur. Oksidatif strese benzer şekilde, TAS da diğer metabolik faktörler arası ilişkili araştırılmış, çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Valabhji TAS ile Hba1c ve diyabet süresi arasında negatif yönde korelasyon bildirmişken (133), Korpicka TAS ile diyabet süresi ve HbaA1c arasında herhangi bir ilişki bulmamış, VKİ'ne göre kilolu olan grupta, TAS değerini VKİ normal olan gruba göre artmış olarak saptamıştır (134). Çalışmamız T1DM hastalarda TAS kontrol grubuna azalmış olarak saptanmış ve bu sonuç literatürle uyumlu bulunmuştur ancak TAS ile diyabet süresi, VKİ, HbA1c, lipidler arasında bir ilişki bulunmamış olup, bu durum hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda T1DM hasta grubu ile kontrol grubu arasında comet assey analiz yöntemi ile DNA hasar parametrelerine bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. T1DM grubu hastalar metabolik kontrol, glisemik değişkenlik ve TIR yüzdelere göre alt gruplara ayrılarak DNA hasar parametreleri açısından incelenmiş, iyi metabolik kontrolü olan hasta grubunda, kötü metabolik kontrollü gruba kıyasla DNA hasarı daha düşük bulunmuştur. T1DM tanılı hastalarda DNA hasarını araştıran kısıtlı sayıda çalışma mevcut olup, genellikle erişkin yaş grubu ve tip 2 DM'lilerde yapılmıştır (137-146). Bu çalışmaların çoğunda diyabetik hastalarda DNA hasarı artmış olarak bulunmuş, bu durum artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasite, vücut yağ oranı (BMI), yaş gibi faktörler ile ilişkilendirilmiştir (137,139,140,145,146).

Dinçer ve ark., yaşları 24 ile 38 arasında değişen 45 T1DM hastasında comet assay yöntemi ile DNA hasarı bakmıştır. Bu çalışmada, T1DM'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre DNA hasarının arttığını göstermiştir (137). Artmış DNA hasarından antioksidan aktivitenin azalması sorumlu tutulmuş, DNA hasarı ile HbA1c arasında korelasyon saptanmıştır. Bir benzer çalışma Collins ve ark. tarafından yapılmış, yaşları 33 ile 49 arasında değişen 10 T1DM tanılı hastada comet assay yöntemi ile DNA hasarı değerlendirilmiş, DM'li hastalarda kontrol grubuna göre DNA hasarı artmış olarak bulunmuştur. DNA hasar miktarının ortalama serum glikoz konsantrasyonu ve BMI ile pozitif yönde korele olduğu gösterilmiştir. DM'de artmış DNA hasarı, oksidatif stresin artmasına bağlanmıştır (138). Literatürde, bu sonuçlara ters olarak, DM'de DNA hasarının azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Anderson ve ark., yaşları 16 ila 84 arasında değişen 22 tip 1 DM tanılı hastada, sağlıklı kontrol grubuna göre DNA hasarını azalmış olarak bulunmuştur (142). Bu çalışmada, T1DM ve sağlıklı kontrol grubu arasında TAS açısından da bir fark saptanmamış olup, Anderson azalmış DNA hasarı nedenini farklı bir hipotezle açıklamıştır (142). Anderson, sağlıklı insanlarda DNA hasarı sonrası tamir mekanizmaların tetiklenmesi için hasarın belli bir eşik değeri geçmesi gerektiğini düşünmektedir. Sağlıklı insanlarda, günlük şartlarda oluşan DNA hasarının, bu eşik değeri aşmadığı ve bu nedenle DNA tamir mekanizmalarının tetiklenmediğini ileri sürmüştür. T1DM'lilerde azalmış DNA hasarından sorumlu olarak, oksidatif stres nedenli DNA hasar tamir mekanizmalarının tetiklenmiş olmasını göstermiştir.

Çocuk yaş T1DM grubunda DNA hasarı ilişkisini araştıran çalışma sayısı azdır. Lucas ve ark. yaşları 9 ila 13 arasında değişen 23 çocuk ve yaşları 38 ile 49 arasında değişen 44 erişkin T1DM tanılı hasta grubunda oksidatif stres ve DNA hasarı ilişkisini incelemiştir (147). Çalışmada oksidatif stres spektrofotometrik, DNA hasarı comet assey yöntemi ile ölçülmüş ve farklı olarak hastaların lenfositlerinden modifiye comet assey yöntemi ile DNA tamir kapasitesi

ölçülmüştür. DNA tamir kapasitesinin, DNA hasar miktarına bölünmesi ile DNA tamir indeksi hesaplanmıştır. Erişkin T1DM tanılı hasta grubuna göre çocuk hasta grubunda DNA hasar miktarı azalmış, DNA tamir kapasitesi ve indeksi artmıştır. Özellikle yaşın ilerlemesi ile birlikte DNA tamir kapasitesinin azaldığı vurgulanmıştır. Lucas ve ark.'nın çalışma sonuçları, DNA tamir mekanizmalarının yaşla ilişkisini araştıra başka çalışmalar tarafından da desteklenmiştir (148-149). Yaşlanma ile birlikte DNA tamir mekanizmalarının azaldığı saptanmıştır (148-149).

Kötü metabolik kontrolün DNA hasarını arttırdığı bilinmektedir (138,142,150). Ludovoci ve ark.'nın, 39 T2DM tanılı erişkin hasta grubu üzerinde yapmış olduğu çalışmada, antioksidan kapasite (FRAP) ve DNA hasarı bakılmış, DNA hasarı artmış, antioksidan kapasiteyi kontrol grubuna benzer bulmuştur (150). Hastalar HbA1c değerlerine göre iyi (<%7) ve kötü (>%7) metabolik kontrol grubu olarak ayrılmış, kötü glisemik kontrolü olan alt grupta, DNA hasarı ile HbA1c ve serum glikoz düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır.

Literatür verileri ışığında, çalışmamızda T1DM hastalarında DNA hasarının kontrol grubuna benzer olması, hasta grubumuzun çocuk yaş grubunu içermesi ve bu nedenle DNA tamir mekanizmalarının yüksek olmasına ve T2DM'li hasta gruplarından farklı olarak BMI değerlerinin normal olan hastalardan oluşmasına bağlanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak, kötü metabolik kontrolde DNA hasarının arttığı gösterilmiştir.

T1DM tanılı hasta grubunda DNA hasar parametreleri ile CGMS verileri arasındaki korelasyon ilişkisine bakılmış olup, %CV ile DNA hasar parametrelerinden tail length, tail intensity ve tail migration arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Bu veri, kan şekere değişkenliği arttıkça DNA hasarının arttığını desteklemektedir. Literatürde kan şekere değişkenliği ile DNA hasarı arasında ilişkiye bakan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu yönü ile özgün olup, glisemik değişkenliğin hangi mekanizma ile DNA hasarını arttırdığı ile ilişkili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6) SONUÇLAR

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği ve Servisinde T1DM tanısı ile takip edilen, 18 yaş altı, en az 1 yıldır diyabet tanısı olan 50 gönüllü hasta alındı. Aynı gün içerisinde hastalara bir hafta boyunca kan şekeri ölçümü yapacak olan tek kullanımlık glikoz sensörü olan “Enlite Glikoz Sensör®” yerleştirildi ve TAS, TOS, DNA hasarı, açlık lipidleri ve HbA1c gibi parametrelerin testleri için kan örnekleri alındı. T1DM tanılı çocuk hastalarda kan şekeri değişkenliğinin oksidatif stres ve DNA hasarı üzerine olan etkisi araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar çıkartıldı.

1) Hasta yaşı ve son bir yıl HbA1c ortalaması arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Pubertal olguların HbA1c ortalaması, prepubertal olanlardan yüksekti.

2) HbA1c ile kolesterol, TG, LDL arasında pozitif yönde, HDL ile negatif yönde korelasyon saptandı.

3) Diyabet süresi ile; TIR arasında negatif yönde, SD arasında ($p=0.02$, $r=0.30$) pozitif yönde korelasyon saptandı.

4) Ölçülen HbA1c değeri, hesaplanan HbA1c'den (GMI) yüksekti.

5) TIR yüzdesi daha düşük olan grubun glisemik değişkenliği (SD ve %CV değerleri), TIR yüzdesi yüksek olan gruba kıyasla artmış olarak bulundu.

6) Diyabetik hastaların TOS değerleri, sağlıklı kontrol grubundan yüksek, TAS değeri düşük saptandı.

8) T1DM tanılı hastaların TOS değeri ile TIR arasında pozitif yönde, TOS ile TAR ve SD arasında negatif yönde korelasyon bulundu.

9) DNA hasar parametrelerinden tail length, tail intensity ve tail migration ile %CV arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Glisemik değişkenlik arttıkça, DNA hasarının arttığı gösterildi.

10) Kötü metabolik kontrollü hastaların DNA hasarı, iyi metabolik kontrollü hastalardan yüksekti.

7)KAYNAKLAR

- 1) Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:7-19.
- 2) Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, Bell R, Badaru A, Talton JW, Crume T, Liese AD, Merchant AT, Lawrence JM, Reynolds K, Dolan L, Liu LL, Hamman RF; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014;311(17):1778-86
- 3) Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013; 310:427.
- 4) Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res* 2002;57:1.
- 5) Yeşilkaya E , Cinaz P , Andıran N , Bideci A , Hatun Ş, Sarı E , Türker T,et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey *Diabetes UK* 2016;34:405-410
- 6) Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J*. 2016;24(5):547-553.
- 7) MacdonaldIghodaro O, Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018;108:656-662.
- 8) Kulaksız G, Sancar A, Nükleotid eksizyon onarımı ve kanser. *Turkish Journal of Biochemistry*.2007;32(3);104-111.
- 9) Lorenzi M, Montisano DF, Toledo S, Barrieux A.High glucose induces DNA damage in cultured human endothelial cells. *J clin Invest* 1986;77: 322-325.
- 10) Stopper H, Schinzel R, Heidland A. Genotoxicity of advanced glycation end products in mammalian cells.*Cancer Lett* 2003;190:151-6.

- 11) Felner EI, Klitz W, Ham M, Lazaro AM, Stastny P, Dupont B, White PC. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(4):213-20.
- 12) Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1994;331:1428.
- 13) McCulloch DK, Palmeer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med* 1991;8:800
- 14) Boitard C. The differentiation of the immune system towards anti-islet autoimmunity. Clinical prospects. *Diabetologia* 1992; 35:1101.
- 15) Pietropaolo M, Hutton JC, Eisenbarth GS. Protein tyrosine phosphatase-like proteins:link with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:208
- 16) Hawa M, Rowe R, Lan MS, Notkins AL, Pozzilli P, Christie MR, Leslie RD. Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting type 1 diabetes. *Diabetes*. 1997; 46:1270-5.
- 17) Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, Reed PW, Gough SC, Jenkins SC, Palmer SM, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*. 1994;371(6493):130-6.
- 18) Tisch R, McDevitt H. Insulin dependent diabetes mellitus. *Cell* 1996; 85:291.
- 19) Bell GL, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin dependent diabetes mellitus *Diabetes* 1984; 33:176
- 20) Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, Ardlie KG, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004; 75:330-7.

- 21) Bluestone JA, Tang Q. Therapeutic vaccination using CD4+CD25+ antigen-specific regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:14622-6.
- 22) Wildin RS, Freitas A. IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J Autoimmun* 2005; 25:56.
- 23) Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012;2(11), a007641.
- 24) Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52:1143-1151.
- 25) Gale EA. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2008; 51:1559-1566.
- 26) Knip M, Virtanen SM, Seppä K, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, et al. Finnish TRIGR Study Group. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med*. 2010; 363:1900-1908.
- 27) Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-1503.
- 28) Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1553.
- 29) Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JI. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr*. 2006; 148:366-371.
- 30) Datta V, Swift PG, Woodruff GH, Harris RF. Metabolic cataracts in newly diagnosed diabetes, *Arch Dis Child* 1997;76:118.

- 31) Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19:115-135.
- 32) American Diabetes Association. 2. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43:98–S110
- 33) Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30:1653-1662.
- 34) Skyler JS, Prediction and prevention of type 1 diabetes: progress, problems and prospects. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:768.
- 35) Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Eng J Med* 2009; 361:2143
- 36) Ludvigsson J, Krisky D, Casas R. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366:433.
- 37) Boitard C, Timsit J, Assan R. Treatment of type 1 diabetes mellitus with DAB486-IL-2, a toxin conjugate which targets activated T-lymphocytes. *Diabetologia* 1992; 35: A218.
- 38) Skyler JS, Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150:190.
- 39) Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37:2034.

- 40) Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Katz ML, Shah A, Simmons JH, Haller MJ, Raman S, Tamborlane WV, Coffey JK, Saenz AM, Beck RW, Nadeau KJ; T1D Exchange Clinic Network Metformin RCT Study Group. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 314:2241-2250.
- 41) Jones TW; ISPAD Hypoglycemia Guidelines Writing Group. Defining relevant hypoglycemia measures in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19:354-355.
- 42) Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011;9(1):463-475.
- 43) De Rosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: e32.
- 44) Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014; 20:180-192.
- 45) Cengiz E, Xing D, Wong JC, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(6):447-454.
- 46) Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, Hamman RF, Klingensmith G. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002;287(19):2511-2518.
- 47) Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child*. 1998;78(2):111-115.

- 48) Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA, American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29:1150.
- 49) Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, Zabeen B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018; 27:262-274.
- 50) Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, Snively BM, Dolan LM, Daniels SR, Hamman RF, Dabelea D. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*. 2010;156(5):731-737.
- 51) Benitez-Aguirre PZ, Januszewski AS, Cho YH, Craig ME, Jenkins AJ, Donaghue KC. Early changes of arterial elasticity in Type 1 diabetes with microvascular complications - A cross-sectional study from childhood to adulthood. *J Diabetes Complications*. 2017;31(12):1674-1680.
- 52) Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016; 352: i438.
- 53) Salardi S, Balsamo C, Zucchini S, Maltoni G, Scipione M, Rollo A, Gualandi S, et al. High rate of regression from micro-macroalbuminuria to normoalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes treated or not with enalapril: the influence of HDL cholesterol. *Diabetes Care*. 2011;34(2):424-429.
- 54) Öberg D, Salemyr J, Örtqvist E, Juul A, Bang P. A longitudinal study of serum insulin-like growth factor-I levels over 6 years in a large cohort of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A marker reflecting diabetic retinopathy. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):972-978.

- 55) Tekin K, Inanc M, Kurnaz E, Bayramoglu E, Aydemir E, Koc M, Kiziltoprak H, et al. Quantitative evaluation of early retinal changes in children with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Clin Exp Optom*. 2018;101(5):680-685.
- 56) Wong T, Cheung C, Larsen M. et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16012.
- 57) Mitchell P, Foran S, Foran J. Guidelines for the Management of Diabetic retinopathy. National Health and Medical Research Council of Australia, Commonwealth of Australia. 2008; 1:30-78.
- 58) American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42:148.
- 59) Bao XH, Wong V, Wang Q, Low LC. Prevalence of peripheral neuropathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Neurol* 1999; 20:204.
- 60) Ising E, Dahlin LB, Elding Larsson H. Impaired vibrotactile sense in children and adolescents with type 1 diabetes - Signs of peripheral neuropathy. *PLoS One* 2018; 13: e0196243.
- 61) Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*. 2002;51(8):2637-2641.
- 62) Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, et al. DCC/EDIC Research Group. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care*. 2003;26(3):810-818.
- 63) Grey M, Whittemore R, Tamborlane W. Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J Psychosom Res* 2002; 53:907.

- 64) Dybdal D, Tolstrup JS, Sildorf SM, Boisen KA, Svensson J, Skovgaard AM, Teilmann GK. Increasing risk of psychiatric morbidity after childhood onset type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2018;61(4):831-838.
- 65) Kota SK, Jammula S, Kota SK, Meher LK, Modi KD. Necrobiosis lipoidica diabetorum: A case-based review of literature. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(4):614-620.
- 66) Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999;22(1):99-111.
- 67) DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19:105-114.
- 68) FDA Self-Monitoring Blood Glucose Test Systems for Over-the-Counter Use. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2018; 4:7-26.
- 69) Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984; 310:341.
- 70) Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-1478.
- 71) Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, et al. IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*. 2004;50(1):166-174.
- 72) Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2399-2400.

- 73) Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102:86-95.
- 74) Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, Song Y, et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76:810-815.
- 75) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603.
- 76) Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275-2280.
- 77) American Diabetes Association.7. Diabetes Technology: Standards of MedicalCare in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43:77–88.
- 78) Nathan D, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, et al. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus *N Engl J Med*. 1993; 30:329(14):977-986.
- 79) Šoupal J, Škrha J Jr, Fajmon M, Horová E, Mráz M, Škrha J, Prázný M. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(4):198-203.
- 80) Irini P, Chatziralli The Role of Glycemic Control and Variability in Diabetic Retinopathy *Diabetes Ther*. 2018; 9(1):431-434.
- 81) Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes *Diabetes Care*. 2016;39(4):502-510.

- 82) Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*. 2003;52(11):2795-2804.
- 83) Colette C, Monnier L, Acute Glucose Fluctuations and Chronic Sustained Hyperglycemia as Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes *Horm Metab Res* 2007;39: 683-686.
- 84) Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*.2014;15(10):18381-18406.
- 85) Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006 12;295(14):1681-1687.
- 86) Schaffer SW, Jong CJ, Mozaffari M. Role of oxidative stress in diabetes-mediated vascular dysfunction: unifying hypothesis of diabetes revisited. *Vascul Pharmacol*. 2012;57(5-6):139-149.
- 87) Mates JM, Perez-Gomez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*.1999;32:595-603.
- 88) Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalaycı O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9-19.
- 89) Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: In vitro and in vivo considerations *American Journal of Physiology* 2004:286.
- 90) Schlesier K, Harwat M, Böhm V, Bitsch R. Assessment of antioxidant activity by using different in vitro methods. *Free Radic Res*. 2002;36(2):177-187.

- 91) Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods *Free Radic Biol Med.* 2019 ;27(11-12):1173-1181.
- 92) De Bont R, van Larebeke N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. *Mutagenesis.* 2004;19(3):169-885.
- 93) Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature.* 1993;362(6422):709-715.
- 94) Schupp N, Schinzel R, Heidland A, Stopper H. Genotoxicity of advanced glycation end products: involvement of oxidative stress and of angiotensin 2 type 1 receptors. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1043:685-95
- 95) Othman EM, Leyh A, Stopper H. Insulin mediated DNA damage in mammalian colon cells and human lymphocytes in vitro. *Mutat Res* 2013;745-746:34-39.
- 96) Donmez-Altuntas H, Sahin F, Bayram F, Bitgen N, Mert M, Guclu K. Evaluation of chromosomal damage, cytostasis, cytotoxicity, oxidative DNA damage and their association with body-mass index in obese subjects. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2014;771:30-36.
- 97) Orié NN, Zidek W, Tepel M. Reactive oxygen species in essential hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1999; 12:1169-74.
- 98) Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Rivière J, Calmard P, Garcia I, Orgiazzi J, Revol A. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta.* 2002;321(1-2):89-96.
- 99) Kong AP, Yang X, So WY, Luk A, Ma RC, Ozaki R, et al. Additive effects of blood glucose lowering drugs, statins and renin-angiotensin system blockers on all-site cancer risk in patients with type 2 diabetes. *BMC med* 2014; 12:76.

- 100) Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A comprehensive online calculator for pediatric endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(2):182-184.
- 101) Blevins TC. Professional Continuous Glucose Monitoring in Clinical Practice 2010. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2010; 4(2):440-456
- 102) Nandhakumar S, Parasuraman S, Shanmugam MM, Rao KR, Chand P, Bhat BV. Evaluation of DNA damage using single-cell gel electrophoresis (Comet Assay). *J Pharmacol Pharmacother* 2011;2: 107-111.
- 103) Alassaf A, Odeh R, Gharaibeh L, Ibrahim S, Ajlouni K. Personal and Clinical Predictors of Poor Metabolic Control in Children with Type 1 Diabetes in Jordan. *J Diabetes Res.* 2019 Jul 4;2019: 4039792. doi: 10.1155/2019/4039792
- 104) Simsek DG, Aycan Z, Özen S, Cetinkaya S, Kara C, Abalı S, Demir K, Tunç O, Uçaktürk A, Asar G, Baş F, Cetinkaya E, Aydın M, Karagüzel G, Orbak Z, Sıklar Z, Altıncık A, Ökten A, Özkan B, Ocal G, Semiz S, Arslanoğlu İ, Evliyaoğlu O, Bundak R, Darcan Ş. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(1):20-6. doi: 10.4274/Jcrpe.893
- 105) Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, Rodriguez H, Simmons JH, Hirsch IB; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care.* 2013 Jul;36(7):2009-14. doi: 10.2337/dc12-1770.
- 106) Dovic K, Telic SS, Lusa L, Bratanic N, Zerjav-Tansek M, Kotnik P, Stefanija MA, Battelino T, Bratina N. Improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a nationwide prospective 12-year time trends analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2014 Jan;16(1):33-40. doi: 10.1089/dia.2013.0182.

- 107) Kim SH, Jung IA, Jeon YJ, Cho WK, Cho KS, Park SH, Jung MH, Suh BK. Serum lipid profiles and glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Dec;19(4):191-6. doi: 10.6065/apem.2014.19.4.191
- 108) Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, D'Agostino R Jr, Marcovina S, Dabelea D. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):416-20. doi: 10.2337/dc08-1775
- 109) Parthasarathy L, Chiplonkar S, Khadilkar V, Khadilkar A. Association Between Metabolic Control and Lipid Parameters in Indian Children with Type 1 Diabetes. *Indian Pediatr.* 2016 Jan;53(1):39-41. doi: 10.1007/s13312-016-0787-2
- 110) Zabeen B, Balsa AM, Islam N, Parveen M, Nahar J, Azad K. Lipid Profile in Relation to Glycemic Control in Type 1 Diabetes Children and Adolescents in Bangladesh. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Jan-Feb;22(1):89-92. doi: 10.4103/ijem.IJEM_217_17
- 111) Ladeia AM, Adan L, Couto-Silva AC, Hiltner A, Guimarães AC. Lipid profile correlates with glycemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Prev Cardiol.* 2006; 9:82–8.
- 112) Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2018 Nov;41(11):2275-2280. doi: 10.2337/dc18-1581
- 113) Fabris C, Heinemann L, Beck R, Cobelli C, Kovatchev B. Estimation of Hemoglobin A1c from Continuous Glucose Monitoring Data in Individuals with Type 1 Diabetes: Is Time In Range All We Need? *Diabetes Technol Ther.* 2020 Jul;22(7):501-508. doi: 10.1089/dia.2020.0236.
- 114) Yoo JH, Kim JH. Time in Range from Continuous Glucose Monitoring: A Novel Metric for Glycemic Control. *Diabetes Metab J.* 2020 Dec;44(6):828-839. doi: 10.4093/dmj.2020.0257. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33389957.

- 115) Toschi E, Slyne C, Sifre K, O'Donnell R, Greenberg J, Atakov-Castillo A, Carl S, Munshi M. The Relationship Between CGM-Derived Metrics, A1C, and Risk of Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Oct;43(10):2349-2354. doi: 10.2337/dc20-0016. Epub 2020 May 27
- 116) Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Wilson DM, Xing D, Beck RW, Block J, Bode B, Fox LA, Hirsch I, Kollman C, Laffel L, Ruedy KJ, Steffes M, Tamborlane WV. Hemoglobin A1c and mean glucose in patients with type 1 diabetes: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Care*. 2011 Mar;34(3):540-4. doi: 10.2337/dc10-1054
- 117) Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, Puhr S, Walker TC, Price DA. Associations between HbA_{1c} and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet Med*. 2019 Dec;36(12):1637-1642. doi: 10.1111/dme.14065. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31267573
- 118) Petersson J, Åkesson K, Sundberg F, Särnblad S. Translating glycosylated hemoglobin A1c into time spent in glucose target range: A multicenter study. *Pediatr Diabetes*. 2019 May;20(3):339-344. doi: 10.1111/pedi.12817. Epub 2019 Jan 31
- 119) Bailey R. The Relationship between Continuous Glucose Monitor (CGM) Derived Metrics and Indices of Glycemic Control Graduate Theses and Dissertations, 2019 <https://scholarcommons.usf.edu/etd/8005>
- 120) El-Laboudi AH, Godsland IF, Johnston DG, Oliver NS. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Dec;18(12):806-812. doi: 10.1089/dia.2016.0146.
- 121) Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Feb;21(2):81-85. doi: 10.1089/dia.2018.0310. Epub 2018 Dec 21.

- 122) Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA_{1c} Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care*. 2017 Aug;40(8):994-999. doi: 10.2337/dc17-0636.
- 123) Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Lu W, Zhu W, Bao Y, Jia W, Zhou J. Glycemic variability modifies the relationship between time in range and hemoglobin A1c estimated from continuous glucose monitoring: A preliminary study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Mar;161:108032. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108032.
- 124) Durackova Z. Some current insights into oxidative stress. *Physio- IRes*.2010; 59:459±469.
- 125) Katsoulis K, Kontakiotis T, Baltopoulos G, Kotsovili A, Legakis IN. Total antioxidant status and severity of community-acquired pneumonia: are they correlated. *Respiration*. 2005; 72(4):381±387.
- 126) Sterreicher CH, Schultheiss J, Wehler M, Homann N, Hellerbrand C, KuÈnzli B, et al. Genetic polymorphisms of manganese-superoxide dismutase and glutathione-S-transferase in chronic alcoholic pancreatitis. *Mutagenesis*. 2007; 22(5):305±310.
- 127) Castro-Correia C, Maia ML, Norberto S, Costa-Santos C, Barroso MF, Carvalho A, Fontoura M, Domingues V, Calhau C. Can Antioxidative Status Be Involved in Type 1 Diabetes? *J Clin Med Res*. 2017 Dec;9(12):998-1001.
- 128) Stanković SM, Zivić SR, Šaranac L, Cvetković V, Pešić M, Vasić K, Stanković M, Topalović A, Cvetković T. Determinants of atherosclerosis in children and adolescents with diabetes type 1. *Endokrynol Pol*. 2012;63(6):414-9
- 129) Neyestani TR, Ghandchi Z, Eshraghian MR, Kalayi A, Shariatzadeh N, Houshiarrad A. Evidence for augmented oxidative stress in the subjects with type 1 diabetes and their siblings: a possible preventive role for antioxidants. *Eur J Clin Nutr*. 2012 Sep;66(9):1054-8
- 130) Jana Varvařovská, Jaroslav Racek, Rudolf Štětina, Josef Sýkora, Renata Pomahačová, Zdeněk Rušavý, Silvie Lacigová, Ladislav Trefil, Konrad Siala, František Stožický. Aspects

of oxidative stress in children with Type 1 diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Volume 58, Issue 10, 2004 Dec;58(10):539-45. doi: 10.1016/j.biopha.2004.09.011

131) Örs R, Annagür A. Yenidoğan sepsisinde Total Antioksidan seviye, total oksidan seviye ve serum paraoksanaz düzeyleri. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilimdalı ,Konya, 2011.

132) Kacarevic D, Bogavac-Stanojevic N, Spasojevic-Kalimanovska V, Bojanin D, Milenkovic T, Stefanovic A, Mihajlovic M, Vujcic S, Vukovic R, Zeljkovic A, Todorovic S, Mitrovic K, Vekic J. Factors associated with oxidative stress status in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 May 26;33(5):591-598. doi: 10.1515/jpem-2019-0555. PMID: 32229673.

133) Valabhji J, McColl AJ, Richmond W, Schachter M, Rubens MB, Elkeles RS. Total antioxidant status and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Sep;24(9):1608-13. doi: 10.2337/diacare.24.9.1608. PMID: 11522707.

134) Krzystek-Korpacka M, Salmonowicz B, Boehm D, Berdowska I, Zielinski B, Patryn E, Noczynska A, Gamian A. Diagnostic potential of oxidative stress markers in children and adolescents with type 1 diabetes. *Clin Biochem*. 2008 Jan;41(1-2):48-55.

135) Kawasaki E, AbiruN, EguchiK. Prevention of type 1 diabetes: fromthe view point of beta cell damage. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66(Suppl 1):S27–32.

136) Matteucci E, Giampietro O. Building a bridge between clinical and basicresearch: the phenotypic elements of familial predisposition to type 1diabetes. *Curr Med Chem* 2007; 14:555–67

137) Dinçer Y, Akçay T, Ilkova H, Alademir Z, Ozbay G. DNA damage and antioxidant defense in peripheral leukocytes of patients with Type I diabetes mellitus. *Mutat Res*. 2003 Jun 19;527(1-2):49-55. doi: 10.1016/s0027-5107(03)00073-3

- 138) Collins AR, Raslová K, Somorovská M, Petrovská H, Ondrusová A, Vohnout B, Fábry R, Dusinská M. DNA damage in diabetes: correlation with a clinical marker. *Free Radic Biol Med*. 1998 Aug;25(3):373-7. doi: 10.1016/s0891-5849(98)00053-7
- 139) Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Jaudon MC, Delattre J. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab*. 2000 May;26(3):163-76.
- 140) Laight DW, Carrier MJ, Anggård EE. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2000 Aug 18;47(3):457-64. doi: 10.1016/s0008-6363(00)00054-7.
- 141) Alper G, Irer S, Duman E, Caglayan O, Yilmaz C. Effect of I-deprenyl and gliclazide on oxidant stress/antioxidant status and dna damage in a diabetic rat model. *Endocr Res*. 2005;31(3):199-212. doi: 10.1080/07435800500371805.
- 142) Anderson D, Yu TW, Wright J, Ioannides C. An examination of DNA strand breakage in the comet assay and antioxidant capacity in diabetic patients. *Mutat Res*. 1998 Feb 26;398(1-2):151-61. doi: 10.1016/s0027-5107(97)00271-6.
- 143) Blasiak J, Arabski M, Krupa R, Wozniak K, Zadrozny M, Kasznicki J, Zurawska M, Drzewoski J. DNA damage and repair in type 2 diabetes mellitus. *Mutat Res*. 2004 Oct 4;554(1-2):297-304. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.05.011.
- 144) Abudawood M, Tabassum H, Almaarik B, Aljohi A. Interrelationship between oxidative stress, DNA damage and cancer risk in diabetes (Type 2) in Riyadh, KSA. *Saudi J Biol Sci*. 2020 Jan;27(1):177-183. doi: 10.1016/j.sjbs.2019.06.015. Epub 2019 Jun 24.
- 145) Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, Nicotera T. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet*. 1996 Feb 17;347(8999):444-5. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90013-6.
- 146) Hannon-Fletcher MP, O'Kane MJ, Moles KW, Weatherup C, Barnett CR, Barnett YA. Levels of peripheral blood cell DNA damage in insulin dependent diabetes mellitus human subjects. *Mutat Res*. 2000 Jun 30;460(1):53-60. doi: 10.1016/s0921-8777(00)00013-6.

- 147) Pácal L, Varvařovská J, Rušavý Z, Lacigová S, Stětina R, Racek J, Pomahačová R, Tanhäuserová V, Kaňková K. Parameters of oxidative stress, DNA damage and DNA repair in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem*. 2011 Oct;117(4):222-30. doi: 10.3109/13813455.2010.551135.
- 148) Piperakis SM, Kontogianni K, Karanastasi G, Iakovidou-Kritsi Z, Piperakis MM. The use of comet assay in measuring DNA damage and repair efficiency in child, adult, and old age populations. *Cell Biol Toxicol*. 2009 Feb;25(1):65-71. doi: 10.1007/s10565-007-9046-6.
- 149) Szczesny B, Hazra TK, Papaconstantinou J, Mitra S, Boldogh I. Age-dependent deficiency in import of mitochondrial DNA glycosylases required for repair of oxidatively damaged bases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 16;100(19):10670-5. doi: 10.1073/pnas.1932854100
- 150) Lodovici M, Giovannelli L, Pitozzi V, Bigagli E, Bardini G, Rotella CM. Oxidative DNA damage and plasma antioxidant capacity in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Mutat Res*. 2008 Feb 1;638(1-2):98-102. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.09.002.