T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA İDRAR PROSTANOİD DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Emre AKGÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan DÖNERAY

ERZURUM – 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Diyabetes Mellitus Tanım 3
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus 5
2.2.1. Epidemiyoloji 5
2.2.2. Etiyoloji 5
2.2.2.1. Çevresel Faktörler 6
2.2.2.2. Genetik Faktörler 6
2.2.2.3. Otoimmunite 7
2.2.3. Patofizyoloji 7
2.2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus Klinik Bulguları 8
2.2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Tanı 9
2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Tedavi 10
2.2.7. Diyabetes Mellitus'ta İzlem 11
2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları 12
2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Akut Komplikasyonlar 13
2.3.1.1. Diyabetik Ketoasidoz 13
2.3.1.2. Beyin Ödemi 15
2.3.1.3. Hipoglisemi 15
2.3.1.4. Enfeksiyonlara Eğilim 15
2.3.1.5. Hiperglisemik Hiperozmolar Durum 16
2.3.3. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Kronik Komplikasyonlar 16
2.3.3.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar 16
2.3.3.1.1. Diyabetik Retinopati 17

2.3.3.1.2. Diyabetik Nöropati 17
2.4. Diyabetik Nefropati 17
2.4.4. Evreleme 18
2.4.4.1. Evre 1: Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi 18
2.4.4.2. Evre 2: Sessiz dönem 19
2.4.4.3. Evre 3: Mikroalbuminürik Dönem 19
2.4.4.4. Evre 4: Aşikar Nefropati Dönemi 20
2.4.4.5. Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği 20
2.4.5. Klinik Tanı 20
2.4.6. Diyabetik Nefropati Gelişiminde Risk Faktörleri, Korunma ve Tedavi 21
2.5. Prostaglandinler 22
2.5.1. Prostaglandinlerin Etkileri ve Metabolizması 24
3. MATERYAL VE METOD 26
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇLAR 45
KAYNAKLAR 47
EKLER 56
EK-1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTALARIN LİSTESİ 56
EK-2. ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN "TİP 1 DM TANILI HASTANIN EBEVEYNİNE" YÖNELİK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ 61
EK-3. ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN "SAĞLIKLI ÇOCUKLARIN EBEVEYNİNE" YÖNELİK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ 62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetin etiyolojik sınıflaması 4
Tablo 2. Amerikan Diyabet Derneği 2021 Diyabet Tanı Kriterleri 9
Tablo 3. Tip 1 Diyabetes Mellitusun komplikasyonları 12
Tablo 4. Diyabetik Ketoasidoz Laboratuvar Bulguları 14
Tablo 5. Diyabet yaşı 0-1 ay olan tip1 diyabetes mellituslu hasta ve kontrol grubunda klinik ve laboratuvar bulguları (ortalama±SD) 30
Tablo 6. Diyabet yaşı 1 ay-12 ay olan diyabetes mellituslu hasta ve kontrol grubunda klinik ve laboratuvar bulguları (ortalama±SD) 31
Tablo 7. Diyabet yaşı 1-3 yıl olan diyabetes mellituslu hasta ve kontrol grubunda klinik ve laboratuvar bulguları (ortalama±SD) 32
Tablo 8. Diyabet yaşı 3-6 yıl olan diyabetes mellituslu hasta ve kontrol grubunda klinik ve laboratuvar bulguları (ortalama±SD) 33
Tablo 9. Diyabet yaşı 6 yıl üzerinde olan diyabetes mellituslu hasta ve kontrol grubunda klinik ve laboratuvar bulguları (ortalama±SD) 34
Tablo 10. Hasta alt gruplarında HbA1c düzeyleri (ortalama±SD) 37
Tablo 11. Hasta alt gruplarında HbA1c düzeylerinin istatistiksel karşılaştırmaları 38
Tablo 12. Hasta alt gruplarında takvim yaşı (ortalama±SD) 38
Tablo 13. Hasta alt gruplarında ortalama takvim yaşı değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları 38
Tablo 14. Kontrol gruplarında takvim yaşı (ortalama±SD) 39
Tablo 15. Kontrol gruplarında takvim yaşı ortalama değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları 39
Tablo 16. Hasta gruplarında idrar ortalama 6K-PG1α, TBXB2 düzeylerinin ve idrar ortalama 6K-PG1α /TBXB2 oranlarının istatistiksel karşılaştırmaları 39
Tablo 17. İdrar TXB2 ve 6K-PG1α düzeyleri ile korelasyon gösteren parametreler 40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PG biyosentezi 23
Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama takvim yaşı ve idrar ortalama TXB2 düzeyleri 35
Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama takvim yaşı ve idrar ortalama 6K-PG1α düzeyleri 36
Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama takvim yaşı ve idrar ortalama 6K-PG1α/TXB2 oranı düzeyleri 37

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ACEİ : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ADA : American Diabetes Association

COX-2 : Siklooksijenaz-2

DCCT : Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması

DKA : Diyabetik ketoasidoz

DM : Diyabetes mellitus

GADA : Glutamik asid dekarboksilaz antikoru

GFH : Glomerüler filtrasyon hızı

HbA1c : Hemoglobin A1c

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HHD : Hiperozmolar hiperglisemik durum

HLA : Human lökosit antijen

HNF4a : Hepatosit nükleer faktör-4

HNF1a : Hepatosit nükleer faktör 1

IAA : İnsülin otoantikoru

ICA : Adacık hüre antikoru

IPF 1 : İnsülin promotor faktör 1

ISPAD : International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

KCNJ11 : Doğrultucu potasyum kanalları J alt ailesi üye 11

MODY : Maturity-onset diabetes of young

NeuroD1 : Nörojenik farklılaşma faktörü 1

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

NO : Nitrik oksit

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

PGF2α : Prostaglandin F2 alfa

PGE2 : Prostaglandin E2

SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği

SMBG : Self monitoring of blood glucose

TXB2 : Tromboksan B2

VEGF **:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ZnT8 **:** Çinko transporter 8 antikoru

VKİ **:** Vücut kütle indeksi

VLDL **:** Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

13,14D-15K-PGE2: 13, 14 dihydro-15-keto-prostaglandin E2

6K-PG1α **:** 6-keto-prostaglandin 1 alfa

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım eğitim süresince eğitimime katkıları olan, ilimleri ve hayat tecrübeleriyle yolumu aydınlatan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zerrin ORBAK olmak üzere tüm Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nın saygıdeğer öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman ilgi, anlayış ve desteğini gördüğüm, tezimin planlanmasından yazımına kadar her aşamasında çok büyük emeği olan kendisini ve akademik kariyerini örnek aldığım tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Hakan DÖNERAY'a,

Hem mesleki hem sosyal anlamdaki kıymetli bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her alanda katkı sağlayan, sadece hekimliğiyle değil insani değerleri ve empati yeteneğiyle de bir bütün olarak bize örnek teşkil eden, değerli hocam Doç. Dr. Halil KESKİN'e,

Tez çalışmamda hastalardan topladığım numunelerin saklanması ve çalışılmasında katkıları olan çok değerli arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Taha TAVACI'ya ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'na,

Bu zorlu asistanlık eğitimi sürecinde birbirimize destek olduğumuz tüm doktor arkadaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma ve gözlerindeki ışık ve masumiyetleriyle mesleğime olan aşkıma ve inancıma katkı sağlayan tüm çocuk hastalarıma,

Bugünlere gelmemdeki en büyük katkılarıyla, sevgisini, desteğini, inancını her daim hissettiren her türlü fedakarlıklarıyla hep yanımda olan değerli aileme,

Tanıştığımız günden itibaren her daim sevgisi, inancıyla yanımda olan, gösterdiği özveri ve sabırla her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz, hayatıma anlam katan canım eşim Songül AKGÜNEŞ'e

Ve son olarak en değerlim; varlığıyla bana yaşama sevinci ve dayanma gücü veren, eğitim sürecinde ondan çaldığım her zamanda benden sevgisini esirgemeyen, daha iyi bir çocuk doktoru olmamı sağlayan canım oğlum Emir AKGÜNEŞ'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Emre AKGÜNEŞ

ÖZET

Tip 1 Diyabetli Çocuklarda İdrar Prostanoid Düzeylerinin Araştırılması

Amaç: Hem deneysel çalışmaların hem de diyabetli erişkinlerde yapılan çalışmaların bulguları diyabetin renal prostanoid üretimini etkileyebilir olduğu düşündürmektedir. Günümüze kadar diyabetli çocuklarda diyabet yaşı ile idrar prostanoid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanılı çocuklarda diyabet yaşının artması ile idrar prostanoid düzeylerinin nasıl değiştiğini araştırmaktır. Bizim hipotezimize göre diyabet yaşının artması ile birlikte koruyucu bir mekanizma olarak idrar 6-keto-Prostaglandin 1 alfa (6-keto-PGF1α), Prostaglandin F2 alpha (PGF2α) ve 13, 14 dihydro-15-keto PGE2 (13,14D-15K-PGE2) düzeyleri artarken, Tromboksan B2 (TXB2) düzeyi azalmalıdır.

Materyal ve Metod: Hasta grubundaki çocuklar diyabet yaşlarına göre "yeni tanı (0-1 ay)", "1 ay-12 ay", "1-3 yaş", "3-6 yaş" ve "6 yaş ve üzeri" olmak üzere beş alt gruba ayrıldı. Her grupta en az 20 hastanın olması planlandı. Hasta alt gruplarındaki çocuklarla aynı cins ve benzer yaşta olan sağlıklı çocuklardan bir kontrol grubu oluşturuldu. Tüm çocukların antropometrik ölçümleri yapıldı. Kan basınçları kaydedildi. Tüm çocuklarda serum örneklerinde kreatinin (Cr), total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit ve hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri ve idrar örneklerinde 6K-PG1α, PGF2α, 13,14D-15K-PGE2, ve TXB2 düzeyleri ölçüldü ve mikroalbümin/Cr oranı hesaplandı.

Bulgular: Çalışma 103 T1DM tanılı hasta çocuk ve 103 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 206 çocukla tamamlandı. Tüm hasta gruplarında kontrol gruplarına göre idrar TXB2 düzeyinin anlamlı olarak düşük ($p<0,001$) iken, serum HbA1c ve idrar 6K-PG1α/ TXB2 oranının anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p>0,001$) olduğu bulundu. En düşük idrar ortalama TXB2 düzeyinin ölçüldüğü diyabet yaşı "1-3 yıl" olan hasta grubu ile "yeni tanı" ve diyabet yaşı "6 yıl ve üzeri" olan hasta gruplarında ölçülen idrar ortalama TXB2 düzeyleri arasında istastistiksel

olarak anlamlı farklılıklar (sırasıyla, p=0,031 ve p=0,050) bulundu. İdrar TXB2 ile 6K-PG1α düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi (r=-0,241 ve p=0,001).

Sonuç: Çalışmamızın bulguları, idrar TXB2 düzeyinde azalma ve idrar 6K-PG1α/TXB2 oranında artma gibi böbreği koruyucu biyolojik mekanizmaların tanı anından itibaren çalışmaya başladığını, diyabetin 1-3 yılından sonra idrar TXB2 düzeyindeki artışa bağlı olarak bu koruyucu mekanizmanın etkisini kaybettiğini ve aynı dönemde ikinci bir koruyucu mekanizma olarak idrar 6K-PG1α düzeyindeki artışın geliştiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: idrar prostanoidler, diyabet, çocuklar.

ABSTRACT

Investigation Of Urine Prostanoid Levels İn Children With Type 1 Diabetes

Aim: Findings from both experimental studies and studies in adults with diabetes suggest that diabetes may affect renal prostanoid production. To date, no study has been conducted examining the relationship between age at diabetes and urinary prostanoid levels in children with diabetes. The aim of this study is to investigate how urinary prostanoid levels change as the age of diabetes increases in children diagnosed with type 1 diabetes (T1DM). According to our hypothesis, as the age of diabetes increases, urinary 6-keto-Prostaglandin 1 alpha (6-keto-PGF1α), Prostaglandin F2 alpha (PGF2α) and 13, 14 dihydro-15-keto PGE2 (13,14D-15K-PGE2) levels should increase and Tromboksan B2 (TXB2) level should decrease as a protective mechanism.

Material and Methods: The children in the patient group were divided into five subgroups according to their diabetes age: "newly diagnosed (0-1 month)", "1 month-12 month", "1-3 year old", "3-6 year old" and "6 year old and older". It was planned to have at least 20 patients in each group. A control group was created from healthy children of the same gender and similar age as the children in the patient subgroups. Anthropometric measurements of all children were taken and blood pressures were recorded. In all children, serum creatinine (Cr), total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), triglyceride and hemoglobin A1c (HbA1c) levels and urinary 6K-PG1α, PGF2α, 13,14D-15K-PGE2, and TXB2 levels were measured. Microalbumin/Cr ratio was calculated.

Results: The study was completed with a total of 206 children, 103 children diagnosed with T1DM and 103 healthy children. Compared to the control groups, urine TXB2 level was significantly lower in all patient groups ($p<0.001$), and serum HbA1c level and urine 6K-PG1α/TXB2 ratio were significantly higher ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). The lowest average urine TXB2 level was measured in the patient group with diabetes age "1-3 year old". It was determined that the TXB2 level in this group was significantly different from the patient groups with "new diagnosis"

and diabetes age of "6 years and older" (p=0,031 and p=0,050, respectively). A negative correlation was found between urine TXB2 and 6K-PG1α levels (r=-0.241 and p=0.001).

Conclusion: Our study suggests that biological mechanisms protecting the kidney such as a decrease in the urine TXB2 level and an increase in the urine 6K-PG1/TXB2 ratio begin to work from the moment of diagnosis; that after 1-3 years of diabetes this protective mechanism begins to lose its effect due to increase in the urine TXB2 level; and that increase in urinary 6K-PG1 level as a second protective mechanism in the same period occurs.

Key Words: urinary prostanoids, diabetes, children.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisi ile pankreasın beta-hücrelerine karşı oluşan oto-antikorların neden olduğu kronik bir hastalıktır. Beta-hücre harabiyeti sonucunda meydana gelen insülin eksikliği, bu hastalıkta görülen kan şeker yüksekliğinin temel nedenidir. Hastalığın majör klinik belirtileri normalden fazla su içme, çok sık idrar yapma, çok yemek yeme ve kilo kaybıdır. Bu belirtiler immünolojik bozuklukların ortaya çıkmasından yıllar sonra görülür. Tip 1 diyabetes mellitus her yaş grubunda oluşabilir. Bununla birlikte, en sık 7–15 yaşlar arasında saptanır.

T1DM'li hastalarda uzun dönem komplikasyonlardan biri diyabetik nefropatidir. Bu komplikasyonun en erken bulgusu mikroalbuminüridir. İdrarla atılan mikroalbümin düzeyinin 30-300 mg/gün düzeyinde olması mikroalbüminüri olarak adlandırılır. Mikroalbüminüri saptanan T1DM'li hastalarda kan şekerinin sıkı kontrolü ile aşikâr proteinüri ve böbrek yetmezliğine doğru giden süreç önlenebilir.

Nefronların efferent arteriyollerinde meydana gelen vazodilatasyon veya vazokonstriksiyonun idrarla atılan protein miktarını etkilediği gösterilmiştir. Proteinüri, efferent arteriyollerdeki vazodilatasyon ile azalırken, vazokonstriksiyon ile artar. Prostaglandin (PG)'ler efferent arteriyollerin vazodilatasyonuna neden olurken, tromboxan A2 (TXA2) efferent arteriyollerin vazokonstriksiyonuna neden olur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda PGI2'nin metabolitleri olan idrar 6-keto-PGF1-alfa ve PGF2-alfa düzeyindeki artışın, PGE2'nin metaboliti olan idrar 13, 14 dihydro-15-keto PGE2 düzeyindeki artışın ve TXA2'nin metaboliti olan idrar TXB2 düzeyindeki azalmanın idrarla atılan protein miktarını azalttığı gösterilmiştir.

Genel bir kural olarak nefropati gelişen hastalarda mikroalbüminüri öncesindeki ilk bulgu glomerül filtrasyon (GFH) hızındaki artıştır. Erişkinlerde GFH'ye göre idrar PG düzeylerindeki değişiklikler bir çalışmada ortaya konulmuştur. Literatürde T1DM'li çocuklarda diyabet yaşı ile idrar prostanoid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı T1DM'li çocuklarda diyabet yaşının artması ile idrar prostanoid düzeylerinin nasıl değiştiğini araştırmaktır. Bizim hipotezimize göre diyabet yaşının artması ile birlikte koruyucu bir mekanizma olarak idrar 6-keto-PGF1α, PGF2α ve 13, 14 dihydro-15-keto PGE2 düzeyleri artarken, TXB2 düzeyi azalmalıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanım

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda, insülinin hedef dokuda etkisinde veya her ikisindeki bozukluk sonucunda ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile prezente olan bir metabolik hastalıktır (1). Diyabet vakalarının büyük kısmı etiyopatogenetik olarak iki kategoriye ayrılır. Birinci kategori olan tip 1 diyabetin nedeni, salgılanan insülinin mutlak eksikliğidir. Çok daha yaygın olarak karşımıza çıkan diğer diyabet tipi olan tip 2 diyabetin nedeni ise insülin etkisine karşı direncin olması ve/veya yetersiz telafi edici insülin salgılama yanıtının bir kombinasyonudur. Bu sık görülen iki diyabet formu dışında diyabetin gençlerde görülen erişkin tipi diyabet (MODY), gebelik döneminde görülen gestasyonel diyabet (GDM), yenidoğan döneminde görülen neonatal diyabet; endokrinopatiler, insülin etkisindeki genetik kusurlara bağlı ortaya çıkan sendromlar ve ilaç kullanımı ile ilişkili diyabet gibi çok farklı tipleri bulunmaktadır (2).

Tip 1 diyabetes mellituslu hastalar genelde fazla idrar yapma (poliüri), çok su içme (polidipsi) ve olguların yaklaşık üçte birinde gelişen komplikasyonlarından biri olan diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosunda başvururlar (2). Tip 2 diyabetes mellitus formuna sahip hastaların büyük kısmı obezdir. Bu diyabet formu, hiperglisemi nedeniyle sıklıkla yıllarca teşhis edilmeyebilir. Daha önce gebelik döneminde GDM saptanan kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olan kişilerde daha sık ortaya çıkmaktadır ve sıklığı farklı etnik alt gruplarda değişkenlik göstermektedir (2).

Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet, klasik olarak adölesan dönemde veya 25 yaşından önce, genç erişkin bireylerde ortaya çıkar. Otozomal dominant olarak kalıtım gösteren, insüline bağımlı olmayan diyabet formudur. Bu tip diyabetin nadir bir nedenidir ve tüm vakaların %1'ini oluşturur. Hastalar yanlışlıkla T1DM veya T2DM tanısı alabilir. Kesin teşhis hastalarda optimal tedavinin düzenlenmesi ve semptomsuz olan diğer aile bireylerinin erken teşhisi için önemlidir (3).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) sınıflandırmasına göre DM'nin etiyolojik sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir (4).

Tablo 1. Diyabetin etiyolojik sınıflaması

1.Tip 1 DM
A- İmmün Aracılı
B- İdiyopatik

II.Tip 2 DM
İnsülin direnci ve insülin eksikliği

III. Diğer spesifik tipler

A. Monojenik diyabetin yaygın formları

MODY
HNF 4-A (MODY-1)
Glukokinaz Enzim Eksikliği (MODY-2)
HNF1A (MODY-3)
IPF-1 (MODY-4)
HNF1B (MODY-5)
NEUROD1 (MODY-6)
-Mitokondrial DNA
-Diğerleri

NEONATAL BAŞLANGIÇLI
KCNJ11
INS
ABCC8
6q24(PLAGL1,HYMA1)
GATA6
EIF2AK3
FOXP3

B. İnsülin etkisinde genetik bozukluk
Tip A İnsülin direnci
Leprechaunism
Rabson-Mendelhall Sendromu
Lipoatrofik diyabet
Diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
Pankreatit
Travma/pankreatektomi
Neoplazi
Kistik fibrozis
Hemakromatozis
Fibrokalkülöz pankreopati

D. Endokrinopatiler
Akromegali
Cushing sendromu
Hipertiroidizm
Feokromasitoma
Glukagonoma
Somatostatinoma
Aldosteronoma

E. İlaç veya kimyasal ilişkili

İnsülin direnci veya eksikliği
Glukokortikoidler
Nikotinik asit
Atipik antipsikotikler
Proteaz inhibitörleri
Statinler

İnsülin eksikliği
Beta blokerler
Kalsinörin inhibitörleri
Diazoksit
Fenitoin
L-asparajinaz
Pentamidin
Tiazid diüretikleri

İnsülin direnci
Beta adrenarjik agonistler
Büyüme hormonu

F. Enfeksiyonlar
Konjenital rubella
Enterovirüs
Sitomegalovirüs
Adenovirüsler
Kabakulak

G. İmmun mekanizma ile oluşan diyabetin nadir formları
Anti insülin reseptör antikorları
Otoimmun poliglandüler sendrom tip1 ve tip2

H. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar
Down sendromu
Klinefelter sendromu
Turner sendromu
Friedrich ataksisi
Miyotonik distrofi
Porfiria
Prader-Willi sendromu
Wolfram Sendromu
Huntington Koresi

IV. Gestasyonel DM

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabetes mellitus, kronik immünolojik mekanizmalar sonucunda pankreas β-hücrelerinin yıkımı ile meydana gelen insülin eksikliği ile karakterize bir klinik tablodur. Vakaların çoğunluğunu oluşturan tip 1A formunda mutlak insülin eksikliği vardır ve pankreas β-hücrelerinin yaklaşık olarak %90'ının tahrip edilmesi durumunda diyabet ile ilişkili bir klinik tablo oluşur (5)

2.2.1. Epidemiyoloji

T1DM, batı ülkelerinin çoğunluğunda tüm diyabetli hastaların yaklaşık olarak %5 ila %10'unu oluştururken, çocuk ve ergen yaş grubuna bakılınca bu yaş grubundaki diyabetinin %90'ından fazlasını oluşturur (6,7). Dünya genelinde 15 yaş altı çocuklarda yeni tanı T1DM sıklığının yılda yaklaşık 96.000 olduğu tahmin edilmektedir (8).

T1DM, tüm dünyada çocukluk çağının en yaygın kronik hastalıklarından biridir. Dünya genelinde yapılan çok sayıda araştırmaya göre, çocuklarda T1DM insidansının artmakta (9–11) ve ülkelere göre önemli insidans farklılıkları bulunmaktadır (9). Finlandiya, T1DM sıklığının en yüksek olduğu ülke iken; Çin, Pakistan ve Venezuela T1DM sıklığının en düşük olduğu ülkelerdir (9). Ülkemizde çocukluk çağı diyabetli hastalarla ilgili olarak veriler yeterli değildir. Bununla birlikte, Poyrazoğlu ve ark.nın 2013-2015 yılları arasında Türkiye'nin kuzeybatı bölgesinde yaptıkları 3 yıllık çok merkezli bir çalışmada 18 yaş altında 911 erkek , 862 kız olmak üzere toplam 1773 yeni T1DM vakası tespit edilmiş ve yıllık insidans 8,99/100.000 olarak saptanmıştır (12).

2.2.2. Etiyoloji

T1DM'nin etiyolojisi, son yıllarda genetik testler, serumda otoantikorların ölçümü ve metabolik belirteçlerin geliştirilmesi ile daha iyi aydınlatılmıştır.

2.2.2.1. Çevresel Faktörler

T1DM'li bireylerin coğrafik prevalansının oldukça değişken olması, hastalık insidansının dünya çapında artması ve tek yumurta ikizlerinde bir ikizin T1DM'li olması hâlinde diğer ikizin T1DM olma ihtimalinin %50 olması, çevresel etmenlerin hastalık gelişimden rol oynadığını düşündürmektedir (13). Adacık hücre otoantikorları genellikle yaşamın ilk birkaç yılı içinde tespit edilebilir (14–16). Bu durum tetikleyici çevresel etkenlerle karşılaşmaların yaşamın daha erken dönemlerinde meydana geldiğini göstermektedir. T1DM ile ilişkili otoantikorların ortaya çıkışı ile hastalığın başlangıcı arasında her zaman klinik bulgular bakımında silik (sessiz) bir dönem vardır. Bu silik dönemin süresi (uzunluğu) muhtemelen genetik faktörlerle etkileşime giren ek çevresel faktörler tarafından modüle ediliyor gibi görünmektedir(17). Erken ek gıda ile beslenme, geçirilen enfeksiyonlar ve bunlarla ilişkili bağırsak mikrobyotasındaki değişiklik en sık suçlanan çevresel etmenlerdir (18). Bununla birlikte, emzirmenin koruyucu etkisi ve inek sütü ile beslemeye erken başlamanın otoimmünite gelişim ve T1DM insidansı üzerindeki etkisi hâlen tartışmalıdır (19–24). Kimyasal toksinler ise immünolojik yollarla β hücrelerine zarar veren nitritleri, nitratları, N-nitroso bileşiklerini ve poliklorlu bifenilleri içerir. Yukarıda belirtilen çevresel etmelerle ortaya çıkan epigenetik modifikasyonlar otoimmüniteyi tetikleyebilir (25).

2.2.2.2. Genetik Faktörler

T1DM gelişiminde genetik rolün etkisi güçlü kanıtlarla ortaya konulmuş olmasına rağmen, tespit edilen herhangi bir mendelyen kalıtım modeli yoktur ve T1DM poligenetik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde birinci derece akrabaları T1DM'li olan bireylerde T1DM gelişme riski 1/20 iken, birinci derece akrabaları T1DM'li olmayan bireylerde T1DM gelişme riski yaşam boyu 1/300'dür (26). Tip 1 diyabetes mellitus gelişimini tahmin etmek için hiçbir gen tek başına yeterli değildir.

Human lökosit antijen (HLA) genleri bağışıklık sistemi için önemlidir. Buna ek olarak, 6. kromozomda yer alan ve major histokompabilite kompleksi (MHC)'ni

kodlayan gen grupları), yabancı hücreleri tanımaya ve otoimmün hasar sürecinden korumaya yardımcı olur (27–29). Otoimmünite gelişiminde kilit rol oynayan lokuslar, HLA-DQB1, HLADRB1 ve HLA-DQA1 alelleri ile HLA-DR ve HLA-DQ'dur (30).

2.2.2.3. Otoimmunite

Tip 1 diyabetes mellitusun patojenezinde rol oynayan otoimmünite, insülin üreten β-hücrelerine karşı oluşur. Bununla birlikte, otoimmünitenin gelişiminden sorumlu özgün mekanizmalar henüz net olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Otoimmünitenin gelişimi ile ilgili olarak: moleküler (antijenik) benzerlik, özgün antijenlerin değişmesi, hatalı MHC ekspresyonu, erken yaşamda (fetal dönem) özgün antijenlere karşı bağışıklık oluşturmada başarısızlık, dendritik hücrelerin beta hücrelerinden ayrılarak pankreatik lenf bezlerine geçişi ve anormal T-hücresi aktivasyonu gibi mekanizmalar suçlanmıştır. Buna karşılık, hücresel immün yanıtın T1DM'deki rolü oldukça tartışmalıdır (31).

Tip 1 diyabetes mellitus gelişiminden sorumlu otoantikorlar adacık hücre (islet) antikorları (ICA), glutamik asid dekarboksilaz antikoru-65 (GADA-65), çinko transporter 8 antikoru (ZnT8), insülinoma-2 ilişkili antikor (IA-2A) ve insülin otoantikorları (IAA)'dır (32). Bu otoantikorların yeni tanı T1DM'li olguların %70-80'inde pozitif olduğu gösterilmiştir. Otoantikor pozitifliği T1DM'li hastaların yakınlarında %3-4 olarak bulunmuş iken, T1DM'li olmayan genel popülasyonda %0,5 olarak bulunmuştur(33).

2.2.3. Patofizyoloji

Tip 1 diyabetes mellituslu olgularda insülin üreten pankreas β hücreleri, insülitis ve doku nekrozu sonucunda %70-80 oranında azalır. Bu süreç genelikle hastalıkla ilişkili belirti ve bulguların başlangıcından yıllar önce başlar ve insülin hormonunun mutlak eksikliği ile sonuçlanır. Bu durum adacık hücrelerinin antijenlerine karşı meydana gelen otoantikorların neden olduğu otoimmün yıkım ile oluşur (34,35). β hücrelerinin yıkımından Langerhans adacıklarının içinde bulunan T

hücreleri, makrofajlar ve bazı mediatörler (serbest oksijen radikalleri, sitokinler ve nitrik oksitler) sorumludur. Bu yıkım süreci ile öncelikle insülin eksikliği ve en sonunda tam insülin eksikliği oluşur. İnsülinin yetersizliğine bağlı olarak hücreler tarafından glikoz alımı azalır. Böylece hiperglisemi gelişir. Buna ek olarak, insülin yetersizliği yağların metabolize edilmesine ve yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olarak aşırı keton üretimine ve DKA'nın gelişimine neden olur (36–38).

2.2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus Klinik Bulguları

Yeni başlayan T1DM karşımıza üç farklı klinikle çıkabilmektedir. Bunlar, klasik yeni başlangıçlı diyabet, sessiz diyabet ve diyabetik ketoasidozdur. Hastaların çoğu klasik yeni başlayan diyabetle başvursa da, birçok yerde DKA hâlâ tüm yeni tanı alan vakaların %20 ila %40'ını oluşturmaktadır (39). Tanı sırasında daha az görülen sessiz diyabet formu ise tipik olarak ya diyabet tanısı için yapılan araştırma çalışmalarına dâhil olan çocuklarda görülür ya da ailede diyabet tanılı bir bireyin bulunduğu ailelerde saptanır. Klasik yeni başlayan T1DM'li çocuklar tipik olarak polidipsi (çok su içme), poliüri (fazla idrar çıkarma), polifaji (sık yemek yeme), kilo kaybı ve uyuşukluk gibi belirtilerle başvurur. Bu bulguların temel nedeni intravasküler alanda yoğun glikoz olmasına rağmen, insülin eksikliği nedeni ile glikozun hücre içine alınamaması ve enerji için kullanılamamasıdır. Böbreklerde ultrafiltrata geçen glikozun geri emilimi için plazma glikoz eşik değeri 180 mg/dl'dir. Kan glukoz düzeyinin bu değeri aşması durumunda glikozüri gelişir. Glikozürinin neden olduğu ozmotik diürez sonucunda poliüri görülür. İdrarla aşırı su kaybı polidipsi ile kompanse edilir. Hücre içine glikoz giremediği için hücresel düzeydeki açlık polifajiye neden olur. Bununla birlikte, enerji kaynağı olarak glikoz yerine yağlar kullanılır. Yağların yıkılması ile hem klinikte zayıflama gelişir hem de keton cisimciklerinin üretimi artar. Keton cisimcikleri (aseton, asetoasetat ve beta-hidroksibutirat) asidik karakterde olduğu için metabolik asidoz gelişir. Araya giren enfeksiyonlar veya aşırı keton üretiminin neden olduğu entoksikasyon tipi duruma bağlı olarak kusma gelişir. Bunun sonucunda kendi içinde dengede olan tablo hızla bozulur. Poliüri ile oluşan sıvı kaybı kusma nedeni ile artık kompanse edilemediği için dehidratasyon ve buna bağlı böbrek yetersizliği meydana gelir. Bu durum metabolik asidozun ağırlaşmasına da katkıda bulunur.

Sessiz T1DM'li çocuklar tipik olarak şüphe üzerine ebeveynlerin kendisi veya doktorlar tarafından tanınır. Bu çocukların yakın aile üyeleri arasında genellikle T1DM'li kişiler vardır ve ebeveynleri tarafından diyabete yönelik testlere maruz bırakılmaları daha olasıdır. Sessiz T1DM tanısı alan çocuklar tanı anında daha fazla beta hücre kütlesine sahiptir. Bu yüzden eksojen insüline olan ihtiyaçları oldukça azdır (31).

Klinikte dehidratasyon bulguları; laboratuvarda hiperglisemi, ketonemi/ketonüri ve metabolik asidoz ile karakterize bir tablo olan DKA, T1DM zemininde gelişen oldukça ciddi bir klinik durumdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk çağı DKA ile ilişkili ölüm oranı yaklaşık olarak %0,5'tir. Tüm DKA'lı olguların yaklaşık %1'inde ciddi beyin ödemi gelişebilir. Beyin ödeminin morbidite ve mortalite oranı oldukça yüksektir (40).

2.2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Tanı

Amerikan Diyabet Derneği tarafından 2021 yılında yayınlanan diyabet tanı ve tedavi klavuzunda belirlenmiş olan kriterlerden birinin varlığında diyabet tanısı konulur. Bu kriterler Tablo 2.'de gösterilmiştir (41).

Tablo 2. Amerikan Diyabet Derneği 2021 Diyabet Tanı Kriterleri

1.	Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) saptanması. (Açlık en az 8 saat kalori alımının olmaması olarak tanımlanmakta*)
2.	Oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nde 2. saat plazma glikozu ≥200 mg/dl (11,1 mmol/L) saptanması. (Test Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği standartlara göre yapılmalı*)
3.	HbA1c**≥%6,5 (48 mmol/mol) olması. (Test ulusal hemoglobin standardizasyon programı onaylı metot ile Diyabet Koruma ve Komplikasyonları Önleme Çalışmasına (Diabetes Control and Complications Trial-DCCT) göre standardize edilmiş laboratuvarda yapılmalı*)
4.	Kliniğe hipergliseminin veya hiperglisemi krizinin belirti ve bulgularıyla*** başvuran hastada rastgele bakılan kan şekerinin ≥200 mg/dl (11,1 mmol/L) saptanması.
*** Belirgin hiperglisemi yokluğunda tekrarlanan testlerle doğrulanmalıdır.** ****HbA1c: Glikozile hemoglobin** *****Hiperglisemin ve hiperglisemi krizinin belirti ve bulguları: Poliüri, polidipsi, glukozüri veya ketonürinin eşlik ettiği açıklanamayan kilo kaybı**	

2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Tedavi

Tedavide amaç;

1- Hastanın ve bakıcısının gereksinimleri belirlenerek, hasta ve bakıcıya yönelik kişiselleştirilmiş diyabet bakım planının hazırlanması,
2- Diyabete yönelik semptomatik tedavinin yapılması,
3- Kan glikozunun düzeyinin normoglisemik düzeyde tutulması,
4- Hastanın yaşına ve cinsiyetine uygun persentil eğrilerinde izlenmesi; normal büyümenin sağlanması,
5- Her türlü sosyal ortamda sosyal devamlılığının sağlanması,
6- Gelişebilecek psikososyal ve metabolik komplikasyonların öngörülüp önlenmesi veya azami düzeye indirilmesi (27,28).

Tip 1 diyabetes mellitus tedavisinin ana unsuru hasta ve hasta bakım hizmeti verenlere yönelik diyabet eğitimidir. Uygun beslenme, yeterli düzeyde egzersiz, hedef glisemik kontrol için uygun insülin tedavisi, glisemik kontrolün kendi kendine izlemi ve psikososyal danışmanlık bu eğitimin temel bileşenleridir (42,43). Diyabetin tedavisi, takibi ve hastanın eğitimi mümkün olduğunca pediatrik endokrinolog öncülüğünde yönetilmelidir. Tedavi planı yapılırken hastanın yaşına, klinik durumuna, psikososyal durumuna dikkat edilmeli ve tedavi planı hastaya göre bireyselleştirilmelidir (43).

İnsülin tedavisi*:* Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda insülin hormonunun vücutta endojen üretilememesi nedeniyle dışardan insülin kullanımı şarttır. Uygun insülin dozu, hipoglisemi oluşturmayan, glisemik hedefleri en iyi şekilde sağlayabilen ve hastanın tartı alımı ve boy uzama hızını optimal sağlayan dozdur. İnsülin dozu insülin sekresyonunun tamamen tükenmediği balayı döneminde <0.5 U/kg/gün, prepubertal hastalarda balayı dönemi dışında 0,7-1 U/kg/gün ve puberte döneminde 1-1,5 U/kg/gün kadardır (44).

2.2.7. Diyabetes Mellitus'ta İzlem

Tip 1 diyabetes mellituslu hastaların takibinde kan glukoz düzeyinin ve insülin dozunun en uygun şekilde ayarlanabilmesi amacıyla günde en az 4-8 defa kan şekeri ölçümü önerilmektedir (45). Hastalar 1-3 aylık aralıklarla kontrole çağrılmalıdır. Her kontrolünde kan şekeri takibi, beslenme düzeni, fiziksel aktivite sıklığı, psikososyal durum değerlendirilmelidir. Uygun glisemik hedeflerin sağlanması ilerleyen dönemde oluşabilecek komplikasyonların önlenebilmesi için önemlidir. Hastanın kan şekeri takibinde yaşamış olduğu hipoglisemi ve hiperglisemi atakları dikkatle takip edilmelidir. Ciddi hipoglisemiden ve sık tekrarlayan hafif-orta hipoglisemiden mutlaka kaçınılmalıdır. HbA1c düzeyi kan şekeri takibinin uzun süreli kontrolü amacıyla hastanın kontrollerinde 3 aylık aralıklarla değerlendirilmelidir (46).

Hastanın takibinde 3 aylık aralıklarla bir serum kreatinin (Cr) düzeyi, tam idrar tetkiki, yılda bir defa serum lipit paneli, serum ALT ve potasyum düzeyleri, spot idrarda mikroalbümin /Cr oranı, TSH ve vitamin B12 düzeyleri kontrol edilmelidir (45).

2021 yılı ADA diyabet tanı ve tedavi kılavuzuna göre özellikle çocuk ve adölesan dönemindeki hastalarda gluten enteropatisi hastalığın taraması amacıyla tanı sırasında serum total IgA ve anti-doku transglutaminaz IgA ve anti endomisyum IgA düzeylerinin ölçümü yapılmalıdır. Tanı sırasında T1DM hastalarında Hashimoto tiroiditine yönelik oto-antikorlardan serum anti-TPO ve anti-tiroglobulin antikor düzeyleri ölçülmeli; değerler normal düzeylerde olsa bile ölçümler her 1-2 yılda bir kez tekrarlanmalıdır (47). Buna ek olarak, Addison hastalığı, myastenia gravis, otoimmün hepatit, dermatomiyozit gibi eşlik edebilecek diğer otoimmun hastalıklar klinik şüphe durumunda taranmalıdır (48).

Diyabet tanısı konulan hastalara tanıdan itibaren ilk 5 yıl içerisinde diyabetik retinopati gelişimi açısından tarama yapılmalı ve retinopati saptanmamış olsa dahi rutin göz taramalarına 2 yılda bir devam edilmelidir. Retinopati saptanan hastalar yılda en az 1 defa göz hastalıkları uzamanı tarafınca değerlendirilmelidir. Diyabetik nefropati gelişimi açısından tarama ise tanıdan en az 5 yıl sonra başlayacak şekilde

yapılmalıdır. Takip amacıyla yılda bir kez spot idrarda mikroalbümin/Cr oranı ve GFH ölçümü yapılmalıdır. Diyabetik nöropati gelişimi açısından hastalar, tanıdan 5 yıl sonrasından başlayacak şekilde iyi bir nörolojik muayene ile yılda bir defa değerlendirilmelidir (45).

2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

T1DM'li çocuk hastalarda ortaya çıkan komplikasyonların büyük kısmı iyi metabolik kontrolle önlenebilir. Çocukluk çağında en sık akut komplikasyon olarak DKA ve hipoglisemi görülür. Mikrovasküler komplikasyonlar gibi kronik komplikasyonlar daha çok hastalığın tanısından 10-20 yıl sonra gelişir. Hastalığın seyrinde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar akut, subakut ve kronik komplikasyonlar olacak şekilde üç grupta incelenebilir (49,50). Tip 1 diyabetes mellitusun seyri sırasında oluşabilecek komplikasyonlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Tip 1 Diyabetes Mellitusun komplikasyonları

1-Akut komplikasyonlar a- Diyabetik ketoasidoz b- Beyin ödemi c- Hipoglisemi d- İnsülin alerjisi e- Enfeksiyonlara yatkınlık f- Serebral tromboz g- Hiperglisemi h- Hiperozmolar hiperglisemik durum
2-Subakut komplikasyonlar a) Lipodistrofi b) Büyüme geriliği c) Hiperlipidemi d) Pubertal ve menstrüel bozukluklar e) Psikiyatrik bozukluklar
3- Kronik komplikasyonlar a- Mikrovasküler - Retinopati - Nöropati - Nefropati b- Makrovasküler c- Kardiyomiyopati d- Merkezi sinir sistemi nöropatisi

2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Akut Komplikasyonlar

2.3.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

DKA, dolaşımdaki insülin hormonunun mutlak eksikliği veya göreceli eksikliğinden ve karşı düzenleyici hormonların (katekolaminler, glukagon, kortizol ve büyüme hormonu) artmış düzeylerinin birleşik etkilerinden kaynaklanır (50,51). Mutlak insülin eksikliği, henüz tanı almamış T1DM'lilerde veya insülin tedavisi alan ancak kasıtlı olarak veya yanlışlıkla insülin tedavisinin aksatan hastalarda görülür. İnsülin pompası kullanmakta olan hastalarda, herhangi bir nedenle pompanın insülin iletiminde problem olursa, hızla DKA gelişebilir.

Göreceli insülin eksikliği, sepsis, travma veya diyare ve kusma ile birlikte olan gastrointestinal hastalık durumlarında strese yanıt olarak insülin karşıtı hormonların konsantrasyonları arttığı zaman görülür. Düşük serum insülini ve insülin karşıtı hormonların yüksek konsantrasyonlarının kombinasyonu olarak karaciğer ve böbrek tarafından artan glikoz üretimi (glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla), hiperglisemi ve hiperozmolalite ile sonuçlanan bozulmuş periferik glikoz kullanımı ve artan lipoliz ve ketogenez ile hızlandırılmış bir katabolik duruma neden olur. Böbrek eşiğini (180 mg/dl) aşan kan glikoz düzeyi ve hiperketonemi ozmotik diüreze, dehidratasyona ve sıklıkla şiddetlenen zorunlu elektrolit kaybına neden olur. Bu değişiklikler, daha şiddetli insülin direncine ve kötüleşen hiperglisemiye ve hiperketonemiye neden olarak daha fazla stres hormonu üretimine yol açar. Bu metabolik bozulmanın sonucunda hiperosmolarite, ketonemi, ketonüri ve metabolik asidoz bulgularıyla karakterize DKA tablosu gelişir (52,53).

Diyabetik ketoasidoz T1DM'li hastalarda dünya genelinde en fazla mortalite ve morbiditeye sebep olan akut komplikasyondur. Bu metabolik bozukluğun insülinin keşfedildiği 1922 yılına kadar diyabete bağlı ölümlerin neredeyse tamamından sorumlu olduğu gösterilmiştir (54). Tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler, toplumun diyabet konusunda farkındalığının artması, sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşması sonucunda bu oran yıllar içinde azalmış, DKA'ya bağlı mortalite belirgin oranda düşmüştür (55).

Diyabetik ketoasidoz tanısı, klinik bulgularla beraber bazı laboratuvar bulguları ile konulur (Tablo 4). Taşikardi, takipne, kussmaul solunumu, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, bulantı, kusma, dehidratasyon, konfüzyon, bilinç bulanıklığı ve koma DKA'nın en temel klinik belirti ve bulgularıdır. Ayırıcı tanıda asidoz, hipoglisemi ve koma ile prezente olan diğer metabolik hastalıklar, üremik ensefalopati, metabolik asidoza ilişkili gastroenterit, laktik asidoz, salisilat zehirlenmesi, ensefalit ve diğer intrakraniyal patolojiler akılda tutulmalıdır (53).

Tablo 4. Diyabetik Ketoasidoz Laboratuvar Bulguları

1- Hiperglisemi (kan şekeri >11 mmol/l (≈200 mg/dl)]
2- Venöz kan gazı pH<7,3 ve/veya HCO_3<15 mmol/l olması
3- Ketonemi veya ketonüri varlığı *

*Kan β-hidroksibutirat ≥3 mmol/l olması (eğer ölçülmesi mümkün ise), idrar ketonu tipik olarak ≥2 pozitiftir.

DKA tedavisindeki amaç; sıvı tedavisi ile kaybedilmiş olan sıvının yerine konulması, insülin infüzyonu ile asidoz ve ketozisin düzeltilmesi, kan gazının normale getirilmesi, olası komplikasyonların gelişimi açısından yakın izlem ve gelişebilecek komplikasyonların tedavisi, tetikleyici sebeplerin belirlenmesi ve sebebe yönelik tedavinin düzenlenmesidir. Hastaların Glaskow Koma Skalası ile bilinç düzeyi ve kan şekeri düzeyleri saatlik olarak takip edilmelidir. Kan gazı takibi ve serum elektrolit düzeylerinin kontrolleri ilk 12 saat içinde 4 saatte bir yapılmalıdır. İdrar keton düzeyi ve idrar glukozu ise 6 saat aralıklarla kontrol edilmelidir (56).

İnsülin tedavisi sırasında yüksek olan kan şekeri kademeli olarak düzeltilmelidir. Kan şekerinin düşürülme hızı saate 50-75 mg/dl civarında tutulmalıdır. Hastanın yapılan kan şekeri takibine göre insülin dozu ve sıvı tedavisi ayarlanmalıdır (57). Kan şekeri düzeyi ≤250 mg/dl, kan gazında pH>7,30, HCO_3>15

mmol/l, kan keton düzeyi normal ve hasta oral beslenebilecek durumda ise insülin infüzyonu kesilerek subkutan insülin tedavisine geçilebilir. (56).

DKA varlığında en sık görülen ve en korkutan komplikasyon beyin ödemi gelişimidir. Tedavi sırasında baş ağrısı, bilinç bozukluğu, bradikardi, anizokori, solunum düzensizliği, postür değişikliği ve konvülziyon, üriner inkontinans, anormal solunum paterni ve hipertansiyon gelişmesi durumunda hasta beyin ödemi yönüyle değerlendirilmelidir. Beyin ödemi şüphesi varlığında hemen tedaviye başlanmalıdır. Hastanın baş pozisyonu, 30 derece olacak şekilde yükseltilmeli, intravenöz olarak verilmekte olan sıvı tedavisini gidiş hızı 1/3 oranında azaltılmalı ve hastaya mannitol veya %3 salin gibi hiperosmolar mai tedavisi başlanmalıdır (56,58).

2.3.1.2. Beyin Ödemi

Beyin ödemi genellikle DKA tedavisi sırasında gelişir ve olguların yaklaşık %1'inde görülür. Beyin ödeminin oluşma mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak kan ile beyin arasındaki osmotik dengenin bozulmasına bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir (59).

2.3.1.3. Hipoglisemi

İnsülin tedavisi alan T1DM'li hastalarda en sık gelişen akut komplikasyondur. Ağır ve hafif hipoglisemi şeklinde görülebilir. Yeterli kalori alımının olmaması, ağır fiziksel aktivite, yüksek insülin dozu ve araya giren ishal gibi bir hastalığa bağlı olarak hipoglisemi gelişebilir (60). Ağır hipoglisemide hem nöroglikopeni hemde adrenerjik semptomlar görülür ve T1DM'li hastalardaki sıklığı yıllık olarak %17'dir. Hafif hipoglisemide ise genellikle adrenerjik semptomlar vardır.

2.3.1.4. Enfeksiyonlara Eğilim

Diyabet tanısıyla takip edilen hastaların sağlıklı bireylere oranla enfeksiyonlara eğilimi daha fazladır. Bu durum genellile kronik hiperglisemiye bağlı

olarak bağışıklık sisminin zayıflaması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Diyabet tanılı hastalarda pnomoni , idrar yolu enfeksiyonları , mantar enfeksiyonları ve yumuşak doku enfeksiyonlarının daha ağır ve daha ciddi seyrettiği görülmüştür(61).

2.3.1.5. Hiperglisemik Hiperozmolar Durum

Hiperglisemik hiperozmolar durum (HHD), hiperglisemi ile seyreden acil bir komplikasyondur. Tip 1 diyabetes mellituslu olgulardan ziyade T2DM'li olgularda görülür. Hiperglisemik hiperozmolar durumdaki hastalar dehidratedir ve serum ozmolaritesi genellikle 320 mOsm/l'nin üzerindedir Diyabetik ketoasidozdan farklı olarak kan glıkoz düzeyi >600 mg/dl; kan gazında pH>7,3 ve HCO_3 düzeyi >15 mmol/l olarak saptanır. Ketonemi ve ketonüri eşlik etmez veya eşlik etse bile çok hafif düzeydedir. Bu hastalarda tedavide amaç kan şekerini ve eşlik edebilecek elektrolit bozukluklarını düzeltmek ve sıvı kaybını gidermektir (62).

2.3.3. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Kronik Komplikasyonlar

T1DM'li hastalardaki kronik komplikasyonlardan sorumlu olan temel bozukluk anjiopatidir. Kronik komplikasyonlar mikrovasküler komplikasyonlar ve makrovasküler komplikasyonlar olarak iki başlık altında incelenir. Kronik komplikasyonların gelişme sürecinin tanı anından itibaren başladığı düşünülmektedir. Komplikasyonların gelişimini önlemede en önemli etmen iyi bir metabolik kontroldür. Yapılan bazı çalışmalarda kronik komplikasyonların gelişiminin çoklu doz insülin rejimi ile önlenebildiği gösterilmiştir (49,63).

2.3.3.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

T1DM'li hastalarda uzun dönemde ortaya çıkan mikrovasküler komplikasyonlar ise nefropati, nöropati ve retinopatidir. Bu komplikasyonlar genelde tanı konulduktan en az beş yıldan sonra ortaya çıkmaktadır. Kötü metabolik kontrol mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde en önemli faktördür. Çoklu doz insülin rejiminin ve sürekli subkutan insülin infüzyonunun kullanılması ile bu komplikasyonların azaldığı bildirilmiştir. Kronik hiperglisemi ile ilişkili oksidatif

stres düzeyindeki artış; polyol yolağı, hekzozamin yolağı ve koagülasyon sistemindeki aktivasyon; protein kinaz C (PCK) enzimindeki aktivasyon sonucunda hücrenin yapı ve fonksiyonunda bozukluklar meydana gelir. Tüm bu patolojilerin mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (64,65).

2.3.3.1.1. Diyabetik Retinopati

Tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda en sık ortaya çıkan mikrovasküler komplikasyon diyabetik retinopatidir. Önlenebilir körlüğün en önemli nedenidir. Diyabet yaşı ve kötü metabolik kontrol diyabetik retinopati oluşumu ve progresyonunda en önemli etmenlerdir. Yüksek HbA1c değerlerine sahip hastalarda, normal HbA1c değerlerine sahip hastalara göre retinopati gelişme riskinin 2,5 kat arttığı bulunmuştur. Diyabetik retinopati tedavisinde metabolik kontrol sağlanmalıdır. Buna ek olarak, lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanabilir. Son olarak bir monoklonal antikor tedavisi olan anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) diyabetik retinopati tedavisinde kullanıma girmiştir (64,66).

2.3.3.1.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik periferik nöropati (DPN), T2DM'li hastaların yaklaşık %50'sinde gelişir. Diyabetik periferik nöropati prevalansının %6 ile %51 arasında değiştiği bulunmuştur (67,68). Buna karşılık, T1DM'li hastalarda oldukça nadir bir komplikasyondur (69).

Her iki ana diyabet tipinde de DPN prevalansı ve şiddeti hastalık süresi, yaşlanma ve metabolik kontrolün kötü olmasına bağlı olarak artmaktadır. Hem T1DM hem de T2DM'li hastalarda daha yüksek HbA1c düzeyinin diyabetik nöropati gelişimini öngörmede en önemli belirteç olduğu bulmuştur (67).

2.4. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, endüstriyel ülkelerde son dönem böbrek yetersizliği (SDBY)'nin açık ara en yaygın nedenidir ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm

yeni SDBY vakalarının yaklaşık %45'ini oluşturur (70). Tip 1 diyabettes mellituslu hastaların yaklaşık %25'inde aşikar diyabetik nefropati gelişir (71). Mikroalbuminüri, diyabetik nefropati tanısında sıklıkla kullanılmaktadır ve mikroalbüminüri varlığında, glomerüler hasarın zaten gelişmiş olduğu birçok hastada gösterilmiştir (65). Çocukluk çağı veya ergenlik döneminde T1DM ve T2DM'ye bağlı diyabetik nefropati ve böbrek yetersizliği çok nadir görülür. Bununla birlikte, altta hazırlayıcı bir nedenin olduğu T1DM'li çocuk hastalarda, diyabetik böbrek hastalığı neredeyse daima tanıdan hemen sonra başlar ve ergenlik döneminde hızlanabilir (72–77). Bu nedenle, diyabetli tüm hastalarda, böbrek fonksiyonları rutin olarak değerlendirilmeli ve böbrek hasarının erken bulguları taranmalıdır. Diyabetli çocuk ve ergenlerde yeni başlayan nefropati için en yaygın anormal bulgu mikroalbüminüridir. Aşikar proteinüri tüm çocuk hastaların %1-1.5'inden daha azında saptanır (74,78).

Nefropati gelişim süreci genelde tanıdan itibaren 5-15 yıl içinde başlar ve daha sonraki yıllarda ilerleme gösterir. Diyabetik nefropati T1DM'li hastaların yaklaşık %25'inde görülür. İyi bir metabolik kontrolün sağlanması durumunda bu oranın %10-15'in altına inebileceği bildirilmiştir (79).

Diyabet tanısı konulduğu zaman böbreklerde saptanan ilk bulgu glomerüler hipertansiyon ve GFH'deki artıştır. Afferent arteriyolerdeki vazodilatasyon, glomerül içi basınç artışı ve böbrek kan akımındaki artış GFH'deki artışın esas nedenleridir. Bu fizyopatolojik mekanizmalara bağlı olarak glomerüllerde meydana gelen hipertansiyon, stres ve mekanik zorlanma bazı sitokin ve büyüme faktörlerin salınımına neden olur. Böylece glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozis gelişir (80).

2.4.4. Evreleme

Böbrek fonksiyonu ve morfolojisindeki değişikliklerin derecesine göre T1DM ile ilişkili nefropati beş evrede sınıflandırılır (81,82).

2.4.4.1. Evre 1: Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi

Diyabetik nefropatinin en erken evresidir. Diyabet tanılı hastaların %25-50'sinde görülür. Bu evrede böbrek boyutları yaklaşık olarak %20 ve GFH %20-40

civarında artmıştır. Glomerül filtrasyon hızındaki bu artış hiperfiltrasyon olarak adlandırılır. Bu evrede mikroalbüminüri gelişmiş olabilir, ancak insülin tedavisi ile kolayca geri döndürülebilir. Buna ek olarak, böbrek boyutları ve GFH'deki artış da bazı hastalarda normale dönebilir veya sebat edebilir. Hiperfiltrasyonun diyabetik böbrek hastalığı gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir (83–85). Bununla birlikte, bazı çalışmalar da hiperfiltrasyondan önce renal hipertrofinin primer bir bozukluk olarak geliştiği gösterilmiştir (86). Kan basıncı tipik olarak bu dönemde normaldir. Glomerüllerde veya vasküler yapılarda histopatolojik bir bulgu yoktur.

2.4.4.2. Evre 2: Sessiz dönem

Tüm diyabetli bireylerde diyabet tanısından sonraki 2-5 yıl içinde glomerüler bazal membran (GBM)'ında kalınlaşma ve mezangial matrikste genişleme oluşur. Mikroalbuminüri yalnızca metabolik kontrolün kötü olduğu zamanlarda ve egzersiz sırasında görülür. Birçok hasta uzun yıllar ya da tüm yaşam süreleri boyunca bu evrede kalabilir. Bu sessiz dönemin sonuna doğru kademeli olarak mikroalbuminüri geliştir. Histopatolojik olarak bu dönemde bazal membran kalınlaşması, mezengial ve tübülointerstisyel mesafelerde genişlemeler görülür.

2.4.4.3. Evre 3: Mikroalbuminürik Dönem

Genellikle tanıdan 7-10 yıl sonra gelişir. Diyabetli hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Diyabetik nefropatinin ilk klinik bulgusu olarak kabul edilen mikroalbuminürinin meydana gelmesi bu evrenin en ayırt edici özelliğidir. Glomerül filtrasyon hızı normal veya hâlâ yüksek saptanabilir. Kademeli olarak kan basıncında artış görülür (yaklaşık 3 mmHg/yıl). Bununla birlikte, kan basıncı değerleri genellikle yaş, cinsiyet ve boya göre belirlenen sınırların içindedir. Ergenlerde, mikroalbuminürinin gelişmesinden önce noktürnal sistolik kan basıncında artma olabilir (87). Histopatolojik olarak mezengial volümde artma ve filtrasyon yüzeyinde azalma görülür.

2.4.4.4. Evre 4: Aşikar Nefropati Dönemi

Diyabet tanısından 15-25 yıl sonra gelişir. Hastaların %15-20'sinde görülür. Aşikâr proteinüri (>0.5 g/24 saat) bu evrenin en belirgin klinik bulgusudur (88–91). Kan basıncı genellikle düzenli olarak (yılda yaklaşık 3 mmHg) artmaya devam ederken, GFH'de azalma (yılda yaklaşık 10 ml/dk) görülür. Bu evrede nefropatinin progresyonu yavaşlatılabilir ancak durdurulamaz. Bununla ilişkili olarak mortalitenin yaklaşık 40 kat arttığı bildirilmiştir. Bu yüzden aşikar proteinüri kötü prognostik kriter olarak kabul edilir. Bu dönemde histopatolojik olarak diffüz nodüler glomerüloskleroz görülür.

2.4.4.5. Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Genellikle aşikâr proteinürinin ortaya çıkmasından 5-10 yıl sonra gelişir, SDBY'ye ilerleme ile sonuçlanır. .

2.4.5. Klinik Tanı

Mikroalbuminüri diyabetik nefropatinin klinik olarak tespit edilebildiği ilk durumdur. Mikroalbuminüri terimi ile idrarla atılan albümin miktarının normalin üzerinde olmasına rağmen, rutin klinik testlerle tespit edilemediği klinik durum anlaşılmalıdır. Mikroalbuminüri erken nefropatinin bir işaretidir ve iyi metabolik kontrol ve kan basıncı kontrolü ile geri döndürülebilir (92).

Çocuklarda ve ergenlerde albümin düzeyinin gece toplanan idrar örneğinde 20-200 mcg/dakika olması ya da 24 saatlik idrar örneğinde 30-300 mg bulunması mikroalbüminüri olarak adlandırılır. Spot idrar örneğinde mikroalbümin /Cr oranının erkeklerde 2,5–25 mg/mmol ve kadınlarda 3,5–25 mg/mmol bulunması da mikroalbüminürü olarak değerlendirilir. 3-6 aylık bir süre içinde üç idrar numunesinden en az ikisinde idrar albümin atılım oranının 20–200 mcg/dk (30–300 mg/24 saat) olması kalıcı mikroalbuminüri olarak tanımlanır (92–95). Hastada mikroalbuminüri geliştiğini söyleyebilmek için ilk olarak idrara albümin atılımına neden olabilecek ateş, ağır egzersiz, kalp yetmezliği gibi durumların ekarte edilmesi

gereklidir (94). Amerikan Diyabet Derneği, mikroalbuminüri taramasının yıllık olarak 10 yaşından itibaren ve diyabet yaşı 5 yılın üzerinde olan hastalarda yapılmasını önerirken, Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD) T1DM tanısının konulmasından 2-5 yıl sonra veya 10 yaşından itibaren yapılmasını önermektedir (94).

2.4.6. Diyabetik Nefropati Gelişiminde Risk Faktörleri, Korunma ve Tedavi

Diyabetik nefropati gelişimi sürecinde değiştirilebilen ve değiştirilemeyen birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bu nedenle diyabetik nefropatiyi önleme konusunda alınabilecek önlemler değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik olmalıdır. Buna göre, kan şekeri kontrolü optimalize edilmeli, sigara kullanılmamalı, sağlıklı beslenme yapılmalı, kan basıncını normal sınırlarda tutulmalı ve egzersiz teşvik edilmelidir (92–94,96).

Klinik çalışmalarda iyi bir metabolik kontrolün sağlanması ile diyabetik nefropati riskinin azaldığı gösterilmiştir (97–99). Bu yüzden T1DM tanısı konulur konulmaz yoğun insülin tedavisine veya sürekli subkutan insülin infüzyonuna mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır (97–99). Hipoglisemiye yol açmadan HbA1c değerinin %7'nin altında tutulması iyi bir metabolik kontrol için gereklidir (92,94). HbA1c düzeyinde her %1 ve üzerindeki düşüşlerin, mikrovasküler komplikasyonları %21-49 oranında azalttığı bulunmuştur (100).

Diyabetik böbrek hastalığının gelişimi için ana risk faktörlerinden biri hipertansiyondur. Bu yüzden her poliklinik vizitinde hastaların kan basıncı ölçülmeli ve ölçüm sonuçları yaş, cinsiyet ve boya göre hazırlanmış persentil kartlarında değerlendirilmelidir. Kan basıncı değerleri 90-95 persentil üzerinde saptanırsa 24 saatlik tansiyon holter takibi önerilmektedir. Hipertansiyon saptanması halinde yüksek kan basıncı ile ilgili diğer nedenler dışlanmalıdır. Prehipertansiyon veya hipertansiyon saptanan diyabetik çocuk ve ergenlerde normal kan basıncı düzeyleri elde edilene kadar farmakolojik olmayan ve/veya farmakolojik önlemler alınmalıdır (101). Tedavinin amacı, mikroalbüminürinin aşikar proteinüriye ilerlemesini

engellemek ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı önlemektir. Mikroalbüminüri saptanan hastalarda farmakolojik olmayan önlemler arasında iyi metabolik kontrolün sağlanması (HbA1c <%7.0), normal kan basıncının sürdürülmesi, sigara kullanılmaması, protein alımının azaltılması, normal plazma lipid profilinin sürdürülmesi ve sağlıklı egzersizin teşvik edilmesi yer alır.

Kan basıncı normal veya yüksek olan ve mikroalbüminüri gelişen tüm T1DM'li hastalara asetil kolinesteraz inhibitörleri (ACEI) başlanmalıdır (93,102). Bu ilaçlar sayesinde mikroalbüminürinin aşikâr proteinüriye ilerlemesi %62 oranında azalır ve mikroalbüminürinin tamamen düzelmesi plaseboya göre üç kat artar (102). Buna ek olarak, ACEI kullanımı normal GFH'nin korunması ile ilişkilidir (103). Mikroalbüminüri gelişmiş T1DM'li hastalarda uzun süreli ACEI tedavisi ile yapısal glomerüler hasarın ilerlemesi azalabilir veya gecikebilir (104).

2.5. Prostaglandinler

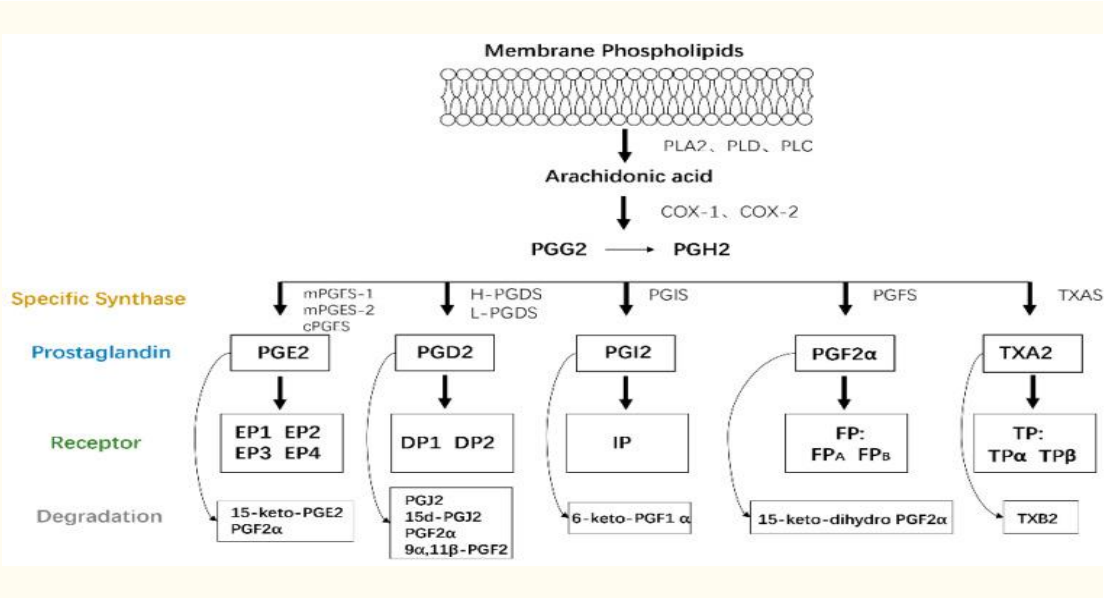
Prostanoidler, 20 karbonlu doymamış bir yağ asidi olan araşidonik asit (AA) üzerinde siklooksijenazın etkisiyle üretilen bir lipit mediatör ailesidir. Prostanoidler, çeşitli uyaranlara yanıt olarak üretilir ve parakrin veya otokrin etki ile fizyolojik ve patolojik durumlarda önemli rol oynarlar. Her bir prostaglandin (PG) serisi, dihomo-γ-linolenik asit (DGLA), AA ve eikosapentaenoik asit (EPA) dâhil olmak üzere farklı PUFA(çoklu doymamış yağ asitleri)'lardan biyosentezlenir (105). DGLA, 1-serisi PG'ler (PGE_1, PGG_1 ve PGD_1) üretmek için COX (siklooksijenaz) 'lar tarafından katalize edilir. Araşidonik asit, 2-serisi PG'ler (PGE_2, PGD_2, PGF_{2a} ve PGI_2 gibi) lipoksinler, lökotrienler, resolvinler, koruyucular ve maresinler dahil olmak üzere çok sayıda önemli biyoaktif lipid mediyatörünün öncüsüdür (106).

2-serisi PG'lerin sentezi; AA ve DGLA'dan üretilmesinin yanı sıra, esas olarak hücresel membran fosfolipitlerinin PLA2' (fosfolipaz A2) ler tarafından serbest AA'ya esterleşmesi sonucunda olur. Araşidonik asit, daha sonra PGG2'ye dönüştürülür, ardından hız sınırlayıcı enzimler COX'lar (107) tarafından PGG2'yi hemen PGH2'ye indirgeyen bir peroksidaz reaksiyonu izler . COX'lerin,

COX-1 ve COX-2 olmak üzere temel olarak iki izoformu vardır. COX-1, çoğu dokuda eksprese edilen ve çoğu fizyolojik olayda yer alan yapısal bir izoformdur, COX-2 ise fiziksel, kimyasal ve inflamatuar uyaranlara yanıt olarak yüksek oranda eksprese edilir(108). Bununla birlikte, COX-2, beyin, böbrek, timus ve bağırsak gibi iltihaplanma ile ilişkili olmayan çeşitli dokularda yapısal bulunmaktadır(109,110).

PGH_2 daha sonra, farklı PG sentazları yoluyla PGE_2 ,PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 ve TXA2'ye metabolize edilir (107,111). Prostaglandinler biyolojik fonksiyonlarını ilgili G proteinine bağlı reseptörlerine bağlanarak gösterir. PGE_2, PGH_2'den PGE sentaz(PGES) enzimi tarafından dönüştürülür ve dört ayrı membran PGE reseptörüne (EP1-4) bağlanarak pleiotropik etkiler gerçekleştirir. PGD_2, lipokalin tipi PGDS(L-PGDS) ve hematopoietik PGDS(H-PGDS) dâhil olmak üzere PGD sentazları ile PGH_2'nin izomerizasyonu sonucunda oluşur ve PGD reseptörlerine (DP_1 ve DP_2) bağlanır.

PGI_2, PGH_2'den PGI sentaz ile üretilir ve reseptörü IP reseptörüdür. $PGF_{2\alpha}$ ise PGF sentaz tarafından PGH_2'den dönüştürülür ve PGF reseptörüne bağlanır. TXA2 ise TXA sentaz en zimi ile PGH_2'den dönüştürülür ve TP reseptörlerine bağlanırlar(112). PG biyosentezi şekil birde gösterilmiştir.(şekil 1.)(113)



Şekil 1. PG biyosentezi

2.5.1. Prostaglandinlerin Etkileri ve Metabolizması

PGE2, vücutta üretilen en bol PG'lerden biridir ve çok yönlü biyolojik aktiviteler sergiler. PGE2, bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi, düz kaslarda kasılma/gevşeme, gastrointestinal bütünlük, sodyum homeostazı ve doğurganlık gibi birçok biyolojik işlev için gereklidir. PGE2, böbrekte siklooksijenaz tarafından başlatılan araşidonik asit metabolizmasının ana ürünüdür ve nefron boyunca yüksek oranlarda sentezlenir (114). Fizyolojik stres sırasında normal renal kan akışının ve fonksiyonunun sürdürülmesi özellikle endojen prostaglandin sentezine bağlıdır (115). PGE2, renal medullayı besleyerek (116,117) glomerüler mikrosirkülasyonu ve vasa rectae'yi genişletmekle kalmaz, aynı zamanda distal tübülde tuz ve su taşınmasını da modüle eder (118). Yalnızca toplama kanallarında eksprese edilen EP1, tuz ve su emiliminin PGE2'ye bağlı inhibisyonuna aracılık eder . EP 1 eksikliği olan farelerde vazopressin salınımının azalması nedeniyle idrar konsantrasyonu kusuru vardır ve bu da hipotansiyona neden olur(119). EP 2 mRNA, Henle'nin inen ince kolunda ve dış medullanın vasa recta'sında düşük seviyelerde bulunur; EP 2 eksikliği olan fareler, tuza duyarlı hipertansiyon geliştirir. EP 3, kalın çıkan kolda ve toplayıcı kanallarda ve ayrıca glomerüllerde bol miktarda bulunur. EP4, birincil olarak glomerulusta ve dış medüller vasa recta'da eksprese edilir ve renin salınımının yanı sıra renal mikrosirkülasyonun PGE2'ye bağlı genişlemesine aracılık eder (120)

PGD2, hem periferik sinir sistemi hem de merkezi sinir sistemi (CNS) üzerinde fizyolojik etkileri olan majör bir lipit aracıdır (121). Periferik dokularda vazodilatasyon, bronkokonstrüksiyon, trombosit agregasyonu, glikojenoliz, alerjik reaksiyonları ve göz içi basıncında azalmayı düzenler. Bunlara ek olarak, CNS'de uyku indüksiyonunu, vücut ısısını, koku fonksiyonunu, nosisepsiyonu ve nöromodülasyonu düzenler (122) . PGD2, plazmada yaklaşık 30 dakikalık bir yarı ömre sahip nispeten kararsız bir lipiddir ve PGF2α, 9α,11β-PGF2 ve J serisi PG'ler dahil olmak üzere diğer tiplere metabolize edilebilir (121).

Prostasiklin olarak da adlandırılan PGI2, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve gevşemesi ve vasküler homeostazın önemli bir fizyolojik düzenleyicisidir ve öncelikle endotel hücrelerinde

sentezlenir (112,121). Kortikal COX-2'den türetilen PGE 2 ve PGI 2 , lokal vazodilatasyon yoluyla renal kan akışını ve glomerüler filtrasyonu arttırır (123). PGI2, pH 8.0'ın altında kararsızdır (yarı ömrü pH 7.4 ve 37 °C'de 3 dakikadır) ve hızla kararlı bileşik olan 6-keto-PGF1a'ya hidrolize edilir (112) .

PGF2α, hemen hemen tüm dokularda bulunan PGFS'ler tarafından PGH2'den üretilir. Bu enzimler tarafından üretilen PGF2α, dişi üreme sisteminde oogenezi, ovulasyonu, luteolizi, uterus düz kasının kasılmasını ve doğumun başlamasını düzenleyen çok sayıda önemli olaylarda rol oynar (112,121). Üreme sistemindeki etkilerine ek olarak, PGF2α aynı zamanda böbrekteki süreçlere, atardamarların kasılmasına, miyokard disfonksiyonuna, beyin hasarına ve ağrıya aracılık eder (121). Endojen PGF2α, çeşitli organlarda hızlı bir şekilde 13,14-dihidro-15-keto PGF2α'ya (15-keto-dihidro PGF2α) indirgenir. Bu molekül ise PGF2α'nın dolaşımda daha uzun yarı ömre sahip kararlı bir metabolitidir (124)

TXA2, esas olarak trombositler tarafından üretilen ve salgılanan ve trombosit agregasyonu, düz kas kasılması, alerjiler, edinilmiş bağışıklığın modülasyonu, aterojenez, neovaskülarizasyon ve kanser hücrelerinin metastazı gibi birçok fizyolojik ve patolojik fonksiyonun düzenlenmesinde yer alan bir diğer önemli AA metabolitidir. Bununla birlikte, 30 saniyelik bir yarı ömre sahip kararsızlığı nedeniyle, TXA2 genellikle enzimatik olmayan bir şekilde TXB2'nin başka bir stabil fakat inaktif formuna indirgenir (121).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Şubat 2021 - Nisan 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endorkrinoloji Kliniğinde yürütüldü. Çalışma Atatürk Üniversitesi etik kurulunun B.30.2.ATA.0.01.00/622 sayısı ile onaylandı ve Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (BAP) tarafından TTU-2023-12030 kodu ile desteklendi. Herhangi bir böbrek hastalığı (tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, vesikoureteral reflü, uriner sistemin anatomik bozuklukları) olmayan, non-steroid anti-inflamatuar ilaç ve tansiyon düşürücü ilaçlar dâhil olmak üzere insülin dışında herhangi bir ilaç kullanmayan, kan basıncı normal sınırlarda bulunan T1DM tanılı çocuklar hasta grubunu oluştururken, sağlıklı çocuklar kontrol grubunu oluşturdu. Hasta grubundaki çocuklar diyabet yaşlarına göre "yeni tanı (0-1 ay)", "1 ay-12 ay", "1-3 yaş", "3-6 yaş" ve "6 yaş ve üzeri" olmak üzere 5 alt gruba ayrıldı. Her grupta en az 20 hastanın olması planlandı. Hasta alt gruplarındaki çocuklarla aynı cins ve benzer yaşta olan sağlıklı çocuklardan bir kontrol grubu oluşturuldu. Tüm çocuklarda boy (cm), vücut ağırlığı (kg) ve kan basıncı (mm/Hg) ölçümleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki çocuklardan 24 saatlik idrar örneği toplandı. İdrar toplanmasına sabah uykudan uyandıktan sonraki ilk idrarın tuvalete yapılması ile başlandı. İdrar toplanma işlemine ertesi gün sabah uykudan uyandıktan sonraki ilk idrarın toplama kabına yapılmasına kadar devam edildi. İdrar toplama süresi boyunca idrar toplama kabı serin bir yerde muhafaza edildi. Toplanan 24 saatlik idrar hacmi biyokimya laboratuvarında ml olarak ölçüldü ve kaydedildi. Ardından bu idrar örneği temiz bir cam çubukla bir dakika boyunca karıştırıldı ve 10 ml idrar örneği alındı. Bu idrar örneği daha sonra analiz edilmek üzere -80 C'de dondurudu. Geri kalan 24 saatlik idrar örneğinde mikroalbümin ve Cr düzeyleri ölçülerek mikroalbümin/Cr oranı hesaplandı. Aynı gün hasta ve kontrol grubundaki çocukların serum örneklerinde Cr, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit ve HbA1c düzeyleri ölçüldü.

Hasta grubundaki çocuklarda rutin poliklinik kontrollerinde daha önce ölçülmüş serum total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit ve HbA1c düzeyleri elde edildi. Son yapılan ölçümle birlikte her bir biyokimyasal belirtecin ortalama değeri

tespit edildi. Çalışmaya katılan tüm çocukların vücut yüzey alanı tespit edildi. Vücut yüzey alanı aşağıdaki formül kullanılarak saptandı.

$$\text{Vücut yüzey alanı } (m^2): \quad \frac{[\text{Vücut ağırlığı (kg)} \times 4\,] + 7}{90 + \text{Vücut ağırlığı (kg)}}$$

Çalışmaya katılan tüm çocuklardan elde edilen biyokimyasal veriler ile aşağıdaki formül kullanılarak GFH hesaplandı.

$$\text{GFH (ml/dakika): } \frac{\text{İdrar Cr (mg/dl)}}{\text{Plazma Cr (mg/dl)}} \times \text{24 saatlik idrar hacmi (ml/1440 dakika)}$$

Hesaplanan GFH değerini 1.73 m^2'ye göre düzeltmek için aşağıdaki formül kullanıldı.

$$\text{GFH (ml/dakika/1,73 } m^2): \quad \frac{\text{Hesaplanan GFH (ml/dakika)} \times 1{,}73\ m^2}{\text{Hesaplanan Vücut Yüzeyi } (m^2)}$$

Daha önce dondurularak saklanan idrar örnekleri analiz gününden bir gün önce +4 °C'de bekletilerek çözdürüldü. İdrar örneklerinde 6-keto-Prostaglandin 1 alfa (6K-PG1α), Prostaglandin F2 alpha (PGF2α) 13, 14 dihydro-15-keto Prostaglandin E2 (13,14D-15K-PGE2) ve Tromboksan B2 (TXB2) düzeyleri ölçüldü. Ticari olarak satın alınarak ELİSA kitleri ile Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Farmakoloji Anabilimdalı alt yapı imkanları kullanılarak belirlendi.Elde edilen veriler SPSS programına yüklenecek ve analiz edildi.

Antropometrik Öçlümler

Boy ölçümü için duvara sabitlenmiş bir boy ölçer kullanıldı (Medikal Plus Model BB-152, Türkiye). Ölçümler ayakkabısız ve vücudun tüm çıkıntılı noktaları (oksiput, sırt, kalçalar, gastrokinemius kası ve topuk) aynı düzlemde iken yapıldı.

Vücut ağırlığı ölçümü için 100 gram hassasiyeti olan bir baskül kullanıldı (Medikal Plus Model BB-152, Türkiye). Vücut ağırlığı ölçümü yapılırken, hastaların üzerinde yalnızca evde oda sıcaklığında yeterli kabul edilebilecek giysilerin (tişört, gömlek, tek kazak, tek bluz, pantolon, etek) bulunmasına izin verildi.

Tüm ölçümler; aynı kişi tarafından yapıldı.

Biyokimyasal Analizler

Serum örneklerinde Cr, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit ve HbA1c ve idrar örneklerinde mikroalbümin ve Cr düzeyleri Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü. HbA1c düzeyleri Lifotronic-H9 Hemoglobin Analyzer (HPLC)(Lifotronic Tecnology Co., Ltd, Shenzen, China) cihazında HPLC (High Performance Liquid Chromatography, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) yöntemi ile analiz edildi. Spot idrarda protein, kreatinin düzeyleri, 24 saatlik idrarda mikroalbumin, kreatinin düzeyleri plazma kreatinin, HDL, LDL, TG ve Total kolesterol düzeyleri Beckman Coulter AU5800(Beckman Coulter headquarters in Brea, California, USA) cihazında analiz edildi. Tüm rutin biyokimya parametreleri toplam analitik hataları, ulusal ve uluslararası izin verilen hata paylarını aşmayacak şekilde kalite prosedürleri sağlanarak laboratuvarda çalışılmaktadır.

İdrar örneklerindeki prostanoidlerin ölçümü Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Farmakoloji Laboratuvarında yapıldı. 6K-PG1α, PGF2α, 13,14D-15K-PGE2 ve TXB2 düzeyleri SUNRED marka (katalog numaraları; 6K-PG1α Kat No:201-12-1022-96T , PGF2α Kat No: SRB-T-86656-96T, 13,14D-15K-PGE2 Kat No:201-12-5408-96T, TXB2 Kat No:201-12-1236-96T Hutai Road, Boashan District, Shangai CHINA) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokollere uyularak Biotek marka epoch model otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Biotek Technologies Headquarters, Winooski, Vermont, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Tüm numuler çift çalışıldı ve ortalamaları alınarak istatistik analiz yapıldı. Kitlerin intra ve inter assay CV leri sırası ile < %8 ve < %10 idi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 bilgisayar proğramı kullanılarak yapıldı. Öncelikle tüm verilerin dağılım analizi Shapiro-Wilk istatistik proğramı ile test edildi. Normal dağılım gösteren verilerin değeri ortalama±standart deviasyon (SD) olarak sunulurken, normal dağılım göstermeyen verilerin değeri ortanca (minimum değer-maksimum değer) olarak sunuldu. Normal dağılım gösteren verilerin istatistiksel karşılaştırmaları için "Independent Sample T" testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen verilerin istatistiksel karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler arasındaki korelasyonun tespiti için Pearson testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen veriler arasındaki korelasyonun tespiti için Spearman testi kullanıldı. Tüm testlerde elde edilen $p<0,05$ değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 103 T1DM tanılı hasta çocuk ve 103 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 206 çocukla tamamlandı. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların 41 (%39,8)'i erkek ve 62 (%60,2)'si kız idi.

Hasta grubunda diyabet yaşına göre oluşturulan alt grupların her biri kendi kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Diyabet yaşı 0-1 ay olan T1DM'li çocuklardan oluşan hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırmanın bulguları Tablo 5'te gösterildi.

Tablo 5. Diyabet yaşı 0-1 ay olan tip1 diyabetes mellituslu hasta ve kontrol grubunda klinik ve laboratuvar bulguları (ortalama±SD)

	Hasta Grubu	**Kontrol Grubu**	***p***
Cinsiyet			
Erkek, n (%)	7 (35)	7 (35)	--
Kız, n (%)	13 (65)	13 (65)	--
Takvim yaşı (yıl)	10,32±3,56	10,23±3,51	0,095
Vücut ağırlığı (kg)	35,22± 16,11	36,62±17,58	0,794
Boy (cm)	142,6±21,31	138,90±23,02	0,601
VKİ (kg/m^2)	16,47±3,31	17,83±3,58	0,222
Vücut yüzeyi (m^2)	1,14±0,32	1,16±0,36	0,840
SKB (mmHg)	101,50±8,75	103,50±9,33	0,489
DKB (mmHg)	62,75±4,99	63,00±5,71	0,884
GFH (mg/ml/dakika)	87,76±45,46	119,03±51,98	**0,050**
Serum			
HbA1c (%)	13,21±2,89	5,10±0,42	**0,001**
Total kollesterol (mg/dl)	153,87±39,50	145,0±33,43	0,453
LDL (mg/dl)	88,27±31,25	85,90±24,13	0,792
HDL (mg/dl)	44,10±12,18	46,37±14,02	0,588
Trigliserit (mg/dl)	192,62±163,78	93,61±25,28	**0,011**
Cr (mg/dl)	0,55±0,15	0,46±0,12	**0,044**
İdrar			
24 saatlik idrarda MCA/Cr	2,91±1,42	3,42±2,37	0,428
6K-PG1α (pg/ml)	343,26±128,23	311,74±176,97	0,523
PGF2α (pg/ml)	269,84±94,72	245,62±54,70	0,328
13,14D-15K-PGE2 (pg/ml)	487,37±144,29	484,78±190,87	0,962
TXB2 (pg/ml)	136,95±63,87	293,87±173,91	**0,001**
6K-PG1α/ TXB2	3,48±2,37	1,55±1,41	**0,008**

SD: standart deviasyon, VKİ: vücut kütle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, GFH: glomerül filtrasyon hızı, HbA1c: hemoglobin A1c, LDL: düşük dansiteli lipoprotein; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, Cr: kreatinin, MCA: mikroalbümin, 6K-PG1α: 6-keto-prostaglandin 1 alfa, PGF2α: prostaglandin F2 alfa, 13,14D-15K-PGE2: 13, 14 dihydro-15-keto PGE2, TXB2: tromboksan B2.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum HbA1c, trigliserit ve Cr düzeylerinin ve idrar 6K-PG1α/TXB2 oranının anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, p=0,001, p=0,011, p= 0,044 ve p=0,008) iken, GFH değeri ve idrar TXB2 düzeyinin anlamlı olarak düşük (sırasıyla, p=0,050 ve p=0,001) olduğu saptandı.

Diyabet yaşı 1 ay-12 ay olan T1DM'li çocuklardan oluşan hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırmanın bulguları Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Diyabet yaşı 1 ay-12 ay olan diyabetes mellituslu hasta ve kontrol grubunda klinik ve laboratuvar bulguları (ortalama±SD)

	Hasta Grubu	**Kontrol Grubu**	***p***
Cinsiyet			
Erkek, n (%)	11 (55)	11 (55)	--
Kız, n (%)	9 (45)	9 (45)	--
Diyabet yaşı (ay)	0,40±0,29	--	--
Takvim yaşı (yıl)	9,47±3,77	9,62±3,61	0,987
Vücut ağırlığı (kg)	32,97±12,85	35,47±20,47	0,646
Boy (cm)	139,25±19,11	139,25±21,35	0,792
VKİ (kg/m^2)	16,43±3,55	17,21±4,71	0,557
Vücut yüzeyi (m^2)	1,10±0,29	1,12±0,40	0,835
SKB (mmHg)	99,75±8,02	100,75±11,95	0,758
DKB (mmHg)	61,50±6,50	61,75±6,74	0,906
GFH (mg/ml/dakika)	126,43±49,53	127,89±58,29	0,932
Serum			
HbA1c	10,12±2,09	5,08±0,27	**0,001**
Total kollesterol (mg/dl)	143,80±25,93	143,71±39,84	0,993
LDL (mg/dl)	85,52±18,92	85,61±30,44	0,991
HDL (mg/dl)	46,02±10,53	41,43±12,48	0,217
Trigliserit (mg/dl	97,79±51,26	114,53±74,24	0,412
Cr (mg/dl)	0,57±0,23	0,41±0,10	**0,010**
İdrar			
24 saatlik idrarda MCA/Cr	3,99±2,69	2,58±1,60	0,052
6K-PG1α (pg/ml)	358,53±92,92	296,71±162,93	0,149
PGF2α (pg/ml)	254,87±58,45	280,76±73,41	0,225
13,14D-15K-PGE2 (pg/ml)	456,46±176,73	373,41±224,66	0,202
TXB2 (pg/ml)	120,04±74,29	314,08±175,97	**0,001**
6K-PG1α/ TXB2	5,12±4,10	1,38±1,44	**0,001**

SD: standart deviasyon, VKİ: vücut kütle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, GFH: glomerül filtrasyon hızı, HbA1c: hemoglobin A1c, LDL: düşük dansiteli lipoprotein; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, Cr: kreatinin, MCA: mikroalbümin, 6K-PG1α: 6-keto-prostaglandin 1 alfa, PGF2α: prostaglandin F2 alfa, 13,14D-15K-PGE2: 13, 14 dihydro-15-keto PGE2, TXB2: tromboksan B2.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum HbA1c ve Cr düzeylerinin ve 6K-PG1α/TXB2 oranının anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, p=0,001, p=0,010 ve p=0,001) iken, idrar TXB2 düzeyinin anlamlı olarak düşük (p=0,001) olduğu bulundu.

Diyabet yaşı 1-3 yıl olan T1DM'li çocuklardan oluşan hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırmanın bulguları Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 7. Diyabet yaşı 1-3 yıl olan diyabetes mellituslu hasta ve kontrol grubunda klinik ve laboratuvar bulguları (ortalama±SD)

	Hasta Grubu	**Kontrol Grubu**	***p***
Cinsiyet			
Erkek, n (%)	6 (28,6)	6 (28,6)	--
Kız, n (%)	15 (71,4)	15 (71,4)	--
Diyabet yaşı (yıl)	1,63±0,48	--	--
Takvim yaşı (yıl)	11,87±4,43	11,65±4,64	0,879
Vücut ağırlığı (kg)	41,32±17,78	42,50±18,41	0,835
Boy (cm)	148,23±23,74	137,80±39,91	0,310
VKİ (kg/m^2)	17,62±3,47	33,32±47,86	0,142
Vücut yüzeyi (m^2)	1,26±0,38	1,28±0,39	0,858
SKB (mmHg)	103,09±9,28	103,33±10,64	0,939
DKB (mmHg)	62,38±6,04	61,66±5,32	0,687
GFH (mg/ml/dakika)	108,24±56,66	116,86±76,72	0,681
Serum			
HbA1c	11,04±2,71	5,01±0,44	**0,001**
Total kollesterol (mg/dl)	167,23±38,88	135,16±26,90	**0,003**
LDL (mg/dl)	99,85±32,21	75,14±21,16	**0,005**
HDL (mg/dl)	75,14±14,08	42,97±12,50	**0,018**
Trigliserit (mg/dl	104,62±42,86	102,46±46,94	0,877
Cr (mg/dl)	0,52±0,14	0,50±0,16	0,656
İdrar			
24 saatlik idrarda MCA/Cr	4,11±2,65	5,79±12,23	0,543
6K-PG1α (pg/ml)	396,17±134,87	216,79±156,77	**0,001**
PGF2α (pg/ml)	239,97±71,72	274,78±71,28	0,123
13,14D-15K-PGE2 (pg/ml)	423,78±178,72	480,63±155,76	0,278
TXB2 (pg/ml)	99,55±41,27	269,35±127,68	**0,001**
6K-PG1α/TXB2	5,16±3,62	0,96±0,71	**0,001**

SD: standart deviasyon, VKİ: vücut kütle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, GFH: glomerül filtrasyon hızı, HbA1c: hemoglobin A1c, LDL: düşük dansiteli lipoprotein; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, Cr: kreatinin, MCA: mikroalbümin, 6K-PG1α: 6-keto-prostaglandin 1 alfa, PGF2α: prostaglandin F2 alfa, 13,14D-15K-PGE2: 13, 14 dihydro-15-keto PGE2, TXB2: tromboksan B2.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum HbA1c, tolal kolesterol, LDL, HDL ve idrar 6K-PG1α düzeylerinin ve idrar 6K-PG1α/TXB2 oranının anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, p=0,001, p=0,003, p=0,005, p=0,018, p=0,001 ve p=0,001) iken, idrar TXB2 düzeyinin anlamlı olarak düşük (p=0,001) olduğu tespit edildi.

Diyabet yaşı 3-6 yıl olan T1DM'li çocuklardan oluşan hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırmanın bulguları Tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Diyabet yaşı 3-6 yıl olan diyabetes mellituslu hasta ve kontrol grubunda klinik ve laboratuvar bulguları (ortalama±SD)

	Hasta Grubu	**Kontrol Grubu**	***p***
Cinsiyet			
Erkek, n (%)	10 (45,5)	10 (45,5)	--
Kız, n (%)	12 (54,5)	12 (54,5)	--
Diyabet yaşı (yıl)	3,81±0,73	--	--
Takvim yaşı (yıl)	12,49±3,20	12,38±3,26	0,915
Vücut ağırlığı (kg)	46,93±16,53	46,00±15,16	0,846
Boy (cm)	150,13±17,50	152,40±18,64	0,679
VKİ (kg/m^2)	20,02±3,60	19,07±2,68	0,329
Vücut yüzeyi (m^2)	1,38±0,32	1,37±0,30	0,888
SKB (mmHg)	101,13±10,22	105,00±10,11	0,215
DKB (mmHg)	63,40±4,97	61,81±5,01	0,297
GFH (mg/ml/dakika)	105,58±47,38	129,88±49,33	0,103
Serum			
HbA1c	10,49±1,97	4,99±0,28	**0,001**
Total kollesterol (mg/dl)	155,44±22,87	118,86±25,25	**0,001**
LDL (mg/dl)	96,23±32,02	69,69±21,84	**0,003**
HDL (mg/dl)	53,46±11,14	41,75±7,80	**0,001**
Trigliserit (mg/dl	99,48±26,73	91,47±32,75	0,379
Cr (mg/dl)	0,84±0,95	0,53±0,17	0,133
İdrar			
24 saatlik idrarda MCA/Cr	3,71±2,16	2,56±1,22	**0,036**
6K-PG1α (pg/ml)	368,44±151,05	287,68±161,64	0,094
PGF2α (pg/ml)	269,15±74,00	293,79±62,47	0,239
13,14D-15K-PGE2 (pg/ml)	461,08±138,83	438,84±202,06	0,673
TXB2 (pg/ml)	120,09±77,60	371,09±194,52	**0,001**
6K-PG1α/ TXB2	5,05±4,26	0,89±0,55	**0,001**

SD: standart deviasyon, VKİ: vücut kütle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, GFH: glomerül filtrasyon hızı, HbA1c: hemoglobin A1c, LDL: düşük dansiteli lipoprotein; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, Cr: kreatinin, MCA: mikroalbümin, 6K-PG1α: 6-keto-prostaglandin 1 alfa, PGF2α: prostaglandin F2 alfa, 13,14D-15K-PGE2: 13, 14 dihydro-15-keto PGE2, TXB2: tromboksan B2.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum HbA1c, tolal kolesterol, LDL, HDL düzeylerinin ve 24 saatlik idrarda MCA/Cr ve idrar 6K-PG1α/TXB2 oranlarının anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, p=0,001, p=0,001, p=0,003, p=0,001, p=0,036 ve p=0,001) iken, idrar TXB2 düzeyinin anlamlı olarak düşük (p=0,001) olduğu saptandı.

Diyabet yaşı 6 yıl ve üzerinde olan T1DM'li çocuklardan oluşan hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırmanın bulguları Tablo 9'da gösterildi.

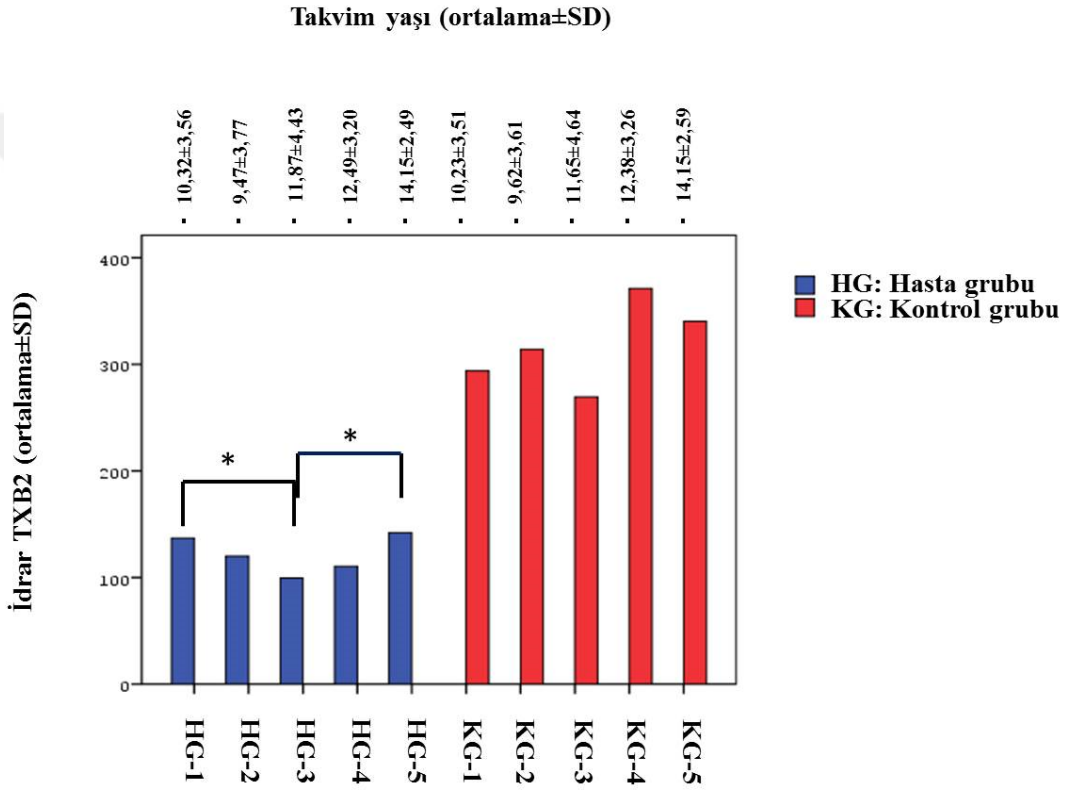
Tablo 9. Diyabet yaşı 6 yıl üzerinde olan diyabetes mellituslu hasta ve kontrol grubunda klinik ve laboratuvar bulguları (ortalama±SD)

	Hasta Grubu	**Kontrol Grubu**	***p***
Cinsiyet			
Erkek, n (%)	7 (35)	7 (35)	--
Kız, n (%)	13 (65)	13 (65)	--
Diyabet yaşı (yıl)	8,55±2,06	--	--
Takvim yaşı (yıl)	14,15±2,49	14,15±2,59	0,995
Vücut ağırlığı (kg)	50,12±16,05	53,72±16,34	0,486
Boy (cm)	155,92±17,45	160,50±12,12	0,342
VKİ (kg/m^2)	20,05±3,85	20,44±4,03	0,756
Vücut yüzeyi (m^2)	1,44±0,30	1,51±0,26	0,464
SKB (mmHg)	103,75±9,58	108,50±10,39	0,141
DKB (mmHg)	64,75±4,99	67,00±7,32	0,264
GFH (mg/ml/dakika)	103,26±72,09	113,02±51,67	0,625
Serum			
HbA1c	9,63±1,94	5,05±0,46	**0,001**
Total kollesterol (mg/dl)	178,85±37,18	133,37±33,30	**0,001**
LDL (mg/dl)	112,78±30,30	77,07±29,78	**0,001**
HDL (mg/dl)	51,51±9,05	44,03±16,44	0,083
Trigliserit (mg/dl	133,50±48,17	110,73±78,39	0,275
Cr (mg/dl)	0,59±0,17	0,54±0,13	0,319
İdrar			
24 saatlik idrarda MCA/Cr	5,12±4,14	3,47±5,81	0,306
6K-PG1α (pg/ml)	378,78±155,01	251,81±148,08	**0,012**
PGF2α (pg/ml)	281,12±47,37	266,88±94,49	0,550
13,14D-15K-PGE2 (pg/ml)	527,07±150,43	504,66±186,35	0,678
TXB2 (pg/ml)	142,02±87,86	340,41±246,06	**0,002**
6K-PG1α/ TXB2	4,18±3,86	0,97±0,80	**0,001**

SD: standart deviasyon, VKİ: vücut kütle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, GFH: glomerül filtrasyon hızı, HbA1c: hemoglobin A1c, LDL: düşük dansiteli lipoprotein; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, Cr: kreatinin, MCA: mikroalbümin, 6K-PG1α: 6-keto-prostaglandin 1 alfa, PGF2α: prostaglandin F2 alfa, 13,14D-15K-PGE2: 13, 14 dihydro-15-keto PGE2, TXB2: tromboksan B2.

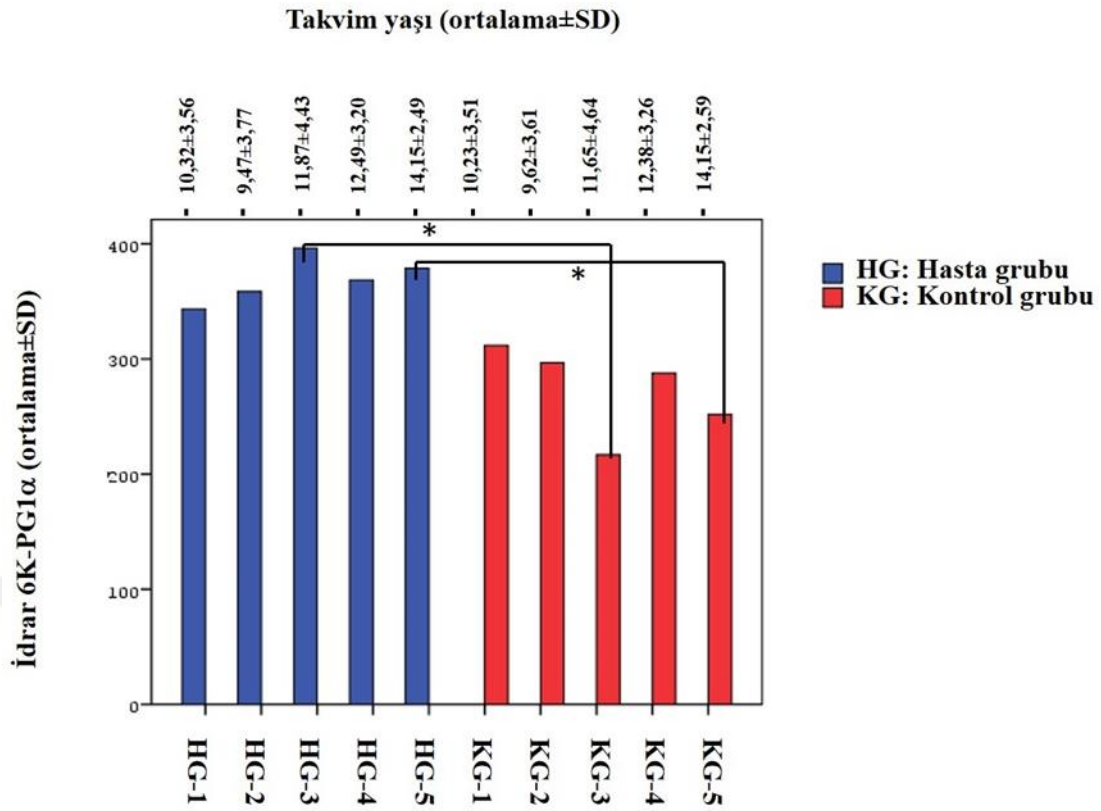
Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum HbA1c, tolal kolesterol, LDL, idrar 6K-PG1α düzeylerinin ve 6K-PG1α/TXB2 oranının anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, p=0,001, p=0,001, p=0,001, p=0,012 ve p=0,001) iken, idrar TXB2 düzeyinin anlamlı olarak düşük (p=0,002) olduğu bulundu.

Şekil 2, 3 ve 4'te hasta ve kontrol gruplarında yer alan çocukların ortalama takvim yaşları ve ortalama idrar TXB2, 6K-PG1α düzeyleri ve 6K-PG1α/TXB2 oranı sunuldu.



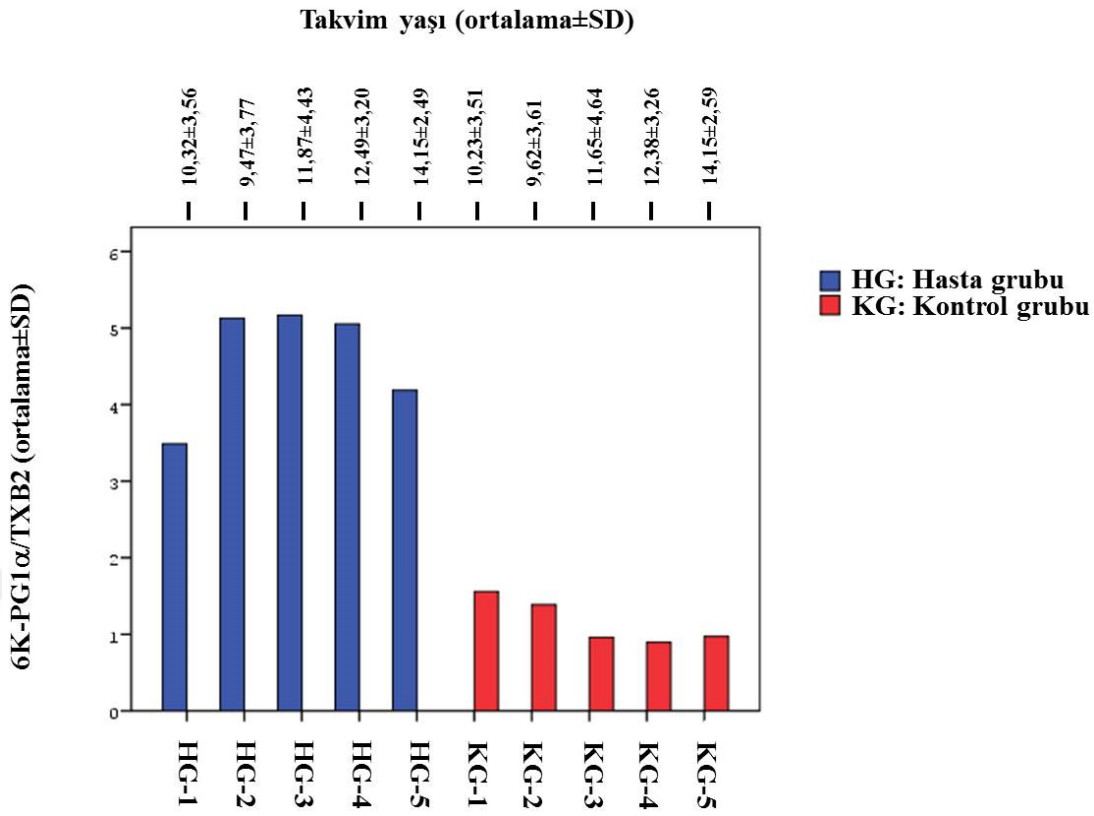
Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama takvim yaşı ve idrar ortalama TXB2 düzeyleri
HG-1 ve KG-1: diyabet yaşı 0-1 ay olan hasta ve kontrol grubu, HG-2 ve KG-2: diyabet yaşı 1 ay-12 ay arasında olan hasta ve kontrol grubu, HG-3 ve KG-3: diyabet yaşı 1-3 yıl arasında olan hasta ve kontrol grubu, HG-4 ve KG-4: diyabet yaşı 3-6 yıl arasında olan hasta ve kontrol grubu, HG-5 ve KG-5: diyabet yaşı 6 yıl ve üzerinde olan hasta ve kontrol grubu, TXB2: tromboksan B2, *p<0.05.

Şekil 2'de, tanı anından itibaren kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunan idrar TXB2 düzeyinin, diyabet yaşı 1-3 yıl olan grupta anlamlı olarak en düşük düzeye indiği ve bu düzeyden artarak diyabet yaşı 6 yıl ve üzeri olan gruba göre anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir.



Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama takvim yaşı ve idrar ortalama 6K-PG1α düzeyleri
HG-1 ve KG-1: diyabet yaşı 0-1 ay olan hasta ve kontrol grubu, HG-2 ve KG-2: diyabet yaşı 1 ay-12 ay arasında olan hasta ve kontrol grubu, HG-3 ve KG-3: diyabet yaşı 1-3 yıl arasında olan hasta ve kontrol grubu, HG-4 ve KG-4: diyabet yaşı 3-6 yıl arasında olan hasta ve kontrol grubu, HG-5 ve KG-5: diyabet yaşı 6 yıl ve üzerinde olan hasta ve kontrol grubu, 6K-PG1α: 6-keto-prostaglandin 1 alfa.

Şekil 3'te, idrar 6K-PG1α düzeylerinin diyabet yaşı 1-3 yıl olan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir.



Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama takvim yaşı ve idrar ortalama 6K-PG1α/TXB2 oranı düzeyleri

HG-1 ve KG-1: diyabet yaşı 0-1 ay olan hasta ve kontrol grubu, HG-2 ve KG-2: diyabet yaşı 1 ay-12 ay arasında olan hasta ve kontrol grubu, HG-3 ve KG-3: diyabet yaşı 1-3 yıl arasında olan hasta ve kontrol grubu, HG-4 ve KG-4: diyabet yaşı 3-6 yıl arasında olan hasta ve kontrol grubu, HG-5 ve KG-5: diyabet yaşı 6 yıl ve üzerinde olan hasta ve kontrol grubu, 6K-PG1α: 6-keto-prostaglandin 1 alfa, TXB2: tromboksan B2.

Şekil 4'te, idrar 6K-PG1α/TXB2 oranının tüm diyabet yaşlarında kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir.

Hasta alt gruplarında serum ortalama HbA1c düzeyleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar Tablo 10 ve Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 10. Hasta alt gruplarında HbA1c düzeyleri (ortalama±SD)

DY 0-1 ay	DY 1 ay-12 ay	DY 1-3 yaş	DY 3-6 yaş	DY 6 yıl ve üzeri
13,21±2,89	10,12±2,09	11,04±2,71	10,49±1,97	9,63±1,94

SD: standart deviasyon, DY: diyabet yaşı.

Tablo 11. Hasta alt gruplarında HbA1c düzeylerinin istatistiksel karşılaştırmaları

Hasta Grupları		*p*
DY 0-1 ay	**DY 1 ay-12 ay**	**0,001**
DY 0-1 ay	**DY 1-3 yaş**	**0,017**
DY 0-1 ay	**DY 3-6 yaş**	**0,001**
DY 0-1 ay	**DY 6 yıl ve üzeri**	**0,001**
DY 1 ay-12 ay	**DY 1-3 yaş**	0,237
DY 1 ay-12 ay	**DY 3-6 yaş**	0,566
DY 1 ay-12 ay	**DY 6 yıl ve üzeri**	0,442
DY 1-3 yaş	**DY 3-6 yaş**	0,451
DY 1-3 yaş	**DY 6 yıl ve üzeri**	0,064
DY 3-6 yaş	**DY 6 yıl ve üzeri**	0,163

DY: diyabet yaşı.

Serum ortalama HbA1c düzeyinin diyabet yaşı 0-1 ay olan T1DM'li hasta grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Buna karşılık diğer hasta alt gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmalarda istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta alt gruplarında ve kontrol gruplarında ortalama takvim yaşı ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar Tablo 12, Tablo 13, Tablo 14 ve Tablo 15'te gösterildi.

Tablo 12. Hasta alt gruplarında takvim yaşı (ortalama±SD)

DY 0-1 ay	DY 1 ay-12 ay	DY 1-3 yaş	DY 3-6 yaş	DY 6 yıl ve üzeri
10,32±3,56	9,47±3,77	11,87±4,43	12,49±3,20	14,15±2,49

SD: standart deviasyon, DY: diyabet yaşı.

Tablo 13. Hasta alt gruplarında ortalama takvim yaşı değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları

Hasta Grupları		*p*
DY 0-1 ay	**DY 1 ay-12 ay**	0,468
DY 0-1 ay	**DY 1-3 yaş**	0,227
DY 0-1 ay	**DY 3-6 yaş**	**0,044**
DY 0-1 ay	**DY 6 yıl ve üzeri**	**0,001**
DY 1 ay-12 ay	**DY 1-3 yaş**	0,07
DY 1 ay-12 ay	**DY 3-6 yaş**	0,08
DY 1 ay-12 ay	**DY 6 yıl ve üzeri**	**0,001**
DY 1-3 yaş	**DY 3-6 yaş**	0,601
DY 1-3 yaş	**DY 6 yıl ve üzeri**	**0,05**
DY 3-6 yaş	**DY 6 yıl ve üzeri**	0,07

DY: diyabet yaşı

Tablo 14. Kontrol gruplarında takvim yaşı (ortalama±SD)

DY 0-1 ay	DY 1 ay-12 ay	DY 1-3 yaş	DY 3-6 yaş	DY 6 yıl ve üzeri
10,23±3,51	9,62±3,61	11,65±4,64	12,38±3,26	14,15±2,59
SD: standart deviasyon, DY: diyabet yaşı.				

Tablo 15. Kontrol gruplarında takvim yaşı ortalama değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları

Kontrol Grupları		*p*
DY 0-1 ay	**DY 1 ay-12 ay**	0,592
DY 0-1 ay	**DY 1-3 yaş**	0,276
DY 0-1 ay	**DY 3-6 yaş**	**0,046**
DY 0-1 ay	**DY 6 yıl ve üzeri**	**0,001**
DY 1 ay-12 ay	**DY 1-3 yaş**	0,127
DY 1 ay-12 ay	**DY 3-6 yaş**	**0,013**
DY 1 ay-12 ay	**DY 6 yıl ve üzeri**	**0,001**
DY 1-3 yaş	**DY 3-6 yaş**	0,553
DY 1-3 yaş	**DY 6 yıl ve üzeri**	**0,041**
DY 3-6 yaş	**DY 6 yıl ve üzeri**	0,061

DY: diyabet yaşı

Hem hasta hem de kontrol gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında hasta ve kontrol gruplarının takvim yaşı bakımından benzer anlamlılık düzeylerine sahip olduğu tespit edildi.

Hasta gruplarında gruplarında idrar ortalama 6K-PG1α, TBXB2 düzeylerinin ve idrar ortalama 6K-PG1α /TBXB2 oranlarının istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16. Hasta gruplarında idrar ortalama 6K-PG1α, TBXB2 düzeylerinin ve idrar ortalama 6K-PG1α /TBXB2 oranlarının istatistiksel karşılaştırmaları

Hasta Grupları		6K-PG1α	TBXB2	6K-PG1α/TXB2
DY 0-1 ay	**DY 1 ay-12 ay**	0,669	0,445	0,145
DY 0-1 ay	**DY 1-3 yaş**	0,206	**0,031**	0,103
DY 0-1 ay	**DY 3-6 yaş**	0,566	0,196	0,173
DY 0-1 ay	**DY 6 yıl ve üzeri**	0,435	0,836	0,512
DY 1 ay-12 ay	**DY 1-3 yaş**	0,307	0,279	0,974
DY 1 ay-12 ay	**DY 3-6 yaş**	0,801	0,662	0,954
DY 1 ay-12 ay	**DY 6 yıl ve üzeri**	0,619	0,398	0,460
DY 1-3 yaş	**DY 3-6 yaş**	0,530	0,518	0,926
DY 1-3 yaş	**DY 6 yıl ve üzeri**	0,703	**0,050**	0,407
DY 3-6 yaş	**DY 6 yıl ve üzeri**	0,828	0,197	0,501

6K-PG1α: 6-keto-prostaglandin 1 alfa, TXB2: tromboksan B2, DY: diyabet yaşı.

En düşük idrar TXB2 düzeyinin ölçüldüğü diyabet yaşı 1-3 yıl olan hasta grubu ile yeni tanı ve diyabet yaşı 6 yıl ve üzeri olan hasta gruplarında ölçülen idrar TXB2 düzeyleri arasında istastistiksel olarak anlamlı farklılıklar (sırasıyla, p=0,031 ve p=0,050) bulundu (Şekil 1).

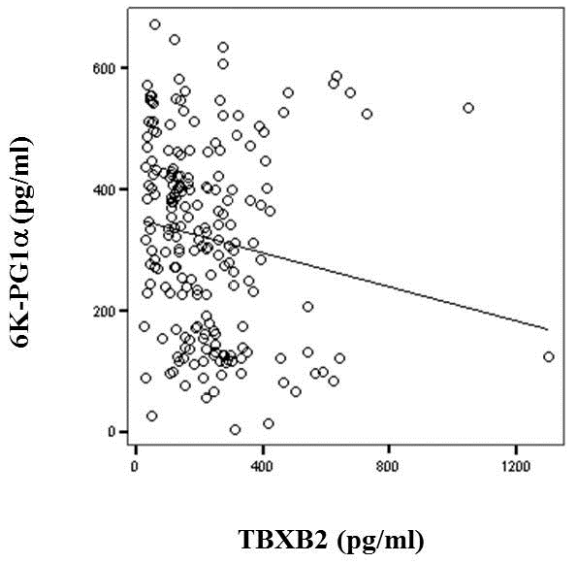
İdrar TXB2 ile 6K-PG1α düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,241 ve p=0,001). Bu iki belirteç ile korelasyon gösteren diğer parametreler Tablo 17'de sunuldu.

Tablo 17. İdrar TXB2 ve 6K-PG1α düzeyleri ile korelasyon gösteren parametreler

	TBXB2		**6K-PG1α**	
	R	***p***	**r**	***p***
HbA1c				
Total kollesterol	-0,262	**0,001**	0,162	**0,020**
LDL	-0,242	**0,001**	0,158	**0,024**
HDL	-0,258	**0,001**	0,153	**0,028**
24 saatlik idrar MCA/Cr	-0,250	**0,001**	0,230	**0,001**

TBXB2: tromboksan B2, 6K-PG1α: 6-keto-prostaglandin 1 alfa, HbA1c: hemoglobin A1c, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, MCA: mikroalbümin, Cr: kreatinin.

Şekil 5'te idrar TXB2 ile 6K-PG1α düzeyleri arasında negatif korelasyon gösterildi.



Şekil 5. İdrar TXB2 ile 6K-PG1α düzeyleri arasında negatif korelasyon (r=-0,241 ve p=0,001). TXB2: tromboksan B2, 6K-PG1α: 6-keto-prostagalndin 1 alfa.

5. TARTIŞMA

Gerek diyabet modelinin oluşturulduğu deneysel çalışmaların ve gerekse diyabetli erişkin hastaları içeren çalışmaların bulguları diyabetin renal prostanoid üretimini etkileyebilir olduğu düşündürmektedir. Diyabetik ketoasidozlu çocuk hastalarda idrar prostaglandin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma dışında günümüze kadar diyabetik çocuklarda idrar prostanoid düzeylerinin incelendiği bir çalışma yoktur. Çalışmamız diyabetik çocuklarda diyabet yaşı ile idrar prostanoid düzeylerinin nasıl değiştiğini ortaya koyan ilk çalışmadır. Çalışmamızın bulguları, idrar TXB2 düzeyinde azalma ve idrar 6K-PG1α/TXB2 oranında artma gibi böbreği koruyucu biyolojik mekanizmaların tanı anından itibaren çalışmaya başladığını, idrar TXB2 düzeyindeki en düşük değerin 1-3 yıl diyabet yaşında geliştiğini ve sonraki diyabet yaşlarında bu koruyucu etkinin azalmaya başladığını ve bu diyabet yaşından itibaren idrar 6K-PG1α düzeylerindeki artış ile ikinci bir böbrek koruyucu mekanizmanın devreye girdiğini düşündürmektedir.

Bir doymamış yağ asidi olan araşidonik asit fosfolipazlar sayesinde hücre mebranından serbestlenir. Daha sonra siklooksijenaz olarak da adlandırılan prostaglandin G/H sentaz tarafından bir dizi enzimatik reaksiyona uğrayan araşidonik asitten prostanoid olarak isimlendirilen prostaglandinler ve tromboksan A2 (TXA2) üretilir (121). İn vivo olarak başlıca dört biyoaktif prostaglandin vardır. Bunlar prostaglandin E2 (PGE2), prostasiklin (PGI2), prostaglandin D2 (PGD2) and prostaglandin F2α (PGF2α)'dır.

Prostanoidlerin yarı ömrü çok kısadır. Bu yüzden prostanoidler ile ilgili bilimsel çalışmalarda genellikle onların idrarla atılan ve daha stabil olan metabolitleri kullanılır. Tromboksan A2'nin idrarla atılan yıkım ürünü biyolojik olarak inaktif bir metabolit olan tromboksan B2 (TXB2)'dir. Yıkılan PGI2'nin idrarla atılan stabil metabolitleri 6-keto-prostaglandin 1 alfa (6K-PG1α) ve prostaglandin F2alfa (PGF2α)'dır. Prostaglandin E2'nin idrarla atılan metaboliti 13, 14 dihydro-15-keto-prostaglandin E2 (13,14D-15K-PGE2)'dir.

İnflamatuvar süreç, kanser gelişimi, hormonlar ve büyüme faktörleri prostanoid üretimindeki artıştan sorumludur. Prostanoidler etkinliklerini otokrin ve parakrin etki ile gösterir (121). Prostaglandin E2 ve PGI2 vazodilatasyona neden olurken, TXA2 vasokonstrüksiyona neden olur (125). Yapılan ilaç çalışmalarında kaptopril anjiotensin II üretimini azaltırken, PGE2 ve PGI2 düzeylerini ve PGI2/TXA2 oranını arttırarak; beraprost sodyum PGI2 düzeyini ve PGI2/TXA2 oranını arttırarak; ozagrel ve cilostazol TXA2 düzeyini azaltırken, PGI2/TXA2 oranını arttırarak total renal rezistansı azalttıkları, böylece renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını arttırdıkları ve bu sayade filtrasyon fraksiyonunda ve albümin ekskresyonunda azalmaya yol açtıkları gösterilmiştir (125). Bu bilgiden hareketle idrarda prostanoid metabolitlerinden 6K-PG1α, PGF2α, 13,14D-15K-PGE2 düzeylerindeki ve 6K-PG1α/TXB2 oranındaki artışın ve TXB2 düzeyindeki azalmanın böbrek fonksiyonu üzerine koruyucu bir etkiye sahip olduğu söylenebilir.

Streptozosin ile diyabet oluşturulan ratlarda diyabet gelişiminden sonraki 2, 8 ve 14. haftalarda 24 saatlik idrar örneklerinde PGF2α, PGE2, TXB2, kreatinin ve protein düzeyleri ölçülmüş elde edilen bulgular sağlıklı ratlar ile karşılaştırılmıştır. Diyabetik ratlarda sağlıklı kontrollere göre kreatinin klirensinin ve idrar PGF2α, PGE2 düzeylerinin anlamlı olarak azalırken, idrar TXB2 düzeyinin 2-3 kat ve idrarla protein atılımının 3-5 kat arttığı saptanmıştır (126). Bu bulgular prostanoid atılımındaki değişikliklerin aşikâr proteinüri ve kreatinin klirensindeki azalma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Erişkin diyabetlilerde yapılan bir çalışmada hastalar hafif proteinürili ve proteinürisiz olmak üzere iki gruba ayrılmış ve idrar örneklerinde PGE2 ve TXB2 düzeyleri ölçülmüştür. Hasta gruplarının bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bu çalışmada proteinürin olmadığı grupta, kontrol grubuna göre PGE2 düzeyinin ve PGE2/TXB2 oranının daha yüksek ve TXB2 düzeyinin daha düşük olduğu bulunurken, proteinürinin olduğu grupta kontrol grubuna göre PGE2 düzeyinin ve PGE2/TXB2 oranının daha düşük ve TXB2 düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (127).

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre idrar TXB2 düzeyindeki anlamlı azalmanın ve idrar 6K-PG1α/TXB2 oranındaki anlamlı artışın yeni tanı T1DM'li çocuklarda bile mevcut olduğunu ve bu durumun diyabet yaşındaki ilerleme ile de sebat ettiğini bulduk. Bu bulgu TXA2 üretimindeki azalmanın diyabetin renal etkilerine karşı ilk koruyucu mekanizma olduğunu düşündürmektedir.

Diyabetli ratların sağlıklı ratlarla karşılaştırıldığı deneysel bir çalışmada diyabetik ratlarda idrar TXB2 düzeyinin sağlıklı ratlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve idrar 6K-PG1α düzeyinin 14. haftaya kadar yüksek ancak yaşlanma ile azalarak 54. haftada sağlıklı ratların düzeyine gerilediği gösterilmiştir (128). Bu bulgular diyabet yaşının ilerlemesi ile bazı koruyucu mekanizmaların yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Çalışmamızda diyabetli çocuklarda kontrol grubuna göre idrar 6K-PG1α düzeyindeki anlamlı artışın diyabet yaşı "1-3 yıl" ve "6 yıl ve üzeri" olan hasta gruplarında ortaya çıktığını tespit ettik. Buna ek olarak, idrar TXB2 düzeyindeki en belirgin azalmanın diyabet yaşı "1-3 yıl" olan hasta grubunda olduğunu ve daha sonra diyabet yaşındaki ilerleme ile idrar TXB2 düzeyinin arttığını bulduk. Bu bulgular renal TXA2 üretimindeki azalmanın diyabet yaşının ilerlemesi sürdürülemediğini ve bunun sonucu olarak 6K-PG1α düzeyindeki artışın ikinci bir koruyucu mekanizma olarak devreye girdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta alt gruplarında ortalama takvim yaşı değerleri için yapılan istatistiksel karşılaştırmalarındaki anlamlılık düzeyinin, kontrol gruplarında ortalama takvim yaşı değerleri için yapılan istatistiksel karşılaştırmalardaki anlamlılık düzeyi ile benzer olduğunu bulduk. Buna ek olarak, ortalama HbA1c düzeylerinin yeni tanı diyabetli hasta grubu dışında diğer hasta grupları arasında farklı olmadığını saptadık. Bu bulgular prostanoidler ile ilişkili renal koruyucu mekanizmaların takvim yaşı ve HbA1c düzeylerinden bağımsız olarak geliştiğini ve diyabet yaşının renal koruyucu mekanizmaların sürdürülmesinde belirleyici bir role sahip olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde T1DM'li çocuklarda idrar prostanoid düzeylerinin çalışıldığı bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada DKA sırasında ve sonrasında idrar prostanoid düzeyleri ölçülmüş ve bir kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İdrar PGE2, 13,14D-

15K-PGE2, 6K-PG1α ve PGF2α düzeyilerinin arttığı ve TXB2 düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bahsedilen değişikliklerin DKA varlığında çok daha belirgin olduğu bulunmuştur (129). Günümüze kadar diyabetli çocuklarda diyabet yaşı ile idrar prostanoid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız T1DM'li çocuklarda diyabet yaşı ile idrar prostanoid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları, idrar TXB2 düzeyinde azalma ve idrar 6K-PG1α/TXB2 oranında artma gibi böbreği koruyucu biyolojik mekanizmaların tanı anından itibaren çalışmaya başladığını, diyabetin 1-3 yılından sonra idrar TXB2 düzeyindeki artışa bağlı olarak bu koruyucu mekanizmanın etkisini kaybettiğini ve aynı dönemde ikinci bir koruyucu mekanizma olarak idrar 6K-PG1α düzeyindeki artışın geliştiğini düşündürmektedir. Bu alanda daha geniş çalışmaların yapılması gereklidir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma 103 T1DM tanılı hasta çocuk ve 103 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 206 çocukla tamamlandı. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların 41 (%39,8)'i erkek ve 62 (%60,2)'si kız idi.
2. Yeni tanı diyabetli hasta grubunda kontrol grubuna göre serum HbA1c, trigliserit ve Cr düzeylerinin ve idrar 6K-PG1α/TXB2 oranının anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, p=0,001, p=0,011, p= 0,044 ve p=0,008) iken, GFH değeri ve idrar TXB2 düzeyinin anlamlı olarak düşük (sırasıyla, p=0,050 ve p=0,001) olduğu saptandı.
3. Diyabet yaşı 1 ay-12 ay olan hasta grubunda kontrol grubuna göre serum HbA1c ve Cr düzeylerinin ve 6K-PG1α/TXB2 oranının anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, p=0,001, p=0,010 ve p=0,001) iken, idrar TXB2 düzeyinin anlamlı olarak düşük (p=0,001) olduğu bulundu.
4. Diyabet yaşı 1-3 yıl olan hasta grubunda kontrol grubuna göre serum HbA1c, tolal kolesterol, LDL, HDL ve idrar 6K-PG1α düzeylerinin ve idrar 6K-PG1α/TXB2 oranının anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, p=0,001, p=0,003, p=0,005, p=0,018, p=0,001 ve p=0,001) iken, idrar TXB2 düzeyinin anlamlı olarak düşük (p=0,001) olduğu tespit edildi.
5. Diyabet yaşı 3-6 yıl olan hasta grubunda kontrol grubuna göre serum HbA1c, tolal kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinin 24 saatlik idrarda MCA/Cr ve idrar 6K-PG1α/TXB2 oranlarının anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, p=0,001, p=0,001, p=0,003, p=0,001, p=0,036 ve p=0,001) iken, idrar TXB2 düzeyinin anlamlı olarak düşük (p=0,001) olduğu saptandı.
6. Diyabet yaşı 6 yıl ve üzeri olan hasta grubunda kontrol grubuna göre serum HbA1c, tolal kolesterol, LDL, idrar 6K-PG1α düzeylerinin ve 6K-PG1α/TXB2 oranının anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, p=0,001, p=0,001, p=0,001, p=0,012 ve p=0,001) iken, idrar TXB2 düzeyinin anlamlı olarak düşük (p=0,002) olduğu bulundu.
7. Serum ortalama HbA1c düzeyinin yeni tanı T1DM'li hasta grubunda diğer hasta gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Buna karşılık diğer hasta alt gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmalarda

istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05).

8. En düşük idrar ortalama TXB2 düzeyinin ölçüldüğü diyabet yaşı 1-3 yıl olan hasta grubu ile yeni tanı ve diyabet yaşı 6 yıl ve üzeri olan hasta gruplarında ölçülen idrar ortalama TXB2 düzeyleri arasında istastistiksel olarak anlamlı farklılıklar (sırasıyla, p=0,031 ve p=0,050) bulundu.
9. İdrar TXB2 ile 6K-PG1α düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi (r=-0,241 ve p=0,001).
10. İdrar TXB2 düzeyi ile HbA1c, total kolesterol, LDL, HDL ve 24 saatlik idrar MCA/Cr düzeyleri arasında negatif korelasyonlar (sırasıyla, r=-0,262, p=0,001; r=-0,242, p=0,001, r=-0,258, p=0,001 ve r=-0,250, p=0,001) saptandı.
11. İdrar 6K-PG1α düzeyi ile HbA1c, total kolesterol, LDL, HDL ve 24 saatlik idrar MCA/Cr düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar (sırasıyla, r=0,162, p=0,020; r=0,158, p=0,024, r=0,153, p=0,028 ve r=0,230, p=0,001) bulundu.

KAYNAKLAR

1. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Type 2 diabetes in the child and adolescent. Pediatr Diabetes. Ağustos 2015;16(5):392-392.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 01 Ocak 2013;36(Supplement_1):S67-74.
3. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. J Pediatr Endocrinol Metab [İnternet]. 01 Ocak 2015 [a.yer 18 Mart 2023];28(3-4). Erişim adresi: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2014-0384/html
4. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. Eylül 2009;10:3-12.
5. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, vd. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 01 Ekim 2015;38(10):1964-74.
6. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, vd. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. N Engl J Med. 13 Nisan 2017;376(15):1419-29.
7. 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 May 7;311(17):1778-86. doi: 10.1001/jama.2014.3201. PMID: 24794371; PMCID: PMC4368900.
8. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
9. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. Diabet Med. Ağustos 2006;23(8):857-66.
10. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, Parslow RC, Joner G, Svensson J, Castell C, Bingley PJ, Schoenle E, Jarosz-Chobot P, Urbonaité B, Rothe U, Kržišnik C, Ionescu-Tirgoviste C, Weets I, Kocova M, Stipancic G, Samardzic M, de Beaufort CE, Green A, Soltész G, Dahlquist GG. Seasonal variation in month of diagnosis in children with type 1 diabetes registered in 23 European centers during 1989-2008: little short-term influence of sunshine hours or average temperature. Pediatr Diabetes. 2015 Dec;16(8):573-80. doi: 10.1111/pedi.12227. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25316271.
11. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. Diabet Med 1997; 14:1–85.
12. Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Yavaş Abal Z, Önal H, Sarıkaya S, Akgün A, vd. Incidence of Type 1 Diabetes in Children Aged Below 18 Years During 2013-2015 in Northwest Turkey. J Clin Res Pediatr Endocrinol [İnternet]. 23 Mayıs

2018 [a.yer 18 Mart 2023]; Erişim adresi: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_18127/JCRPE-10-336-En.pdf
13. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, Millward BA, Risley D, Pyke DA, vd. The significance of the concordance rate for Type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. Diabetologia. Ekim 1988;31(10):747-50.
14. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. Diabetes. 01 Mart 1999;48(3):460-8.
15. Rewers M, Bugawan TL, Norris JM, Blair A, Beaty B, Hoffman M, vd. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). Diabetologia. Temmuz 1996;39(7):807-12.
16. Åkerblom HK, Knip M, Simell O. From Pathomechanisms to Prediction, Prevention and Improved Care of Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Children. Ann Med. Ocak 1997;29(5):383-5.
17. Leslie RD, Elliott RB. Early Environmental Events as a Cause of IDDM: Evidence and Implications. Diabetes. 01 Temmuz 1994;43(7):843-50.
18. Graves PM, Norris JM, Pallansch MA, Gerling IC, Rewers M. The Role of Enteroviral Infections in the Development of IDDM: Limitations of Current Approaches. Diabetes. 01 Şubat 1997;46(2):161-8.
19. Schatz DA, Maclaren NK. Cow's milk and insulin-dependent diabetes mellitus. Innocent until proven guilty. JAMA. 1996 Aug 28;276(8):647-8. PMID: 8773639.
20. Norris JM. Lack of Association Between Early Exposure to Cow's Milk Protein and β-Cell Autoimmunity: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). JAMA. 28 Ağustos 1996;276(8):609.
21. Atkinson MA, Bowman MA, Kao KJ, Campbell L, Dush PJ, Shah SC, vd. Lack of Immune Responsiveness to Bovine Serum Albumin in Insulin-Dependent Diabetes. N Engl J Med. 16 Aralık 1993;329(25):1853-8.
22. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilahti E, vd. A Bovine Albumin Peptide as a Possible Trigger of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 30 Temmuz 1992;327(5):302-7.
23. Martin JM, Trink B, Daneman D, Dosch HM, Robinson B. Milk Proteins in the Etiology of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM). Ann Med. Ocak 1991;23(4):447-52.
24. Borch-Johnsen K, Mandrup-Poulsen T, Zachau-Christiansen B, Joner G, Christy M, Kastrup K, vd. RELATION BETWEEN BREAST-FEEDING AND INCIDENCE RATES OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS. The Lancet. Kasım 1984;324(8411):1083-6.
25. Dariya B, Chalikonda G, Srivani G, Alam A, Nagaraju GP. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. Crit Rev Immunol. 2019;39(4):239-65.
26. Redondo MJ. Genetics of Type 1A Diabetes. Recent Prog Horm Res. 01 Ocak 2001;56(1):69-90.
27. Nerup J, Platz P, Andersen OO, Christy M, Lyngsøe J, Poulsen JE, vd. HL-A ANTIGENS AND DIABETES MELLITUS. The Lancet. Ekim 1974;304(7885):864-6.

28. Singal DP, Blajchman MA. Histocompatibility (HL-A) Antigens, Lymphocytotoxic Antibodies and Tissue Antibodies in Patients with Diabetes Mellitus. Diabetes. 01 Haziran 1973;22(6):429-32.
29. Cudworth AG, Woodrow JC. Evidence for HL-A-linked genes in "juvenile" diabetes mellitus. BMJ. 19 Temmuz 1975;3(5976):133-5.
30. Thomson G, Valdes AM, Noble JA, Kockum I, Grote MN, Najman J, vd. Relative predispositional effects of HLA class II DRB1-DQB1 haplotypes and genotypes on type 1 diabetes: a meta-analysis. Tissue Antigens. Ağustos 2007;70(2):110-27.
31. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, Presentation, and Management. Pediatr Clin North Am. Aralık 2005;52(6):1553-78.
32. Siljander HTA, Simell S, Hekkala A, Lähde J, Simell T, Vähäsalo P, vd. Predictive Characteristics of Diabetes-Associated Autoantibodies Among Children With HLA-Conferred Disease Susceptibility in the General Population. Diabetes. 01 Aralık 2009;58(12):2835-42.
33. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, vd. HLA DR-DQ Haplotypes and Genotypes and Type 1 Diabetes Risk. Diabetes. 01 Nisan 2008;57(4):1084-92.
34. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, vd. Inherited Variation in Vitamin D Genes Is Associated With Predisposition to Autoimmune Disease Type 1 Diabetes. Diabetes. 01 Mayıs 2011;60(5):1624-31.
35. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. The Lancet. Ocak 2014;383(9911):69-82.
36. Gepts W. Pathologic Anatomy of the Pancreas in Juvenile Diabetes Mellitus. Diabetes. 01 Ekim 1965;14(10):619-33.
37. Bottazzo GF, Dean BM, McNally JM, MacKay EH, Swift PGF, Gamble DR. In Situ Characterization of Autoimmune Phenomena and Expression of HLA Molecules in the Pancreas in Diabetic Insulitis. N Engl J Med. 08 Ağustos 1985;313(6):353-60.
38. Lernmark A, Klöppel G, Stenger D, Vathanaprida C, Fält K, Landin-Olsson M, Baskin DG, Palmer JP, Gown AM, Petersen JS, et al. Heterogeneity of islet pathology in two infants with recent onset diabetes mellitus. Virchows Arch. 1995;425(6):631-40. doi: 10.1007/BF00199353. PMID: 7697219.
39. Mallare JT, Cordice CC, Ryan BA, Carey DE, Kreitzer PM, Frank GR. Identifying Risk Factors for the Development of Diabetic Ketoacidosis in New Onset Type 1 Diabetes Mellitus. Clin Pediatr (Phila). Eylül 2003;42(7):591-7.
40. Dunger DB. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Arch Dis Child. 01 Şubat 2004;89(2):188-94.
41. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 01 Ocak 2009;32(Supplement_1):S62-7.
42. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, vd. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. N Engl J Med. 13 Nisan 2017;376(15):1419-29.
43. ABACI A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabet. Güncel Pediatri. 2007;5(1):1-10.
44. Atar G. Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi. Türkiye 2018.

45. Salman S. TEMD Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2022 2022. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus_2022.pdf.
46. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, vd. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. Pediatr Diabetes. Ekim 2018;19:105-14.
47. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care. 01 Ocak 2021;44(Supplement_1):S15-33.
48. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. Diabetes Care. 01 Ocak 2019;42(Supplement_1):S148-64.
49. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR, On behalf of the EURODIAB PCS Group. Differing Associations of Lipid and Lipoprotein Disturbances With the Macrovascular and Microvascular Complications of Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 01 Aralık 2001;24(12):2071-7.
50. Flier JS, Moore MJ, Foster DW, McGarry JD. The Metabolic Derangements and Treatment of Diabetic Ketoacidosis. N Engl J Med. 21 Temmuz 1983;309(3):159-69.
51. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, vd. Management of Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes. Diabetes Care. 01 Ocak 2001;24(1):131-53.
52. Acar S, Gören Y, Paketçi A, Anık A, Çatlı G, Tuhan H, vd. Changes in the Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Type I Diabetes Mellitus Cases at Diagnosis: A Fifteen-Year Single Center Experience. J Pediatr Res. 20 Eylül 2017;4(3):143-8.
53. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, vd. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes. Ekim 2018;19:155-77.
54. Umpierrez GE, Kitabchi AE. Diabetic Ketoacidosis: Risk Factors and Management Strategies. Treat Endocrinol. 2003;2(2):95-108.
55. Realsen J, Goettle H, Chase HP. Possibility to Reduce Diabetic Ketoacidosis-Related Mortality in Type 1 Diabetes: Prevention Versus Treatment. Diabetes Technol Ther. Eylül 2013;15(9):787-787.
56. Besli GE, Akyıldız BN, Ağın H, et al. Diyabetik Ketoasidoz Tedavi Protokolü. Cocuk Acil Tip ve Yogun Bakim Dernegi. 2017;1(1):1-27.
57. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, vd. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. Pediatrics. 01 Şubat 2004;113(2):e133-40.
58. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications: DKA: intracerebral complications. Pediatr Diabetes. Eylül 2001;2(3):109-14.
59. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child. 01 Temmuz 2001;85(1):16-22.

60. Limbert C, Schwingshandl J, Haas J, Roth R, Borkenstein M. Severe hypoglycemia in children and adolescents with IDDM: frequency and associated factors. J Diabetes Complications. 1993 Oct-Dec;7(4):216-20. PMID: 8219364.
61. Wheat LJ. Infection and Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 01 Ocak 1980;3(1):187-97.
62. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome in Children: Pathophysiological Considerations and Suggested Guidelines for Treatment. J Pediatr. Ocak 2011;158(1):9-14.e2.
63. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, vd. Prevalence of Complications in IDDM by Sex and Duration: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. Diabetes. 01 Eylül 1990;39(9):1116-24.
64. Akçay T, Bereket A, Akıncı A. Diabetes Mellitusun uzun dönem komplikasyonları. Çocuk ve Adolesan Diyabeti. İstanbul: Logos Tıp Yayıncılığı, 2008: 94-112.
65. Najafian B, Mauer M. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. Ocak 2009;83(1):1-8.
66. Bayraktar Z. Diabetik retinopatinin sınıflandırılması, erken tanı ve takibi. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1990; 20: 136-139.
67. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, vd. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. N Engl J Med. 27 Ocak 2005;352(4):341-50.
68. Gregg EW, Gu Q, Williams D, de Rekeneire N, Cheng YJ, Geiss L, vd. Prevalence of lower extremity diseases associated with normal glucose levels, impaired fasting glucose, and diabetes among U.S. adults aged 40 or older. Diabetes Res Clin Pract. Eylül 2007;77(3):485-8.
69. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. Curr Diab Rep. Ekim 2019;19(10):86.
70. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, vd. US Renal Data System 2011 Annual Data Report. Am J Kidney Dis. Ocak 2012;59(1):A7.
71. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. Diabetologia [Internet]. Aralık 1983 [a.yer 31 Mart 2023];25(6). Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/BF00284458
72. Osteeby R. Morphometric studies of the peripheral glomerular basement membrane in early juvenile diabetes I. Development of initial basement membrane thickening. Diabetologia. Nisan 1972;8(2):84-92.
73. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Dunger DB, Oxforn Regional Prospective Study Group. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. Diabetes Care. 01 Aralık 2000;23(12):1811-5.
74. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, vd. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. Diabetes Care. 01 Mart 1999;22(3):495-502.

75. Jones CA, Leese GP, Kerr S, Bestwick K, Isherwood DI, Vora JP, vd. Development and progression of microalbuminuria in a clinic sample of patients with insulin dependent diabetes mellitus. Arch Dis Child. 01 Haziran 1998;78(6):518-23.
76. Barkai L, Vámosi I, Lukács K. Enhanced Progression of Urinary Albumin Excretion in IDDM During Puberty. Diabetes Care. 01 Haziran 1998;21(6):1019-23.
77. Drummond K, Mauer M, for the International Diabetic Nephropathy Study Group. The Early Natural History of Nephropathy in Type 1 Diabetes. Diabetes. 01 Mayıs 2002;51(5):1580-7.
78. Mortensen HB, Marinelli K, Nørgaard K, Main K, Kastrup KW, Ibsen KK, vd. A Nation-wide Cross-sectional Study of Urinary Albumin Excretion Rate, Arterial Blood Pressure and Blood Glucose Control in Danish Children with Type 1 Diabetes Mellitus. Diabet Med. Aralık 1990;7(10):887-97.
79. Gill GV, Daousi C, Barnett AH, Bain SC. Chronic kidney disease in long duration type 1 diabetes lasting more than 50 years. Curr Med Res Opin. 01 Şubat 2009;25(2):395-400.
80. Marcovecchio ML, Chiarelli F, Diyabetic nephropathy. Avner ED, Harmon WE, Niaduet P, Yoshikawa N (eds). Pediatric Nephrology. 6th ed, Berlin: Springer, 2009: 1199-1218.
81. Mathiesen ER, Rønn B, Storm B, Foght H, Deckert T. The Natural Course of Microalbuminuria in Insulin-dependent Diabetes: A 10-year Prospective Study. Diabet Med. Haziran 1995;12(6):482-7.
82. Mogensen C. How to Protect the Kidney in Diabetic Patients: With Special Reference to IDDM. Diabetes. 01 Eylül 1997;46(Supplement_2):S104-11.
83. Chiarelli F, Verrotti A, Morgese G. Glomerular hyperfiltration increases the risk of developing microalbuminuria in diabetic children. Pediatr Nephrol. Nisan 1995;9(2):154-8.
84. Dahlquist G, Stattin E, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long-term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. Nephrol Dial Transplant. 01 Temmuz 2001;16(7):1382-6.
85. Amin R, Turner C, van Aken S, Konopelska Bahu T, Watts A, Lindsell DRM, vd. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. Kidney Int. Ekim 2005;68(4):1740-9.
86. Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F, Bognetti E, Paesano PL, Gianolli L, vd. Persistent Renal Hypertrophy and Faster Decline of Glomerular Filtration Rate Precede the Development of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. Diabetes. 01 Eylül 2006;55(9):2620-5.
87. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, vd. Increase in Nocturnal Blood Pressure and Progression to Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 12 Eylül 2002;347(11):797-805.
88. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining Incidence of Nephropathy in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 06 Ocak 1994;330(1):15-8.
89. Harvey JN, Rizvi K, Craney L, Messenger J, Shah R, Meadows PA. Population-based survey and analysis of trends in the prevalence of diabetic

nephropathy in Type 1 diabetes: Epidemiology. Diabet Med. Aralık 2001;18(12):998-1002.
90. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, vd. Decreasing Incidence of Severe Diabetic Microangiopathy in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 01 Nisan 2003;26(4):1258-64.
91. Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Low risk of overt nephropathy after 24 yr of childhood-onset type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Norway. Pediatr Diabetes. Ekim 2006;7(5):239-46.
92. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, vd. Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 01 Ocak 2005;28(1):186-212.
93. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Diabetes Care. 01 Ocak 2005;28(1):164-76.
94. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications. Pediatr Diabetes. Haziran 2007;8(3):163-70.
95. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. Şubat 2007;49(2):S12-154.
96. Bogdanović R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. Pediatr Nephrol. Nisan 2008;23(4):507-25.
97. Bangstad HJ, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, østerby R, Berg KJ, Hartmann A. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. Diabetologia. Mayıs 1994;37(5):483-90.
98. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of Intensive Therapy on the Microvascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. JAMA J Am Med Assoc. 15 Mayıs 2002;287(19):2563-9.
99. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). J Pediatr. Aralık 2001;139(6):804-12.
100. Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years' Duration: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005). Arch Intern Med. 27 Temmuz 2009;169(14):1307.
101. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76. PMID: 15286277.
102. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group*. Should All Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria Receive Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors?: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. Ann Intern Med. 06 Mart 2001;134(5):370.

103. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. BMJ. 03 Temmuz 1999;319(7201):24-5.
104. Ahmad J, Shafique S, Abidi SMA, Parwez I. Effect of 5-year enalapril therapy on progression of microalbuminuria and glomerular structural changes in type 1 diabetic subjects. Diabetes Res Clin Pract. Mayıs 2003;60(2):131-8.
105. Norambuena F, Mackenzie S, Bell JG, Callol A, Estévez A, Duncan N. Prostaglandin (F and E, 2- and 3-series) production and cyclooxygenase (COX-2) gene expression of wild and cultured broodstock of senegalese sole (Solea senegalensis). Gen Comp Endocrinol. Haziran 2012;177(2):256-62.
106. Sonnweber T, Pizzini A, Nairz M, Weiss G, Tancevski I. Arachidonic Acid Metabolites in Cardiovascular and Metabolic Diseases. Int J Mol Sci. 23 Ekim 2018;19(11):3285.
107. Smith WL, Urade Y, Jakobsson PJ. Enzymes of the Cyclooxygenase Pathways of Prostanoid Biosynthesis. Chem Rev. 12 Ekim 2011;111(10):5821-65.
108. Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, vd. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. Proc Natl Acad Sci. 06 Aralık 1994;91(25):12013-7.
109. Kirkby NS, Chan MV, Zaiss AK, Garcia-Vaz E, Jiao J, Berglund LM, vd. Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: Role of NF-κB and NFAT transcriptional pathways. Proc Natl Acad Sci. 12 Ocak 2016;113(2):434-9.
110. Kirkby NS, Zaiss AK, Urquhart P, Jiao J, Austin PJ, Al-Yamani M, vd. LC-MS/MS Confirms That COX-1 Drives Vascular Prostacyclin Whilst Gene Expression Pattern Reveals Non-Vascular Sites of COX-2 Expression. Wallace J, editör. PLoS ONE. 09 Temmuz 2013;8(7):e69524.
111. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology. Annu Rev Biochem. Haziran 2000;69(1):145-82.
112. Seo MJ, Oh DK. Prostaglandin synthases: Molecular characterization and involvement in prostaglandin biosynthesis. Prog Lipid Res. Nisan 2017;66:50-68.
113. Li K, Zhao J, Wang M, Niu L, Wang Y, Li Y, vd. The Roles of Various Prostaglandins in Fibrosis: A Review. Biomolecules. 24 Mayıs 2021;11(6):789.
114. Bonvalet JP, Pradelles P, Farman N. Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron. Am J Physiol-Ren Physiol. 01 Eylül 1987;253(3):F377-87.
115. Yared A, Kon V, Ichikawa I. Mechanism of preservation of glomerular perfusion and filtration during acute extracellular fluid volume depletion. Importance of intrarenal vasopressin-prostaglandin interaction for protecting kidneys from constrictor action of vasopressin. J Clin Invest. 01 Mayıs 1985;75(5):1477-87.
116. Silldorff EP, Yang S, Pallone TL. Prostaglandin E2 abrogates endothelin-induced vasoconstriction in renal outer medullary descending vasa recta of the rat. J Clin Invest. 01 Haziran 1995;95(6):2734-40.

117. Baylis C, Deen W, Myers B, Brenner B. Effects of some vasodilator drugs on transcapillary fluid exchange in renal cortex. Am J Physiol-Leg Content. 01 Nisan 1976;230(4):1148-58.
118. Breyer M and Badr K. Arachidonic Acid Metabolites and the Kidney. Philadelphia, PA: Saunders, 1996.
119. Kennedy CRJ, Xiong H, Rahal S, Vanderluit J, Slack RS, Zhang Y, vd. Urine concentrating defect in prostaglandin EP $_1$ -deficient mice. Am J Physiol-Ren Physiol. Şubat 2007;292(2):F868-75.
120. Hébert RL, Carmosino M, Saito O, Yang G, Jackson CA, Qi Z, vd. Characterization of a Rabbit Kidney Prostaglandin F2α Receptor Exhibiting Gi-restricted Signaling That Inhibits Water Absorption in the Collecting Duct. J Biol Chem. Ekim 2005;280(41):35028-37.
121. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and Inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Mayıs 2011;31(5):986-1000.
122. Ahmad AS, Ottallah H, Maciel CB, Strickland M, Doré S. Role of the L-PGDS-PGD2-DP1 receptor axis in sleep regulation and neurologic outcomes. Sleep. 11 Haziran 2019;42(6):zsz073.
123. Legler DF, Bruckner M, Uetz-von Allmen E, Krause P. Prostaglandin E2 at new glance: Novel insights in functional diversity offer therapeutic chances. Int J Biochem Cell Biol. Şubat 2010;42(2):198-201.
124. Aihara K, Handa T, Oga T, Watanabe K, Tanizawa K, Ikezoe K, vd. Clinical Relevance of Plasma Prostaglandin F2α Metabolite Concentrations in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Feghali-Bostwick C, editör. PLoS ONE. 11 Haziran 2013;8(6):e66017.
125. Umeda F, Kuroki T, Nawata H. Prostaglandins and diabetic nephropathy. J Diabetes Complications. Ekim 1995;9(4):334-6.
126. Bunke M, Itskovitz H. Urinary excretion and renal production of prostaglandins E2, F2 alpha, and thromboxane B2 in experimental diabetes mellitus. J Lab Clin Med. 1986 Oct;108(4):332-9. PMID: 3093617.
127. Katayama S, Inaba M, Maruno Y, Omoto A, Kawazu S, Ishii J, vd. Increased renal TXA2 synthesis in diabetes mellitus: Simultaneous determination of urinary TXB2 and 2,3-dinor-TXB2. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. Ocak 1990;39(1):47-51.
128. Okumura M, Imanishi M, Yamashita T, Yamamura Y, Kim S, Iwao H, vd. Renal production of thromboxane and prostaglandins in a rat model of type 2 diabetes. Life Sci. Aralık 1999;66(5):371-7.
129. Miltényi M, Tulassay T, Szabó A, Körner A, Seyberth HW. Urinary prostaglandins in hyperglycaemic ketoacidosis of type I diabetes mellitus. Pediatr Nephrol. 1990;4(1):44-7.

EKLER

EK-1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTALARIN LİSTESİ

NO	İSİM	DOSYA NO
1	E***** A*****	1*****
2	A***** S***** K*****	1*****
3	E***** A***** K*****	7*****
4	Y***** İ*****	1*****
5	H***** H*****K*****	1*****
6	U***** S*****	7*****
7	G***** A*****	1*****
8	A***** D***** A*****	1*****
9	E***** B*****	1*****
10	A***** D*****	1*****
11	B***** Y*****	1*****
12	E***** B***** A*****	1*****
13	E***** A*****	2****
15	E***** T*****	2****
16	Z***** G***** A*****	1*****
16	E***** P*****	1*****
17	Z***** R***** A*****	1*****
18	Y***** E***** B*****	1*****
19	M*****N***** B*****	1*****
20	A***** S*****	1*****
21	A***** M***** Y*****	1*****
22	H***** H***** B***** Y*****	1*****
23	R***** A***** K*****	9*****
24	M***** N***** A*****	1*****
25	H***** A*****E*****	1*****
26	A***** T***** Ö*****	6*****
27	E***** B***** K*****	1*****
28	S*****N***** A*****	1*****
29	H***** B*****	1*****
30	E***** D*****	7*****
31	U***** E*****	6*****
32	İ***** D*****	1*****
33	A***** B*****	1*****
34	Ç***** İ*****	1*****
35	B***** A*****	1*****
36	Z***** Y*****	1*****
37	M***** S***** Y*****	1*****
38	E***** Z***** A*****	1*****
39	A***** Ç*****	1*****

40	B*****S*****	1*****
41	S***** K*****	1*****
42	Z*****Y*****	1*****
43	Z***** Ç*****	1*****
44	M***** M*****	1*****
45	E***** U*****	1*****
46	T***** Y***** E*****	6*****
47	D***** M***** P*****	6*****
48	U***** E*****	6*****
49	A***** D***** Z*****	1*****
50	M***** U***** T*****	7*****
51	İ***** H***** A*****	1*****
52	E***** B***** B*****	1*****
53	E***** D*****	1*****
54	E***** K*****	6*****
55	S***** B*****	1*****
56	G***** D*****	1*****
57	B***** G*****	1*****
58	S***** K*****	1*****
59	S***** G*****	1*****
60	D***** T*****	1*****
61	A***** S***** Z*****	1*****
62	A***** O*****	2*****
63	E***** E*****	8*****
64	A***** E*****	1*****
65	M***** ***** K*****	6*****
66	H***** D*****	7*****
67	B***** Y*****	9*****
68	G***** Y*****	1*****
69	E***** P*****	1*****
70	Z***** M*****	6*****
71	M***** E***** T*****	7*****
72	E***** K*****	6*****
72	M***** A***** B*****	1*****
74	A***** B*****	1*****
75	E***** K*****	1*****
76	N***** A*****	1*****
77	A***** E***** G*****	3*****
78	D***** B*****	1*****
79	R***** T*****	1*****
80	E***** G*****	1*****
81	M***** M***** B*****	6*****
82	M***** K*****	7*****
83	E***** B*****	1*****
84	M***** E***** K*****	1*****

85	O***** A*****	8*****
86	A***** Ö*****	7*****
87	E***** Y***** Ç*****	9*****
88	E***** R*****T*****	1*****
89	E***** Ö*****	3*****
90	A***** K*****	7*****
91	M***** K*****	7*****
92	E***** A*****	1*****
93	E***** A*****	1*****
94	E*****K*****	3*****
95	T*****A*****	1*****
96	R***** D*****	3*****
97	A***** A*****	9*****
98	U***** C***** S*****	1*****
99	M***** B*****	1*****
100	B***** M***** H*****	1*****
101	Z***** Ç*****	9*****
102	C***** A*****	1*****
103	İ***** A*****	6*****
104	D***** Ö*****	8*****
105	K***** Ö*****	1*****
106	Ö***** K***** E*****	1*****
107	B***** G***** D*****	1*****
108	S***** Y*****	1*****
109	N***** Ö*****	1*****
110	O***** A***** Ç*****	5*****
111	H***** Y*****	1*****
112	E*****A*****	6*****
113	F***** R***** A*****	1*****
114	Ö***** F***** B*****	1*****
115	B***** Z*****	9*****
116	H***** T*****	1*****
117	S***** K*****	1*****
118	F***** B***** A*****	1*****
119	K***** G*****	1*****
120	N***** B*****	1*****
121	S***** K*****	1*****
122	Y***** G*****	1*****
123	M***** H*****	1*****
124	S***** K*****	1*****
125	H***** Y*****	9*****
126	B*****A*****	1*****
127	M***** E***** K*****	1*****
128	M***** K*****	1*****
129	Y*****T*****	1*****

130	E*****Y*****	7*****
131	H***** S*****	8*****
132	S***** Ç*****	1*****
133	Z***** Ö*****	1*****
134	H***** Y***** A*****	6*****
135	E***** K*****	1*****
136	İ***** Ş*****	1*****
137	A***** D*****	1*****
138	M***** H*****	1*****
139	M*****H*****	1*****
140	E*****T*****	1*****
141	M*****Y*****	1*****
142	İ***** A*****	1*****
143	A***** T*****A A*****	8*****
144	M*****Ç*****	1*****
145	M*****Ü*****	6*****
146	E***** I*****	1*****
147	A*****E*****	1*****
148	F*****T***** Ç*****	1*****
149	H***** U*****	1*****
150	M***** G*****	1*****
151	H***** E***** B*****	7*****
152	B***** D*****	8*****
153	Z***** M*****	1*****
154	F***** K***** A*****	6*****
155	O***** A*****	3*****
156	E***** S***** K*****	1*****
157	S***** Y*****	6*****
158	E*****Ö*****	1*****
159	Y***** Y*****	9*****
160	İ***** B***** B*****	2*****
161	M***** S***** K*****	1*****
162	B***** Ç*****	1*****
163	E***** M***** K*****	1*****
164	D***** A*****	1*****
165	F***** N***** B*****	3*****
166	E***** K*****	8*****
167	Ç***** D*****	6*****
168	Ş***** S*****	1*****
169	E***** B*****	1*****
170	Y***** K*****	7*****
171	C***** T*****	8*****
172	H***** Ç*****	1*****
173	B***** K*****	7*****
174	K***** U*****	1*****

175	B***** A*****	1*****
176	B***** E***** Y*****	1*****
177	A***** B***** Ç*****	6*****
178	C***** U*****	1*****
179	A***** N***** Y*****	1*****
180	B***** E*****	6*****
181	H***** Y*****	1*****
182	B***** U*****	1*****
183	B***** D*****	1*****
184	M***** E***** P*****	6*****
185	A*****T D*****	1*****
186	E***** Y*****	6*****
187	Ş***** D*****	6*****
188	Y*****E***** T*****	1*****
189	E***** Ç*****	1*****
190	R***** Ö*****	4*****
191	Y***** D***** T*****	1*****
192	M***** K*****	1*****
193	G***** D*****	7*****
194	U***** A*****	1*****
195	R*****S*****	1*****
196	E***** D***** Ç*****	1*****
197	B***** K*****	7*****
198	Z***** D*****	6*****
199	H***** İ*****	7*****
200	U***** M***** E***** S*****	1*****
201	M***** T*****	6*****
202	B***** A*****	1*****
203	T***** B***** U*****	1*****
204	R***** G*****	1*****
205	M***** A*****	2*****
206	S***** D*****	1*****

EK-2. ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN "TİP 1 DM TANILI HASTANIN EBEVEYNİNE" YÖNELİK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN
"TİP 1 DM TANILI HASTANIN EBEVEYNİNE" YÖNELİK
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: **Tip 1 Diyabetli Çocuklarda İdrar Prostanoid Düzeylerinin Araştırılması**
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof.. Dr. Hakan DÖNERAY
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş.Gör. Dr. Emre AKGÜNEŞ
Arş.Gör. Dr. Taha TAVACI
Değerli anne ve babalar;

Benim adım Dr. Emre AKGÜNEŞ Tip1 DM tanılı hastaların renal problemleri ile ilgili bir çalışma yapıyoruz. Amacımız, **Tip 1 Diyabetli Çocuklarda İdrar Prostanoid Düzeylerinin Diyabete Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Renal Hasar Arasındaki İlişkinin Araştırılmasıdır.**

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra aynı yaş grubunda olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya ben, Prof. Dr. Hakan DÖNERAY ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer siz de bu araştırmaya çocuğunuzun katılmasını isterseniz yapılacak olan işlem **Tip 1 DM tanılı hasta izlemi kapsamında 24 saatlik idrar örneğinde çalışılan laboratuvar tetkik sonuçları kullanılacaktır.**

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz Tip 1 DM tanılı hastalarda böbrek hasarı gelişimini daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda bulunmaktadır. Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası: Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, Unvanı: Arş.Gör. Dr. Emre AKGÜNEŞ
Adres:
İmza:

EK-3. ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN "SAĞLIKLI ÇOCUKLARIN EBEVEYNİNE" YÖNELİK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN
"SAĞLIKLI ÇOCUKLARIN EBEVEYNİNE" YÖNELİK
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: **Tip 1 Diyabetli Çocuklarda İdrar Prostanoid Düzeylerinin Araştırılması**
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof.. Dr. Hakan DÖNERAY
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş.Gör. Dr. Emre AKGÜNEŞ
Arş.Gör. Dr. Taha TAVACI
Değerli anne ve babalar;

Benim adım Dr. Emre AKGÜNEŞ Tip1 DM tanılı hastaların renal problemleri ile ilgili bir çalışma yapıyoruz. Amacımız, **Tip 1 Diyabetli Çocuklarda İdrar Prostanoid Düzeylerinin Diyabete Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Renal Hasar Arasındaki İlişkinin Araştırılmasıdır.**

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra aynı yaş grubunda olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya ben, Prof. Dr. Hakan DÖNERAY ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer siz de bu araştırmaya çocuğunuzun katılmasını isterseniz yapılacak olan işlem **sağlıklı çocuk izlemi kapsamında 24 saatlik idrar örneğinde çalışılan laboratuvar tetkik sonuçları kullanılacaktır.**

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz Tip 1 DM tanılı hastalarda böbrek hasarı gelişimini daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda bulunmaktadır. Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası: Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, Unvanı: Arş.Gör. Dr. Emre AKGÜNEŞ
Adres:
İmza: