

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**TİP 1 DİYABET TANISI ALAN ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ
DURUMU VE KLİNİK BAŞVURU ÖZELLİKLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Ajda Mutlu

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2011

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**TİP 1 DİYABET TANISI ALAN ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ
DURUMU VE KLİNİK BAŞVURU ÖZELLİKLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Ajda Mutlu

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ŞÜKRÜ HATUN
ANABİLİMDALI BAŞKANI: PROF. DR. ŞÜKRÜ HATUN**

1.Etik Kurul Onayı: İAEK 5/17 Tarih: 24.02.09

2.Etik Kurul Onayı: KKAEK 1/6 Tarih: 21.03.11

2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
A.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
B.GENEL BİLGİLER.....	3
1.Tip 1 diyabet.....	3
1.1.Tip 1 diyabet	3
1.2.Patogenez	4
1.3.Diyabet ve çevresel faktörler	6
2.Tip 1 diyabet ve klinik başvuru özellikleri.....	7
2.1.Diyabet ve diyabetik ketoasidoz	7
2.2.Klinik bulgular ve tanı	11
2.2.1.Klinik bulgular	11
2.2.2.Tanı	11
3.D vitamini.....	12
3.1.D vitamini sentezi, metabolizması ve etki mekanizması.....	12
3.2.D vitamini kaynakları ve D vitamini eksikliği	14
3.3.D vitamini durumunun değerlendirilmesi.....	15
4.D vitamininin kemik dışı etkileri	16
4.1.D vitamini ve immün fonksiyonların regülasyonu	17
5.D vitamini ve tip 1 diyabet.....	19
C.GEREÇ ve YÖNTEM	21
1.Olgular.....	21
2.Laboratuvar ölçümleri	22
3.İstatistiksel analizler.....	23

D.BULGULAR	24
1.Genel sonuçlar.....	24
2.Tip 1 diyabetli hastalardaki sonuçlar	27
E.TARTIŞMA	34
F.SONUÇLAR ve ÖNERİLER	42
G.ÖZET-TÜRKÇE	44
H.ÖZET-İNGİLİZCE.....	46
I.KAYNAKLAR	48
J. EKLER	
EK-1 TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA VERİ TOPLAMA FORMU.....	57
EK-2 KONTROL GRUBUNDAKİ ÇOCUKLARDA VERİ TOPLAMA FORMU	59
EK-3 KATILIMCI BİLGİLENDİRME FORMU	61
EK-4 EBEVEYN BİLGİLENDİRME FORMU.....	63
EK-5 ONAM FORMU.....	65

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında destek ve yardımlarını gördüğüm tez danışmanım ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şükrü Hatun'a ve eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları olan, başta rektör yardımcımız Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp olmak üzere anabilim dalımızdaki saygıdeğer tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalışmamın hazırlanması sürecinde her zaman yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Filiz Çizmecioğlu, Uzm. Dr. Gül Yeşiltepe Mutlu ve Uzm. Dr. Elif Özsü'ya ve hastaların takibinde desteklerini esirgemeyen diyabet hemşireleri Ebru Ercanlı ve Sevgi Akbel'e,

İstatistiksel veriler ve analizleri konusunda çalışmama destek veren Doç. Dr. Nilay ETİLER'e,

Yetişmemizde değerli emekleri geçen uzmanlarımıza,

Yardımlaşma ve dostluklarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimiz hemşire ve personeline ve tüm hastane çalışanlarına,

Bana her zaman ve her koşulda destek olan aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Ajda MUTLU

KISALTMALAR

AAP: American Academy of Pediatrics

(Amerikan Pediatri Akademisi)

ABIS: All Babies in Southeast Sweden

(İsveç'in güneydoğusundaki tüm bebekler)

ALP: Alkalen fosfataz

Anti TG: Anti tiroglobulin

Anti TPO: Anti tiroid peroksidaz

Asetil CoA: Asetil Koenzim A

ATP: Adenozin Triphosphate

(Adenozin Trifosfat)

BMI: Body mass index

(Vücut kitle indeksi)

BUN: Kan üre azotu

Ca: Kalsiyum

CD: Cluster of differentiation

(Başkalaşım kümesi)

cm: santimetre

CO₂: Karbondioksit

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DISS: The nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden

(İsveç'te yurtçapında diyabet insidansı çalışması)

dl: desilitre

DVBP: D Vitamini Bağlayan Protein

EURODIAB: The Epidemiology and Prevention of Diabetes

(Avrupa ve Diyabet)

GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz

HCO₃: Bikarbonat

HDL: High density lipoprotein

(Yüksek dansiteli lipoprotein)

HLA: Human Leukocyte Antigen

(İnsan Lökosit Antijeni)
IA: İnsülin Antijeni
ICA : Islet cell antijen
(Adacık hücre antijeni)
ICA512/IA-2: Tirozin fosfataz
IDDM: Insulin dependent diabetes mellitus
(İnsülin bağımlı diabetes mellitus)
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
IOM: Institute of Medicine
(Tıp Enstitüsü)
ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
(Uluslararası Pediatrik ve Adolesan Diyabet Birliği)
IU: İnternasyonal ünite
kg: kilogram
L:Litre
LDL: Low density lipoprotein
(Düşük dansiteli lipoprotein)
m: metre
maks.: maksimum (en yüksek)
MED: Minimal Erythemat Dose
(Eritem oluşturan en düşük doz)
mEq: miliequalan
mg: miligram
MHC: Major Histocompatibility Complex
(Major Histokompatibilite Kompleksi)
min.: minimum (en düşük)
mJ: milijoule
mmol: milimol
mOsm: miliosmol
Na: Sodyum
ng: nanogram

nm: nanometre
nmol: nanomol
NO: Nitrik oksit
NOD: Obez olmayan diyabetli
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
P: Fosfor
PES: Pediatric Endocrin Society
(Pediatrik Endokrin Birliği)
pg: pikogram
pH: Bir çözeltilinin asitlik veya bazlık derecesini tarif eden ölçü birimi
PO₄: Fosfat
PTH: Parathormon
SDS: Standart sapma
sT₄: Serbest tiroksin
TGF: Transforming Growth Factor
(Transforming Büyüme Faktörü)
Th : T helper (T yardımcı)
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
TSH: Tiroid stimulan hormon
(Tiroid uyarıcı hormon)
TTG İgA: Doku Transglutaminaz İmmunglobulin A
U : Ünite
UV: Ultraviole
UVB: Ultraviole B
VDR: Vitamin D Reseptörü
VLDL: Very low density lipoprotein
(Çok düşük dansiteli lipoprotein)
O₂⁻: Süperoksit
2,3 DPG: 2,3 Diphosphoglycerate
(2,3 Difosfogliserat)
25 OHD: 25 hidroksivitamin D
1,25 (OH)₂D: 1,25 dihidroksivitamin D

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Diyabet gelişim süreci

Şekil 2: Diyabetik ketoasidozda fizyopatoloji

Şekil 3: 1,25 (OH)₂D vitamininin beta hücreleri üzerine koruyucu etkileri

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda Ca, P, ALP, 25 OHD, PTH değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 3. Kontrol grubuyla aynı mevsimde tanı alan tip 1 diyabetli hastalardaki D vitamini ve PTH ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 4. D vitamini düzeylerine göre hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Tablo 5. Bebeklikte ilk 1 yılda düzenli D vitamini kullanma durumunun değerlendirilmesi

Tablo 6. Annenin gebelikte vitamin bileşikleri kullanma durumunun değerlendirilmesi

Tablo 7. Diyabetli hastalarda gelir düzeyi ile 25 OHD ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo 8. Beş yaş altı ve üstündeki diyabetli hastaların 25 OHD ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 9. Diyabetli hastalarda başvuru kliniği ile D vitamini düzeyleri ilişkisi

Tablo 10. Diyabetli hastalarda D vitamini düzeyleri ile Ca, P, ALP, PTH arasındaki ilişki

Tablo 11. D vitamini düzeyleri ile kan gazı, keton ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

Tablo 12. Diyabetli hastalarda D vitamini ile lipit profili arasındaki ilişki

Tablo 13. Diyabet hastalarında semptom süresi ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo 14. Diyabetli hastalarda D vitamini düzeyleri ile tiroid otoantiklorları arasındaki ilişki

Tablo 15. D vitamini düzeyleri ile diyabet otoantiklorları arasındaki ilişki

Tablo 16. D vitamini düzeyleri ile başvuru kliniği arasındaki ilişki

Tablo 17. Klinik başvuru tablosu ile 25 OHD, Ca, P, ALP, PTH ilişkisi

Tablo 18. Diyabetli vakalarda metabolik asidoz mevcudiyetine göre D vitamini ortalamaları

Tablo 19. 25 OHD <15 ng/ml ve >15 ng/ml olan diyabetli hastaların metabolik asidoz durumlarının değerlendirilmesi

Tablo 20. Diyabetli hasta grubunda mevsimlere göre Ca, P, ALP, PTH, D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi

A. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabet, çocuklardaki en sık kronik hastalıklardan biri olup insidansı her geçen gün giderek artmaktadır. Bilim ve teknolojinin ilerlemesine rağmen hala tip 1 diyabetin etyopatogenezinde rol oynayan faktörler her yönüyle net olarak aydınlatılmamıştır. Bu husus, tip 1 diyabetle ilgili ileri araştırmaların yapılma gereğini doğurmuştur. Bu nedenle, tip 1 diyabet patogenezinde rol oynayan genetik faktörler ve genetik faktörler zemininde tetiği çeken çevresel etkenlere yönelik araştırmalar devam etmektedir (1).

Çevresel etkenlerden biri olan D vitamini eksikliğinin diyabet patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (1,2). Buna dair yapılan birçok güncel çalışma yanında son olarak Vitamin D reseptörü (VDR) yok edilmiş ('knock out') farelerden elde edilen bilgiler D vitamini ile diyabet arasındaki ilişkiyi daha da güçlendirmiştir. Bu bilgilere göre vitamin D reseptörleri yok edilmiş veya vitamin D eksikliği durumunda immün sistemin "kabaca" normal, fakat tetik çeken faktörlerin varlığında tip 1 diyabet, inflamatuvar barsak hastalığı gibi otoimmün hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir (3).

Güncel çalışmalarda, tip 1 diyabet tanısı alan hastalarda, tanı anında D vitamini düzeyleri düşük saptanmıştır. D vitamini eksikliği, immün sistem üzerindeki etkileri sonucunda hücresel sitotoksosite ile hücre harabiyetine sebep olarak, ayrıca insülin sentez ve salınımını bozarak tip 1 diyabete neden olmaktadır (4). D vitamini eksikliği enfeksiyonlara eğilim yaratmakta ve hastanın diyabetik ketoasidoz ile başvurusunu kolaylaştırmaktadır. D vitamini eksikliği diyabetik ketoasidoz tablosuna eğilimi arttırırken, bir yandan da diyabetik ketoasidoz tablosundaki asidoz 25OHD vitaminin, aktif hale dönüşümünü ve vitamin D bağlayıcı proteinlerin sentezini azaltmak suretiyle D vitamini düzeylerinin düşük olmasına neden olmaktadır (5).

D vitamininin diyabet patogenezindeki bu rolü göz önünde bulundurularak, yeterli D vitamini düzeylerinin diyabet gelişimine karşı koruyucu rolüne yönelik araştırmalar yapılmıştır. Bu noktada gözler D vitamini destek programlarına çevrilmiştir. Buna göre bebeklerin hayatlarının ilk yılında D vitamini kullanım durumları önem kazanmıştır. Gebelik döneminde, annelerin D vitamini içeren bileşikler kullanmaları, erken bebeklik dönemindeki serum D vitamini düzeyini etkilemekte olduğundan birçok çalışmada değerlendirmelere alınmıştır (6).

Bu alışma, yeni tanı alan tip 1 diyabetli hastalardaki D vitamini düzeylerini ve D vitamini düzeylerinin hastaların başvuru şekillerine etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışmamız, tip 1 diyabet tanısını yeni alan hastaların, başvurularında D vitamini düzeylerini ölçmek, tip 1 diyabetin klinik başvuru özellikleri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve diyabetli hasta grubu ile kontrol grubu arasında annelerin gebelikte ve bebeklerin hayatlarının ilk yılında D vitamini alım durumlarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

B. GENEL BİLGİLER

1-TİP 1 DİYABET

1.1 TİP 1 DİYABET

Diyabet, başlıca biyokimyasal bulgusu hiperglisemi olan kronik metabolik bir hastalıktır. Başlıca iki tür diyabet vardır: Pankreas beta hücre hasarına bağlı insülin eksikliği ile karakterize Tip 1 diyabet ve çeşitli derecelerde beta hücre bozukluğu ile birlikte esas olarak yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kası düzeylerinde insülin direnci ile karakterize Tip 2 diyabet. Eskiden insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) veya juvenil diyabet olarak da adlandırılan tip 1 diyabet, endojen insülinin olmaması veya düşük düzeylerde olması ile karakterizedir (1,7).

Tip 1 diyabet vakalarının %50'sinden fazlası 18 yaş altında görülmekle birlikte, bütün yaşlarda tip 1 diyabet görülebileceği bilinmektedir. Birçok ülkede çocukluk çağında görülen diyabet vakalarının çoğunu tip 1 diyabet oluşturmaktadır (1).

Diyabet insidansı coğrafi değişkenlik göstermektedir. Yıl içinde hava sıcaklığının düşük olduğu, Ekvatordan uzak bölgelerde insidansı yüksektir. En sık (41/100000) Finlandiya'da, en düşük uzak doğu ülkelerinde (3/100000) görülür. Bu açıdan değerlendirildiğinde ülkemizdeki tip 1 diyabet insidansının aynı coğrafyada bulunan ülkelerle paralellik gösterip 10/100000'e yakın olduğu tahmin edilmektedir (1,8).

Tip 1 diyabet sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır (9). Batı Avrupa diyabet merkezlerinden alınan veriler, tip 1 diyabet insidansında yılda %3-4 oranında artış olduğunu göstermiştir. Bu vakalarda tanı yaşının giderek küçüldüğü ve 5 yaşın altındaki vaka sayılarının arttığı görülmüştür. Bununla birlikte diyabet vakaları 5-7 yaş arasında ve pubertede pik yapmaktalar. İlk pikten okula başlamaya bağlı olarak enfeksiyöz ajanlara maruziyet; ikinci pikten ise gonadal steroidler ve artan büyüme hormonu sekresyonu sorumlu tutulmaktadır (1).

Tip 1 diyabet gelişiminde hem genetik yatkınlık hem de çevresel faktörler rol oynar (1,10-14). Diyabete genetik yatkınlık, insan lökosit antijenlerinde (HLA)

eksprese edilen major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II allelleri tarafından genetik olarak kontrol edilir. En önemli genler, kromozom 6p21 üzerinde lokalizedir ve hastalık için genetik yatkınlığın %60'ından sorumludur (1,15). Yüksek riskli genler arasında yer alan DR3,4-DQ2,8 genini taşıyanlarda tip 1 diyabet riski 20 kat, DR4,4-DQ8,8 genlerini taşıyanlarda 7 kat, DR3,3-DQ8,Y olanlarda risk 4 kat artar. Tanımlanmış genlere ek olarak 10 farklı gen ve genetik bölge araştırılmaktadır (10). Ancak HLA ilişkili diyabet riski taşıyan kişilerin sadece %10'undan azında hastalığın ortaya çıkması, beta hücre harabiyetinin oluşması ve devamında çevresel faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir (7,12).

1.2 PATOGENEZ

Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler, pankreas adacık hücrelerine karşı otoimmün süreci başlatırlar. Pankreas adacık hücrelerine otoimmün saldırı sonucunda, beta hücrelerinin progresif destrüksiyonu ve insülin sekresyonunda azalma olur. Klinik olarak diyabetin başladığı dönemde, pankreas adacık hücrelerinin %80-90'ının destrüksiyonu gerçekleşmiş olur (1,4,6). Ancak klinik olarak diyabetin ortaya çıkış süresi oldukça değişkendir. Şiddetli beta hücre harabiyeti haftalar içinde hastalığın çıkmasına neden olabildiği gibi, bazı vakalarda bu süre 10 yıl kadar uzun olabilir. Tek bir otoantikor varlığı durumunda hastalık yavaş ilerlerken, birden fazla antijene karşı otoantikor varlığında hastalık daha hızlı ilerler (10).

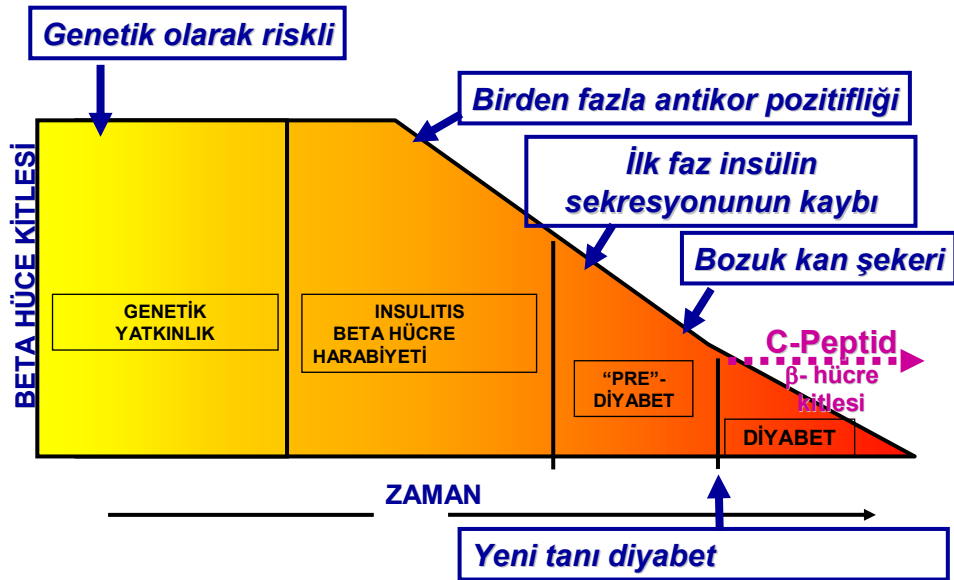
Genetik olarak eğilimli kişilerde, çevresel faktörler ya moleküler benzerlik ya da beta hücre antijenitesinde değişiklik yaparak otoimmün inflamasyonu başlatırlar. Bu enflamasyon sürecinde beta hücre antijenleri ve sitokinler ortaya çıkar. Beta hücre antijenleri arasında Glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD65), tirozin fosfataz (ICA512/IA-2), adacık antijeni 69 (ICA69) ve insülin antijeni (IA) yer alır (1,16). Ortamdaki bu antijen ve sitokinler enflamatuar hücreler olan makrofajları ve dendritik hücreleri aktive ederler. Bunun sonucunda bu hücrelerin yüzeyinde MHC molekülleri uyarılır (1).

MHC sınıf II moleküllerinin uyarılması ile beta hücre antijenlerinin CD4 T lenfositlerine sunulması sonucunda, CD4 T lenfositler, T helper 1 (Th 1) ve T helper 2 (Th 2) hücreler olarak farklılaşırlar. Beta hücre otoantijenlerinin CD4 T helper 1

hücrelere sunulması hastalık sürecinin başlamasında ilk aşama olarak kabul edilir. Makrofajlar IL-12 (İnterlökin 12) salınımı yaparak, CD4 T hücrelerinin IFN gamma (İnterferon gamma), IL-2 ve TNF beta (Tümör Nekrozis Faktör beta) ve serbest radikallerden nitrik oksit ve süperoksit (NO, O₂⁻) gibi pankreas beta hücrelerine toksik olan diğer sitokinlerin salınımını uyarır ve beta hücre hasarına neden olurlar. Bu süreç sırasında sitokinler, CD8 sitotoksik T hücrelerinin göçüne de neden olurlar. MHC Sınıf I molekülünün uyarılması ve beta hücresi otoantijenlerinin tanınması sonucunda, CD8 sitotoksik T hücreleri perforin, granzim salınımı ve beta hücre apoptozu ile beta hücre hasarı gelişir (1,17).

İnsülitis tablosu olarak tanımlanan bu süreçte, enflamasyon devam ederken beta hücre antijenlerine karşı otoantikolar oluşur ve beta hücre fonksiyonları ile beta hücre kitlesi azalmaya başlar ancak bu aşamada klinik bulgu yoktur. Mevcut beta hücre kitlesi %50 oranında azaldığında damar içine yapılan glikoz tolerans testinde bozulma saptanır. Beta hücre yıkımı devam ettikçe oral glikoz tolerans testine de yanıt bozulur. 1-2 yıl içinde beta hücre harabiyetinin %80-90' lara ulaşması sonucunda da klinik olarak Tip 1 diyabet ortaya çıkar (1,13).

Diyabet gelişim süreci



Şekil 1. Diyabet gelişim süreci

1.3 DİYABET VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Kimyasal maddeler, virüsler, gıdalar gibi çeşitli çevresel faktörler, genetik yatkınlık varlığında diyabet gelişimi tetikler. Tip 1 diyabetin ortaya çıkışındaki mevsimsel farklılıkların, enfeksiyonların dolaylı etkisi olduğu düşünülmektedir. Virüsler direkt sitotoksik etkiyle veya otoimmün olayları tetikleyerek beta hücre hasarına yol açarlar (18). Kabakulak, kızamıkçık, sitomegalovirus, retrovirüs gibi enterovirüslerin tip 1 diyabete yol açabileceği gösterilmiştir. Kojenital rubella sendromlu hastaların %10-20'sinde enfeksiyondan 5-25 yıl sonra otoimmün diyabet görülmektedir. Süt çocuklarında bazı çalışmalarda 2 aydan sonra aşı uygulamaları sonucunda tip 1 diyabet riskinde artış belirtilmişse de (19), diğer çalışmalarda aşılamalarla tip 1 diyabet arasında ilişki gösterilememiştir (20,21).

Süt çocuklarında inek sütüne erken başlanması ile diyabet gelişimi üzerinde durulmakta iken, anne sütünün beta hücre harabiyetine yol açan çevresel etkenlere karşı koruyucu olduğuna değinilmektedir (22,23,24). İnek sütündeki bazı proteinlerin beta hücrelerine karşı antijenik rol oynayabileceği belirtilmektedir. Kısa süreli (<3 ay) anne sütü alan ve erken inek sütüne başlayanlarda tip 1 diyabet sıklığının 1.5 kat arttığına işaret eden araştırmalar da mevcuttur (25,26). Ayrıca nitrozaminden zengin gıdalarla beslenme, nitrat içeren içme sularını tüketme ile diyabet ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir (27,28,29). Tip 1 diyabetli hastaların %5-10'unda glutene duyarlı enteropati saptanması ve birçoğunda doku transglutaminaz antikörlerinin gösterilmesi sonucu buğdayın da tip 1 diyabet patogenezindeki rolü üzerinde durulmuştur (30).

Barsakta normal mikrobiyal floranın gelişimi uygun zaman ve dozda besin antijenlerine maruziyet ile ilişkilidir. Anne sütü, floranın gelişiminde ve böylece immün dengenin sağlanmasında önemli rol oynar (2,31). Halbuki inek sütüne ve diğer diyet ürünlerine erken maruziyet sonucu karşılaşılan antijenik uyarı ile beta hücre otoimmunitésinin gelişimi tetiklenebilir (2,32).

C vitamini ve E vitamini antioksidan özellikleriyle diyabet riskini azaltırlar (2). Benzer şekilde birçok sistem üzerine olumlu etkileri ortaya konulan bir vitamin olan D vitamininin, gebelik döneminde anneler tarafından, bebeklik döneminde özellikle hayatın ilk yılında, ayrıca süt çocukluğunda ve sonraki dönemlerde çocuklar

tarafından kullanıldığında tip 1 diyabet gelişimini azalttığı gösterilmiştir. D vitamini ile diyabet ilişkisine dair yapılan çalışmalar, ileri çalışmaların yapılma gereksinimini doğurmuştur (2,33).

2- TİP 1 DİYABET VE KLİNİK BAŞVURU ÖZELLİKLERİ

2.1 DİYABET VE DİYABETİK KETOASİDOZ

Tip 1 diyabet başta karbonhidratlar olmak üzere protein ve yağ metabolizmasını etkileyen bir metabolizma hastalığıdır. Temel metabolik bozukluk, kan yoluyla taşınan glukozun hücrelerin içine girememesidir. Bunun sonucunda hücre dışında kan şekeri yüksek iken, hücre içinde düşüktür (30).

İnsülin başlıca anabolik hormon olup toklukta glikojen, protein ve yağ dokusu şeklinde enerji birikimini uyarır. İnsülin düzeyi düşük olduğunda, dokularda glukoz ve enerji gereksiniminin karşılanması için, depolanmış olan yedekler kullanılmak üzere parçalanırlar. Glikojenoliz, lipoliz, proteoliz yoluyla serum glukoz düzeyi arttırılmaya çalışılır ancak, insülin eksikliği nedeniyle hücrelerin glukozu hücre içine almaları bozulur ve kan şekeri yükselir. Böbrek glukoz eşiğinin aşılmasıyla da (yaklaşık 180 mg/dl) glukozüri, osmotik diürez sonucu poliüri ve elektrolit kayıpları olur. Diyabette metabolik bozukluğun birincil nedeni olan insülin eksikliğinin yanı sıra stres hormonlarının (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu, glukagon) artışı metabolik bozukluğun daha da belirgin olmasına yol açar. Bu durum enfeksiyonlar (stres hormonlarını arttırarak, sitokinlerin insülin reseptör fonksiyonunu olumsuz etkileyerek) ile akut ve kronik ruhsal stresler tarafından kolaylaştırılabilir (30).

İnsülin karşıtı hormonların salınması, insülin işlevlerine zıt yönde rol alarak glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenezi uyarırken glukozun hücre içinde kullanımını azaltır. Bu durum da metabolik bozuklukların ağırlaşmasında rol oynar. Bu hormonal bozukluklar sonucu glukozun aşırı yapımı ve periferde kullanımının azalması hiperglisemiye yol açar. Hasta tarafımıza yalnızca hiperglisemi tablosunda başvurabilir (30).

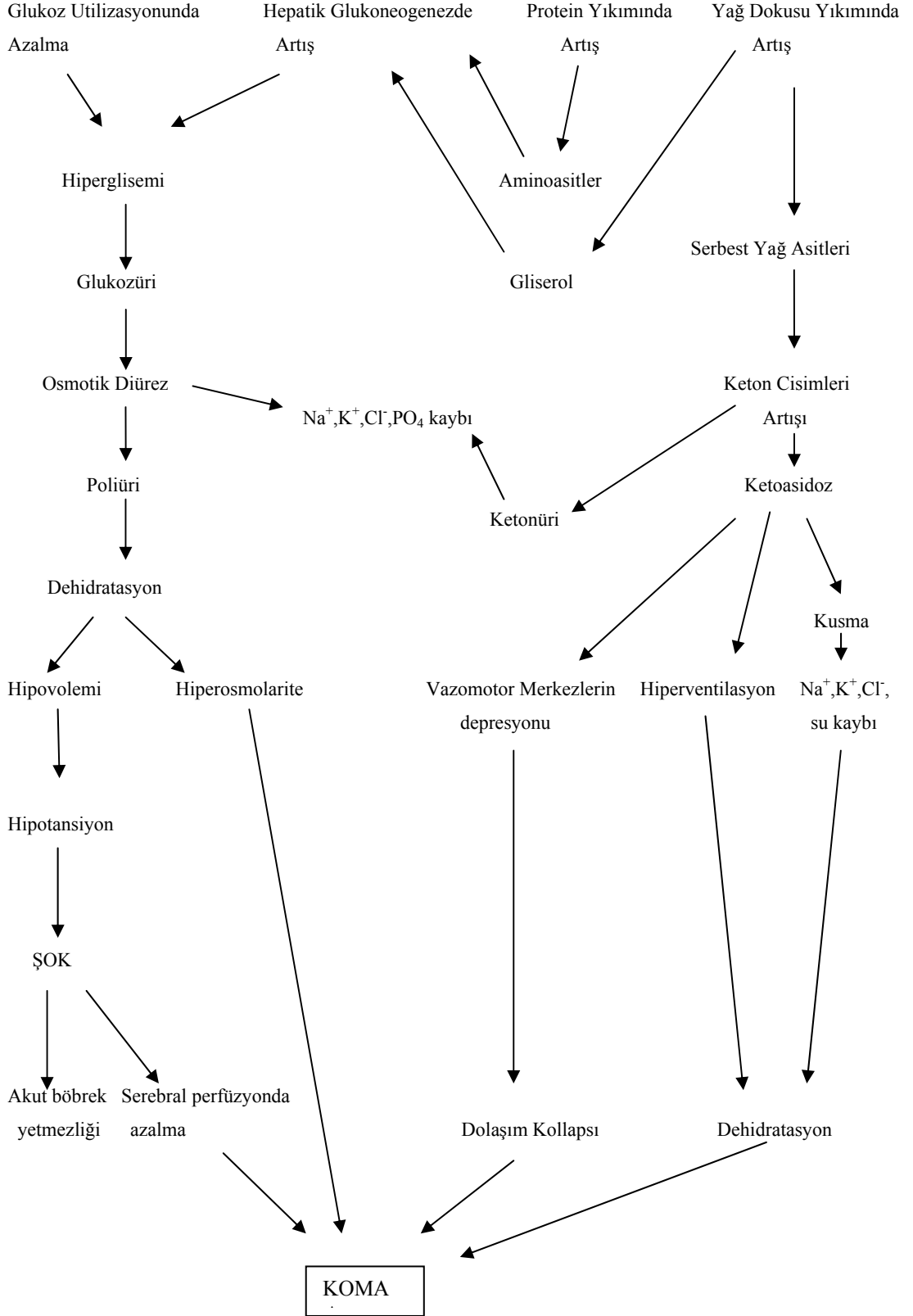
Ağır elektrolit bozukluğu ve dehidratasyon, susama hissi sonucu fazla su ieme (polidipsi) ile kısmen kompanse edilebilir. Çocuklarda günlük su kaybı 3-5 litreye, idrarla glukoz atılımı 200-300 g'a çıkabilir. Aşırı enerji kaybı, açlık hissi ve aşırı yeme (polifaji) ile kompanse edilebilirse de sonuçta belirgin zayıflama gözlenir (30).

Glikozun hücre içinde kullanılamamasına bağlı olarak, hücreler tarafından alternatif olarak protein ve yağlar kullanılır. Protein katabolizmasındaki artış, ağırlık kaybı, letarji, çabuk yorulmaya neden olur. Proteoliz sonucunda ortaya çıkan aminoasitler hepatik glukoneogenez için kullanılırlar. Lipoliz sonucu ortaya çıkan gliserol ve yağ asitlerinden ortaya çıkan asetil CoA (Asetil Koenzim A), ketogenezde kullanılır. Ketogenez sonucunda keton cisimleri olan asetoasetat ve beta-hidroksibütirat sentez edilir. Bu aşamada hasta tarafımıza başvurduğunda hiperglisemiye ek olarak ketonemi de saptanmış olur. Tedavisiz diyabetiklerde keton cisimlerinin yapım hızı kullanım kapasitesini aşar ve ketoasitlerin birikimiyle metabolik asidoz gelişir. Vücut hiperventilasyonla (Kussmaul solunumu) aşırı CO₂ (karbondioksit)' i atmaya çalışır ve plazma HCO₃ (bikarbonat) ve PCO₂ düzeyleri düşer. Artan keton cisimleri idrarla atılırken (ketonüri), katyonları da birlikte sürükler, su ve elektrolit kaybı daha da ağırlaşır. Asetoasetatın non-enzimatik dönüşümüyle oluşan aseton nedeniyle hastanın nefesi kokar. Diğer yandan artan asetil CoA serum kolesterolünde de artışa yol açar. Asidoz başlıca organik ketoasitlerin birikimine bağlı olmakla birlikte, hipoperfüzyona bağlı laktik asidoz bu durumu arttıran diğer bir etmendir. Hastada ilerleyen dehidratasyon, asidoz, hiperosmolarite ve serebral oksijen kullanımında azalma ile bilinç giderek bozulur ve diyabetik ketoasidoz koması gelişir (30).

Diyabetik ketoasidozda semptomlar, sıvı ve elektrolit kayıplarına bağlı olarak değişir. Ancak her zaman bu kayıpların derecesi hastanın klinik durumuna ve serum elektrolit düzeyine yansımayaabilir. Vasküler bölümde hiperosmolarite nedeniyle su, intrasellüler alandan ekstrasellüler alana kayar ve dehidratasyon derecesi maskelenebilir. Kompartmalar arasındaki bu su dağılımı, dehidratasyon ve hiperosmolariteye karşın belirgin hiponatremiye neden olabilir. Bu duruma artmış olan lipitler de katkıda bulunur. Serum osmolaritesi 300-350 mOsm arasında değişir (30).

Diyabetik ketoasidozda vücuttaki toplam potasyum miktarında azalma olur. Bu durum metabolik asidoz nedeniyle potasyumun intrasellüler alandan ekstrasellüler alana kaymış olması nedeniyledir. Ancak belirgin kayıplarla birlikte plazma potasyum düzeyi normal, hatta yüksek de bulunabilir. Genelde insülin tedavisinin ilk saatlerinde potasyumun hücre içine girişiyle plazma potasyumu tehlikeli düzeylere düşebilir (30).

Diyabetli hastada katabolizma artışı sonucu intrasellüler fosfat (PO_4), ekstrasellüler alana geçer ve idrarla atılarak fosfat kaybı gerçekleşir. Ancak serum fosfor düzeyi normal sınırlarda da saptanabilir. İnsülin tedavisine başlandığında hipofosfatemide belirginleşebilir. Fosfat eksikliğinde ATP (Adenozin trifosfat) üretimi azalır ve eritrositteki 2,3-DPG (2,3-Difosfogliserat) düzeyi de düşer ve hemoglobinin oksijene afinitesi artar. Bu durumda asidoz ile dokulara daha fazla oksijen gider ve 2,3-DPG eksikliği kompanse edilmeye çalışılır. Çocuklarda genellikle fosfat verilmeden eritrosit 2,3-DPG düzeyinin normale döndüğü görülür (30,34).



Şekil 2. Diyabetik Ketoasidozda Fiziopatoloji

2.2 KLİNİK BULGULAR VE TANI

2.2.1 KLİNİK BULGULAR

Çocuk diyabetinin klinik gidişi akut başlangıç evresi, remisyon (balayı) evresi, şiddetlenme evresi ve total diyabet evreleri olarak belirlenir. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı klasik semptomlardır. Semptomlar günler, haftalar içinde gelişebilir. Genellikle bu süre bir aydan kısadır. Bazen ilk dikkati çeken bulgu idrar kontrolünü edinmiş bir çocukta gece yatağını ıslatma olabilir. Sık rastlanan diğer bulgular pollaküri, noktüri, yorgunluk ve letajidir. Başlangıçta belirtiler hafif olup bazen aile tarafından fark edilmeyebilir. Daha sonra metabolik bozukluk hızla ilerleyerek hasta Kussmaul solunumu, hava açlığı, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, kusma, dehidratasyon, şuur bulanıklığı ve sonuçta koma tablosu ile tarafımıza başvurabilir (30). Daha önce diyabet tanısı olmayan bir hastanın tartı kaybı ve dehidratasyonu olmasına rağmen poliürisinin olması, hastada diyabeti düşündürür (1). Puberte dönemindeki kız çocuklarda piyojenik deri enfeksiyonları ve moniliyazise bağlı vajinit bazen tanı sırasında rastlanılabilen bulgulardır (30).

Yeni tanı konmuş diyabetli çocukların birçoğunda başlangıçtan kısa bir süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. Balayı dönemi olarak adlandırılan bu dönemde insülin salgılanmasında kısmi iyileşme olur. Vakaların %65'inde bu kısmi iyileşme (kısmi remisyon) daha belirgin olur ve insülin gereksinimi 0.5 Ü/kg/gün'ün altına iner. En düşük insülin gereksinimine tedavinin başlanmasından 2-8 hafta sonra ulaşılır. Bu geçici iyileşme dönemi aylarca sürebilir, bazı vakalarda 1-2 yıla kadar uzayabilir. Ancak hastalığın ortaya çıkışından sonra ilk birkaç yıl içinde endojen insülin yapımının giderek kaybıyla klinik ve biyokimyasal bulgular şiddetlenir ve hasta total diyabet dönemine girer (30).

2.2.2 TANI

Klinik bulguların varlığında hiperglisemi (rastgele alınan kan örneğinde kan şekeri ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)) olması ve klasik diyabet bulguları yokken açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) olması diyabeti düşündürür ama tanı OGTT

(Oral glukoz tolerans testi) ile desteklenmelidir (OGTT' de 2.saatte kan şekeri ≥ 200 mg/dl). Hiperglisemiye ketonemi (keton >0.5) de eşlik edebilir. Kan şekeri >250 mg/dl (13.9 mmol/L) olduğunda ketonemi ortaya çıkmaktadır (1,7,30).

Klinik tablo daha derinleştğinde vakaların %25-50'si diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvurmaktadır. Uluslararası Pediatrik ve Adolesan Diyabet Birliği (ISPAD)'ın 2006-2007 yılında yayınlanan bildirisi doğrultusunda tanımlanan kriterlerle klinik bulguların yanı sıra hiperglisemi (>300 mg/dl), ketonemi, metabolik asidoz (pH <7.3 veya $\text{HCO}_3^- <15$ mmol/L) varlığı diyabetik ketoasidoz tanısını koydurmaktadır. Diyabetik ketoasidozda glukozüri ve ketonüri de mevcuttur (35).

ISPAD'ın 2006-2007 yılındaki bildirisi doğrultusunda diyabetik ketoasidozla başvuran hastalar kan gazındaki pH veya HCO_3^- değerlerine göre; pH <7.3 veya $\text{HCO}_3^- <15$ mmol/L olanlar hafif, pH <7.2 veya $\text{HCO}_3^- <10$ mmol/L olduğunda orta, pH <7.1 veya $\text{HCO}_3^- <5$ mmol/L olduğunda ağır diyabetik ketoasidoz olarak sınıflandırılmaktadır (35).

Diyabetik ketoasidoz tip 1 diyabetli çocuklardaki en sık ölüm nedenidir ve morbidite açısından önemli bir risk faktörüdür. DKA'da mortalite %0.15-0.30 olarak saptanmıştır. Serebral ödem DKA' dan kaybedilenlerin %60-90'ından sorumlu tutulmuştur. Serebral ödem tablosuna giren ve hayatta kalanlar arasında %10-25 oranında morbidite saptanmıştır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi, riskleri azaltmak için temel unsurlardır (35).

3- D VİTAMİNİ

3.1. D VİTAMİNİ SENTEZİ, METABOLİZMASI VE ETKİ MEKANİZMASI

Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (vitamin D₃) ve ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki kaynağı vardır (36-38). Kolekalsiferol 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarının etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden yapılır ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır (36-38). Ergokalsiferol ise bitkisel sterollerin irradiasyonu ile oluşur ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır (36). UVB (Ultraviole B) ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı aç

(zenith açısı) da D vitamini sentezinde etkilidir. Güneş ışığı D vitamini sentezi için temel kaynaktır. 290-310 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol'ün (provitamin D₃) non-enzimatik fotolizi sonucu önce previtamin D₃ sentezlenir (37). Pre-vitamin D₃ oluştuktan sonra vitamin D₃ ile vücut ısısına bağlı olarak termal bir denge oluşur (37). Güneşe bir süre maruz kalındıktan sonra provitamin D₃ uzunca bir süre termal izomerizasyona uğrayarak vitamin D₃ sentezlenir (37). Bir süre daha fotolize uğramaya devam eden provitamin D₃'ten biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünleri meydana gelir (37,38).

Vitamin D₃ ve vitamin D₂ benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle D vitamini olarak isimlendirilir (36-38). D vitamini önce karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksi vitamin D (25 OHD)'ye dönüşür, daha sonra böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25 dihidroksivitamin D (1,25 (OH)₂D)'ye dönüşür (36-38). Aktif olan molekül 1,25 (OH)₂D'dir (36). D vitaminin tüm formları serumda D vitamini bağlayıcı protein (DVBP)'e bağlanarak taşınır ve total D vitamininin %1-3'ü serbest formda bulunur (37,38). D vitamini dokulara taşındıktan sonra hücre içindeki etkisini hücre çekirdeğinde bulunan vitamin D reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir. Aktif D vitamini etkisiyle böbreklerden Ca ve P emilimi, barsaklardan da P emilimi artar (36). D vitamini yokluğunda Ca emilimi %10-15 dolayındayken, D vitamini etkisiyle %30-80'e çıkar (36).

D vitamini sentezinde 25-hidroksilaz enzimi anahtar enzim olup, bu enzime ait gendeki homozigot mutasyonlar D vitamini eksikliğine ait klinik bulgularla ve düşük 25 OHD düzeyiyle sonuçlanır (38). Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmı 25 OHD olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış D vitamini ile bir denge halinde bulunur. 25 OHD' nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür ve bu nedenle organizmadaki D vitamini durumunu (sentez, alım ve harcama) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir (36-38).

Aktif D vitamini vücutta sentez edilmesi, bir yerde sentez edildikten sonra uzaktaki dokularda reseptörler aracılığıyla etki göstermesi, reseptörlerinin hücre çekirdeğinde yerleşmesi ve geri bildirim kontrolünün olması gibi özellikleri nedeniyle bir vitaminden çok hormon gibi davranmaktadır (36,38).

3.2. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

D vitamininin vücudtaki temel kaynağı, ciltte UVB etkisiyle sentezlenen D vitamindir. Cildin UVB' ye maruziyetinin değerlendirilmesinde ciltte eritem oluşturan en düşük UVB miktarı olan 'minimal erythemal dose' (MED) kullanılır (37). MED'in belirlenmesinde, güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan cilt yüzeyinin boyutu önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için cm^2 başına en az 18-20 mJ UVB ışını gerekir. Tüm vücudun 1 MED değerindeki UVB'ye maruz bırakılması ağızdan alınan 10.000-20.000 IU Vitamin D₂ dozuna eşdeğer oranda serum kolekalsiferol artışına neden olur (37).

Anne sütünün 1 litresinde 12-60 IU D vitamini bulunur, bu miktar bebeklerin günlük 400 IU olan D vitamini gereksinimini karşılayamaz. Annelerinde D vitamini eksikliği olan çocuklarda D vitamini açığı daha da artar. D vitamini ile güçlendirilmiş sütlerin bir litresinde 400 IU D vitamini bulunur. Genel olarak besinlerde D vitamini yeterli değildir ancak somon balığı ve diğer balık çeşitleri, balık karaciğer yağı, dana karaciğeri, yumurta gibi besinler D vitamini bakımından zengindir. Böylece bebeklik döneminden itibaren güneş ışınlarıyla D vitaminin sentezi veya dışarıdan D vitamini desteği alımı, en önemli D vitamini kaynaklarıdır (36,32). Specker ve arkadaşları tarafından 6 ayın altındaki 61 bebekte, 25 OHD'nin 11 ng/ml'nin üzerinde olması için ne kadar süre güneş görmeleri gerektiği, annelerin D vitamini düzeyleri dikkate alınarak araştırılmıştır (36,37). Buna göre düşük serum D vitamin düzeyine sahip (25 OHD <35 ng/ml) annelerin bebekleri üzerlerinde yalnızca bez varken haftada 10-30 dakika, baş açık, gövdeleri giyinik iken haftada 30 dakika-2 saat arasında güneş ışığı almaktadır. Annelerin D vitamin düzeyleri normalse, bebeklerin bez varken 10 dakikadan az, giyinik olarak 30 dakika kadar güneş görmeleri yeterli olmaktadır. Bir başka görüşe göre vücudun %6'sının bir MED ultraviyole enerjisine haftada 2-3 kez beş dakika boyunca maruz kaldığında, yaklaşık 1.000 IU D vitamini sentez edildiği belirtilmiştir (36,37). Güneş koruyucu kremlerin D vitamini sentezini %97 oranında azalttığı ve camdan geçerek gelen güneş ışınlarının sentez için uygun olmadığı bilinmektedir. Düşük D vitamini düzeyine sahip annelerin yaşam şekilleri (ev içinde daha çok zaman geçirmek, kültürel nedenlerle çocukların ev dışına çıkarılmaması, evlerin balkonsuz olması

veya güneş ışınlarını engelleyen sık apartmanlı mahallelerde yaşamak gibi) bebeklerinin de yetersiz güneş görmesine neden olmaktadır. Kentsel hava kirliliğine bağlı yeryüzüne ulaşan ultraviyole ışınlarının D vitamini sentezini sağlayacak dalga boyunda olmaması, prematürite, uzun süre anne sütü verilmesi, diyetle D vitamini desteğinin yetersiz olması, malabsorbsiyona neden olabilecek çölyak, kistik fibrozis gibi hastalıkların mevcudiyeti de bebeklik döneminde D vitamini yetersizliği için risk oluşturmaktadır (36). Ayrıca D vitamini metabolizmasını arttıran ilaçların kullanımı (antikonvulzan, antitüberküloz ilaçlar gibi) D vitamini eksikliği için risk faktörleridir (39).

3.3. D VİTAMİNİ DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnsan vücudunda D vitamini durumunu değerlendirmede kullanılan 25 OHD düzeyinin referans aralıkları ve bu doğrultuda anlam kazanan D vitamini eksikliğinin etkileri için tartışmalar sürmektedir. Buna göre D vitamini eksikliği için hala kesin bir eşik değer belirlenmiş değildir. Genel olarak PTH (Parathormon) yükselmesine neden olmayacak 25 OHD düzeyi normal kabul edilmekle birlikte son olarak Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Pediatrik Endokrin Birliği (PES) tarafından belirlenen referans değerler kabul edilmiştir (35). Bu doğrultuda; 25 OHD >100 ng/ml (250 nmol/L) fazlalık, 20-100 ng/ml (50-250 nmol/L) normal, 15-20 ng/ml (37.5-50.0 nmol/L) yetersizlik, 5-15 ng/ml (12.5-37.5 nmol/L) eksiklik, ≤5 ng/ml (≤12.5 nmol/L) şiddetli eksiklik olarak değerlendirilmiştir. Bu referans aralıklarının belirlenmesinde, 25 OHD'nin ALP, kemik mineral dansitesi değişiklikleri ve kalsiyum emilim değişiklikleri göz önünde bulundurulmuştur (39). Buna göre;

Vit D durumu	25 OHD düzeyi (nmol/L)	(ng/ml)
Şiddetli eksiklik	≤12.5	≤5
Eksiklik	≤37.5	≤15
Yetersizlik	37.5-50	15-20
Yeterli	50-250	20-100
Fazlalık	>250	>100
İntoksikasyon	>375	>150

D vitamini eksikliği kalsiyum ve fosfor dengesini düzenleyerek kemik minerilizasyonu üzerinde pozitif etkiye sahip olduğundan, organizmada 25 OHD düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde veya barsaklardan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artar. PTH, 1 alfa hidroksilaz aktivitesini artırarak 1,25 (OH)₂D düzeyini yükseltir. Organizmada kalsiyum dengesinin sağlanması için kemiklerden Ca mobilize edilir ve kemik minerilizasyonu olumsuz yönde etkilenir. Bu ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak serum 25 OHD düzeyi ('eşik değeri') saptanarak değerlendirilir. Çocuklarda D vitamini yeterliliği için tanımlanmış bir 'eşik değeri' bulunmamasıyla birlikte, serum 25 OHD düzeyinin 27.5 nmol/L (11 ng/ml)'nin altında olması D vitamini yetersizliği olarak kabul edilir. Klinik bulguların olmadığı ancak PTH yükselmesine neden olan 25 OHD düşüklüğü durumu subklinik D vitamini yetersizliği olarak tanımlanır. Bu durumda artmış PTH ve yükselen serum 1,25(OH)₂D düzeyleri nedeniyle kemik metabolizması artmakta ve bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir. Diyabeti olan ve olmayan hastalarda yapılmış olan çalışmalarda D vitamini yetersizliği ve eksikliği oldukça sık bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır (36).

4. D VİTAMİNİN KEMİK DIŞI ETKİLERİ

Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar D vitamininin kemik doku dışında birçok yerde fonksiyonu olduğunu göstermektedir. D vitamininin böbrek dışında da sentez edildiğine dair ilk raporlar 1980'li yıllarda hiperkalsemi saptanan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgularda uygun olmayan bir şekilde normal veya yüksek aktif D vitamini saptanması üzerine rapor edilmiştir (40,41). Daha sonra makrofajlarda D vitamini sentezleme kabiliyeti rapor edilmiştir. Takiben bu özelliğin deri, meme, prostat, akciğer, beyin ve daha birçok dokuda olduğu gösterilmiştir (42-45). D vitaminin bu hücrelerde ve dokularda reseptörleri aracılığıyla gösterdiği etkiler D vitaminin kemik dışı etkilerinin tekrar gözden geçirilmesi ihtiyacını doğurmuş ve bu konuya ilişkin en kapsamlı bilgiler 2008'de vitamin D reseptörleri yok edilmiş farelerden elde edilmiştir. Buna göre, VDR'leri yok edildiğinde veya D vitamini eksikliği durumunda immün sistemin 'kabaca' normal, fakat tetik çeken faktörlerin varlığında tip 1 diyabet, inflamatuvar barsak hastalığı gibi otoimmün hastalık riskinin

arttığı gösterilmiştir (3). Bunların yanında spontan kanser oluşumunda artma olmazken, onkogen ve kemokarsinojenlerin kolaylaştırdığı tümörlere eğilimin arttığı, ayrıca renin yüksek hipetansiyon, kardiyak hipertrofi ve tromboz eğiliminde artış olduğu gösterilmiştir (3). Alt solunum yolu enfeksiyonlarında özellikle invaziv pnömokok enfeksiyonlarında, kistik fibrozisli hastalardaki enfeksiyonların dirençli oluşunda, meningokok enfeksiyonlarında, nöropsikiyatrik hastalıklarda, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda bozukluklar saptanmıştır (42,46-48).

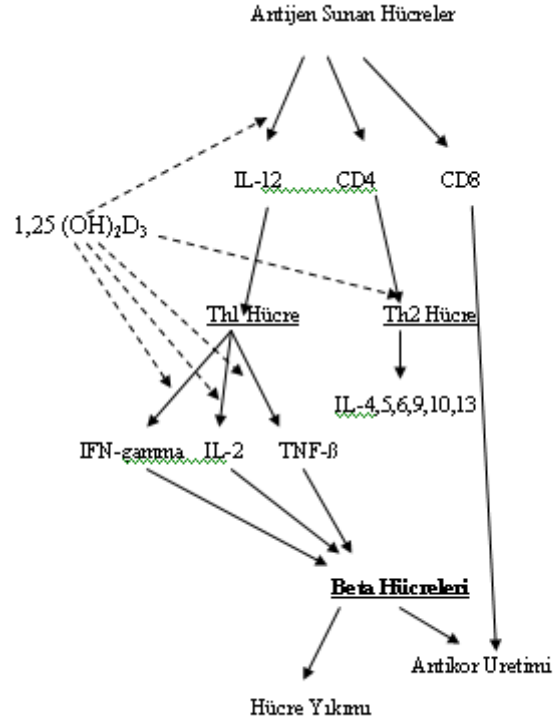
4.1 D VİTAMİNİ VE İMMUN FONKSİYONLARIN REGÜLASYONU

D vitamini ve immün sistem arasındaki ilişkide gözleme dayalı klinik çalışmalar esas alınmıştır. Örnek olarak; multiple skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları ve tip 1 diyabet gibi bazı kronik hastalıklar; Kanada, Kuzey Amerika ve Avrupa'da kuzey yarım kürede sık görülürler. Bu bölgelerin ortak özelliği özellikle kış aylarında güneş ışınlarının D vitamini sentezi için yetersiz olmasıdır. Yeni prospektif çalışmalarda; güneş ışığı dikkate alınmaksızın ağızdan yüksek doz D vitamini alımının tip 1 diyabet, multiple skleroz ve romatoid artrit riskini azalttığı gösterilmiştir (42,44,45,48-50).

Timus ve periferik T hücrelerinde vitamin D reseptörlerinin bulunması, D vitaminin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. D vitamini B hücreleri üzerine de etki ederek immunglobulin üretimini ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını baskırlar. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin matürasyonunu inhibe eder. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre 2 farklı tip T hücrelerine farklılaşırlar; Bunlar; Th 1 (inflamatuvar T hücreler), Th 2 (anti inflamatuvar T hücreler)'dir. Th 1 hücreleri; proinflamatuvar sitokinler, IFN gamma, IL-2 ve TNF alfa üretirler ve bu sayede kuvvetli hücresel immün cevaptan (otoimmünite) sorumludurlar. Th 2 hücreleri ise; anti-inflamatuvar sitokinler, IL-4 ve IL-5 üretirler ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludurlar. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde baskın olacağını gösterir (42,45,48,49,51).

Yapılan çalışmalarda, D vitamininin Th 2 hücrelerini uyarmak suretiyle anti-inflamatuvar sitokinleri (TGF beta (Transforming Büyüme Faktörü beta), IL-1, IL-

4,5) ürettiği ve böylece anti-inflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine, D vitamini pro-inflamatuvar Th 1 hücre üzerinden IFN gamma, IL-2, IL-3 ve TNF alfa salınımı inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterebilmektedir (42, 45, 48, 51,52).



Şekil 3. 1,25 (OH)₂D vitamininin beta hücrelerini koruyucu etkisi

5. D VİTAMİNİ VE TİP 1 DİYABET

Tip 1 diyabette ve D vitamini eksikliğinde immun yanıtlar Th 1 hücrelerinin baskın olduğu yöne kayarak tabloya hücresele immun yanıt hakim olur. Bu durumda insülitis tablosunu takiben hücre destrüksiyonu ve diyabet gelişir. Bir yandan da D vitamini eksikliği ve tip 1 diyabet sıklığının artması, D vitamini eksikliğinin tip 1 diyabette olası faktör olabileceğini düşündürmüştür. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin insülin sentezinde ve sekresyonunda bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Vitamin D desteği ile de pankreatik beta hücrelerinin harabiyeti sitokin bağımlı olarak azalmaktadır (52,53).

Yapılan çalışmalar da bu bilgiyi destekler nitelikte olup kuzey enlemlerde yaşayanlarda güneyde yaşayanlara göre D vitamini eksikliğine paralel olarak Tip 1 diyabet insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Finlandiya 60-70° enlemlerde bulunan bir ülke olup uzun kış mevsimleri nedeniyle D vitamini sentezi yeterli yapılamamaktadır. Bu ülkede yapılmış olan bir çalışmada 1965-1985 yılları arasında ve 1985-2005 yılları arasında tip 1 diyabette artmış insidans gösterilmiştir. Bu çalışmada 1865-2005 tarihleri arasındaki süreç değerlendirilmiş ve 1965' te tip 1 diyabet insidansı 100000 de 18 iken, 2005' te 100000'de 64'e yükseldiği gösterilmiş. Bu süreçte 1964' ten önce önerilen D vitamini ihtiyacı 4500 IU/gün iken, 1964' te 2000 IU/gün ve 1975' te 1000 IU/güne, 1992'de 400 IU/gün' e düşürülmüş. Bu süreçte de tip 1 diyabet insidansında çok hızlı bir artış görülmüş. Bu artış daha fazla 1993-1994 yılları arasında saptanmışken, mamaların D vitamini ile desteklenmesi sonrasında insidans hızında azalma olmuş (54).

Tip 1 diyabet ve D vitamini ilişkisine dair hayvan çalışmalarından elde edilen veriler en fazla obez olmayan diyabetli (NOD) farelerden elde edilmiştir. Buna göre Mathieu ve arkadaşları NOD farelerde aktif D vitamini metaboliti kullanımını ile, otoimmün diyabet insidansının azaldığını göstermişlerdir (51). Zella ve arkadaşları tarafından da NOD farelere aktif D vitamini verilmesinin, tip 1 diyabetin kontrolünde etkisi olduğu gösterilmiştir (55).

Günümüze dek yapılan bazı çalışmalarda çocuklukta D vitamini desteği kullanmanın tip 1 diyabet gelişimini azalttığı gösterilmiş. Bununla ilgili bir çalışma da Zipitis ve arkadaşları tarafından yapılmış. Birçok Avrupa ülkesinde yapılmış olan

4 vaka kontrol ve 1 kohort çalışmasından oluşan 5 çalışma analizi incelenmiş ve toplamda 1429 vaka ve 5026 kontrol değerlendirilmiş. Sonuç olarak da çocuklukta D vitamini desteği alanlarda tip 1 diyabet gelişiminin %29 oranında azalmış olduğu gösterilmiş. 3 çalışma analizinde de gebelikte D vitamini alımının pankreas otoimmunitisini azalttığı gösterilmiş (9).

D vitaminin kemik dışı etkilerini inceleyen çalışmaların artmasıyla, bazı çalışmalarda tip 1 diyabet tanısı alan hastaların D vitamini düzeylerinin tanı anında düşük olduğu ve bu hastaların diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvuru sıklıklarının arttığı gösterilmiştir (5). 2010 yılında, Borkar ve Verma, Kuzey Hindistan'da Tip 1 diyabet tanısını yeni alan 50 çocuk ve 50 kişilik kontrol grubunda D vitamini durumunu karşılaştırmışlar ve tip 1 diyabet tanısını yeni almış olan çocukların %58'inde D vitamini eksikliği (25 OHD <20 ng/ml olarak) saptamışlardır (56). Janner ve arkadaşları da diyabetli hastalardaki D vitamini eksikliği oranını %60.5 olarak saptamışlardır (57). Lee ve arkadaşları ile Reddy ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda metabolik asidoz sonucunda, D vitamini metabolizmasının değiştiğini, D vitamininin aktif hale dönüşümünde azalma olduğunu göstermişlerdir (58,59).

C. GEREÇ VE YÖNTEM

1. OLGULAR

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Hasta grubu 1 Mart 2009–1 Kasım 2010 tarihleri arasında çocuk endokrinoloji ve diyabet polikliniğine, çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine, çocuk acil servisine başvuran ve ilk kez tip 1 diyabet tanısı alan 80 hastadan, kontrol grubu da 1 Haziran-1 Eylül 2010 tarihleri arasında çocuk polikliniklerine başvuran 30 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubuna hasta seçiminde, D vitamini metabolizmasını etkileyen kronik hastalığı (böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, mide barsak rezeksiyonu, hiperparatiroidi vb.) olmayan, D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç (fenitoin, fenobarbital, insülin, tiroid hormonu) kullanmayan hastalar kabul edildi.

Anne ve baba eğitimi, ailenin gelir düzeyi, bebeklikte D vitamini kullanım durumu ve süresi, annenin gebelikte vitamin kullanım durumu, kız çocuklarda giyim tarzı ve yerleşim yerlerine dair sorulardan oluşan anket formu aileler ile yüz yüze konuşularak dolduruldu. Diyabetli hasta grubunda klasik diyabet semptomlarının süreleri sorgulandı.

Anne ve baba eğitim durumu, okur yazar olmama, okur yazar olma, ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezunu olma olarak sınıflandırıldı. Ailenin aylık geliri ortalama olarak <500 YTL, 500-1000 YTL, 1000-2000 YTL, >2000 YTL olarak kaydedildi.

Bebeklikte D vitaminini alımı, alım süresine ve düzenli verilme durumuna göre değerlendirildi.

Kızlarda giyim tarzı başı açık ve başı kapalı olarak sınıflandırıldı.

Hastaların ve kontrol grubunun boy (cm), ağırlık (kg) ve persentilleri, standart sapma değerleri (SDS)'leri ile vücut kitle indeksi (BMI) (ağırlık (kg)/boy (m²))'leri hesaplandı.

2. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Tip 1 Diyabet tanısı alan hastalarda venöz kan şekeri, kan ketonu, kan gazı bakıldı. Vakalar diyabetik ketoasidozu (DKA) olan ve olmayan grup olarak ikiye ayrıldı. DKA derecesi pH' ya göre değerlendirildi ve ISPAD'ın 2006-2007 ortak bildirgesinde pH <7.3 olanlar hafif, pH <7.2 olanlar orta, pH <7.1 olanlar ağır diyabetik ketoasidoz olarak sınıflandırıldı (35). Diyabetli tüm hastalardan ek olarak BUN, kreatinin, Na, K, tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4), lipid profili (trigliserit, total kolesterol, VLDL, HDL, LDL) bakıldı ve düzeltilmiş Na ve osmolarite hesaplandı. Hastalarda diyabet otoantikörleri; Anti Glutamik asid dekarboksilaz (AntiGAD), Adacık hücre antikoru (ICA), Anti insülin antikör (AIA) ile tiroid otoantikörleri; Anti tiroid peroksidaz (Anti TPO), Anti tiroglobulin antikör (Anti TG) ve çölyak açısından doku transglutaminaz antikoru (TTG IgA) ile serum IgA çalışıldı.

Diyabetli hastalardan ve kontrol grubundan Ca, P, ALP, PTH, 25 OHD vitamin düzeyleri çalışıldı. Ca, P, ALP düzeyleri Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Abbott firmasına ait Aeroset cihazı ile tayin edildi. Normal sınırlar Ca için süt çocukluğu döneminde 8.8-10.8 mg/dl, süt çocukluğundan erişkin döneme kadar 8.4-10.2 mg/dl, P için süt çocukluğu döneminde 3.8-6.5 mg/dl, süt çocukluğu döneminden erişkin döneme kadar da 2.7-4.7 mg/dl, ALP için süt çocukluğunda 145-420 U/L ve daha sonraki yaşlar için 50-130 U/L olarak kabul edildi (1).

PTH ve 25 OHD, Roche firmasına ait Moduar Analytics E170 cihazında Elektrokemilüminesans immünolojik testle çalışıldı. PTH için referans aralıkları 2 yaşın üzerindeki çocuklarda 9-65 pg/ml olarak kabul edildi (1). Vitamin D durumunu değerlendirmede kullanılan 25 OHD düzeyinin referans aralıkları için Amerikan Pediatri Akademisi ve Pediatrik Endokrin Birliği tarafından kabul edilen referans değerler doğrultusunda 25 OHD >100 ng/ml fazlalık, 20-100 ng/ml arası normal, 15-20 ng/ml arası yetersizlik, 5-15 ng/ml arası eksiklik, <5 ng/ml şiddetli eksiklik olarak kabul edildi (39).

Yapılan çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışma hakkında anne ve babalara bilgi verildi ve onayları alındı.

3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Veriler SPSS 13.0 for Windows paket programında analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizi, varyans homojenliği analizi ve denek sayıları incelenerek uygun testlere karar verilmiştir. Analizlerde Student t testi, Mann Whitney-U testi, Ki-kare, Kruskal Wallis, Oneway ANOVA, Post Hoc testleri kullanılmıştır. Tüm analizlerde p anlamlılık düzeyi 0.05'den küçük değerler olarak kabul edilmiştir.

D. BULGULAR

1. GENEL SONUÇLAR

TABLO 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi

	Tip 1 diyabetli hasta n (%)	Kontrol n (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	44 (55.0)	15 (50.0)	> 0.05
Kız	36 (45.0)	15 (50.0)	
Yaş (yıl)			
<5 yaş	21 (26.2)	10 (33.3)	> 0.05
5-10 yaş	25 (31.2)	8 (26.6)	
10-15 yaş	32 (40.0)	9 (30.0)	
>15 yaş	2 (2.5)	3 (10.0)	
Yaş ortalaması (yıl)	8.38 ± 4.25	8.45 ± 5.39	> 0.05
Vücut kitle indeksi (BMI)	16.08 ± 2.90	18.72 ± 5.68	= 0.002*
Gelir (YTL)			
< 500	6 (7.5)	4 (13.3)	> 0.05
500 - 1000	34 (42.5)	12 (40.0)	
1000 - 2000	28 (35.0)	8 (26.6)	
> 2000	12 (15.0)	6 (20.0)	

Çalışmaya katılan tip 1 diyabetli hastaların yaş ortalaması 8.38 ± 4.25 (min.-maks.: 0.83-16.53) yıl, kontrol grubunun ise 8.45 ± 5.39 (min.-maks.: 0.61-17.51) yıl idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş grupları ve yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Çalışmaya katılan hastaların %55'i erkek, %45'i kızdı. Tip 1 diyabetli hastaların BMI ortalaması 16.08 ± 2.90 iken, kontrol grubunda 18.72

± 5.68 olup istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($p=0.002$) Tip 1 diyabetli hasta grubu ve kontrol grubu arasında gelir düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo1) ($p>0.05$).

TABLO 2. Hasta ve kontrol grubunda Ca, P, ALP, 25 OHD, PTH değerlerinin karşılaştırılması

	Tip 1 diyabetli hasta (n=80)	Kontrol* (n=30)	P
Ca (mg/dl)	9.41 \pm 0.58	9.65 \pm 0.50	0.97
P (mg/dl)	4.26 \pm 1.01	4.62 \pm 0.60	0.69
ALP (U/L)	231.76 \pm 99.31	203.57 \pm 110.77	0.142
25(OH) D (ng/ml)	24.43 \pm 16.25	34.55 \pm 15.03**	0.000
PTH (pg/ml)	25.29 \pm 15.01	40.02 \pm 14.60**	0.000

*Kontrol grubunda tetkikler yaz mevsiminde alınmıştır.

** Normal dağılıma uygun olmadığı için Mann-Whitney U testi uygulandı.

Tip 1 diyabet hastaları ve kontrol grubunda Ca, P, ALP, 25 OHD, PTH ortalamaları karşılaştırıldı. Hasta grubunda 25 OHD ortalaması 24.43 \pm 16.25 (min.-maks.: 4.7-101) ng/ml , kontrol grubunda ise 34.55 \pm 15.03 (min.-maks.: 9.86-67.95) ng/ml saptandı. Diyabetli hasta grubunda 1 hastanın 25 OHD düzeyi >100 ng/ml, 1 hastanın da <5 ng/ml olarak saptandı. PTH ortalaması diyabetli hasta grubunda 25.29 \pm 15.01 (min.-maks.: 4.64-90.17) pg/ml, kontrol grubunda 40.02 \pm 14.60 (min.-maks.: 16.00-77.27) pg/ml olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunda 25 OHD ve PTH ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.000$) (Tablo 2).

TABLO 3. Kontrol grubuyla aynı mevsimde tanı alan tip 1 diyabetli hastalardaki D vitamini ve PTH ortalamalarının karşılaştırılması

	Tip 1 diyabetli hasta (n=20)	Kontrol (n=30)	p
25 OHD (ng/ml)	33.44 \pm 17.23	34.55 \pm 15.03	>0.05
PTH (pg/ml)	28.87 \pm 20.28	40.02 \pm 14.65	0.02*

Kontrol grubundan tetkikler yaz mevsiminde, diyabetli hastalardan dört mevsim boyunca alınmış olduğundan dolayı, 25 OHD düzeyleri arasındaki farkın, örneklerin

alındığı mevsim ile ilişkili olup olmadığının aydınlatılması açısından kontrol grubundaki vakalar, yaz mevsiminde tanı almış olan tip 1 diyabetli hastalarla karşılaştırıldı. Diyabetli hastalarda 25 OHD ortalaması 33.44 ± 17.23 (min.-maks.: 10.59-87.50) ng/ml, kontrol grubunun ise 34.55 ± 15.03 (min.-maks.: 9.86-67.95) ng/ml olarak saptandı. 25 OHD değerleri arasında fark olmadığı görüldü. PTH ortalamaları ise diyabetli hastalarda 28.87 ± 20.28 (min.-maks.: 7.67-90.17) pg/ml iken kontrol grubunda 40.02 ± 14.65 (min.-maks.: 16.00-77.27) pg/ml olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.02$) (Tablo 3).

TABLO 4. D vitamini düzeylerine göre hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

D vitamini (ng/ml)	Tip 1 diyabetli hasta		Kontrol	
	n	(%)	n	(%)
> 20	42	52.6	26	86.6
15-20	17	21.2	2	6.7
<15	21	26.2	2	6.7

($p > 0.05$)

D vitamini, düzeylerine göre normal ve fazlalık (>20 ng/ml), yetersizlik (15-20 ng/ml), eksiklik ve şiddetli eksiklik (<15 ng/ml) olarak gruplandığında Tip 1 diyabetli hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 4).

TABLO 5. Bebeklikte ilk 1 yılda düzenli D vitamini kullanma durumunun değerlendirilmesi

	Tip 1 diyabetli hasta	Kontrol
	n (%)	n (%)
İlk 1 yılda D vitaminini düzenli kullananlar	29 (44.6)	15 (68.1)
İlk 1 yılda D vitaminini düzenli kullanmayanlar	36 (55.4)	7 (31.9)

($p>0.05$)

Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki hastaların hayatlarının ilk yılında düzenli D vitamini kullanma oranlarının benzer olduğu görüldü ($p>0.05$)(Tablo 5).

TABLO 6. Annenin gebelikte vitamin bileşikleri kullanma durumunun değerlendirilmesi

	Tip 1 diyabetli hastalar n (%)	Kontrol n (%)
Gebelikte vitamin alanlar	35 (51.5)	9 (37.5)
Gebelikte vitamin almayanlar	33 (48.5)	15 (62.5)

($p>0.05$)

Annenin gebelikte vitamin karışımı kullanma durumunu hem diyabetli hastalar ve kontrol grubundaki hastalarda benzerdi ($p>0.05$)(Tablo 6).

2. TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDAKİ SONUÇLAR

TABLO 7. Diyabetli hastalarda gelir düzeyi ile 25 OHD ilişkisinin değerlendirilmesi

Gelir düzeyi (YTL)	25 OHD (ng/ml)
<500	24.2 ± 9.3
500-1000	21.6 ± 11.0
1000-2000	24.8 ± 14.5
>2000	31.6 ± 30.0
TOPLAM	24.4 ± 16.2

($p>0.05$)

Diyabetli hastalarda ailenin gelir düzeyi ile 25 OHD vitamini düzeyleri değerlendirildi. İstatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo 7)

TABLO 8. Beş yaş altı ve üstündeki diyabetli hastaların 25 OHD ortalamalarının karşılaştırılması

	Tip 1 diyabetli hasta n / 25 OHD (ng/ml)
<5 yaş	21 / 25.51 ± 6.85
>5 yaş	59 / 24.04 ± 18.52

(p>0.05)

Beş yaş altı ve üstündeki hastaların 25 OHD vitamini ortalamaları arasında istatistiksel fark mevcut değildi (p>0.05) (Tablo 8).

TABLO 9. Diyabetli hastalarda başvuru kliniği ile D vitamini düzeyleri ilişkisi

	Asidoz yok (n=32)	Hafif DKA (n=25)	Orta DKA (n=10)	Ağır DKA (n=13)
25 OHD (ng/ml)	26.03 ± 20.12	22.86 ± 13.42	24.90 ± 10.19	23.14 ± 15.54

(p>0.05)

Hastalarda başvuru kliniğine göre 25 OHD ortalamalarına bakıldığında ağır DKA ile başvuran hastaların D vitamini ortalaması 23.14 ± 15.54 ng/ml iken, asidoz gelişmeyen hastalarda D vitamini ortalaması 26.03 ± 20.12 ng/ml saptadı. İstatistiksel fark mevcut değildi (p>0.05) (Tablo 9).

TABLO 10. Diyabetli hastalarda D vitamini düzeyleri ile Ca, P, ALP, PTH arasındaki ilişki

	D VİTAMİNİ		
	Normal ve Fazlalık n = 42 (%52.5)	Yetersizlik n =17 (%21.2)	Eksiklik ve Şiddetli eksiklik n= 21 (%26.2)
Ca (mg/dl)	9.60 ± 0.55	9.53 ± 0.41	8.96 ± 0.55**
P (mg/dl)	4.47 ± 0.88	4.21 ± 1.06	3.91 ± 1.18
ALP (U/L)	240.83 ± 105.71	234.94 ± 85.77	211.05 ± 97.67
PTH (pg/ml)	23.97 ± 14.35	30.85 ± 18.04	23.45 ± 13.23

(** p=0.000)

Diyabetli hastalarda D vitamini normal ve fazlalık (25 OHD >20 ng/ml), yetersizlik (25 OHD 15-20 ng/ml), eksiklik ve şiddetli eksiklik (25 OHD <15 ng/ml) olarak

gruplandırıldığında Ca değerinde D vitamini eksikliği ve şiddetli eksikliği olan grupta düşüklük mevcuttu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). P, ALP, PTH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 10).

TABLO 11. D vitamini düzeyleri ile pH, HCO₃, keton ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

	D VİTAMİNİ		
	Normal ve Fazlalık (n=42)	Yetersizlik (n=17)	Eksiklik ve Şiddetli eksiklik (n=21)
pH	7.24 ± 0.13	7.25 ± 0.18	7.23 ± 0.14
HCO ₃ (mg/dl)	12.63 ± 6.62	14.35 ± 7.21	13.41 ± 6.23
Keton	3.96 ± 1.89	2.93 ± 1.94**	4.46 ± 2.09
Osmolarite (osm)	293.98 ± 10.62	296.74 ± 10.58	296.92 ± 9.82
Na (mEq/L)	137.00 ± 4.70	137.40 ± 4.20	137.00 ± 4.00

(p** < 0.05)

D vitamini düzeyleri ile kan gazı, keton ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında D vitamininin normal ve fazla olduğu grup, yetersiz olduğu ve eksiklik ile şiddetli eksiklik olan gruplar arasında pH, HCO₃, osmolarite, Na değerleri arasında istatistiksel fark saptanmazken (p>0.05), keton değeri D vitamini yetersizliği olan grupta düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 11).

TABLO 12. Diyabetli hastalarda D vitamini ile lipit profili arasındaki ilişki

	D VİTAMİNİ		
	Normal ve Fazlalık (n=42)	Yetersizlik (n=17)	Eksiklik ve Şiddetli eksiklik (n=21)
Trigliserit (mg/dl)	109.00 ± 65.53	128.47 ± 78.42	91.86 ± 51.45
Total kolesterol (mg/dl)	150.88 ± 27.52	175.29 ± 67.01	161.48 ± 62.43
HDL (mg/dl)	45.64 ± 14.09	47.65 ± 11.92	38.57 ± 11.78
LDL (mg/dl)	83.63 ± 18.73	107.42 ± 66.04	104.53 ± 64.12
VLDL (mg/dl)	21.80 ± 13.11	25.72 ± 15.66	18.37 ± 10.29

(p>0.05)

Diyabetli hastalarda D vitamini ile lipit değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi ve D vitamini düzeylerinin normal ve fazla olduğu, yetersiz olduğu, eksik ve şiddetli eksik olduğu hasta grupları arasında lipit değerlerinde istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 12).

TABLO 13. Diyabet hastalarında semptomların süresi ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

25 OHD (ng/ml)	Yüksek ve normal (n=42)	Yetersiz (n=17)	Eksik ve şiddetli eksik (n=21)
Semptomların süresi (gün)	23.90 ± 23.27	33.00 ± 24.38	36.43 ± 26.86

($p>0.05$)

D vitamini düzeyleri normal ve fazlalık, yetersizlik, eksiklik ve şiddetli eksiklik olarak gruplandırıldığında ve diyabet semptomlarının süresi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo13).

TABLO 14. Diyabetli hastalarda D vitamini düzeyleri ile tiroid otoantikörleri arasındaki ilişki

	Anti TPO (IU/ml)	Anti TG (IU/ml)
D vitamini yüksek ve normal (>20 ng/ml)	31.67 ± 92.03	43.78 ± 186.83
D vitamini yetersiz (15-20 ng/ml)	20.74 ± 36.45	13.45 ± 5.45
D vitamini eksik ve şiddetli eksik (<15 ng/ml)	38.86 ± 73.00	38.86 ± 61.92

($p>0.05$)

TABLO 15. D vitamini düzeyleri ile diyabet otoantikörleri arasındaki ilişki

	Anti GAD(+) n (%)	İCA(+) n (%)	AİA(+) n (%)
D vitamini yüksek ve normal (>20 ng/ml)	29 (53.7)	13 (62.0)	4 (57.1)
D vitamini yetersiz (15-20 ng/ml)	9 (16.7)	3 (14.2)	2 (28.6)
D vitamini eksik ve şiddetli eksik (<15 ng/ml)	16 (29.6)	5 (23.8)	1 (14.3)

($p>0.05$)

D vitamini ile otoimmunité arasındaki iliŖi bilindiğinden, diyabetli hastalarda D vitamini ile tiroid, diyabet otoantikoru arasındaki iliŖi incelendi. D vitamini grupları ile Anti TPO, Anti TG değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. D vitamini grupları ile diyabet otoantikor pozitiflikleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 14, Tablo 15).

TABLO 16. D vitamini düzeyleri ile başvuru klinikleri arasındaki iliŖi

25OHD (ng/ml)	Asidoz yok n (%)	Hafif DKA n (%)	Orta DKA n (%)	Ağır DKA n (%)	Toplam n (%)
25 OHD >20	16 (38.1)	12 (28.6)	8 (19.0)	6 (14.3)	42 (100)
25 OHD 15-20	9 (52.9)	5 (29.4)	-	3 (17.7)	17 (100)
25 OHD <15	7 (33.3)	8 (38.1)	2 (9.6)	4 (19.0)	21 (100)
TOPLAM	32 (40.0)	25 (31.3)	10 (12.5)	13 (16.2)	80 (100)

(Ki-kare (χ^2)=5.348, $p > 0.05$)

D vitamini düzeyleri ile başvuru klinikleri arasındaki iliŖi değerlendirildiğinde toplamda 25 hasta (%31.3) hafif DKA ile, 10 hasta (%12.5) orta DKA ile, 13 hasta (%16.2) ağır DKA ile %40 hasta da metabolik asidoz tablosu geliŖmeden başvurdu. Hastaların 21'inde 25 OHD ortalaması <15 ng/ml, 17'sinde 25 OHD ortalaması 15-20 ng/ml idi. D vitamini grupları ile başvuru tabloları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 16).

TABLO 17. Klinik başvuru tablosu ile D vitamini, Ca, P, ALP, PTH iliŖiŖi

DKA durumu	25 OHD (ng/ml)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	ALP (U/L)	PTH (pg/ml)
Hafif (n=25)	22.86±13.42	9.21±0.52	4.16±0.22	185.32± 67.00	23.38±11.67
Orta (n=10)	24.90±10.19	9.55±0.64	4.29±0.92	297.30±128.93	25.60±24.03
Ağır (n=13)	23.14±15.54	9.49±0.81	3.39±1.43	253.92±141.51	18.53±10.57
DKA yok (n=32)	26.03±20.12	9.48±0.54	4.70±0.85	229.92±76.34	28.32±14.18
p	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Metabolik asidozu olmayan, hafif DKA, orta DKA, ağır DKA tabloları ile başvuran hastalarda D vitamini, Ca, P, ALP, PTH karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 17).

TABLO 18. Diyabetli vakalarda metabolik asidoz mevcudiyetine göre D vitamini ortalamaları

	Metabolik asidoz mevcudiyeti	
	Asidoz mevcut (n=48) (%60)	Asidoz mevcut değil (n=32) (%40)
25 OHD (ng/ml)	23.36 ± 13.19	26.03 ± 20.12

($p>0.05$)

Diyabetli hastalarda klinik başvuruda asidozu olan hastalardaki D vitamini ortalaması 23.36 ng/ml iken asidozu olmayan hastalarda D vitamini ortalaması 26.03 ng/ml olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (tablo 18).

TABLO 19. 25 OHD <15 ng/ml ve > 15 ng/ml olan diyabetli hastaların metabolik asidoz durumlarının değerlendirilmesi

Metabolik asidoz	25 OHD < 15 ng/ml	25 OHD > 15 ng/ml
	n (%)	n (%)
Asidoz mevcut	14 (17.5)	34 (42.5)
Asidoz mevcut değil	7 (8.8)	25 (31.2)

(Ki-kare (χ^2)=0.15, $p>0.05$)

25 OHD <15 ng/ml ve >15 ng/ml olan hastaların metabolik asidoz durumları değerlendirildiğinde 25 OHD <15 ng/ml olan 21 hastanın 14'ünde, 25 OHD >15 ng/ml olan 59 hastanın 34'ünde metabolik asidoz mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 19).

TABLO 20. Diyabetli hasta grubunda mevsimlere göre Ca, P, ALP, PTH, D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi

	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	p
Ca (mg/dl)	9.23 ±0.65	9.55 ± 0.57	9.45 ± 0.64	9.28 ± 0.32	>0.05
P (mg/dl)	4.58 ± 1.05	4.49 ± 0.74	4.18 ± 1.12	3.87 ± 1.00	>0.05
ALP (U/L)	256.50±101.25	247.70±118.90	216.44±91.55	226.42±87.02	>0.05
PTH (pg/ml)	33.34 ±18.42	28.87 ± 20.28	21.28 ± 10.28	21.54 ± 9.27	>0.05
D vitamini (ng/ml)	15.26 ± 6.60**	33.44 ± 17.24	22.59 ± 11.42	24.11± 26.00	0.000

Diyabetli hastalarda mevsimler arasında D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken (p=0.000) Ca, P, ALP, PTH'da fark yoktu (p>0.05). D vitamini ile ilgili en düşük düzeylerin ilkbaharda saptandığı görüldü (Tablo 20).

E. TARTIŞMA

Dünyada D vitamini eksikliği ile tip 1 diyabet sıklığının artması, D vitamini eksikliğinin tip 1 diyabette olası faktör olabileceği şüphelerini doğurmuştur. Zaman içinde D vitamininin immun sistem üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılmış olması ve son olarak da VDR yok edilmiş farelerden elde edilen bilgiler doğrultusunda, D vitamini eksikliğinde immun sistem ‘kabaca’ normalken, tetik çeken faktörler varlığında tip 1 diyabet gibi otoimmun hastalıkların arttığı saptanmıştır (3).

Bu doğrultuda dünya genelinde günümüze dek birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan Pozzilli ve arkadaşları yeni tanı alan 88 diyabetli hastada 25 OHD düzeylerini sağlıklı olan çocuklara nazaran düşük saptamışlardır (60). Littorin ve arkadaşları, İsveç’te yeni tanı diyabetli ergenlerde tanı anında 25 OHD düzeylerini düşük saptamışlardır (61). 2000 yılında Katar’da yapılan bir çalışmada, çocuklarda yaşam ve beslenme tarzı nedeniyle D vitamini eksikliği yaygın olmasına rağmen, şiddetli eksikliğin tip 1 diyabetli çocuklarda daha sık saptandığı görülmüştür (62). Avustralya’da Greer ve arkadaşları tarafından tip 1 diyabetli hastalarda D vitamini yetersizliği ve eksikliği %43 oranında saptanmıştır (63). Huynh ve arkadaşları tarafından da aynı merkezde Haziran 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada tip 1 diyabetli çocuklar ve adolesanlarda D vitamini eksikliğinin %22 oranında olduğu gösterilmiştir (5).

Biz de kendi çalışmamızda, diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre 25 OHD düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu saptadık. Tip 1 diyabetli hastalarda 25 OHD ortalaması 24.43 ± 16.25 ng/ml iken, kontrol grubunda 34.55 ± 15.03 ng/ml idi (Tablo 2). Ancak diyabetli hasta grubundaki kan örnekleri dört mevsim boyunca alınırken, kontrol grubundaki örnekler D vitamini sentezinin en fazla olduğu yaz mevsiminde alınmıştı. Kontrol grubundaki D vitaminini değerlerinin daha yüksek olma durumunun alınmış olduğu mevsimle ilişkili olma olasılığını değerlendirmek açısından kontrol grubundaki vakalarla aynı mevsimde tanı alan diyabetli hastaların D vitamini durumlarını karşılaştırdık. Buna göre yaz mevsiminde tanı alan diyabetli hastaların D vitamini ortalaması 33.44 ± 17.23 ng/ml iken, kontrol grubunda 34.55 ± 15.03 ng/ml idi ve bu sonuçlar birbiriyle benzerdi. Böylece aynı mevsimde alınan

örnekler karşılaştırıldığında D vitamini düzeyi ortalamalarında diyabetli hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Littorin tarafından yapılan DISS (The nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden) çalışmasında, yeni tanı alan tip 1 diyabetli 459 hastada 25 OHD düzeyleri kontrollerine göre düşük saptanırken, 8 yıllık takipler sonunda da yine düşük saptanmıştır (61). Svoren ve arkadaşları, 2009 yılında 128 yeni tanı diyabetli ve takipteki diyabetli adolesan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, %61 hastada D vitamini düzeylerinde yetersizlik ve %15 hastada eksiklik saptamışlardır (64). 2010 yılında Kocaeli Üniversitesi çocuk endokrinoloji ve diyabet polikliniğinden takipli, yaşları 12.7 ± 3.8 yaş arasında değişen, tanı süreleri 3.2 ± 2.3 yıl arasında değişen 120 diyabetli hasta değerlendirilmişti. Hastaların 25 OHD ortalamaları 25.6 ± 16.2 ng/ml arasında saptanırken, %21.7'sinde D vitamini eksikliği ve %15'inde D vitamini yetersizliği saptanmıştı. Bu bulgular D vitamini düzeylerinin sadece yeni tanı alan hastalarda değil, takipli hastalarda da düşük seyretmeye devam ettiğini göstermiştir (65).

Tip 1 diyabetli hastalardaki D vitamininin düşük saptandığı çalışmalar yanında, tip 1 diyabet ile D vitamini arasında ilişki varlığının gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur. Bierschenk ve arkadaşları, güneşi bol olan Florida'da yaşayan 415 kişiyi analiz etmişlerdir. Çalışmaya katılan 46 kişi yeni tanı tip 1 diyabet, 153 kişi kontrol vakası, 110 kişi takipli tip 1 diyabetli hasta (≥ 5 ay tanıdan itibaren) ve 106 kişi diyabetli hastanın birinci derece akrabalarından oluşmuştu. Bu çalışmada kontrol grubu ile yeni tanı tip 1 diyabetliler, tip 1 diyabet tanısıyla takipli hastalar, birinci derece akrabalar arasında 25 OHD düzeylerinde fark saptanmazken tüm çalışma gruplarında 25 OHD ortalaması düzeyleri 30 ng/ml'nin altında saptanmıştı. Böylece düşük serum 25 OHD düzeyleri sadece tip 1 diyabet ile ilişkilendirilmemişti. D vitamini ≤ 30 ng/ml altındaki D vitamini değerleri kontrol vakaların %70.1'inde, yeni tanı diyabetlilerin %76.1'inde, tanı ve takipli diyabet hastalarının %68.5'inde ve diyabetli hastaların 1.derece akrabalarının %68.8'inde saptanmıştı. Değerler düşük olsa da birbirleri arasında anlamlı fark saptanmamıştı (66). Ancak bu çalışmada saptandığı gibi günümüzde D vitamini destek programlarının daha düzenli yapılmasına ve gıdalardaki D vitamini desteğine rağmen çocuklarda ve ergenlerde D vitamini eksikliği giderek artmaktadır. Borkar ve Verma tip 1 diyabetli çocuklarda D

vitamini eksikliğini %58 oranında saptarken, sağlıklı çocukların %32'sinde D vitamini eksikliği saptamışlardır . Toplamda %86 diyabetik ve %76 sağlıklı çocukta ya vitamin D eksikliğinin ya da yetersizliğinin saptandığı görülmüştü (55). Boston'da Gordon ve arkadaşları sağlıklı ergenlerin %24.1'inde D vitamini düzeyini ≤ 37 nmol/L, %4.6'sında ≤ 20 nmol/L, %42'sinde ≤ 50 nmol/L olarak saptamışlardır (67). Ülkemizdeki çalışmalar adolesanlarda subklinik D vitamini eksikliği/yetersizliği sıklığının güneşten yararlanma durumunun azalmış olduğu kış sonunda ve örtünen kızlarda daha belirgin olmak üzere %60-87 arasında değiştiğini göstermektedir (68,69,70). 2002 yılında Kocaeli'de 89 adolesan kız çocukta yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyi < 20 ng/ml olan hastaların oranı % 65 iken, D vitamini < 10 ng/ml olan hastaların oranı %21 olarak saptanmıştı. Aynı çalışmada kırsal bölgede oturan kızlarda %50 oranında D vitamini eksikliği ve yetersizliği mevcutken, bu oran kentte oturanlarda %57 oranında saptanmıştı (68). 2006 yılında da Kocaeli'de obez ve fazla kilolu çocuklarda yapılan, 301 olgudan oluşan çalışmada olguların %65.1'inde D vitamini yetersizliği/eksikliği mevcuttu (69). 2010 yılında diyabet tanısıyla takipli 120 hastada yapılan çalışmada D vitamini yetersizlik ve eksiklik oranının %36 olduğu görüldü (65). Tüm bu bilgiler bize D vitamini yetersizliği tablosunun artmakta olduğunu gösterdi (68).

Bizim çalışmamızda da D vitamini eksikliği/yetersizliği oranı %47.4 olarak saptandı (Tablo 4). D vitamini yetersizliği/eksikliği oranının 2002 ve 2006 yılında yapılmış olan çalışmalara göre düşük saptanması, D vitamini eksikliğinin tip 1 diyabet için güçlü bir risk faktörü olmadığını düşündürmüştür. Ayrıca kontrol grubuyla aynı mevsimde tanı alan diyabetli hastalarda 25 OHD düzeylerinde fark saptanmaması D vitamini eksikliğinin diyabet için ek risk faktörü olmadığını desteklemiştir. Diyabetli hastalarımızda D yetersizliği ve eksiklik oranını kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda, diyabetli hastaların %52.6'sında D vitamini düzeyleri normal (> 20 ng/ml), %21.2'sinde yetersizlik (15-20 ng/ml), %26.2'sinde eksiklik ve şiddetli eksiklik (< 15 ng/ml) varken, kontrol grubundaki hastaların %86.6'sında D vitamini normal, %6.7'sinde yetersizlik ve yine %6.7'sinde eksiklik saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 4).

Tüm dünyada tip 1 diyabet insidansında artış mevcutken bu artışın Danimarka'da ve diğer ülkelerden yapılan çalışmalarda 5 yaşın altında olan

hastalarda daha fazla olduğu gösterildi (71). Bu açıdan çalışmamızdaki hastaları değerlendirdiğimizde 21 diyabetli hasta 5 yaşın altında ve 59 diyabetli hasta da 5 yaşın üzerinde idi. Her iki yaş grubundaki hastaların D vitamini ortalamaları benzerdi (Tablo 8).

Danimarka'da yapılmış bu çalışmada mevsimsel varyasyon ile tip 1 diyabet insidansları arasındaki ilişkiye yönelik çalışmada tip 1 diyabette insidansların en fazla kış (aralıktan mart ayına kadar) ve son bahar (ağustostan kasım ayına kadar) periyodu içinde, en az yaz periyodu içerisinde olduğu gösterilmiştir (71).

Bizim çalışmamızda da yıl içindeki dört mevsim ile Ca, P, ALP, PTH ve D vitamini düzeylerini karşılaştırdığımızda, mevsimler arasında D vitamini düzeylerinde fark olduğunu gördük. Burada en düşük D vitamini düzeylerini ilkbaharda saptadık (Tablo 20). 2010 yılında bilimdalımızda 120 takipli diyabet hastasında yapılan çalışmada da D vitamini düzeylerindeki en düşük değerler ilkbaharda saptanmıştı (65).

Tip 1 diyabetli hastalar farklı klinik tablolar ile tarafımıza başvurabilmekteler. Diyabet semptomları olan hastalarda sadece hiperglisemi olabileceği gibi, hiperglisemiye ketonemi de eşlik edebilir. Klasik diyabet semptomları ile metabolik asidoz tablosu mevcudiyetinde asidozu, pH ve HCO₃ değerlerini esas alarak derecelendirmekteyiz. Böylece metabolik asidoz tablosuyla başvuran diyabetik ketoasidoz vakaları hafif, orta ve ağır diyabetik ketoasidoz olarak sınıflandırılmaktadır. Kawashima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada azalmış 1 alfa hidroksilaz aktivitesi nedeniyle 25 hidroksi vitamin D'nin 1,25 dihidroksi vitamin D'ye dönüşümünün kronik metabolik asidoz nedeniyle azaldığı gösterilmiş (72,73). Asidozun vitamin D bağlayıcı proteinleri azalttığı ve ölçülen 25 hidroksi vitamin D seviyelerinin azaldığı Michaelis-Menten denklemine göre desteklenmiş.

Azalmış D vitamini seviyeleri, insülin sekresyonunu yada aktivitesini azaltarak, ayrıca doğuştan olan immunitiyi değiştirerek hastaların DKA ile başvurmaya yol açarlar. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar hastalarda DKA gelişimini kolaylaştırmakta ancak yeterli D vitamini varlığı DKA tablosunun gelişimine karşı korumaktadır (74). Bu nedenle de, tip 1 diyabetli hastalarda başvuru anında 25 OHD seviyelerini değerlendirirken, asit baz durumunun diğer faktörlerden bağımsız olarak göz önünde

bulundurulması gerekmektedir. Düşük saptanan 25 OHD seviyeleri asidemi ile ilişkili olup, asidoz düzeldiğinde genellikle düzelmektedir (5).

Bu bilgiler eşliğinde Huynh ve arkadaşları, Avustralya'da Temmuz 2006-Aralık 2007 tarihlerinde, 64 çocukta tanı anında, metabolik asidoz ve 25 OHD düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapmışlardır (5). Bu çalışma 25 OHD ve diyabetik ketoasidoz arasındaki ilişkiyi inceleyen günümüze kadar yapılmış olan tek çalışmadır. Çalışmaya katılan hastaların 14'ünde 25 OHD seviyesi 50 nmol/L (20 ng/ml)'nin altında saptanmış. Bu 14 çocuğun tanı anında sadece 2'sinde metabolik asidoz yokken, 12'sinde tanı anında metabolik asidoz saptanmış. Diyabet tanısı alan çocuklardan toplam 28'inde tanı anında metabolik asidoz görülmüş. 28 hastanın 12'sinde D vitamini seviyeleri düşük saptanmış (%42.8). Tanı anında metabolik asidozu olmayan 36 çocuğun sadece 2 (%5.6)'sinde HCO₃ değeri 18 mmol/L'nin üzerinde olup, D vitamini seviyesi düşük olarak saptanmış. Başlangıç 25 OHD seviyeleri düşük olan 13 hastanın 10'unda kontrol 25 OHD seviyesi >50 nmol/L (20 ng/ml) olarak saptanmış (5). Kontrol 25 OHD düzeyi <50 nmol/L olan 3 hastanın 2'sinde başlangıç anında asidoz olmadığı, geriye kalan 1 kişide ise başlangıçta asidozu olduğu, ancak asidozu düzeldikten sonra da D vitamini düzeyinin yükselmediği görülmüş. Bu hastanın dini nedenlerle güneşe az maruz kaldığı görülmüş. Böylece 11 tane hem asidozu, hem de D vitamini düşüklüğü olan hastanın 10'unda test tekrarlandığında D vitamini seviyesi >50 nmol/L'nin üzerinde saptanmış. Tanıdaki 25 OHD seviyelerinin düşüklüğü asidozla, HCO₃ ve pH ile ilişkili saptanmış (5).

Biz de kendi çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile klinik başvuru tablosu arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, çalışmamızda metabolik asidozu olan 48 hastanın D vitamini ortalamasını 23.36 ± 13.19 ng/ml, asidozu olmayan 32 hastanın D vitamini ortalamasını 26.03 ± 20.12 ng/ml olarak saptadık ve aralarında istatistiksel fark olmadığını gördük (Tablo 18). Hastaların 25 (%31.3)'inin hafif DKA, 10 (%12.5)'unun orta DKA, 13 (%16.2)'ünün ağır DKA tablosu ile başvurduğunu gördük. Farklı başvuru tablolarında ölçülen 25 OHD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p>0.05$)(Tablo 9). Çalışmamızda asidozu olup D vitamini düzeyi <15 ng/ml olan 14 hasta, D vitamini düzeyi >15 ng/ml olan 34 hasta mevcuttu. Asidozu olmayan hastalar arasında da D

vitamini <15 ng/ml olan 7 hasta, D vitamini >15 ng/ml olan 25 hasta mevcuttu. Bu hastaların oranları arasında da istatistiksel fark olmadığını gördük (Tablo 19). D vitamini >20 ng/ml, 15-20 ng/ml ve <15 ng/ml olan gruplardaki hastaların başvuru anındaki pH, HCO₃ değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05)(Tablo 11). Böylece tüm başvuru tablolarında D vitamini ortalamalarının benzer olması, klinik başvuru şekliyle D vitamini ortalamasının bağımsız olduğunu gösterdi. Böylece asidozun varlığı veya yokluğunun ve asidoz derecesinin D vitamini düzeyleri ile bir ilişkisi olmadığı görüldü. (Tablo 17).

Çocuklarda diyabet gelişimi ile ilişkili iki farklı zaman penceresinin önemli olduğu gösterilmiştir. 1-intrauterin dönem, 2-hayatın ilk bir yılı. Yenidoğan bebeğin D vitamini durumu, annenin gebeliği sürecindeki D vitamini durumunu yansıtmaktadır (6). Hayatın ilk bir yılı da, anne sütü ağırlıklı beslenmenin hakim olduğu ve takiben ek gıdaya geçiş dönemini içeren, D vitamini desteğinin önemli olduğu zaman dilimidir. Bu doğrultuda, bu iki zaman dilimini de içeren kapsamlı çalışmalar yapılmıştır.

Brekke ve arkadaşlarının yaptıkları İsveç'teki ABİS çalışması (All Babies in Southeast Sweden), 1997-1999 yılları arasında doğan çocuklarda yapılan, prospektif, büyük, toplum-zeminli bir kohort çalışmasıdır (75). Bu çalışmada bebeklikte ve gebelikte vitamin D desteğinin 1 yaşında ve 2.5 yaşında tip 1 diyabet ve diyabet ilişkili otoimmünite ile ilişkisi araştırılmış (75). 16070 bebekle başlayan çalışmayı 1 yaşında 11081 hasta, 2.5 yaşında ise 8805 hasta tamamlanmış. 8694 çocukta 1 yaşında ve 7766 çocukta 2.5 yaşında GAD ve IA'ye karşı antikolar incelenmiş. Hastaların izlemleri sonunda 1 yaşında çocukların 4'ünde diyabet gelişmiş. 2.5 yaşında ise 22 çocukta diyabet gelişmiş. Bebeklik döneminde 10 mcg (400 IU) D vitamini içeren bileşikler kullananlarda 1 ve 2.5 yaşındaki otoantikör gelişimi ile ilgili bir ilişki saptanmamış. Ancak gebeliklerinde D vitamini bileşiklerini kullananlarda 1 yaşında diyabet ilişkili otoimmünitede azalma görülürken, 2.5 yaşında ilişki saptanmamış. 1 yaşında koruyucu etki görülürken, 2.5 yaşında koruyucu etki görülmemesi durumunu açıklayacak net bir neden ortaya konulamamış. Sonuçta, vitamin D desteğinin bebeklikte ortalama doz olan 400 IU (10 mcg/gün) olarak alınması ile 1 ve 2.5 yaşında diyabet ilişkili otoantikörlerin gelişimi arasında ilişki saptanmamış (75).

Hypponen ve arkadaşları tarafından 2001 yılında Kuzey Finlandiya'nın iki bölgesinde Oulu ve Lapland'da D vitamini ve diyabet ilişkisine dair şimdiye dek yapılan en güncel, tek prospektif, vitamin D desteğindeki dozun, desteğin verilme sıklığının kaydedildiği ve D vitamini düzeyinin incelendiği bir çalışma yapılmış. 1966-1997 arasında Finlandiya'da, D vitamini desteği <2000 IU, 2000 IU, >2000 IU/gün olarak kaydedilmiş (76). Yazarlar D vitamini verilme sıklığının ve dozun diyabet ile ilişkisini 30 yaş civarında kaydetmişler. Bu çalışmada 10366 hastanın 81'inde tip 1 diyabet geliştiği gösterilmiş. Ortalama tanı yaşı 14 olarak saptanmış. Bu çalışmada D vitamini alan hastalarda dozdan bağımsız olarak tip 1 diyabet sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiş. D vitaminini önerilen dozda ve düzenli kullananlarda ise daha az kullananlara nazaran riskin %80 oranında azaldığı görülmüş. Annenin gebeliğinde D vitamini kullanma durumu göz önünde bulundurulduğunda anneleri gebeliklerinde D vitamini kullanan tip 1 diyabetli hastalar ve kontrol grubu arasında fark saptanmadığı görülmüş (76). 30 yaş civarında tip 1 diyabet gelişimi açısından 2000 IU/gün (50 mcg/gün) D vitaminini düzenli kullananlarda tip 1 diyabet sıklığı, bu miktarın altında alanlarla karşılaştırıldığında oldukça düşük saptanmış (76). Çalışmamızda ise bebekliklerinde 1 yılın altında düzenli ve düzensiz D vitamini kullanan diyabetli hastaların oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında birbirine benzerdi ($p>0.05$)(Tablo 5). 1 yılın altında D vitaminini düzenli kullananlar, diyabetli hastaların %44.6'sı iken kontrol grubunun %68.1'i olarak saptandı. D vitaminini düzenli kullanmayanlar ise, diyabetli hastaların %55.4'ünü, kontrol grubunun ise %31,9' unu oluşturmaktaydı.

G.Dahlquist ve arkadaşlarının yaptıkları D vitamini ve diyabet arasındaki ilişkiyi araştıran EURODİAB (Avrupa ve Diyabet) 2.çalışması, 7 Avrupa ülkesinde 820 diyabetli çocuk ve 2335 toplum kökenli kontrolle yapılmış. Bu çalışmada gebelikte ve hayatın ilk yılında D vitamini kullanım durumu değerlendirilmiş. 15 yaşında bebekliklerinde D vitamini kullanan ve kullanmayanlar karşılaştırıldığında, D vitamini alanlarda tip 1 diyabet riskinin 1/3 oranında azalmış olduğu görülmüş. EURODİAB çalışmasında anneleri gebelikte vitamin D destekleri alanların çocuklarında da daha düşük tip 1 diyabet riski olduğunu gösterilmiş (33).

2000 yılında Stene ve arkadaşları tarafından Norveç'te 85 diyabetli ve 1071 kontrol vakada çalışma yapılmış. 15 yaşında değerlendirme yapıldığında, annenin

vitamin D bileşikleri alımı ile diyabet arasında ilişki saptanmamış (6). Daha önceki EURODİAB çalışmasından farklı olarak bebeklikte de D vitamini bileşikleri alımı ile diyabet arasında ilişki saptanmamış (6).

Bizim yaptığımız çalışmada gebeliklerinde vitamin karışımı kullananlar, diyabetli hastaların %51.5'i, kontrol grubunun %37.5'i olup, vitamin kullanmayanlar ise diyabetli hastaların %48.5'i, kontrol grubunun %62.5'i oranındadır (Tablo 6). Böylece bebekliklerinde ve gebeliklerinde D vitamini desteği kullananlarla, kullanmayanlar arasında tip 1 diyabet geliştirme açısından istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Sonuç olarak, gebelikte ve bebeklik döneminde D vitamini kullanımı ile diyabet gelişimi açısından yapılan çalışmalar doğrultusunda bazılarında D vitamininin koruyucu etkileri saptanırken, bazı çalışmalarda hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Aynı şekilde tip 1 diyabet tanısı alan ve diyabetik ketoasidoz tablosuyla başvuran hastalarda D vitamini düzeyleri düşük saptanabilirken, bazılarında normal saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da gebelikte, bebeklikte D vitamini alım durumuyla tip 1 diyabet arasında ilişki saptanmadı ve yeni tanı alan tip 1 diyabetli hastalarda ve asidoz tablosuyla başvuran hastalarda D vitamin değerlerinde düşüklük saptanmadı. Bu nedenle D vitamini ile tip 1 diyabet ilişkisine dair kesin sonuçlar vermek mümkün görünmemektedir. Bu konuyla ilgili ileri araştırmalar gerekmektedir.

F. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Yeni tanı tip 1 diyabetli çocuklarda 25 OHD ortalaması daha düşüktür ve D vitamini eksikliği / yetersizliği sıklığı kontrol grubundan daha yüksektir ($p=0.000$). Bu fark D vitamini düzeyinin diyabetli çocuklarda dört mevsim boyunca, kontrol grubunda ise yaz mevsiminde alınmış olması ile ilişkili saptanmıştır.
- Çalışmamızda D vitamini yetersizlik ve eksiklik oranının (%47.4), kontrol grubuna göre (%13.4) yüksek ancak ülkemizde ve Kocaeli’de daha önce yapılmış olan çalışmalara göre yüksek olmaması, D vitamini eksikliğinin tip 1 diyabet için güçlü bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir.
- Ayrıca kontrol grubuyla aynı mevsimde tanı alan diyabetli hastalarda 25 OHD düzeylerinde fark saptanmaması ($p>0.05$) ve D vitamini eksikliğinin diyabet için ek risk faktörü olmadığını desteklemiştir.
- Çalışmamızda metabolik asidozu olan 48 hasta mevcutken, asidozu olmayan 32 hasta mevcuttu. Hastaların 25 (%31.3)’inde hafif DKA, 10 (%12.5) ’unda orta DKA, 13 (%16.2) ’ünde ağır DKA tablosu mevcuttu.
- Tüm başvuru tablolarında D vitamini ortalamaları birbirine benzer saptandı ($p>0.05$). Bu durum klinik başvuru tablosu ile D vitamini ortalamasının bağımsız olduğunu gösterdi. Böylece asidoz varlığı veya yokluğunun ve asidoz derecesinin D vitamini düzeyleri ile bir ilişkisi olmadığı görüldü.
- Anneleri gebeliklerinde vitamin desteği kullanan ve kullanmayan vakalar arasında tip 1 diyabet gelişimi açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

- Hayatın ilk yılında düzenli ve düzensiz D vitamini kullanan vakaların oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında birbirine benzer bulundu ($p>0.05$)

Tip 1 diyabet kronik bir hastalık olarak, hiperglisemi, hiperkalsiüri, inflamatuvar sitokinler, mikroanjiopatinin de etkileri ile kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir (64). Günümüze dek D vitaminin kemikteki ve kemik dışı etkileri göz önünde bulundurularak D vitamini desteğine yönelik bir çok uzman kuruluş tarafından ayrıntılı raporlar yayınlanmıştır (77-79), ancak son olarak 2011 yılında Tıp Enstitüsü (IOM) tarafından diyetle alınması gereken kalsiyum ve D vitamini miktarları yeniden düzenlenmiştir (80). Buna göre cinsiyet farkı gözetmeksizin ilk bir yılda önerilen D vitamini miktarı 400 IU/gün, 1-71 yaşına kadar 600 IU/gün, 71 yaş ve üzerinde ise 800 IU/gün olarak belirtilmiştir. Sağlıklı normal kişilere önerilen bu miktarlar, diyabet gibi kemik sağlığı üzerine olumsuz etkileri olan bir kronik hastalık varlığında daha da önem kazanmaktadır ve 400-600 IU/gün D vitamini alımını önemli kılmaktadır (80).

G. ÖZET- TÜRKÇE

Amaç: Dünya genelinde tip 1 diyabet insidansının giderek artması ve D vitamininin kemik dışı etkilerinin ortaya konulması sonucunda tip 1 diyabet ile D vitamini eksikliği ilişkisini araştıran bu çalışma yapılmıştır. Bu nedenle yeni tanı alan tip 1 diyabetli hastalardaki D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi, diyabetli ve kontrol grubundaki vakaların hayatlarının ilk yılında ve annelerinin gebelik sürecinde D vitamini kullanım durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yeni tanı alan 80 tip 1 diyabetli hasta ve kronik hastalığı olmayıp başka nedenlerle çocuk polikliniklerine başvuran 30 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Serum 25-OHD, parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) örnekleri her iki grupta da çalışıldı. Diyabetli hastalardan ek olarak kan gazında pH, bikarbonat, serumda glukoz, elektrolitler (sodyum, potasyum), böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, adacık otoantikörleri ve çölyak serolojisi çalışıldı. Vakaların anneleriyle yüz yüze görüşülerek, annelerin gebelik dönemlerinde ve çocuklarının hayatlarının ilk yılında D vitamini kullanım durumları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan tip 1 diyabetli hastalarda 25 OHD ortalaması 24.43 ± 16.25 ng/ml iken, kontrol grubunda 34.55 ± 15.03 ng/ml olarak saptandı ($p=0.000$). Bu farkın, diyabetli vakaların kan örneklerinin dört mevsim boyunca, kontrol grubunun ise yaz mevsiminde alınmış olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Bu nedenle kontrol grubuyla aynı mevsiminde tanı alan tip 1 diyabetli hastalar ve kontrol grubu tekrar karşılaştırıldı ve diyabetli hastalarda D vitamini ortalaması 33.44 ± 17.23 ng/ml iken, kontrol grubunda 34.55 ± 15.03 ng/ml olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hastaların %52.6'sında 25 OHD vitamini düzeyleri normal ve fazlalık (>20 ng/ml), %21.2'sinde yetersizlik (15-20 ng/ml), %26.2'sinde (<15 ng/ml) eksiklik ve şiddetli eksiklik saptandı. Bu durumda hastaların %47.4'ünde D vitamini eksikliği ve yetersizliği saptandı. Bu oran daha önce yapılan çalışmalardaki D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranı ile benzerdi.

Tip 1 diyabetli hastalarda klinik başvuru tablosu ile D vitamini durumu değerlendirildi. Metabolik asidozu olan 48 hastanın D vitamini ortalaması $23.36 \pm$

13.19 ng/ml, asidoz olmayan 32 hastanın D vitamini ortalaması 26.03 ± 20.12 ng/ml olarak saptandı ve aralarında istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Ayrıca asidoz olan grupta 25 (%31.3) hasta hafif DKA ile, 10 (12.5) hasta orta DKA ile ve 13 (16.2) hasta da ağır DKA ile başvurmuştu. Grupların D vitamini ortalamaları birbirine benzerdi ($p>0.05$).

Gebelikte annelerin D vitamini içeren vitamin bileşiklerini kullanımı ve bebeklerin hayatın ilk yılında D vitamini kullanım durumları ile diyabet ilişkisi araştırıldı ve hayatlarının ilk yılında düzenli ve düzensiz olarak D vitamini kullanan diyabetli hastaların oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında birbirine benzerdi. Hastaların %44.6'sı D vitaminini düzenli kullanırken, %55.4'ünün düzensiz kullandığı görüldü ($p>0.05$). Ayrıca diyabetli hastalar arasında gebeliklerinde D vitamini kullanan annelerin oranı %51.5 idi. Bu oran kontrol grubundakiyle benzerdi ($p>0.05$).

Sonuç: Yeni tanı tip 1 diyabetli hastalarda yaptığımız çalışma sonucunda D vitamini durumu ile tip 1 diyabet ve diyabetik ketoasidoz tablosu arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca annelerin gebelik sürecinde ve bebeklerin hayatlarının ilk yılında D vitamini kullanımları ile tip 1 diyabet arasında da ilişki saptanmadı. Ancak bu konularla ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir. Tip 1 diyabetin kronik bir hastalık olması ve kemik metabolizması üzerine olumsuz etkileri nedeniyle tüm hastalara 400-600 IU D vitamini verilmesi önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: D vitamini, Tip 1 diyabet, Diyabetik ketoasidoz

H. ÖZET - İNGİLİZCE

Objectives: This study is conducted in order to examine the correlation between vitamin D deficiency and type 1 diabetes since type 1 diabetes incidence is rising worldwide and recent studies revealed extra osseous effects of vitamin D. Main goal in this study is to detect vitamin D levels in newly diagnosed type 1 diabetes patients and to assess infantile and maternal vitamin D supplementation status in diabetic cases and control group.

Methods: Our study group consisted of 80 newly diagnosed type 1 diabetes patient and control group consisted of 30 patients without any systemic disease who were admitted to pediatric outpatient clinics. Serum 25 OHD, parathormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) samples were obtained from the two groups. Blood pH, bicarbonate, glucose, electrolytes (including sodium, potassium), renal function tests, lipid profile, thyroid function tests, thyroid antibodies, islet autoantibodies and celiac serology also were obtained from the diabetic group. Maternal and infantile vitamin D usage information was gained through personal interview with patient mothers.

Results: Mean 25 OHD level was found 24.43 ± 16.25 ng/ml in the diabetic group while it was 34.55 ± 15.03 ng/ml in the control group ($p= 0.000$). This significance of findings was attributed to sampling time since vitamin D samples of the control group were obtained in summer time whereas the diabetic group samples were obtained through four seasons. Therefore samples of the diabetic patients which were obtained in summer time, were correlated with the control group and no significant difference was found between groups (33.44 ± 17.23 ng/ml in diabetics, 34.55 ± 15.03 ng/ml in controls $p>0.05$). Vitamin D levels were normal and excess (>20 ng/ml) in 52.6%, insufficient (15-20 ng/ml) in 21.2%, deficient and severe deficient (<15 ng/ml) in 26.2% of the patient group. Therefore, vitamin D deficiency/insufficiency was found in 47.4% of the patients which is compatible with literature.

Patient's clinic status at time of referral and vitamin D relationship was assessed in the diabetic group. Mean vitamin D levels were 23.36 ± 13.19 ng/ml in patients

presented with metabolic acidosis and 26.03 ± 20.12 ng/ml in non acidotics. There was no significant difference between groups ($p>0.05$). In the acidotic group 25 (31.3%) patient were presented as mild DKA, 10 (12.5%) as moderate DKA and 13 (16.2%) were presented as severe DKA and mean vitamin D levels showed no statistical significancy between groups ($p>0.05$).

Relationship with diabetes and maternal vitamin D supplementation and patient's vitamin D intake at the first year of life was assesed in our study. The ratio of regular and irregular vitamin D users in the diabetic and the control group was found to be similar. 44.6% of patients have used vitamin D regularly whereas 55.4% were not regular users ($p>0.05$). In addition in the patient group maternal vitamin D supplementation through pregnancy was 51.5%. The ratio was similar to the control group ($p>0.05$).

Conclusion: In our study we couldn't find any significant relationship between vitamin D deficiency/insufficiency and type 1 diabetes/DKA. There was also no trace of correlation between maternal and infantile vitamin D supplementation and diabetes. Nevertheless more detailed studies have to be performed about this subject. Since type 1 diabetes is a chronic disease and has negativ impacts on bone mineral metabolism, all patients were sugessted to take 400-600 IU of vitamin D .

Keywords: Vitamin D, type 1 diabetes, diabetic ketoacidosis

I. KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Wyatt TD. Diabetes Mellitus in Children. In: Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH, Stanton FB, Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition. Saunder Elsevier, USA 2007;chapter 590:2404-2425.
2. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr*. 2003 Dec;78(6):1053-67.
3. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008 Oct;29(6):726-76. Epub 2008 Aug 11
4. Luong K, Nguyen LT, Nguyen DN. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Jul-Aug;21(4):338-46
5. Huynh T, Greer RM, Nyunt O, Bowling F, Cowley D, Leong GM, Cotterill AM, Harris M. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2009 Feb;10(1):38-43. Epub 2008 Aug 27.
6. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia*. 2000 Sep;43(9):1093-8.
7. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatr Rev*. 2008 Nov;29(11):374-84; quiz 385.
8. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 2008 Aug;51(8):1391-8. Epub 2008 Jun 12.
9. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008 Jun;93(6):512-7. Epub 2008 Mar 13.

10. Harrison LC. Risk assessment, prediction and prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2001 Jun;2(2):71-82
11. Knip M, Siljander H. Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmun Rev*. 2008 Jul;7(7):550-7. Epub 2008 Apr 30.
12. Knip M, Akerblom HK. Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107 Suppl 3:S93-100.
13. Harrison LC, Honeyman MC, Morahan G, Wentworth JM, Elkassaby S, Colman PG, Furlanos S. Type 1 diabetes: lessons for other autoimmune diseases? *J Autoimmun*. 2008 Nov;31(3):306-10. Epub 2008 Jun 16.
14. Harris SS. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr*. 2005 Feb;135(2):323-5.
15. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):419-46, table of contents
16. Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity*. 2008 Feb;41(1):11-8.
17. Eizirik DL, Colli ML, Ortis F. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Apr;5(4):219-26.
18. Jun HS, Yoon JW. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003 Jan-Feb;19(1):8-31.
19. Classen JB, Classen DC. Vaccines modulate IDDM. *Diabetologia*. 1996;39:500-2
20. EURODIAB Substudy 2 Study Group. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. *Diabetologia*. 2000 Jan;43(1):47-53.

21. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM, Ward JI, Vadheim CM, Black SB, Shinefield HR, Davis RL, Bohlke K; Vaccine Safety Datalink Team. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2001 Dec;108(6):E112.
22. Malcova H, Sumnik Z, Drevinek P, Venhacova J, Lebl J, Cinek O. Absence of breast-feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence. *Eur J Pediatr*. 2006 Feb;165(2):114-9. Epub 2005 Oct 7.
23. Scott FW. Cow's milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? *Am J Clin Nutr*. 1990;51:489-91.
24. Dahl-Jørgensen K, Joner G, Hnsens KF. Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes care*. 1991;14:1081-3
25. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care*. 1994 Jan;17(1):13-9.
26. Scott FW, Noris JM, Kolb H. Milk and type 1 diabetes : examining the incidence and broadening the focus. *Diabetes care*. 1996;19:379-83
27. Dahquist GG, Blow LG, Persso LA et al. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ*. 1990;300:1302-6
28. Virtanen SM, Jaakkola L, Räsänen L, Ylönen K, Aro A, Lounamaa R, Akerblom HK, Tuomilehto J. Nitrate and nitrite intake and the risk for type 1 diabetes in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med*. 1994 Aug-Sep;11(7):656-62.
29. Kostraba JN, Cay EC, Rwers M et al. Nitrate levels in community drinking wathers and risk of IDDM. *Diabetes care*. 1992;15:1505-8
30. Saka NH. Diabetes mellitus. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S. *Pediatric Endocrinoloji*. 1. Basım. Ankara, 2003; Bölüm 10:415-455

31. Samuelsson U, Johansson C, Ludvigsson J. Breast feeding seems to play a marginal role in the prevention of insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1993;19:203-10
32. Harrison LC, Honeyman MC. Cow's milk and type 1 diabetes: the real debate is about mucosal immune function. *Diabetes.* 1999 Aug;48(8):1501-7.
33. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999 Jan;42(1):51-4.
34. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA; American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006 May;29(5):1150-9.
35. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW, Rosenbloom A, Sperling MA, Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007 Diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes.* 2007;8:28-42
36. Hatun Ş, Bereket A. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2003;46:224-241
37. Özkan B. Rikets. *Güncel Pediatri Dergisi.* 14:34-41
38. Özkan B. D Vitamini'nin İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri. 14. Ulusal Pediatrik Endokrin ve Diyabet Kongresi, 2010, Muğla. Kongre Kitabı, s:86-109
39. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2):398-417.
40. Davies PD, Brown RC, Woodhead JD. Serum concentrations vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax.* 1985;40:187-190

41. Wilkinson RJ, Liewelyn M, Toosi Z, et al. Influence of vitamin D deficient and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis in Gujarati Asians in west London; A case control study. *Lancet*. 2000;365:618-621
42. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):471-8.
43. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and Respiratory Health. *Clinical experimental immunology*. 2009;158:20-25
44. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1080S-6S.
45. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):26-34. Epub 2008 Oct 14.
46. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004 Mar;79(3):362-71.
47. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S.
48. Arnsen Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1137-42. Epub 2007 Jun 8.
49. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases--multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol*. 2005 Nov-Dec;81(6):1267-75.
50. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal health. *Endocrinol Metab. Clin North Am* 2010;39:381-400
51. Mathieu C, Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab*. 2005 Aug;16(6):261-6.

52. Luong K, Nguyen LT, Nguyen DN. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Jul-Aug;21(4):338-46.
53. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrinology*. 2009;35: 11–17.
54. Mohr SB, Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Ricordi C Is there a role of vitamin D deficiency in type 1 diabetes of children? *Am J Prev Med*. 2010 Aug;39(2):189-90.
55. Zella JB, DeLuca HF. Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem*. 2003 Feb 1;88(2):216-22
56. Borkar VV, Devidayal, Verma S, Bhalla AK. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2010 Aug;11(5):345-50.
57. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Flück CE. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly*. 2010 Sep 3;140:w13091. doi: 10.4414/smw.2010.13091.
58. Lee SW, Russell J, Avioli LV. 25-hydroxycholecalciferol to 1,25-dihydroxycholecalciferol: conversion impaired by systemic metabolic acidosis. *Science*. 1977 Mar 11;195(4282):994-6.
59. Reddy GS, Jones G, Kooh SW, Fraser D. Inhibition of 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase by chronic metabolic acidosis. *Am J Physiol*. 1982 Oct;243(4):E265-71.
60. Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, Valente L, Khazrai M, Visalli N; IMDIAB group. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005 Nov;37(11):680-3.

61. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Ekbom-Schnell A, Eriksson JW, Gudbjörnsdóttir S, Nyström L, Ostman J, Sundkvist G. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*. 2006 Dec;49(12):2847-52. Epub 2006 Oct 27.
62. Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Hassan AS, Basha B, Al-Kubaisi A, Abraham A, Mian M, Guiter G, Tewfik I. Impact of lifestyle and dietary habits on hypovitaminosis D in type 1 diabetes mellitus and healthy children from Qatar, a sun-rich country. *Ann Nutr Metab*. 2008;53(3-4):215-22. Epub 2008 Dec 12.
63. Greer RM, Rogers MA, Bowling FG, Buntain HM, Harris M, Leong GM, Cotterill AM. Australian children and adolescents with type 1 diabetes have low vitamin D levels. *Med J Aust*. 2007 Jul 2;187(1):59-60.
64. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2009 Jan;154(1):132-4.
65. Hatun Ş, Çizmecioglu FM, Mutlu Yeşiltepe RG, Özsu E, Mutlu A. Tip 1 diyabetli çocuklarda D vitamini eksikliği: Normal popülasyondan daha sık mı? 14. Ulusal Pediatrik Endokrin ve Diyabet Kongresi, 2010, Muğla. Kongre Kitabı, sözlü bildiri 12, s.127.
66. Bierschenk L, Alexander J, Wasserfall C, Haller M, Schatz D, Atkinson M. Vitamin D levels in subjects with and without type 1 diabetes residing in a solar rich environment. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):1977-9. Epub 2009 Aug 12.
67. Stoffman N, Gordon CM. Vitamin D and adolescents: what do we know? *Curr Opin Pediatr*. 2009 Aug;21(4):465-71.
68. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, Gökalp AS. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr*. 2005 Feb;135(2):218-22.

69. Cizmecioglu FM, Etiler N, Görmüş U, Hamzaoglu O, Hatun S. Hypovitaminosis D in obese and overweight schoolchildren. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008 Dec;1(2):89-96. Epub 2008 Nov 5.
70. Olmez D, Bober E, Buyukgebiz A, Cimrin D. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr*. 2006 Oct;95(10):1266-9.
71. Svensson J, Lyngaae-Jørgensen A, Carstensen B, Simonsen LB, Mortensen HB; Danish Childhood Diabetes Registry. Long-term trends in the incidence of type 1 diabetes in Denmark: the seasonal variation changes over time. *Pediatr Diabetes*. 2009 Jun;10(4):248-54.
72. Kawashima H, Kraut JA, Kurokawa K. Metabolic acidosis suppresses 25-hydroxyvitamin in D3-1alpha-hydroxylase in the rat kidney. Distinct site and mechanism of action. *J Clin Invest*. 1982 Jul;70(1):135-40.
73. Kraut JA, Gordon EM, Ransom JC, Horst R, Slatopolsky E, Coburn JW, Kurokawa K. Effect of chronic metabolic acidosis on vitamin D metabolism in humans. *Kidney Int*. 1983 Nov;24(5):644-8.
74. Grant WB. Hypothesis--ultraviolet-B irradiance and vitamin D reduce the risk of viral infections and thus their sequelae, including autoimmune diseases and some cancers. *Photochem Photobiol*. 2008 Mar-Apr;84(2):356-65. Epub 2008 Jan 7
75. Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatr Diabetes*. 2007 Feb;8(1):11-4.
76. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292):1500-3.
77. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, Shaw N, Schoenau E, van Coeverden SC, Weisman Y, Zadik Z. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res*. 2002; 58(1): 39–51

78. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report.

79. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rickets: Not a disease of the past. *American Family Academy of Family Physican*. 2006;74:619-626.

80. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53-8. Epub 2010 Nov 29.

J. EKLER

EK-1

YENİ TANI TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA VERİ TOPLAMA FORMU

Adı Soyadı:	Cinsiyet:
Doğum Tarihi:	Başvuru / Tanı Tarihi:
Dosya No / End No:	Adres:
Tel:	

1) Annenin eğitimi

- 0-Okur yazar değil 1-okur yazar 2-İlkokul 3-Ortaokul 4-Lise
5-Üniversite

2) Babanın eğitimi

- 0-Okur yazar değil 1-okur yazar 2-İlkokul 3-Ortaokul 4-Lise
5-Üniversite

3) Ailenin gelir düzeyi

- 1- < 500 YTL 2- 500-1000 YTL 3- 1000-2000 YTL 4- >2000 YTL

4) Kızlarda yaşam ve giyim tarzı

- 1- Başı kapalı 2- Başı açık

5) Bebekliğinde D vitamini

- Almamış İlk bir yıl düzensiz almış İlk bir yıl düzenli almış
 1 yıldan fazla almış Hatırlamıyor

6) Annenin gebelikte vitamin desteği alımı

- Evet Hayır Hatırlamıyor

7) Yatış kliniği

- Klasik semptomlar + hiperglisemi + ketonemi
 DKA
a) Hafif (ph: 7.20-7.30)
b) Orta (ph: 7.10-7.20)
c) Ağır (ph:<7.10)

8) Semptomların başlama zamanı.....(gün)

9)Yerleşim yeri

- Köy İlçe Kent merkezi

Boy:	SDS:
Ağırlık:	SDS:
BMI:	Persentil:

Hemogram				
Hb	WBC	ANS	Lenfo	MCV

Kan gazı			
pH	HCO3	PCO2	BE

Biyokimya												
KŞ	keton	BUN	kr	Na	K	Düz.Na	Osm	Ca	P	ALP	25 OHD	PTH

Hormon-Antikor								
TT4	TSH	IgA	Anti TPO	Anti TG	TTG İgA	Anti GAD	AİA	ICA

EK-2

KONTROL GRUBUNDAKİ ÇOCUKLARDA VERİ TOPLAMA FORMU

Adı Soyadı:	Cinsiyet:
Doğum Tarihi:	Başvuru / Tanı Tarihi:
Dosya No:	Adres:
Tel:	

1) Annenin eğitimi

- 0-Okur yazar değil 1-okur yazar 2-İlkokul 3-Ortaokul 4-Lise
5-Üniversite

2) Babanın eğitimi

- 0-Okur yazar değil 1-okur yazar 2-İlkokul 3-Ortaokul 4-Lise
5-Üniversite

3) Ailenin gelir düzeyi

- 1- < 500 YTL 2- 500-1000 YTL 3- 1000-2000 YTL 4- >2000 YTL

4) Kızlarda yaşam ve giyim tarzı

- 1- Başı kapalı 2- Başı açık

5) Bebekliğinde D vitamini

- Almamış İlk bir yıl düzensiz almış İlk bir yıl düzenli almış
 1 yıldan fazla almış Hatırlamıyor

6) Annenin gebelikte vitamin desteği alımı

- Evet Hayır Hatırlamıyor

7)Yerleşim yeri

- Köy İlçe Kent merkezi

Boy:	SDS:
Ağırlık:	SDS:
BMI:	Persentil:

Ca	P	ALP	25 OHD	PTH

EK-3



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

KATILIMCI BİLGİLENDİRME FORMU

1. Çalışmanın adı: Tip 1 diyabet tanısı alan çocuklarda D vitamini durumu ve klinik başvuru özellikleri ile ilişkisi

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Dr. Ajda Mutlu, Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
(0262)3038048, 05056486468

3. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:

- Çocuklarda D vitamini yetersizliği ile Tip 1 diyabet arasında ilişki olup olmadığını araştırmak

4. Neden ben seçildim? Şeker hastası olduğunuz için (diyabetli hasta grubuna yönelik),

kronik hastalığınız olmadığı için, muayene olduğunuz doktor tarafından tahlil istenmesi zaten planlanmış olduğu için (kontrol grubuna yönelik).

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Hayır, isterseniz katılmayabilirsiniz.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak? Muayene sırasında birkaç soru sorulacak ve muayene sonrasına yapılması planlanan tahlillere ek olarak birkaç tahlil daha istenecek.

- 7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?** Yoktur.
- 8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?** Kandaki D vitamini miktarı belirlenecek ve düşük saptanırsa sebepler araştırılacak. Gerekli görülürse tedavi planlanacak.
- 9. Araştırma masrafları:** Hastane tarafından karşılanacak.
- 10. Araştırmada ters giden bir şey olursa?** Ters gitmesi beklenen bir durum yok
- 11. (Tedavi edici araştırmalarda) Alternatif tedavi/tanı yöntemleri nelerdir?**
- 12. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Kimlik bilgileri ve veriler, size özel araştırma formlarımızda, kendi arşivimizde saklı olacak ve çalışma sonunda sizin dosyanıza konulacak.
- 13. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?** Evet, bilgi verilecek
- 14. Araştırma sonuçlarına ne olacak?** Kendi arşivimizde saklı olacak ve çalışma sonunda dosyanıza konulacak.
- 15. Daha ayrıntılı bilgi için: Dr. Ajda Mutlu (05056486468)**
- 16. Teşekkür: İlginiz İçin Teşekkürler**
- 17. İAEK Onayı: 1. Etik Kurul Onayı: 5/17 Tarih: 24.02.09**
KKAEK Onayı: 2. Etik Kurul Onayı: 1/6 Tarih: 21.03.11
- 18. Őikâyet için başvuru adresi verilmelidir;** Etik Kurul Başkanlığı' na Prof. Dr. Nermin Ersoy 'a başvurulabilir (0262 3038121)

EK-4



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

EBEVEYN BİLGİLENDİRME FORMU

Sayın anneler ve babalar, araştırmamızın amacı Tip 1 diyabet tanısı alan çocuklarda D vitamini durumu ve klinik başvuru özellikleri ile ilişkisini değerlendirmektir. Bu araştırma Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD bünyesinde Dr. Ajda Mutlu tarafından yapılmaktadır .

Bilindiği gibi ülkemiz ve bölgemiz D vitamini eksikliği bakımından riskli durumdadır. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin Tip 1 diyabet gelişimine eğilim yarattığı gösterilmiştir. Biz de bu hastalıkla yeni tanışan çocuklarımızda D vitamini durumunu değerlendirmek istedik. D vitamini düzeyi ile hastanın tarafımıza başvuru tablosu arasındaki ilişki durumunu incelemeyi de hedefledik. Araştırmaya katılmama hakkına sahipsiniz ancak kabul ederseniz bu araştırmanın çocuğunuza hiçbir zararı olmayacaktır.

Çocuğunuz tarafımıza başvurduğunda muayene odasında birkaç dakikayı aşmayan sürede D vitamini eksikliğine yönelik olarak birkaç soru yöneltilecek ve şikayetlerine yada hastalığına yönelik tahliller yapılırken, aynı miktar kandan çalışılacak birkaç tahlil daha istenecek. Böylece *çocuğunuzun tekrar canı yanmamış ve daha fazla kan alınmasına gerek olmamış olacak.* Araştırma masrafları hastane tarafından karşılanacak.

Çocuğunuzla ilgili tüm veriler bizdeki araştırma formlarında, kendi arşivimizde saklı olacak ve çalışma sonunda çocuğunuzun dosyasına konulacak. D vitamini

düşük bulunursa sebepler araştırılacak ve gerekli görülürse tedavi edilmesi planlanacak. Araştırma sona erdiğinde size de bilgi verilecek.

Daha ayrıntılı bilgi için Dr. Ajda Mutlu' ya (05056486468), şikayetleriniz için Etik Kurul Başkanlığı'na, Prof. Dr. Nermin Ersoy'a (0262 3038121) başvurabilirsiniz.

İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

EK-5

ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: Tip 1 diyabet tanısı alan çocuklarda D vitamini durumu ve klinik başvuru özellikleri ile ilişkisi

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız....</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih: